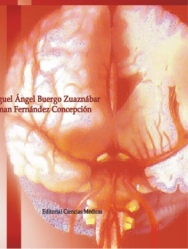


Guías de práctica clínica

Enfermedad cerebrovascular

Miguel Ángel Buergo Zuaznabar
Otman Fernández Concepción

Editorial Ciencias Médicas



Guías de práctica clínica
Enfermedad cerebrovascular



Guías de práctica clínica
Enfermedad cerebrovascular

Dr. Miguel Ángel Buergo Zuaznábar
Dr. Otman Fernández Concepción



La Habana, 2009

Catalogación Editorial Ciencias Médicas

Guías de práctica clínica. Enfermedad cerebrovascular / Miguel ngel Buergo
Zuaznábar, *et al.* La Habana: Editorial Ciencias Médicas, 2009.
[IX], 170 p. : tab. (Guías de práctica clínica)

Bibliografía por capítulos.
Anexos p. 160-170

WL 355

1. Trastornos Cerebrovasculares / prevención y control
 2. Accidente Cerebrovascular / prevención y control
 3. Prevención Primaria
 4. Pautas Prácticas
-

Edición: Lic. Tania Sánchez Ferrán
Diseño: Yisleidy Real Llufrío

© Miguel ngel Buergo Zuaznábar
y Otman Fernández Concepción, 2009
© Sobre la presente edición: Editorial Ciencias Médicas, 2009

ISBN: 978-959-212-393-9

Editorial Ciencias Médicas
Calle 23 No. 117 entre N y O, El Vedado
Ciudad de La Habana, 10 400, Cuba
Correo electrónico: ecimed@infomed.sld.cu
Teléfonos: 832 5338, 838 3375

Autores principales

Dr. Miguel Angel Buergo Zuaznábar. Especialista de II Grado en Medicina Interna y en Neurología. Profesor Auxiliar. Investigador Auxiliar. Departamento de Enfermedad Cerebrovascular. Instituto de Neurología y Neurocirugía

MSc. Otman Fernández Concepción. Especialista de II Grado en Neurología. Profesor Auxiliar. Investigador Auxiliar. Máster en Neurociencias y Biología del Comportamiento. Unidad de Ictus. Instituto de Neurología y Neurocirugía

Autores

Dr.Sc. Jesús Pérez Nellar. Doctor en Ciencias Médicas. Especialista de II Grado en Neurología. Profesor Titular. Unidad de Ictus. Hospital Hermanos Ameijeiras

Dr. Alejandro Pando Cabrera. Especialista de II Grado en Neurología y en Cuidados Intensivos. Profesor Auxiliar. Investigador Auxiliar. Unidad de Ictus. Instituto de Neurología y Neurocirugía

Colaboradores

Dra. Gloria Lara Fernández. Especialista de II Grado en Neurología. Profesora Auxiliar. Investigadora Auxiliar. Máster en Epidemiología Clínica. Servicio de Neurología. Instituto de Neurología y Neurocirugía

Dra. Rosa Lara Rodríguez. Especialista de I Grado en Neurología Hospital "General Calixto García Yñiguez". Máster en Ateroesclerosis

Dr. Adolfo Valhuerdi Cepero. Especialista de I Grado en Medicina Interna Hospital Provincial de Matanzas

DrCM. Rubén Bembibre Taboada. Especialista de I Grado en Medicina Interna. Hospital Provincial de Cienfuegos

Dr. Eduardo Ramírez Pérez. Especialista de I Grado en Neurología Hospital "Julio Díaz"

Dr. Juan Gutiérrez Ronquillo. Especialista de II Grado en Neurología. Hospital Provincial de Santa Clara "Arnaldo Milián Castro"

Dra. Sc. Maricela Cisneros Cué. Especialista de II Grado en Neurología. ISMM "Dr. Luis Díaz Soto"

Dra. Amarilys Barbie Rubiera. Especialista en Medicina General Integral. Diplomada en Terapia Intensiva. Investigadora Agregada

Dra. Aleida Dedeu Martínez. Especialista de I Grado en Geriatria

Lic. Lilian Rosa Viera Valdés. Máster en Ciencias de la Información

Dra. Ana Margarita Toledo Hernández. Instructora. Especialista de II Grado en Medicina General Integral. Máster en Atención Primaria. Investigadora Agregada

Prólogo

Siempre es una grata satisfacción prologar una nueva obra, placer que aumenta, si se percibe que esta va a tener un nivel de utilidad importante para los usuarios e impacto sobre la población a la cual va destinada y, especialmente, si se trata de un colectivo de autores al que se le tiene en gran estima y son garantes de una rigurosidad y celeridad en sus ideas. Muestra de ello es este primer libro, parte del Programa Nacional de Guías de Práctica Clínica y Mejora de la Calidad de la Atención Sanitaria, que coordina la Dirección de Ciencia y Técnica del Ministerio de Salud Pública de Cuba.

El objetivo de esta Guía de Práctica Clínica (GPC) es elaborar las recomendaciones más adecuadas a nuestro contexto sanitario, para la atención a pacientes con enfermedad cerebrovascular. Dichas recomendaciones son aplicables en todos los servicios de salud del territorio nacional, tanto a nivel primario como secundario, en lo que se refiere a las actuaciones diagnósticas, terapéuticas y de rehabilitación; asimismo persiguen dar apoyo al profesional en la toma de decisiones para adecuar el tratamiento al paciente con enfermedad cerebrovascular, así como ofrece las diversas opciones terapéuticas y rehabilitadoras según sean las características individuales del enfermo.

Los principales usuarios de esta GPC son neurólogos, internistas, psicólogos, enfermeros, trabajadores y educadores sociales, así como médicos de familia, enfermeros y otros profesionales de atención primaria.

No cabe duda que la base sobre la que se sustenta la práctica clínica es el juicio clínico, es decir, el conjunto de conocimientos y experiencias adquiridos por cada profesional de la salud a lo largo de su trayectoria y que se expresa en cada una de sus actuaciones y en la toma de decisiones frente a un paciente individual y concreto. Sin embargo, el desarrollo cuantitativo y cualitativo de la investigación científica en el ámbito médico general hacen difícil el mantenerse al día ante la avalancha de infor-

mación científica producida diariamente en el mundo y que se diversifica de manera exponencial.

Las GPC pretenden mejorar la efectividad, la eficiencia y la seguridad de las decisiones clínicas: lo consiguen ayudando a que los profesionales disminuyan la variabilidad no justificada de su práctica y facilitando las mejores decisiones diagnósticas y terapéuticas en condiciones clínicas específicas. Como elemento clave para la estandarización de la atención sanitaria en busca de la mejora continua de la calidad, se identifican las GPC, que son complementarias a otras estrategias de calidad y constituyen una herramienta eficaz en la promoción de una mejor y más eficiente práctica clínica, lo que facilita la toma oportuna de decisiones y la elección con criterios definidos de la mejor intervención.

Por esta razón, resulta necesario facilitar a todos y cada uno de los profesionales asistenciales que atienden a pacientes con enfermedad cerebrovascular una información actualizada y fiable sobre los avances ofrecidos por la investigación y aplicables al campo clínico, formulada en términos de una GPC.

Estamos seguros que este primer número de Guías de Prácticas Clínicas despertará un gran interés entre nuestros lectores, profesionales y educandos. En tal sentido queremos agradecer el esfuerzo realizado por todos los autores al mostrarnos los caminos de sus diferentes disciplinas y explicarnos los avances más importantes y la evidencia disponible para el mejor tratamiento de esta enfermedad que hoy es causa importante de morbilidad y mortalidad en Cuba. Esperamos que su lectura despierte un interés científico renovado, permita una mejor comprensión de las enfermedades cerebrovasculares y que, finalmente, pueda traducirse en conseguir un mayor beneficio clínico para nuestros pacientes. De igual forma, que sirva de referencia a todos los profesionales interesados e implicados en la elaboración de guías de práctica clínica y que les sea de utilidad para su trabajo.

Dra. Niviola Cabrera Cruz
Directora de Ciencia y Técnica
MINSAP

Contenido

Introducción /11

- Enfermedad cerebrovascular como problema de salud /11
- Necesidad de estas guías de práctica clínica /14
- Contenido de estas guías de práctica clínica /16
- Usuarios /18
- Elaboración /19

Capítulo 1. Recomendaciones para la prevención primaria de la enfermedad cerebrovascular /23

- Control de los factores de riesgo /23
- Factores de riesgo bien documentados y modificables /23
- Enfermedad vascular aterosclerótica /23
- Hipertensión arterial /24
- Tabaquismo /26
- Diabetes mellitus /27
- Fibrilación auricular no valvular /28
- Otras enfermedades cardíacas /30
- Dislipidemia /32
- Estenosis carotídea /35
- Sickleimia /38
- Dieta y nutrición /39
- Práctica de ejercicio físico /40
- Abuso de alcohol /41
- Obesidad y distribución de la grasa corporal /42
- Factores de riesgo menos documentados o potencialmente tratables /43
- Hiperhomocisteinemia /44
- Uso de anticonceptivos hormonales /46
- Migraña /46
- Otras intervenciones terapéuticas para la prevención primaria de ictus /47
- Uso de aspirina /47
- Uso de vitamina E y otras vitaminas antioxidantes /48
- Factores de riesgo no modificables /49
- Referencias bibliográficas /50

Capítulo 2. Recomendaciones para la fase aguda del ictus /64

- Recomendaciones sobre atención prehospitalaria /64
- Identificación del ictus y su carácter de urgencia /64
- Manejo prehospitalario y traslado al hospital /66
- Recomendaciones para evaluación y tratamiento en fase aguda del ictus /69
- Evaluación y tratamiento en el departamento de emergencias /69
- Hospitalización /74
- Medidas generales y de soporte vital /77
- Vía aérea, ventilación y suplemento de oxígeno /77
- Temperatura /78
- Manejo de las complicaciones cardíacas /79

Manejo de la tensión arterial en fase aguda /80
Manejo de la glicemia /84
Reposo, monitoreo y movilización /85
Nutrición e hidratación /86
Prevención de las complicaciones médicas /87
Prevención de las complicaciones infecciosas /87
Prevención de trombosis venosa profunda y tromboembolismo pulmonar /88
Prevención y tratamiento de las complicaciones neurológicas /90
Edema cerebral /90
Transformación hemorrágica /93
Crisis epilépticas /94
Tratamientos específicos para ictus isquémico (infarto cerebral) /94
Trombolisis /94
Antitrombóticos /98
Vasodilatadores /99
Agentes neuroprotectores /100
Tratamientos específicos de la hemorragia intracerebral /103
Tratamiento quirúrgico /103
Tratamiento hemostático /104
Recomendaciones para evaluar evolución del paciente y resultado después de la fase aguda /105
Evaluación neurológica /105
Discapacidad /106
Actividades de la vida diaria /106
Calidad de vida /107
Referencias bibliográficas /108

Capítulo 3. Prevención secundaria de la enfermedad cerebrovascular /130

Control de los factores de riesgo /130
Hipertensión arterial /130
Diabetes mellitus /131
Lípidos /132
Consumo de cigarrillos y consumo de alcohol /133
Obesidad, dieta y actividad física /134
Intervenciones terapéuticas para la isquemia cerebral por ateromatosis /135
Tratamiento de la enfermedad carotídea extracraneal /135
Uso de antiplaquetarios /139
Anticoagulantes /143
Intervenciones terapéuticas para la isquemia cerebral por cardioembolismo /144
Fibrilación auricular /144
Otras cardiopatías embolígenas /145
Causas inhabituales de infarto cerebral /146
Diseccción arterial /146
Persistencia del foramen oval /147
Síndrome antifosfolípídico /148
Estados de hipercoagulabilidad /150
Referencias bibliográficas /150

Anexos /161

INTRODUCCIÓN

Enfermedad cerebrovascular como problema de salud

Las enfermedades cerebrovasculares (ECV) son un problema de salud mundial; constituyen la tercera causa de muerte, la primera causa de discapacidad en el adulto y la segunda causa de demencia (1). Según datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS), 15 millones de personas sufren un ictus cada año; entre ellas, 5,5 millones mueren (el 10 % de todas las muertes producidas) y otros 5 millones quedan con alguna discapacidad permanente (2). Por otra parte, se estima que de 38 millones de días perdidos de vida saludable en 1990, esta cifra llegará a 61 millones en el 2020 (3).

Según un cálculo de Hankey y Warlow (4), basado en un meta-análisis de estudios epidemiológicos, en una población de 1 millón de habitantes, ocurrirán 2 400 ictus (1800 incidentes y 600 recurrentes) y 500 ataques transitorios de isquemia. Del total de ictus, 20 % morirá en los siguientes 28 días al debut y 600 tendrá limitación motora al final del primer año.

Las ECV no son solo un problema de salud en los países desarrollados. En los últimos 20 años, estos países han experimentado una caída de un 29 % en la incidencia de todos los tipos de ictus, sobre todo en mujeres, y una reducción de la mortalidad en 25 %, excepto para el ictus hemorrágico (5,6). En cambio, se estima que en los países en vías de desarrollo ha existido una transición rápida entre 1990 y 2020 (7); las enfermedades cardiovasculares producen dos veces más muertes que las producidas por VIH, la malaria y la tuberculosis juntos (8).

Debido al envejecimiento de muchas poblaciones, sobre todo cuando hay rápido crecimiento económico, las proyecciones para el año 2020 sugieren que el ictus se mantendrá como segunda causa de muerte, tanto en países desarrollados como en vías de desarrollo; además, en términos de discapacidad estará entre las primeras cinco causas más importantes de carga por enfermedad.

Las enfermedades cerebrovasculares tienen también un enorme costo, por los recursos necesarios en los sistemas de salud para su atención en fase aguda, y los cuidados a largo plazo de los supervivientes, con sus consecuentes implicaciones sociales.

En Cuba es también la tercera causa de muerte; en el año 2006 se produjeron 8 347 muertes debido a un ictus, para una tasa bruta de 74,0 y una tasa ajustada de 42,2 x 100 000 habitantes (9). Además, es la quinta causa de años de vida saludables perdidos (10).

Aunque el grupo de edad más afectado es el de 65 años y más, las ECV constituyen una causa importante de mortalidad prematura, con 16,1 x 100 000 habitantes en el 2002, la mortalidad extrahospitalaria se mantiene elevada (15,3 x 100 000 habitantes), en tanto la letalidad hospitalaria es alta para este tipo de enfermedades, con 20,5 % en el 2002 (11).

Definiciones necesarias

El concepto de enfermedad cerebrovascular (ECV) se refiere a todo trastorno en el cual un área del encéfalo se afecta de forma transitoria o permanente por una isquemia o hemorragia, estando uno o más vasos sanguíneos cerebrales afectados por un proceso patológico.

Según su naturaleza, la ECV se puede presentar como isquemia o como hemorragia, con una proporción en torno al 80 y 20 %, respectivamente. La isquemia se produce por la disminución del aporte sanguíneo cerebral de forma total (isquemia global) o parcial (isquemia focal). Según la duración del proceso isquémico focal se presentará como ataque transitorio de isquemia (ATI) o como infarto cerebral, en función de que el déficit isquémico provoque o no necrosis hística. La hemorragia es la presencia de sangre, bien en el parénquima (hemorragia intracerebral) o en el interior de los ventrículos cerebrales (hemorragia intraventricular), o en el espacio subaracnoideo (hemorragia subaracnoidea).

La clasificación de las ECV incluye cuatro grandes grupos, con diferentes subgrupos:

1. Enfermedad cerebrovascular asintomática.
2. Enfermedad cerebrovascular focal:
 - a) Ataque transitorio de isquemia (ATI).
 - b) Ictus (accidente cerebrovascular):
 - Infarto cerebral.
 - Hemorragia intracerebral.
 - Hemorragia subaracnoidea.
3. Encefalopatía hipertensiva.
4. Demencia vascular.

Enfermedad cerebrovascular asintomática. Es aquella que todavía no ha dado síntomas cerebrales o retinianos, pero que ha producido algún daño vascular demostrable. El ejemplo típico sería el paciente con estenosis carotídea asintomática. Con la difusión de las técnicas de neuroimagen, es cada vez más frecuente el hallazgo de infartos cerebrales silentes.

Ataque transitorio de isquemia. La definición actual se refiere a "trastornos episódicos y focales de la circulación cerebral o retiniana, de comienzo brusco, que da lugar a trastornos neurológicos subjetivos (síntomas) y objetivos (signos), de breve duración (generalmente unos minutos), con recuperación completa de la función neurológica en el curso de una hora, y sin evidencia de infarto en las pruebas de neuroimagen". La importancia clínica de los ATI radica en que para muchos pacientes es la primera manifestación de ECV; al compararlo con la enfermedad coronaria podemos hacerlo similar a la "angina de pecho", pudiendo considerarse como el "angina" cerebral. Por ello, la identificación, evaluación etiológica y el tratamiento adecuados de estos pacientes puede prevenir la ocurrencia de un ictus; esto es porque el ATI representa alto riesgo para que ocurra después de un infarto cerebral.

Ictus cerebral. El término ictus representa de forma genérica un grupo de trastornos que incluyen el infarto cerebral, la hemorragia intracerebral y la hemorragia subaracnoidea. Ictus es un término latino que, al igual que su correspondiente anglosajón *stroke*, significa "golpe", ambos describen perfectamente el carácter brusco y súbito del proceso. Son sinónimas las denominaciones de accidente cerebrovascular, ataque cerebrovascular, accidente vascular encefálico y apoplejía.

Infarto cerebral. Es el conjunto de manifestaciones clínicas, radiográficas o patológicas que aparecen como consecuencia de la alteración cualitativa o cuantitativa del aporte circulatorio a una determinada región encefálica, que determina déficit neurológico focal, expresión de necrosis hística.

Clasificación del infarto cerebral. De acuerdo con el momento evolutivo en que nos enfrentamos al paciente, el infarto puede clasificarse como:

- IC en evolución: cuando las manifestaciones del paciente están en franca progresión, ya sea por añadirse nuevas manifestaciones o por empeoramiento de las ya existentes.
- IC estabilizado: cuando la progresión del déficit neurológico se ha detenido.

Desde el punto de vista anatomopatológico, podemos encontrar dos tipos de infarto cerebral:

- Infarto cerebral pálido: generado en la zona distal a una oclusión arterial persistente. En las zonas con flujo sanguíneo, como por ejemplo el borde del infarto, se observa presencia leucocitaria. Posteriormente los macrófagos ocupan la zona y los productos necróticos se eliminan durante meses.

- Infarto cerebral hemorrágico: situación similar a la anterior pero que presenta una importante concentración de eritrocitos dentro de la zona infartada. Las placas petequiales predominan en la sustancia gris, dada su mayor vascularización relativa. Frecuentemente está asociado a infartos de mecanismo embólico.

El diagnóstico etiológico o patogénico constituye el punto final del proceso diagnóstico, por definir la conducta a seguir en relación con la prevención secundaria del infarto cerebral. Se coloca entre paréntesis la frecuencia relativa de las diferentes causas según resumen de series conocidas:

1. Infarto por ateromatosis de gran vaso (30 %).
2. Infarto cardioembólico (20 %).
3. Infarto por enfermedad de pequeño vaso (infarto lacunar) (20 %).
4. Infarto de causa inhabitual (5 %).
5. Infarto de causa indeterminada (25 %).

Los criterios para establecer el diagnóstico patogénico se muestran en el anexo 1.

Hemorragia intracerebral (HIC). También llamada intraparenquimatosa, se debe a la ruptura de vasos sanguíneos intracerebrales con extravasación de sangre hacia el parénquima cerebral que forma una masa circular u oval que irrumpe al tejido y crece en volumen, comprimiendo y desplazando el tejido cerebral adyacente. Se utiliza el término de HIC primaria cuando la ruptura de la pared vascular se ha producido como consecuencia de la afectación de esta por procesos degenerativos tales como la arteriosclerosis, la angiopatía amiloide o la hipertensión arterial. Se habla de hemorragia secundaria cuando se debe a la ruptura de vasos sanguíneos congénitamente anormales (malformaciones vasculares), vasos neoformados (hemorragia intratumoral) o vasos alterados por procesos inflamatorios (vasculitis o aneurismas micóticos).

Hemorragia subaracnoidea (HSA). Se produce por la irrupción de sangre en el espacio subaracnoideo, por lo cual se disemina con el líquido cefalorraquídeo. La HSA es el tipo de ictus que más mortalidad produce (alrededor del 25 %) y aunque sus causas son tan variadas como en la HIP, entre el 50 y 70 % de los casos se deben a rotura de aneurismas saculares y entre el 10 y 20 % a malformaciones arteriovenosas (MAV).

Necesidad de estas guías de práctica clínica

Justificación

En relación con la praxis médica, el tratamiento de los pacientes que sufren ictus es muy heterogéneo y tiene grandes deficiencias a lo largo del país. Existe

alta frecuencia de procedimientos en la fase aguda del ictus que hoy se consideran iatrogénicos (administración de soluciones hipotónicas, reducción brusca de la tensión arterial, realización de punción lumbar); también indicación de medicamentos sin eficacia científicamente demostrada y, en cambio, baja frecuencia de acciones terapéuticas recomendadas por su alta eficacia.

En cuanto a los recursos, en tecnología y medicamentos, existen dificultades en el equipamiento necesario para la atención a estos pacientes (tomógrafos, equipos para Doppler, equipos de IRM, angiógrafos), así como en medicamentos de probada eficacia (rtPA para trombolisis, alternativas de antiplaquetarios y estatinas). Además, la infraestructura para la mejor atención al paciente con ictus en fase aguda es escasa, no se cuenta prácticamente con unidades de ictus con los requerimientos necesarios, y el personal que ofrece atención a estos enfermos en su mayoría no está adecuadamente adiestrado.

Otros elementos son la promoción de salud y la prevención primaria, en las cuales son insuficientes los recursos dedicados a los temas relacionados con los factores de riesgo para las enfermedades cardiovasculares (incluido el ictus), así como las campañas de educación en relación con la identificación del ictus y la conducta a seguir por la población y el personal de salud.

Objetivos

1. Contribuir a disminuir la heterogeneidad en el diagnóstico y tratamiento de los pacientes con enfermedad cerebrovascular en el país, al utilizar las mejores evidencias disponibles de la investigación mundial sobre estas enfermedades.
2. Proveer información a los directivos de salud relacionados con la organización de los servicios, el desarrollo de infraestructuras, adiestramiento del personal, y adquisición de tecnologías y medicamentos.

Beneficios esperados

1. Detener la tendencia creciente de la incidencia anual de ictus con la aplicación de medidas de prevención primaria.
2. Contribuir a disminuir la letalidad hospitalaria por ictus y reducir el porcentaje de supervivientes con discapacidades y calidad de vida afectada, al mejorar la calidad de la atención médica a pacientes con ictus agudo.
3. Contribuir a disminuir el número de eventos vasculares dependientes de la recurrencias.
4. Contribuir a disminuir la mortalidad por enfermedades cerebrovasculares, el número de años prematuros perdidos, y el número de años perdidos de vida saludable, similares a los países más desarrollados.

Contenido de estas guías de práctica clínica

Aspectos clínicos abordados

1. Prevención del ictus en pacientes con riesgo.
2. Diagnóstico y tratamiento de pacientes con ictus en su fase aguda.
3. Prevención de la recurrencias del ictus.

Preguntas que encuentran respuesta en esta guía de recomendaciones

Sobre la prevención primaria de las enfermedades cerebrovasculares:

- A partir de qué cifras de tensión arterial debe iniciarse el tratamiento para prevenir el ictus?, qué medicamentos utilizar?
- Qué medidas pueden tomarse para prevenir el ictus en pacientes diabéticos?
- Qué medidas pueden tomarse para prevenir el ictus en pacientes con enfermedad coronaria definida?
- Cuándo utilizar drogas hipolipemiantes para prevenir el ictus?
- Qué costumbres, hábitos y conductas deben evitarse para prevenir el ictus?
- Qué tratamiento utilizar para prevenir el ictus en pacientes con cardiopatías embolígenas de alto riesgo?
- Es conveniente utilizar vitaminas del complejo B y ácido fólico para prevenir el ictus?
- Es conveniente utilizar vitaminas antioxidantes para prevenir el ictus?
- Cómo prevenir la hemorragia cerebral en pacientes que reciban tratamiento trombolítico, anticoagulante o antiplaquetario?
- Qué puede hacerse para evitar el ictus en pacientes con sicklemlia?

Sobre la mejor conducta en la fase aguda del ictus (incluye infarto cerebral y hemorragia intracerebral espontánea):

- Cómo lograr la llegada rápida de los pacientes a los centros de atención?
- Cuáles son las medidas necesarias en la atención prehospitalaria?
- Cuáles son los complementarios necesarios para la evaluación inicial en emergencias?
- Cuándo indicar estudio de neuroimagen de urgencia? y qué estudio de neuroimagen elegir?
- Cuándo se debe administrar oxígeno?
- Cuándo y cómo reducir la tensión arterial en pacientes con ictus en fase aguda?
- Es necesario tratar la hiperglicemia en pacientes con ictus agudo?
- Es de utilidad aplicar medidas antitérmicas en la fase aguda del ictus?

- En qué circunstancias deben utilizarse medidas antiedema cerebral? y cuál es el tratamiento más adecuado?
- Cuándo utilizar medicamentos antiepilépticos o psicotrópicos?
- Cuándo utilizar tratamiento trombolítico? cuál emplear? cómo utilizarlo?
- Cuándo debe utilizarse tratamiento con antitrombóticos? cuál usar? cómo utilizarlo?
- Qué puede hacerse para prevenir las complicaciones durante la hospitalización?
- Cuándo es conveniente realizar tratamiento quirúrgico en pacientes con HIC?
- Cuáles son los mejores instrumentos para el monitoreo en fase aguda y para evaluar el resultado del ictus a corto y largo plazo?

Sobre la prevención secundaria de las enfermedades cerebrovasculares:

- Qué cifras de tensión arterial podemos admitir para evitar la recurrencia de la isquemia cerebral?
- Qué costumbres, hábitos y conductas deben evitarse para prevenir la recurrencia del ictus?
- Cuándo utilizar drogas hipolipemiantes para prevenir la recurrencia de la isquemia cerebral?
- Cuál es el tratamiento más adecuado para prevenir la recurrencia de isquemia cerebral relacionada con enfermedad ateromatosa de gran vaso?
- Cuándo indicar endarterectomía en pacientes que han sufrido una isquemia cerebral?
- Cuándo es conveniente indicar angioplastia carotídea o intracraneal?
- Cuál es el tratamiento más adecuado para prevenir la recurrencia de isquemia cerebral relacionado con enfermedad de pequeño vaso o lacunar?
- Qué tratamiento utilizar para prevenir la recurrencia de infarto cerebral en pacientes con cardiopatías embolígenas de alto riesgo?
- Es conveniente utilizar vitaminas antioxidantes para prevenir un nuevo ictus?
- Es conveniente utilizar vitaminas del complejo B y ácido fólico para prevenir un nuevo ictus?
- Cuál es el tratamiento más adecuado para prevenir la recurrencia de isquemia cerebral relacionado con trombofilias?
- Cuál es el tratamiento más adecuado para prevenir la recurrencia de isquemia cerebral causado por displasia arterial, y por disección arterial?
- Cuál es el tratamiento más adecuado para prevenir la recurrencia de isquemia cerebral relacionado con vasculitis o arteritis cerebral?
- Qué puede hacerse para evitar recurrencia del infarto cerebral en pacientes con sicklemlia?

Población diana de estas recomendaciones

Los pacientes beneficiarios de estas recomendaciones son las personas adultas (mayores de 18 años) que sufren un ictus o con riesgo de desarrollar alguna forma de enfermedad cerebrovascular. Alcanza todo el territorio nacional de Cuba, y puede ser aplicable a los territorios donde los médicos cubanos practican la medicina como cooperantes de la salud.

Usuarios

Opinión de los pacientes

La opinión de los pacientes se tuvo en cuenta mediante las estrategias siguientes:

- Durante el desarrollo de la Escala de calidad de vida para el ictus (ECVI) se realizaron dos grupos focales, en los cuales se recogió información de pacientes que sufrieron un ictus y sus cuidadores sobre las consecuencias; esto incluyó la influencia de los tratamientos y las decisiones médicas. Uno de ellos se realizó en el Instituto de Neurología y Neurocirugía con 10 pacientes y otro en el Hospital de Rehabilitación "Julio Díaz" con 12 pacientes. Estos grupos focales fueron dirigidos por un neurólogo vascular, un psicólogo y una enfermera.
- Durante el desarrollo de la escala, se realizaron 40 entrevistas estructuradas a pacientes supervivientes a un ictus, para recoger información sobre sus consecuencias; en ella se incluyeron también preguntas relacionadas con los tratamientos utilizados y las recomendaciones médicas.
- Se tuvo en cuenta además, la experiencia que han adquirido los elaboradores durante años en la atención médica hospitalizada y ambulatoria a pacientes con ictus, lo cual incluye la interacción con los cuidadores.

Usuarios diana

- Profesionales dedicados a la promoción y prevención de enfermedades: epidemiólogos, promotores de salud y médicos de atención primaria.
- Profesionales dedicados a la atención de pacientes con ictus en la fase aguda: neurólogos, internistas, intensivistas, imagenólogos.
- Profesionales dedicados al seguimiento de pacientes que han sufrido un ictus: neurólogos, internistas, médicos de atención primaria.
- Profesionales que realizan procedimientos terapéuticos en pacientes con enfermedades cerebrovasculares: neurocirujanos, angiólogos, cardiólogos, reumatólogos, imagenólogos, terapistas endovasculares.

Elaboración

Estrategia de búsqueda

Las fuentes consultadas y los términos de búsqueda para localizar artículos a incluir, se describen a continuación:

1. Biblioteca Cochrane de Revisiones sistemáticas. Se buscó dentro del tópico *stroke*, los siguientes subtópicos:
 - a) *Ischaemic/unspecified stroke, transient ischaemic attack* (64).
 - b) *Haemorrhagic stroke* (11).
 - c) *Subarachnoid haemorrhage* (7).
 - d) *Specific stroke mechanisms* (6).
 - e) *Prevention and treatment of complications following stroke* (29).
 - f) *General rehabilitation policies* (4).
 - g) *Organization of stroke services* (6).Entre paréntesis se muestra el número de revisiones incluidas dentro de los subtópicos, los cuales fueron incluidos en las síntesis de la evidencia.
2. Base de datos PubMed. Se utilizaron los términos siguientes del MeSH, combinados mediante la utilización de operadores booleanos.
 - a) *Stroke*.
 - b) *Cerebrovascular disease*.
 - c) *Cerebral hemorrhage*.
 - d) *Subaracnoide hemorrhage*.
 - e) *Stroke prevention*.
 - f) *Acute treatment*.
 - g) *Clinical trial*.
 - h) *Meta-analysis*.
 - i) *Randomized controlled trial*.
 - j) *Review*.
3. Bases de dato de revistas líderes en la publicación de estudios trascendentes sobre enfermedades cerebrovasculares:
 - a) *Stroke*.
 - b) *Neurology*.
 - c) *New England Journal of Medicine*.
 - d) *The Lancet*.
 - e) *Lancet Neurology*.
 - f) *British Medical Journal*.
 - g) *Journal of the American Medical Association (JAMA)*.
4. Base de datos acerca de ensayos clínicos sobre ictus de la Biblioteca de la Universidad de St. Louis, Washington. www.strokecenter.org
5. Guías clínicas de sociedades nacionales e internacionales de prestigio. Se utilizaron las siguientes estrategias:

- a) Medline: practice guidelines [pt] OR guidelines [mh] OR practice guidelines [mh] OR guideline*[ti] OR protocols [mh] OR consensus development conferences [MeSH] OR recommend*[ti]
- b) Sitios web de organismos compiladores (Clearinghouses). Los consultados fueron: Eguidelines: www.eguidelines.co.uk y NGC: www.guidelines.org
- c) Sitios web de organismos elaboradores de GPC. Los consultados fueron:
 - *American College of Physicians*: www.acponline.org
 - *American Heart Association*: www.americanheart.org

Se identificaron y utilizaron las guías clínicas relacionadas con el ictus:

- *Guidelines for the Early Management of Adults With Ischemic Stroke. A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, Clinical Cardiology Council, Cardiovascular Radiology and Intervention Council, and the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease and Quality of Care Outcomes in Research Interdisciplinary Working Groups. Stroke* 2007;38:1655-1711.
- *The European Stroke Initiative Writing Committee and the Writing Committee for the EUSI Executive Committee. Recommendations for the Management of Intracranial Haemorrhage-Part I: Spontaneous Intracerebral Haemorrhage. Cerebrovasc Dis* 2006;22:294-316. <http://dx.doi.org/10.1159/000094831>
- *Guidelines for Prevention of Stroke in Patients With Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack. A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association Council on Stroke Stroke* 2006;37:577-617.
- *Guidelines for the Management of Spontaneous Intracerebral Hemorrhage in Adults. 2007 Update. A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, High Blood Pressure Research Council, and the Quality of Care and Outcomes in Research Interdisciplinary Working Group. Stroke.* 2007;38:2001-2023.
- *National clinical guidelines for stroke. Prepared by the Intercollegiate Stroke Working Party June 2004. Royal College of Physicians*
- Recomendaciones para el tratamiento y prevención del ictus, 2004 M. Alonso de Leciana-Cases, G.E. Pérez-R., E. Díez-Tejedor, en representación de la Sociedad Iberoamericana de Enfermedad Cerebrovascular (SIECV). *Rev Neurol* 2004; 39: 465-86

Criterios utilizados para incluir o excluir las evidencias identificadas

Para seleccionar los artículos a incluir, se utilizaron los criterios siguientes:

- Artículos que contienen evidencia específicamente relacionada con el ictus.

- Artículos que contienen evidencia resultante de meta-análisis, ensayos clínicos aleatorizados, estudios observacionales, o series de casos. Los artículos sobre casos aislados no fueron considerados.

Los criterios utilizados para determinar el nivel de la evidencia y el grado de recomendación fueron los de la *Agency for Healthcare Research and Quality* (AHRQ). (12) En la tabla 1 se describe la definición de los grados de recomendación y en la tabla 2 la clasificación del grado de recomendación de acuerdo con el nivel de evidencia y su clasificación.

Tabla 1. Grados de recomendación

Grado	Definición
A	Existe buena evidencia sobre la base de la investigación para apoyar la recomendación
B	Existe moderada evidencia sobre la base de la investigación para apoyar la recomendación
C	Recomendación en la opinión de expertos o panel de consenso
X	Existe evidencia de riesgo para esta intervención

Tabla 2. Clasificación del grado de recomendación de acuerdo con el nivel de evidencia disponible

Grado de recomendación	Nivel de evidencia	Evidencia derivada de:
A	Ia	Meta-análisis de ensayos clínicos aleatorizados y controlados
	Ib	Al menos un ensayo clínico aleatorizado y controlado, bien diseñado
B	IIa	Al menos un estudio prospectivo controlado sin aleatorizar, bien diseñado
	IIb	Al menos un estudio coasiexperimental, bien diseñado
	III	Estudios descriptivos no experimentales, bien diseñados, como estudios comparativos, de correlación, casos y controles
C	IV	Procede de documentos u opiniones de expertos, su consenso o experiencias clínicas de autoridades de prestigio

CAPÍTULO 1

Recomendaciones para la prevención primaria de la enfermedad cerebrovascular

La prevención primaria de las enfermedades cerebrovasculares (ECV) incluye el conjunto de medidas disponibles para reducir el riesgo de ocurrencia de un primer evento vascular cerebral. De forma general comprende el control de los factores de riesgo para el ictus y el uso de intervenciones terapéuticas específicas.

En función de la fuerza de la evidencia, que sustenta la relación entre determinado factor de riesgo y la ocurrencia del ictus, este puede clasificarse como: factores de riesgo bien documentados y menos documentados.

Además, sobre la base de la existencia o no de medidas para modificar la influencia de un factor en la ocurrencia del ictus, los factores de riesgo se clasifican en: modificables, potencialmente modificables y no modificables.

En esta guía se tratarán y realizarán recomendaciones sobre los factores susceptibles de modificación.

Control de los factores de riesgo

Factores de riesgo bien documentados y modificables

Enfermedad vascular aterosclerótica

Muchos de los factores de riesgo son comunes a todas las enfermedades vasculares. Personas con historia de enfermedad cardiovascular (enfermedad coronaria, insuficiencia cardíaca o enfermedad arterial periférica) tienen un mayor riesgo de un primer ictus, comparado con quienes no tienen estos antecedentes, aun después de ajustar otros factores de riesgo. Para los hombres el riesgo relativo es de 1,73 (IC95 %: 1,68-1,78), y para mujeres el riesgo relativo es de 1,55 (IC95 %: 1,17-2,07) (16). Los tratamientos empleados para el tratamiento de estas entidades (ejemplo, antiplaquetarios) pueden reducir también el riesgo de ictus (13). El impacto en el manejo de los factores de riesgo comunes, aunque será tratado en estas guías en relación con el ictus, debe considerarse en el contexto de la reducción global de las enfermedades vasculares.

Hipertensión arterial

La hipertensión arterial (HTA) en adultos se define cuando la presión arterial sistólica (PAS) es de 140 mmHg o más (se tiene en cuenta la primera aparición de los ruidos), o la presión arterial diastólica (PAD) es de 90 mmHg o más (se tiene en cuenta la desaparición de los ruidos), o ambas cifras inclusive (14). En los niños están definidas, según su edad, otras cifras de presión arterial.

En Cuba existe una prevalencia de hipertensión arterial de 196,2 por 1 000 habitantes (9); se estima que existe un importante subdiagnóstico y que la mayoría de los hipertensos están sin diagnóstico. El estudio Framingham encontró que individuos normotensos con 55 años tienen una probabilidad del 90 % de desarrollar la enfermedad en toda su vida, en tanto, más de 2/3 de las personas por encima de 65 años son hipertensas (15). Debido a ello, el monitoreo de la tensión arterial (TA) se debe hacer de manera más frecuente a partir de estas edades.

La relación entre la tensión arterial y el riesgo cardiovascular es continua, consistente e independiente de otros factores de riesgo (15): a mayor TA mayor riesgo de ictus (16). En general, la terapia antihipertensiva se asocia con una reducción entre 35 y 44 % en la incidencia de ictus: la reducción de la PAS en 5-6 mmHg y la diastólica en 2-3 mmHg lleva a una reducción del riesgo relativo (RR) de ictus en 40 % (17).

El riesgo cardiovascular, incluyendo el ictus, se reduce con diferentes categorías de agentes antihipertensivos: diuréticos tiazídicos, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA), antagonistas del receptor de la angiotensina (ARA), bloqueadores betaadrenérgicos (BBA) y bloqueadores de los canales del calcio (BCC) (17-21). Un meta-análisis de 18 ECA de larga evolución encontró que el tratamiento con betabloqueadores (RR: 0,71; IC95 %: 0,59-0,86) y con diuréticos (RR: 0,49; IC95 %: 0,39-0,62) son efectivos para prevenir ictus en sujetos hipertensos (22). Aunque se han realizado ECAs comparativos entre agentes antihipertensivos, permanece aún por definir qué grupo ofrece especial protección contra el ictus adicionalmente al efecto hipotensor; de manera que el tratamiento debe ser individualizado en función de las características del paciente.

El control de la HTA sistólica (TAS > 160 mmHg y TAD < 90 mmHg) en el anciano es también importante. El estudio *The Hypertension in Europe* (Syst-Eur) aleatorizó 4 695 pacientes con HTA sistólica para tratamiento con calcio-antagonistas y placebo, observándose una reducción de 42 % en el riesgo de sufrir un ictus (23). Por otra parte, el *Systolic Hypertension in the Elderly Program* (SHEP) encontró 36 % de reducción de la incidencia de ictus con diuréticos tiazídicos o con betabloqueadores (24).

El 7mo. reporte del *Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure* (JNC 7) ofrece un siste-

ma, basado en evidencias, para la clasificación y el tratamiento de la hipertensión arterial (tabla 1.1) (14). El manejo de esta enfermedad incluye modificaciones en el estilo de vida, que son aplicables a pacientes de cualquier categoría, y medicamentos, en función de la categoría y las características del paciente. Las modificaciones en el estilo de vida son:

1. Reducción del peso corporal si el individuo tiene sobrepeso o es obeso.
2. Limitación en el consumo de alcohol.
3. Incremento de la actividad física aerobia (30-45 min/día).
4. Reducción del consumo de sodio (menos de 2,34 g/día).
5. Mantener adecuada ingestión de potasio en la dieta (más de 120 mmol/día).
6. Cese del tabaquismo.
7. Dieta DASH (rica en frutas, vegetales y productos lácteos bajos en grasa; y reducir grasas totales y saturadas).

Tabla 1.1. Clasificación y tratamiento de la HTA según recomienda el JNC 7

Clasificación	TAS y TAD (mmHg)	Sin complicaciones	Con complicaciones
Normal	< 120 y < 80	No medicamentos	No medicamentos
Pre-hipertenso	120-139 o 80-90	No medicamentos	Tratamiento complicación
HTA estadio 1	140-159 o 90-99	Mayoría DT. Considerar además: IECA, ARA, BB, ACa, o combinaciones	Tratamiento complicación Otros medicamentos (DT, IECA, ARA, BB, ACa), como sean necesarios
HTA estadio 2	≥ 160 o ≥ 100	Combinación de 2 medicamentos para mayoría. Usualmente DT más: IECA, ARA, BB, ACa	Tratamiento complicación Otros medicamentos (DT, IECA, ARA, BB, ACa), como sean necesarios

Leyenda:

DT: diurético tiazídico.

IECA: inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina.

ARA: antagonista del receptor de la angiotensina.

ACa: antagonista de los canales del calcio.

BB: betabloqueadores.

De acuerdo con los aspectos antes discutidos, se realizan las siguientes recomendaciones:

-
-
- Medir la tensión arterial al menos cada 2 años a los sujetos adultos hasta 55 años; a partir de esta edad debe medirse de forma anual o semestral. (*Evidencia IIa. Estudio prospectivo. Recomendación B*).
 - Indicar tratamiento adecuado a los pacientes diagnosticados como hipertensos para lograr cifras inferiores a 140/90 mmHg. (*Evidencia Ia. Meta-análisis de ECA. Recomendación A*).
 - El tratamiento de la hipertensión arterial requiere modificaciones en el estilo de vida, cambios en la dieta y terapia con medicamentos, de acuerdo con las recomendaciones del JNC 7. (*Evidencia IV. Consenso de expertos, basado en la evidencia. Recomendación C*).
-
-

Tabaquismo

Un meta-análisis de 32 estudios prospectivos ha estimado un riesgo relativo para la ocurrencia de ictus isquémico de 1,9 (IC95 %: 1,7-2,2), y para hemorragia subaracnoidea de 2,9 (IC95 %: 2,5-3,5) (25). Además, se ha estimado que el riesgo para ictus hemorrágico aumenta entre 2 y 4 veces (26, 27).

Algunos estudios sobre fumadores pasivos han demostrado un riesgo doble para la ocurrencia de ictus, lo cual es similar al riesgo de los fumadores activos, de manera que no parece una relación lineal, sino dependiente de umbrales de exposición (28, 29).

Especial importancia tiene la asociación del consumo de cigarrillos con otros factores de riesgo, especialmente el consumo de anticonceptivos hormonales con el que parece tener un efecto sinérgico. Las mujeres que no fuman y consumen anticonceptivos hormonales presentan riesgo relativo de 2,1 (IC95 %: 1,0-4,5) para sufrir un primer ictus isquémico, aquellas que fuman y no utilizan anticonceptivos hormonales presentan riesgo relativo de 1,3 (0,7-2,1); sin embargo, en aquellas que fuman y consumen anticonceptivos hormonales el riesgo se eleva a 7,2 (IC95 %: 3,2-16,1) (30). Para el ictus hemorrágico ocurre algo similar: mujeres no fumadoras que consumen anticonceptivos hormonales tienen riesgo relativo de 1,5 (IC95 %: 1,1-2,1), las que fuman y no consumen anticonceptivos hormonales un riesgo relativo de 1,6 (IC95 %: 1,2-2,0); en tanto aquellas que combinan ambos factores presentan riesgo relativo de 3,7 (IC95 %: 2,4-5,7) (31). Se ha definido que los individuos que dejan de fumar disminuyen el riesgo para un primer ictus en 50 %; al cabo de 5 años el riesgo es similar a los no fumadores (32).

Teniendo en cuenta las evidencias antes comentadas, se recomienda:

-
-
- Incentivar, en toda la población, la no iniciación del hábito de fumar cigarrillos y el cese del consumo de cigarrillos en las personas que fuman. (*Evidencia Ia. Meta-análisis de estudios prospectivos. Recomendación A*).
 - En mujeres que consumen anticonceptivos hormonales se debe ser más estricto en relación con no consumo y el abandono del hábito de fumar cigarrillos. (*Evidencia IIa-Estudios prospectivos. Recomendación B*).
-
-

Diabetes mellitus

La prevalencia estimada de diabetes mellitus en Cuba es de 33,3 por 1 000 habitantes.

Estudios caso-control y prospectivos han confirmado que la diabetes es un factor de riesgo independiente para el ictus isquémico, que aumenta el riesgo relativo de su ocurrencia entre 1,8 y 6 veces (33,34).

Aunque en varios ensayos clínicos, el control de la glicemia ha mostrado que reduce la ocurrencia de complicaciones microvasculares (35-37), la mejora en el control de la glicemia no produjo una reducción significativa en la ocurrencia de ictus en 9 años de seguimiento (38). En cambio, un estudio en el que se evaluó tratamiento convencional contra un tratamiento intensivo sobre la hiperglicemia, la hipertensión, la dislipidemia y la microalbuminuria (con el uso de cambios en el estilo de vida, IECAs, BRA, y/o antiplaquetarios) en pacientes con diabetes mellitus tipo II y microalbuminuria en seguimiento durante 7,8 años, demostró una reducción del riesgo de eventos cardiovasculares, incluyendo el ictus, con un *hazard ratio* (HR) de 0,47 (IC95 %: 0,22-0,74). El número de individuos necesario a tratar para prevenir 11 ictus es de 80 (39).

Un aspecto importante es la asociación de diabetes mellitus con hipertensión arterial. En el estudio *UK Prospective Diabetes Study Group*, el control riguroso de la TA (144/82 mmHg) comparado con un control más liberal (154/87 mmHg) redujo el riesgo relativo de ictus en 44 % (38). El estudio *Heart Outcomes Prevention Evaluation* (HOPE) comparó la adición de IECA al régimen de tratamiento en pacientes con alto riesgo vascular. El subgrupo de 3 577 diabéticos mostró una reducción en 25 % de la ocurrencia de la variable combinada: IMA, ictus y muerte cardiovascular, y del 33 % para el ictus de forma individual.

En relación con otras medidas preventivas, el *Collaborative Atorvastatin Diabetes Study* (CARDS) reporta que el tratamiento con estatinas que reduce en 48 % el riesgo de ictus entre diabéticos tipo II, con al menos un factor de riesgo adicional (retinopatía, microalbuminuria, tabaquismo, e hipertensión arterial) y una LDL-colesterol por encima de 4,14 mg/dL, pero sin historia de enfermedad cardiovascular (40).

El *Heart Protection Study* (HPS), al comparar simvastatina contra placebo demostró un efecto beneficioso de las estatinas en pacientes diabéticos. Este estudio incluyó 5 963 diabéticos mayores de 40 años con colesterol total mayor que 3,5 mmol/L. El uso de simvastatina se asoció con 28 % de reducción del riesgo de ictus isquémico, y 22 % de reducción del riesgo total de cualquier evento vascular, donde se incluyó: evento coronario, ictus y revascularización. Estos resultados fueron independientes de los niveles de LDL-C basal, de la presencia de enfermedad vascular previa, del tiempo de duración de la diabetes, o de un adecuado control de la glicemia (41).

Teniendo en cuenta las evidencias antes comentadas, se recomienda:

- Procurar un control estricto de la TA en diabéticos, para lograr cifras por debajo de 130/80 mmHg. (*Evidencia Ib- Varios ECAs. Recomendación A*).
- Indicar tratamiento con estatinas a adultos diabéticos con un factor de riesgo adicional (retinopatía, microalbuminuria, tabaquismo e hipertensión arterial) o una LDL-colesterol por encima de 4,14 mmol/L). (*Evidencia Ib- Varios ECAs. Recomendación A*).
- Procurar un control adecuado de la glicemia en pacientes diabéticos, para prevenir la ocurrencia de lesiones microvasculares. (*Evidencia IIa. Estudios prospectivos. Recomendación B*).

Fibrilación auricular no valvular

La fibrilación atrial aislada se asocia con un incremento entre 3 y 4 veces en el riesgo de sufrir un ictus, aun después de ajustar otros factores de riesgo (42): aquellos sujetos con fibrilación atrial sin isquemia cerebral previa (ATI o infarto cerebral), entre 2 y 4 % por año tienen un ictus isquémico (43, 44).

Un meta-análisis realizado por Hart *et al.* (45) encontró resultados calcados a su actualización de 2007, sumando otros 13 ECA (46). Este último revisó 29 ECAs que incluyeron 28 044 pacientes. Entre estos, 6 ECAs (2 900 participantes) compararon tratamiento anticoagulante con warfarina contra placebo, y se obtuvo que el tratamiento redujo el riesgo relativo de ictus en 64 % (IC95 %: 49 %-74 %). Otros 8 ECA (4 876 participantes) compararon tratamiento antiplaquetario con aspirina contra placebo; la reducción del riesgo relativo fue de 22 % (IC95 %: 6 %-35 %) con el uso de aspirina. Finalmente, 12 ECA (12 963 participantes) compararon anticoagulación contra antiplaquetarios; el tratamiento con warfarina redujo el riesgo relativo de sufrir un ictus isquémico en 39 % (IC95 %: 22-52 %). Es destacable que para el análisis general, el riesgo de hemorragias importantes se incrementó en menos de 0,3 % por año.

Otro meta-análisis publicado en 2004, que incluyó estudios comparativos entre anticoagulantes y aspirina en pacientes con fibrilación atrial aislada, encontró resultados similares a los comentados: la anticoagulación reduce el riesgo de ictus en 45 % comparado con aspirina (44).

El estudio *Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged* (BAFTA) comparó warfarina contra aspirina en pacientes con fibrilación atrial mayores de 75 años; se encontró que la warfarina es superior (HR: 0,48; IC95 %: 0,28-0,80), cada 50 pacientes tratados por año con warfarina en lugar de aspirina se previene un evento isquémico cerebral primario. Este beneficio se produce sin un incremento importante de sangramiento intracraneal (HR: 0,87; IC95 %: 0,43-1,73) o sangramiento mayor de cualquier localización (HR: 0,96; IC95 %: 0,53-1,75) (47).

Para ayudar a decidir el tratamiento individualizado en función del riesgo, se desarrolló y validó un esquema para la estratificación del riesgo, llamado CHADS2; este se refiere al acrónimo en inglés de: insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión, edad mayor de 75 años, diabetes mellitus, e ictus/ATI previo. Estos componentes son predictores independientes de riesgo para el ictus según largos estudios prospectivos y ECAs. Cada uno de los componentes agrega un punto, a excepción del ictus/ATI previo que agrega 2 puntos (tabla 1.2).

Tabla 1.2. Esquema para la estratificación CHADS2 del riesgo

Puntuación CHADS2	Nivel de riesgo	Tasa de ictus por año (%)	Recomendación terapéutica
0	Bajo	1	Aspirina (75-325)
1	Bajo-moderado	1	Aspirina (75-325) o warfarina (INR 2-3)
2	Moderado	2,5	Warfarina (INR 2-3)
3	Alto	5	Warfarina (INR 2-3)
> 4	Muy alto	> 7	Warfarina (INR 2-3)

El esquema CHADS2 es útil para la prevención primaria; sin embargo, el riesgo de sufrir un ictus es de 10,8 por cada 100 pacientes por año en individuos con isquemia cerebral previa (48). En el estudio *Stroke Prevention in Atrial Fibrillation* (SPAF), los pacientes con fibrilación atrial con ictus o ATI previo, sin otros factores de riesgo, tienen una tasa anual de ictus de 5,9 % (49). Por ello, se considera como alto riesgo y deben recibir anticoagulación, excepto si existe contraindicación para ello.

Diversos estudios han demostrado que el tratamiento anticoagulante debe tener seguimiento para mantener INR entre 2 y 3, aunque algunos expertos recomiendan INR entre 1,6 y 2,5 para la prevención primaria de mayores de 75 años (50, 51).

A partir de datos de las fases III y V del estudio *Stroke Prevention Using an Oral Thrombin Inhibitor in Atrial Fibrillation* (SPORTIF) se analizó la relación entre el control de la anticoagulación mediante INR y las tasas de ocurrencia de muerte, hemorragia, IMA, ictus o embolismo sistémico (52). Los pacientes fueron seguidos durante una media de 16,6 meses y fueron divididos en tres grupos, de acuerdo con el control obtenido según criterio de INR entre 2 y 3. EL grupo de control pobre presentó las tasa más altas de mortalidad al año (4,20 %) y sangramiento mayor (3,85 %) comparado con el grupo de control moderado (1,84 y 1,96 %, respectivamente) y el grupo de buen control (1,69 y 1,58 %, respectivamente). Además, comparado con el grupo de buen control, el de pobre control tuvo las peores tasa de IMA (1,38 vs. 0,62 %) y de ictus (2,10 vs. 0,62 %).

Un aspecto importante en los pacientes anticoagulados es el control de la hipertensión arterial, ya que la complicación más importante asociada con este tratamiento es la hemorragia intracraneal, y esta es altamente sensible al control de la TA (53).

Teniendo en cuentas los aspectos antes discutidos, se recomienda:

-
-
- Indicar tratamiento anticoagulante a pacientes con fibrilación auricular aislada y al menos uno de los siguientes factores: insuficiencia cardiaca congestiva, hipertensión, edad mayor de 75 años, diabetes mellitus. (*Evidencia Ia-Meta-análisis de ECAs. Recomendación A*).
 - Indicar aspirina a pacientes con fibrilación auricular aislada sin otros factores de riesgo o cuando, a pesar de la indicación anterior, existe contraindicación para el uso de anticoagulantes. (*Evidencia Ia- Meta-análisis de ECAs. Recomendación A*).
 - Los pacientes con fibrilación auricular bajo tratamiento anticoagulante, deben ser monitoreados de forma estricta para mantener INR entre 2 y 3. (*Evidencia IIa- Estudios prospectivos bien diseñados. Recomendación B*).
 - Los pacientes con fibrilación auricular bajo tratamiento anticoagulante, deben llevar un control estricto de la tensión arterial para mantener cifras inferiores a 140/90 mmHg. (*Evidencia IIa-Estudios prospectivos bien diseñados. Recomendación B*).
-
-

Otras enfermedades cardiacas

Las miocardiopatías pueden ser de causa isquémica, relacionadas con enfermedad coronaria, o no isquémica, debido a enfermedades genéticas o defectos adquiridos de la estructura del miocardio o del metabolismo. Varios estudios han encontrado que la incidencia de ictus es inversamente proporcional a la fracción de eyección (54, 55). En el estudio *Survival and Ventricular Enlargement* (SAVE), los pacientes con fracción de eyección entre 29 y 35 % (media de 32 %) tuvieron una tasa de ictus de 0,8 % por año; para pacientes con fracción de eyección menor o igual a 28 % la tasa fue de 1,7 % por año. Se observó un incremento del 18 % del riesgo de ictus por cada 5 % de disminución de la fracción de eyección (54, 55); en este estudio 80 % eran hombres. Un análisis prospectivo son datos del ensayo *Studies of Left Ventricular Dysfunction* (SOLVD) (56) que excluyó pacientes con fibrilación atrial, encontró un incremento del 58 % en el riesgo de eventos tromboembólicos por cada 10 % de disminución de la fracción de eyección entre mujeres.

El *Warfarin and Antiplatelet Therapy in Chronic Heart Failure Trial* (WATCH), fue un estudio diseñado para evaluar la eficacia de terapias antitrombóticas entre pacientes con fallo cardiaco y ritmo sinusal con fracción de eyección menor que 35 %. Se comparó warfarina vs. antiplaquetario (aspirina o clopidogrel), pero fue terminado tempranamente por dificultades para

reclutar pacientes (57). Dos estudios en pacientes con IMA, que incluyeron 4 618 pacientes, encontraron que la warfarina (INR entre 2,8 y 4,8) reduce el riesgo de ictus comparado con placebo en 55 % (58) y 40 % (59), respectivamente. En el SAVE, tanto warfarina como aspirina (separadamente) se asociaron con una disminución del riesgo de ictus comparado con ninguna terapia antitrombótica (55). La warfarina parece tener similar eficacia tanto en pacientes con miocardiopatía no isquémica como isquémica (60). La aspirina también reduce la tasa de ictus en cerca del 20 % (61).

Entre 30 y 65 % de los pacientes con enfermedad valvular reumática mitral con antecedente de evento embólico, tienen recurrencias (62,63), de ellos, entre 60 y 65 % se desarrolla durante el primer año, sobre todo en los primeros 6 meses. La valvuloplastia mitral no elimina el riesgo de tromboembolismo (64, 65); por ello, el tratamiento exitoso no excluye la necesidad de mantener anticoagulación. Aunque no se ha evaluado mediante ensayos clínicos aleatorizados, varios estudios observacionales han mostrado que la anticoagulación mantenida reduce el riesgo de embolismos sistémicos en estos pacientes (66-69). En pacientes con estenosis mitral con trombo auricular, identificado mediante ecocardiografía transesofágica, la anticoagulación a largo plazo ha llevado a la desaparición del trombo (70).

El prolapso de la válvula mitral, la más común de las formas de enfermedad valvular en el adulto, es por lo general inocua; sin embargo, ocasionalmente puede hacerse sintomática y producir complicaciones (71). Se han reportado fenómenos tromboembólicos en pacientes sin otra fuente identificable (72-76). No se han desarrollado ensayos clínicos aleatorizados para evaluar la eficacia de terapias antitrombóticas específicas en pacientes con ictus o ATI. Debido a la falta de evidencia y la poca probabilidad de embolizar, se recomienda el uso de antiplaquetarios.

Los pacientes con prótesis valvulares tienen un alto riesgo de embolizar al cerebro. Dos ECAs mostraron que el tratamiento concomitante de warfarina y dipiridamol reducen la incidencia de embolismo sistémico (77, 78), también la combinación de aspirina (3 g/día) y dipiridamol (450 mg/día) (79). Un estudio aleatorizado sobre 148 pacientes, que comparó tratamiento con aspirina (1 g/día) más warfarina contra warfarina sola, mostró una reducción significativa en el grupo que sumaba aspirina (80); otro estudio demostró que la adición de 100 mg de aspirina al tratamiento con warfarina (INR: 3-4,5) mejoró la eficacia comparado con warfarina sola (81). Esta combinación con bajas dosis de aspirina y alta intensidad de anticoagulación se asoció con una reducción de muerte por cualquier causa, mortalidad cardiovascular e ictus a expensas de un incremento de hemorragias menores; esto último no fue estadísticamente significativo (81). Las guías de la Academia Americana de Cardiología recomiendan una anticoagulación con INR entre 2,5 y 3,5 para pacientes con prótesis mecánica, en tanto INR entre 2 y 3 para prótesis biológicas (82).

En pacientes con IMA no complicado la frecuencia de ictus o embolismos sistémico es baja; pero es de 12 % en pacientes con IMA complicado con trombo en el ventrículo izquierdo. Esta tasa es aún más alta en pacientes con IMA de cara anterior y puede llegar a 20 % en aquellos con grandes infartos anteroapicales (83). La incidencia de embolismo es mayor durante el periodo activo de formación del trombo, entre el primer y el tercer mes; no obstante, el riesgo permanece elevado aún después de la fase aguda en pacientes con disfunción miocárdica persistente, insuficiencia cardíaca congestiva, o fibrilación auricular. Entre los pacientes que han sido diagnosticados con un trombo en el ventrículo izquierdo, más de un tercio tenían aún el trombo al cabo de 1 año, y un cuarto de estos lo tienen a los 2 años; aunque estos se asocian relativamente poco con eventos isquémicos tardíos. La Academia Americana del Corazón recomienda el tratamiento concurrente de anticoagulación más aspirina en pacientes con IMA y elevación del segmento ST (84).

De acuerdo con las evidencias presentadas anteriormente, se recomienda:

- Indicar tratamiento anticoagulante a pacientes con miocardiopatía que presenten una fracción de eyección por debajo del 30 %, y tratamiento antiplaquetario en caso que la fracción de eyección sea superior a esta cifra. (*Evidencia IIa. Estudios prospectivos. Recomendación B*).
- Indicar tratamiento anticoagulante (INR entre 2 y 3) a pacientes con enfermedad valvular asociada con fibrilación auricular paroxística o persistente. (*Evidencia IIa. Estudio prospectivo. Recomendación B*).
- Indicar tratamiento antiplaquetario a pacientes con prolapso de la válvula mitral. (*Evidencia III. Estudios descriptivos. Recomendación B*).
- Indicar tratamiento anticoagulante (INR entre 2,5 y 3,5) asociado con aspirina (125 mg diarios) a pacientes con prótesis valvulares mecánicas, con o sin fibrilación auricular. (*Evidencia IIa. Estudio prospectivo. Recomendación B*).
- Indicar tratamiento anticoagulante (INR entre 2 y 3) a pacientes con prótesis valvulares biológicas, con o sin fibrilación auricular. (*Evidencia IIa. Estudio prospectivo. Recomendación B*).
- Indicar tratamiento con warfarina (INR entre 2 y 3) más aspirina (125 mg/día) al menos por 3 meses, en pacientes con infarto agudo del miocardio en el que se ha identificado trombo mural mediante ecocardiografía. (*Evidencia III. Estudios descriptivos. Recomendación B*).

Dislipidemia

Aunque un grupo de estudios epidemiológicos no encontraron asociación consistente entre los niveles altos de colesterol y la ocurrencia de ictus, la inclusión no diferenciada de ictus isquémico y hemorrágico se identificó como un sesgo que impedía obtener conclusiones válidas (85-86).

Tres estudios prospectivos realizados en hombres mostraron un incremento en las tasas de ictus isquémico a mayores niveles de colesterol total, particularmente con niveles por encima de 6,2-6,9 mmol/L (87-89). El *Asia Pacific Cohort Studies Collaboration*, que incluyó 352 033 individuos, encontró un incremento en 25 % en la tasa de ocurrencia de ictus isquémico por cada 1 mmol/L de incremento del colesterol total (90). El *Eurostroke Project* (22 183 sujetos, 34 % mujeres) encontró solamente una tendencia hacia el incremento del riesgo de 6 % de casos por cada 1 mmol/L de incremento en las cifras de colesterol total (91). El *US Women's Pooling Project*, que incluyó 24 343 mujeres en riesgo, encontró 25 % de incremento en el riesgo de ictus isquémico fatal por cada 1 mmol/L de colesterol total en mujeres entre 30 y 45 años de edad (92).

En relación con las fracciones del colesterol, la *High Density Lipoprotein Cholesterol* (HDL-C) ha sido evaluada de forma aislada o en el contexto de estudios más generales. El *Copenhagen City Heart Study*, que incluyó ambos sexos, encontró 47 % de reducción en el riesgo de ictus cada 1 mmol/L de incremento en la HDL-C (93). En tres estudios prospectivos poblacionales, los hombres tuvieron un incremento significativo en las tasa de ictus isquémico con bajos niveles de HDL-C, sobre todo por debajo de 0,78-0,91 mmol/L (89, 94, 95).

El *Northern Manhattan Stroke Study* (NOMASS) fue un estudio caso-control que evaluó la asociación entre HDL-C y el ictus isquémico en una población con edad mayor o igual a 65 años con diversidad étnica y racial (96). Niveles de HDL-C al menos de 0,91 mmol/L mostraron un efecto protector (OR: 0,53; IC95 %: 0,39-0,72) y este efecto fue dosis dependiente, más significativo en sujetos de 75 años y más, y más potente para el subgrupo de enfermedad aterotrombótica (OR: 0,20; IC95 %: 0,08-0,50). Este efecto protector se observó en todos los grupos etnoraciales (hispanos, negros y blancos).

Un estudio prospectivo que utilizó la cohorte de 27 937 mujeres con edad mayor o igual a 45 años, participantes en el *Women's Health Study* (WHS), evaluó la asociación entre los niveles de colesterol total y sus subtipos, sobre la ocurrencia de ictus isquémico, después de un seguimiento de 11 años. Las mediciones de lípidos plasmáticos fueron categorizadas en quintiles. Al comparar los quintiles inferior y superior, la hazard ratio (HR) para ictus isquémico fue de 2,27 (IC95 %: 1,40-3,60) para colesterol total, de 1,74 (IC95 %: 1,14-2,66) para LDL-C, de 0,78 (IC95 %: 0,59-1,17) para HDL-C, de 1,65 (IC95 %: 1,06-2,58) para el índice colesterol total/HDL-C y de 2,45 (IC95 %: 1,54-3,91) para el colesterol no HDL. Se concluyó que el colesterol total, la LDL-C, el colesterol no HDL y el índice colesterol total/HDL se asoció fuertemente con la ocurrencia de ictus isquémico en las mujeres, en cambio no fue así con la HDL-C (97).

El aumento de los triglicéridos es uno de los componentes del síndrome metabólico. Se ha reportado una tendencia hacia mayores niveles en pacientes que desarrollaron subsecuentemente un ictus isquémico (98, 99). En un estudio sobre 11 117 sujetos con enfermedad coronaria, la ocurrencia de un evento isquémico cerebral se asoció de forma significativa con niveles altos de triglicéridos y niveles bajos de HDL-C (100).

Los inhibidores de la 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) reductasa (estatinas) han sido ampliamente evaluadas en ECAs para prevención de enfermedad coronaria; en estos estudios, la ocurrencia de ictus o la progresión del grosor del complejo íntima-media carotídeo se evaluó como variable secundaria.

Con estos datos se han realizado varios meta-análisis, el último de ellos fue publicado en 2004 e incluyó 27 ECAs con más de 90 000 participantes. Se analizó separadamente el efecto de las estatinas sobre la incidencia de ictus y sobre la progresión del grosor del complejo íntima-media en la carótida, de acuerdo con la reducción de la LDL-C. Se obtuvo una reducción del riesgo relativo de ictus en 21 % (OR: 0,79; IC95 %: 0,73-0,85), sin heterogeneidad entre los ECAs, y sin incremento en el riesgo de ictus hemorrágico (OR: 0,90; IC95 %: 0,65-1,22). El tamaño del efecto se asoció con la reducción de la LDL-C; cada 10 % en la reducción de los niveles de LDL-C se estima una reducción del riesgo para el ictus en 15,6 % y de la progresión del complejo íntima-media de 0,73 % por año (101).

En la prevención primaria del ictus, junto al cambio de estilo de vida, se recomienda el tratamiento con estatinas en aquellos pacientes en riesgo, sobre la base de las recomendaciones del NCEPATP III (*National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III*) (102) y su posterior modificación (103), que tiene en cuenta los factores de riesgo vascular (tabaquismo, hipertensión, HDL-C < 1 mmol/L, historia familiar de cardiopatía isquémica prematura y edad (varones \geq 45 años y mujeres \geq 55 años), junto a los niveles de LDL-C de cada persona. Estas recomendaciones se basan en la estratificación del riesgo cardiovascular que presenta un individuo (tabla 1.3). En general, se deberían usar en pacientes con cardiopatía isquémica, diabéticos o hipertensos de alto riesgo, incluso con niveles normales de LDL-C.

Teniendo en cuenta las evidencias antes presentadas, se recomienda:

- Indicar tratamiento con estatinas a pacientes con cardiopatía isquémica, diabéticos o hipertensos de alto riesgo, incluso con niveles normales de LDL colesterol (*Nivel de evidencia I. Meta-análisis de ECA. Recomendación A*).
- Indicar tratamiento con estatinas, para disminuir los niveles de lípidos, a pacientes en riesgo clasificados con base en las recomendaciones del NCEPATP III (*Nivel de evidencia IV. Consenso de expertos. Recomendación C*).

- Indicar para todos los individuos en riesgo, independientemente de los niveles de colesterol y LDL-C, cambios en el estilo de vida que incluya: dieta, disminución del peso corporal y actividad física (*Nivel de evidencia IV. Consenso de expertos. Recomendación C*).

Tabla 1.3. Indicaciones de estatinas en la prevención primaria del ictus, según los valores de LDL-C. Panel ATP-III modificado

Categoría de riesgo	Nivel de inicio (mmol/L)	Objetivo terapéutico
Alto (riesgo coronario > 20 % a los 10 años) Cardiopatía isquémica, enfermedad arterial periférica, estenosis carotídea sintomática o > 50 %, aneurisma de aorta abdominal, diabetes mellitus o múltiples factores de riesgo	LDL \geq 2,6 Opcional LDL < 2,6	LDL < 3,4 Opcional LDL: 2,6-3,4
Moderadamente alto (riesgo coronario de 10-20 % a los 10 años) Dos o más factores de riesgo	LDL \geq 3,4 Opcional LDL: 2,6-3,4	LDL < 4,14
Moderado (riesgo coronario de 10-20 % a los 10 años) Dos o más factores de riesgo	LDL \geq 4,14	LDL < 4,14
Bajo (riesgo coronario bajo) Uno o ningún factor de riesgo	LDL \geq 4,92 Opcional LDL: 4,14-4,92	LDL < 4,92

Estenosis carotídea

La ateromatosis de la arteria carótida extracraneal es una causa frecuente de infarto cerebral. En 7-9 % de los hombres y 5-7 % de las mujeres mayores de 65 años puede observarse una estenosis carotídea asintomática entre 75-99 % de la luz del vaso (104, 105). Si se observa su historia natural, el riesgo anual de ictus es de 1-3,4 % para personas con estenosis asintomática entre 50-99 % (106-111). Un estudio prospectivo que evaluó las tasas de ictus ipsilateral encontró 9,3 % a los 10 años y 16,6 % a los 15 años (112). De acuerdo con datos retrospectivos del *North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial* (NASCET), el riesgo anual de ictus fue de 3,2 % para pacientes con estenosis entre 60-99 %; el riesgo promedio se incrementó de 3,0 % para estenosis entre 60-74 % a 3,7 % para estenosis entre 75-94 %, y disminuyó a 2,9 %

para estenosis entre 95-99 % y de 1,9 % para la oclusión completa (113, 114). Además, la estenosis carotídea asintomática es un importante indicador de isquemia coronaria concomitante (108, 109, 111, 112).

Se han realizado tres grandes ECAs diseñados para evaluar el beneficio de endarterectomía carotídea en pacientes con estenosis arterial asintomática, los cuales fueron incluidos en la última revisión sobre el tema de la colaboración Cochrane. Entre los tres estudios se reclutaron 52 23 sujetos con estenosis mayor que el 60 % (113). El riesgo neto de ictus y muerte relacionada con los procedimientos perioperatorios fue de 2,9 %. Para la variable primaria de evaluación (muerte o ictus perioperatorio más ictus de cualquier tipo) los pacientes sometidos a endarterectomía carotídea tuvieron mejores resultados que los que recibieron solamente el tratamiento médico (riesgo relativo: 0,69; IC95 %: 0,57-0,83). Para la variable integrada por complicaciones perioperatorias más ictus ipsilateral, también existió beneficio para la cirugía (riesgo relativo: 0,71; IC95 %: 0,55-0,90). Si bien la endarterectomía carotídea reduce el riesgo en 30 % durante 3 años, la reducción del riesgo absoluto es pequeña (aproximadamente 1 % por año).

El *Medical Research Council Asymptomatic Surgery Trial* (ACST) comparó endarterectomía carotídea realizada de forma inmediata (primeras 2 semanas) contra endarterectomía carotídea diferida (después de 2 semanas) (114). Se incluyeron 3 120 pacientes asintomáticos con una reducción del diámetro de la luz mayor que 60 %, según mediciones realizadas por ultrasonido. El riesgo de morbilidad y mortalidad perioperatoria fue de 3,1 %; el riesgo total de complicación perioperatoria más ictus fue de 11,8 % para la endarterectomía carotídea tardía y de 6,4 % para la inmediata, de manera que el riesgo se reduce de 2,4 % por año a 1,3 % por año (deben intervenir 18 personas para prevenir un evento vascular en 5 años). Estos datos son consistentes con un mayor beneficio con endarterectomía carotídea realizada de forma inmediata o temprana (115).

Con datos del ACAS y el ACST se observó que el beneficio es mayor en hombres (OR: 0,49; IC95 %: 0,36-0,60) que en mujeres (OR: 0,96; IC95 %: 0,63-1,45), en estas últimas no existe significación estadística, por ello el beneficio es incierto.

La angioplastia carotídea con colocación de *stent* (ACCS) se ha propuesto como una alternativa a la endarterectomía carotídea; sin embargo, su utilidad ha sido controversial. Un meta-análisis con 1 154 individuos de cinco ECAs comparó ambas estrategias de tratamiento. La ocurrencia de la combinación de muerte, ictus de cualquier tipo, ictus discapacitante, IMA, daño de nervios craneales y sangramiento mayor no mostró diferencias entre ambos grupos (riesgo relativo: 1,3; IC95 %: 0,6-2,8); en tanto la ocurrencia de ictus al mes (riesgo relativo: 1,3; IC95 %: 0,4-3,6) y de ictus ipsilateral al año (riesgo relati-

vo: 0,8; IC95 %: 0,5-1,2) fueron también similares. Por otra parte, la ocurrencia de IMA y de daño a nervios craneales fue menor en los pacientes tratados mediante angioplastia. (116). De manera que la ACCS no es inferior a la endarterectomía carotídea en este tipo de pacientes.

El *Stenting and Angioplasty with Protection in Patients at High Risk for Endarterectomy* (SAPPHIRE) mostró igualmente que este procedimiento no es inferior a la endarterectomía carotídea en un grupo de pacientes de alto riesgo quirúrgico (117). El 70 % de los incluidos eran asintomáticos; la tasa de ictus, IMA o muerte fue de 5,4 % para la ACCS y de 10,2 % para la EC al mes, y de 9,9 y 21,5 % respectivamente, al año. Los criterios de inclusión para el alto riesgo quirúrgico fueron: enfermedad cardíaca clínicamente significativa, enfermedad pulmonar severa, oclusión de la carótida contralateral, parálisis del nervio laríngeo contralateral, cirugía radical o radioterapia sobre el cuello, estenosis recurrente después de una endarterectomía carotídea, y edad mayor de 80 años. Los resultados de este estudio solo son aplicables a personas que cumplan alguno de estos requisitos.

La mayoría de los resultados explicados se obtuvieron antes de la generalización de las estatinas, cuyo uso se asocia con una estabilización o reducción de las lesiones ateroscleróticas carotídeas (118-120, 121-123).

El *ACCULINK for Revascularization of Carotids in High-Risk patients* (ARCHeR), estudio prospectivo realizado en tres centros que reclutó 581 pacientes con alto riesgo quirúrgico y estenosis mayor de 80 % (asintomáticos) encontró resultados similares en eficacia y seguridad que los estudios con endarterectomía carotídea (124).

A partir de los aspectos antes discutidos, se recomienda:

-
- Valorar, ante una persona con estenosis carotídea asintomática de alto grado, las opciones terapéuticas en función del riesgo quirúrgico, las condiciones del centro de atención y de la preferencia del paciente. (*Evidencia IV. Consenso de expertos. Recomendación C*).
 - Proponer la realización de endarterectomía carotídea para evitar un primer ictus, a pacientes con estenosis carotídea de alto grado (mayor que 60 % de la luz arterial), bien seleccionados, siempre que la morbilidad y mortalidad perioperatoria del equipo quirúrgico sea inferior al 3 %. (*Evidencia I. Meta-análisis de ECAs. Recomendación A*).
 - La angioplastia con colocación de *stent* y con dispositivo de protección para émbolos es una alternativa a la endarterectomía en pacientes con alto riesgo quirúrgico, o para aquellos que lo prefieran, y en centros con experiencia en este tipo de abordaje terapéutico. (*Evidencias Ia. Meta-análisis de ECAs y Ib. Ensayo clínico aleatorizado. Recomendación A*).
-

Sickleemia

Es un trastorno hereditario, autosómico recesivo, en el cual el gen anormal produce una cadena beta en la hemoglobina alterada. Las manifestaciones clínicas son muy variables, las más típicas en etapas más tempranas son: anemia hemolítica grave con episodios dolorosos que afectan las extremidades y los huesos, llamadas crisis vasooclusivas, infecciones bacterianas e infartos en órganos, incluyendo el cerebro (125).

La prevención del ictus es muy importante en pacientes homocigóticos; la prevalencia de ictus hasta los 20 años en estos pacientes es de 11 % (126), además un número importante presentan infartos silentes en IRM (127). Las mayores tasas de ictus ocurren en la infancia temprana.

El Doppler transcraneal permite identificar aquellos pacientes con mayor riesgo y según esto decidir las mejores opciones terapéuticas (128, 129). El riesgo de ictus durante la infancia es de 1 % por año, sin embargo, los pacientes en que el Doppler transcraneal evidencia un aumento en las velocidades de flujo de las arterias cerebrales (alrededor de 200 cm/s) el riesgo se incrementa a 10 % por año (129).

El estudio *Stroke Prevention Trial in Sickle Cell Anemia* (STOP) comparó el uso de transfusiones de sangre periódicas con el tratamiento convencional en 130 niños entre 2 y 16 años de edad (130). El promedio de transfusiones fue de 14 por año durante 2 años, con el objetivo de lograr una reducción de la hemoglobina S del 90 al 30 %; el riesgo de ictus se redujo desde 10 a 1 % por año.

El estudio STOP utilizó el criterio de las velocidades medias; sin embargo, otros estudios mostraron que la velocidad de pico sistólica es también un buen indicador del riesgo y de tratamiento con transfusión, cuando alcanza los 250 cm/s o más (131). De forma general, los niños de menor edad y aquellos con velocidades de flujo más altas, deben ser monitoreados con mayor frecuencia, pues tienen mayor probabilidad de alcanzar las cifras antes comentadas (132). Nuevos estudios son necesarios para definir la frecuencia de evaluaciones mediante Doppler transcraneal en pacientes que se encuentren cerca del umbral para el tratamiento con transfusión.

Las transfusiones repetidas por largo periodo se asocian con toxicidad por hierro, debido a ello, los pacientes deben ser tratados con quelantes de hierro (133). Durante el estudio STOP no existieron evidencias de infecciones relacionadas con las transfusiones, pero la sobrecarga de hierro y la aloinmunización fueron importantes fenómenos asociados (130). A causa de esos riesgos se desarrolló un nuevo ECA (STOP II), el cual evaluó si las transfusiones crónicas podían discontinuarse de forma segura después de al menos 30 meses, en niños que no habían presentado ictus y cuyas velocidades de flujo habían revertido a velocidades de bajo riesgo (170 cm/s). La variable principal de eva-

luación fue la ocurrencia de reversión de las velocidades de flujo a 200 cm/s o más, de acuerdo con el resultado de dos estudios con Doppler transcraneal. El estudio fue detenido después de analizados 79 pacientes, de los 100 planeados, dado que los pacientes que descontinuaron las transfusiones mostraron pobre evolución; es decir, regreso a una situación de riesgo según el Doppler transcraneal.

Teniendo en cuenta los aspectos antes discutidos, se recomienda:

-
-
- Monitorear mediante Doppler transcraneal a los niños sicklémicos a partir de los 2 años de edad, para determinar el riesgo de ictus. Los niños más pequeños, o los que tuvieron velocidades de flujo por encima de 170 cm/s, deben tener un monitoreo más frecuente. (*Evidencia Ib. Estudios prospectivos bien diseñados y ECA con criterios de DTC. Recomendación A*).
 - Indicar tratamiento con transfusiones repetidas a niños sicklémicos con velocidades de flujo que alcancen los 200 cm/s en el Doppler transcraneal. Las transfusiones se realizarán hasta lograr que la Hb. S sea menor que 30 % del total. (*Evidencia Ib. ECA. Recomendación A*).
 - No descontinuar las transfusiones de sangre en pacientes que iniciaron este tratamiento, dado que la probabilidad de regresar a un estado de riesgo es alto. (*Evidencia Ib. ECA. Recomendación A*).
 - Monitorear los niveles de hierro sérico y administrar quelantes de hierro cuando se requiera, en pacientes que reciben transfusiones repetidas, así como vigilar la posible ocurrencia de otras complicaciones derivadas de las transfusiones. (*Evidencia III. Estudios descriptivos. Recomendación B*).
-
-

Dieta y nutrición

Varios estudios observacionales han relacionado aspectos de la dieta con la ocurrencia de ictus. Una revisión de Bazzano *et al.* (134), corroborado por otros trabajos publicados recientemente (135-137) han formado un cuerpo de evidencias a partir de estudios prospectivos que demuestran que el aumento en el consumo de frutas y vegetales se asocia con una reducción del riesgo de ictus en forma dosis dependiente.

En un análisis realizado con datos de los estudios *Nurse's Health Study* y *Health Professional's Follow-Up Study* (138) el riesgo relativo de ictus fue de 0,69 (IC95 %: 0,52-0,92) para personas que se encontraban en el mayor quintil de consumo de frutas y vegetales, comparado con las que estaban en el quintil más bajo de dicho consumo. Para el mayor quintil, el consumo promedio fue de 10,2 porciones/día en hombres y 9,2 porciones en mujeres; por cada nueva porción de incremento por día, el riesgo de ictus se reduce en 6 %.

Un estudio coasi-experimental (139) y varios estudios prospectivos (140, 141) han demostrado que un mayor consumo de sodio se asoció con un incremento en el riesgo de ictus; en tanto que un mayor consumo de potasio disminuyó el riesgo de ictus, según estudios prospectivos (142, 143). Sin embargo, existen limitaciones metodológicas para estimar el consumo de electrólitos con la dieta y esto puede inducir resultados falsos positivos en estudios observacionales. El efecto potencial del sodio y el potasio sobre el riesgo de ictus puede estar mediado, al menos en parte, por la presión arterial. En ECAs la relación entre el consumo de sodio y la TA es directa y progresiva, sin un aparente umbral (144-146). Otros ECAs han mostrado que el aumento en el consumo de potasio redujo la TA (147) y logra tapar el efecto presor del calcio (148). Los detalles de la dieta DASH como parte del tratamiento de la hipertensión arterial fueron explicados en el acápite correspondiente.

A partir de las evidencias presentadas, se recomienda:

-
- Incentivar el consumo de frutas y vegetales en la población general. El beneficio en la reducción del riesgo de ictus será mayor mientras mayor cantidad de porciones de este tipo de alimentos se consuman por día. (*Evidencia IIa. Varios estudios prospectivos bien diseñados. Recomendación B*).
 - Incentivar en la población general, la disminución en el consumo de sal y productos salados, y el aumento en el consumo de alimentos ricos en potasio. (*Evidencia IIa. Varios estudios prospectivos bien diseñados. Recomendación B*).
-

Práctica de ejercicio físico

La actividad física regular se ha establecido como un factor que reduce el riesgo de muerte y de enfermedades cardiovasculares; el efecto beneficioso también se ha recomendado para el ictus (149-157). Los estudios *Framingham Heart Study*, *Honolulu Heart Program* y *Oslo Study* han mostrado el efecto protector de la actividad física en hombres (150-152). En mujeres, el *Nurse's Health Study* y el *Copenhagen City Heart Study* demostraron una asociación inversa entre el nivel de actividad física y la incidencia de ictus (156, 157). El efecto protector de un periodo diario de actividad física ha sido también demostrado para negros e hispanos de EE.UU. en el *National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) I Follow-UP Study* y el *Northern Manhattan Stroke Study (NMSS)* (153-155).

Estudios comparativos sobre el efecto del ejercicio vigoroso contra ejercicio leve o moderado son más limitados en la literatura; en el NMSS las formas de actividad más intensas ofrecieron mayor beneficio que aquellas menos intensas (155).

El Centro de Control y Prevención de Enfermedades y el Instituto Nacional de Salud de los EE.UU., en la última versión de las guías sobre el ejercicio físico, recomiendan que para promover y mantener la salud, los adultos entre 18 y 65 años de edad necesitan actividad física aerobia moderada por un mínimo de 30 min en 5 días/semana, o actividad física vigorosa o intensa por un mínimo de 20 min, 3 días/semana. También es posible la combinación entre ambos tipos de ejercicio (158).

Basado en los aspectos antes discutidos, se recomienda:

-
- Incentivar en la población general el incremento en la actividad física. (*Evidencia IIb. Estudios prospectivos. Recomendación B*).
 - Las pautas más recomendables son el ejercicio aerobio moderado durante al menos 30 min, 5 días de la semana, ejercicio intenso durante al menos 20 min, 3 días a la semana, o la combinación de ambas estrategias. (*Evidencia III-IV. Estudios descriptivos-Recomendación de consenso. Recomendación B-C*).
-

Abuso de alcohol

El abuso en el consumo de alcohol puede llevar a múltiples complicaciones médicas, incluyendo el ictus. Evidencias contundentes indican que el alcoholismo y el consumo exagerado de alcohol son factores de riesgo para todos los subtipos de ictus (159-163). La mayoría de los estudios ha sugerido una curva J en la relación entre el consumo de alcohol y el riesgo de ictus isquémico, con un efecto protector con dosis ligera o moderada y un riesgo elevado para los fuertes consumidores (159, 160, 164-170).

Los consumidores ligeros o moderados (un trago diario para mujeres, dos tragos diarios para hombres) (171), pueden incrementar los niveles de HDL-C (172, 173), reducir la agregabilidad plaquetaria (174, 175), y disminuir la concentración plasmática de fibrinógeno (363, 364). El consumo exagerado puede llevar a hipertensión, hipercoagulabilidad, reducción del flujo sanguíneo cerebral, y una mayor probabilidad de fibrilación auricular (159, 164, 176).

Un meta-análisis de 35 estudios observacionales categorizó el consumo de alcohol como: abstinencia, 1-2 tragos, 2-5 tragos, y más de 5 tragos/día (un trago equivale a 12 g de alcohol) (177). Al compararlo con los abstinentes, aquellos que consumían más de 5 tragos/día tuvieron un incremento en el riesgo de ictus de 69 % (riesgo relativo: 1,69; IC95 %: 1,34-2,15).

El consumo de un trago/día, pero no la abstinencia, se asoció con una reducción del riesgo (riesgo relativo: 0,80; IC95 %: 0,67-0,96), al igual que el consumo de 1-2 tragos/día (riesgo relativo: 0,72; IC95 %: 0,57-0,91).

La cantidad y el tipo de alcohol que se consume pueden tener influencia sobre el riesgo. En el *Copenhagen City Heart Study*, el consumo de 3-5 vasos

de vino/día, pero no cerveza u otros licores, se asoció con una reducción de mortalidad relacionada con el ictus (178). Varios estudios han encontrado que el consumo de cantidades ligeras o moderadas de vino reduce el riesgo de un primer ictus (170, 176, 179). Un meta-análisis de 13 estudios sobre el consumo de vino y cerveza encontró que el consumo de cantidades moderadas de vino, y menos importante de cerveza, se asoció con una reducción del riesgo vascular (180).

Teniendo en cuenta estos aspectos, se recomienda:

-
- Incentivar la disminución o supresión del consumo de alcohol en individuos con consumo excesivo, sobre todo aquellos que beben más de 5 tragos/día. (*Evidencia III. Meta-análisis de estudios descriptivos no experimentales. Recomendación B*).
 - No recomendar la supresión del consumo en aquellas personas que consumen cantidades ligeras o moderadas diarias de bebidas alcohólicas (2 tragos para hombres, 1 trago para mujeres). (*Evidencia III. Meta-análisis de estudios descriptivos no experimentales. Recomendación B*).
 - A pesar del beneficio probable del consumo de cantidades ligeras o moderadas de alcohol en relación con riesgo de ictus, esta práctica no es recomendable por la probabilidad de inducir otros daños a la salud. (*Evidencia IV. Consenso de expertos. Recomendación C*).
-

Obesidad y distribución de la grasa corporal

Para clasificar al individuo según el peso corporal se ha utilizado tradicionalmente el índice de masa corporal (IMC); este se calcula dividiendo el peso en kilogramos sobre el cuadrado de la altura en metros. Los individuos con IMC entre 25-29,9 kg/m se clasifican como sobrepeso, en tanto aquellos con IMC mayor que 30 kg/m se clasifican como obesos (181, 182). Otra medida utilizada es la obesidad abdominal, ya sea el radio entre cintura/cadera o la circunferencia abdominal. Clínicamente, la obesidad abdominal se define mediante la circunferencia abdominal mayor que 102 cm en hombres y de 88 cm en mujeres (182).

Grandes estudios prospectivos han documentado evidencias que asocian el incremento del peso corporal con aumento en el riesgo de ictus, y que esta relación es dosis dependiente (183, 184). Entre 234 863 hombres de edad media incluidos en el *Korean Medical Insurance Corporation Study*, el riesgo relativo ajustado por cada unidad de IMC fue de 1,04 (IC95 %: 1,03-1,05) para el ictus total, 1,06 (IC95 %: 1,04-1,07) para ictus isquémico, y 1,02 (IC95 %: 1,00-1,05) para ictus hemorrágico (185). Entre 21 414 hombres profesionales de la salud, el riesgo relativo ajustado para ictus total del sobrepeso fue de 1,32 (IC95 %: 1,14-1,54), y del obeso de 1,35 (IC95 %: 1,45-2,52) comparado con los normopeso. Para ictus isquémico, los riesgos relativos fueron 1,35 (IC95 %:

1,15-1,59) y 1,87 (IC95 %: 1,38-2,54), respectivamente, y para ictus hemorrágico los riesgos relativos fueron 1,25 (IC95 %: 0,84-1,88) y 1,92 (IC95 %: 0,94-3,93) (185). En aquellos estudios que examinaron los efectos de la obesidad (definida mediante IMC) y la obesidad abdominal, esta última tendió a ser un predictor más fuerte del riesgo de ictus (186, 187-190). El riesgo relativo, ajustado por edad, fue de 2,33 (IC95 %: 1,25-4,37) comparando los quintiles extremos del radio cintura/cadera en hombres profesionales de la salud (189). En análisis multivariado para controlar otras variables sobre riesgo cardiovascular (TA, lípidos y diabetes o insulinoresistencia), la relación directa entre IMC e ictus se mantiene; sin embargo, la fuerza de asociación se atenúa. Esta aparente atenuación puede ser engañosa, debido a que se hipotetiza que el sobrepeso actúa sobre el ictus a través de estos factores.

Hasta el momento no se han desarrollado ensayos clínicos que evalúen el efecto de la reducción del peso corporal sobre la reducción del riesgo de ictus; sin embargo, muchos ensayos han estudiado los efectos de la reducción del peso sobre la TA en hipertensos. En un meta-análisis sobre 25 ECAs, una reducción del peso corporal de 5,1 kg como promedio, redujo la TAS en 4,4 mmHg y la TAD en 3,6 mmHg (191).

A partir de las evidencias presentadas, se recomienda:

-
-
- Incentivar en la población general la reducción del peso corporal para los individuos que están sobrepeso y obesos, y evitar el aumento de peso en aquellas personas que se encuentra en un peso adecuado. (*Evidencia IIa-Varios estudios prospectivos bien diseñados. Recomendación B*).
-
-

Factores de riesgo menos documentados o potencialmente tratables

Son un grupo de factores cuya presencia se ha asociado con el ictus en estudios descriptivos, estudios caso-control, o estudios observacionales, sin que se cuente aún con evidencias definitivas. Los factores de riesgo potencialmente tratables son aquellos que cuentan con suficiente evidencia, pero que aún no se conoce intervención para evitar su efecto sobre la ocurrencia de la enfermedad. A continuación se enumeran:

1. Síndrome metabólico.
2. Hiperhomocisteinemia.
3. Abuso de drogas.
4. Estados de hipercoagulabilidad.
 - a) Anticuerpo anticardiolipina.
 - b) Anticoagulante lúpico.
 - c) Factor V de Leiden.
 - d) Mutación de la protrombina 20210.

- e) Déficit de proteína C.
- f) Déficit de proteína S.
- g) Déficit de antitrombina III.
- 5. Uso de anticonceptivos hormonales.
- 6. Procesos infecciosos:
 - a) Enfermedad periodontal.
 - b) *Chlamydia pneumoniae*.
 - c) Citomegalovirus.
 - d) *Helicobacter pylori*.
 - e) Infección aguda:
 - Infección respiratoria.
 - Infección urinaria.
 - f) Ligando CD40 (CD54).
 - g) IL-18 tercil mayor.
 - h) Aumento de la proteína C reactiva (> 3 mg/L).
- 7. Migraña.
- 8. Lp(a) elevada.
- 9. Lp-PLA2 elevada.
- 10. Apnea al sueño.

Ahora se revisa la evidencia relacionada con los factores de riesgo no bien definidos o potencialmente tratables que presentan mayor importancia dado que existe controversia en la literatura de probables tratamientos que pueden modificarlos, o por el uso generalizado de medicamentos sin evidencias científicas que lo apoyen, e incluso con probabilidad real de efecto dañino. Algunos de los factores antes relacionados tienen mayor importancia práctica en relación con la prevención secundaria; por ello, son tratados en ese acápite.

Hiperhomocisteinemia

Estudios prospectivos y de casos-controles han demostrado que los niveles plasmáticos de homocisteína es un factor de riesgo fuerte, graduado e independiente para la enfermedad coronaria y el ictus (192-194). Las evidencias provenientes de estudios que utilizaron una aleatorización mendeliana (195) han demostrado una asociación entre enfermedad coronaria y polimorfismo 677C de la T metileno tetrahidrofolato reductasa, y ha añadido un nuevo apoyo a la relación causal entre homocisteína y enfermedad coronaria (196, 197).

Los niveles de homocisteína plasmática pueden disminuirse con vitaminas del complejo B y ácido fólico (198), y las personas con altos niveles plasmáticos o alto consumo dietético de folatos pueden disminuir el riesgo de enfermedad coronaria (199-202).

Los resultados de los estudios observacionales no se han correspondido con lo observado en los ECAs. El estudio *Vitamin Intervention for Stroke*

Prevention (VISP) comparó dosis altas y bajas de ácido fólico asociado con vitaminas del complejo B sobre la recurrencia del ictus isquémico durante un seguimiento de 2 años, sin observarse beneficio para las dosis altas; en cambio sí se halló que la disminución plasmática de homocisteína, que fue mayor a altas dosis presentó una asociación gradual de la recurrencia del ictus (203). El estudio *The Heart Outcomes Prevention Evaluation* (HOPE-2) comparó el efecto de una tableta que combina ácido fólico (2,5 mg), vitamina B6 (50 mg), y vitamina B12 (1 mg) contra placebo en relación con la ocurrencia de eventos vasculares y muerte por esta causa, en pacientes mayores de 55 años con enfermedad vascular o diabetes mellitus (204). No se comprobó reducción del riesgo para muertes cerebrovasculares, por IMA o por ictus; en cambio sí disminuyó el riesgo relativo para la ocurrencia de ictus (riesgo relativo: 0,75; IC95 %: 0,59-0,97); este resultado no es concluyente porque el estudio no fue diseñado para ictus, esta valoración fue una variable secundaria.

En el propio 2006, se publican los resultados del NORVIT para comprobar si la disminución de homocisteína reduce el riesgo de eventos vasculares en pacientes que sufrieron un IMA (205). Este estudio no demostró disminución del riesgo de eventos vasculares incluyendo al ictus; incluso se observó que este tratamiento puede ser perjudicial si se administra después de un IMA o de angioplastia con *stent*.

En 2006, Bazzano *et al.* publican en JAMA un meta-análisis de 12 ECAs que incluyó 16 958 participantes y comparó la influencia del uso de suplemento de ácido fólico contra placebo, por un mínimo de 6 meses en la ocurrencia de enfermedades cardiovasculares, sin encontrarse beneficio (OR: 0,95; IC95 %: 0,88-1,03); al analizar particularmente el ictus tampoco se observó beneficio (OR: 0,86; IC95 %: 0,71-1,04) (206).

En cambio un meta-análisis de Wang *et al.*, publicado en Lancet en 2007, encontró una reducción de la ocurrencia de ictus con el uso de ácido fólico, aunque esta fue marginal (riesgo relativo: 0,82; IC95 %: 0,68-1,00). El mayor beneficio se encontró en personas que recibieron suplemento de folatos por más de 36 meses (riesgo relativo: 0,71; IC95 %: 0,57-0,87), aquellos en que se logró una disminución de las concentraciones de homocisteína en 20 % o más (riesgo relativo: 0,77; IC95 %: 0,63-0,94), aquellos que viven en lugares sin granos fortificados con folatos (riesgo relativo: 0,75; IC95 %: 0,62-0,91) y aquellos sin ictus previo (riesgo relativo: 0,75; IC95 %: 0,62-0,90) (207). Este trabajo cuenta con limitaciones que impiden su generalización y es preciso que sus hallazgos sean corroborados en nuevos ECAs (208).

Dado que se trata de un tema en investigación, debe mantenerse el monitoreo activo del tema; ya que determinados subgrupos o poblaciones pudieran beneficiarse del tratamiento con ácido fólico, lo cual requiere de estudios definitivos al respecto.

Uso de anticonceptivos hormonales

La mayoría de los estudios que han asociado el uso de anticonceptivos hormonales con el riesgo de ictus se realizaron con preparaciones de altas dosis (primera generación con 50 µg de estradiol) (209-212). En cambio, la mayor parte de los estudios con las últimas generaciones, que contienen dosis menores de estrógenos, no encontraron un incremento en el riesgo de ictus (213, 211, 214), a excepción de un estudio (215).

Algunos grupos de mujeres parecen tener mayor riesgo para el ictus asociado con el uso de anticonceptivos hormonales. Mujeres mayores de 35 años, fumadoras, hipertensas, diabéticas, migrañosas, o aquellas con antecedente de evento tromboembólico, tienen un riesgo mayor si utilizan anticonceptivos hormonales. Algunos datos sugieren que el riesgo total de ictus puede ser aditivo cuando se combina el tabaquismo, la migraña con aura y la edad mayor de 35 años, pero este aspecto no está bien definido para anticonceptivos hormonales de bajas dosis (213, 214, 216, 217-219).

Migraña

La migraña se ha asociado consistentemente con el ictus en mujeres jóvenes (220, 221-226). La mayoría de los estudios no ha encontrado asociación entre la migraña y el ictus en mayores de 60 años (225, 227). La *odds ratio* de migraña entre pacientes con ictus varía desde 1,48 (IC95 %: 1,0-2,2) (224), en un estudio con adultos que trabajan, hasta 6,2 (IC95 %: 2,1-18,0) en mujeres jóvenes que presentan migraña con aura (222). Un meta-análisis de 6 estudios caso-control sobre migraña e ictus, reportó un OR de 2,08 (IC95 %: 1,69-2,58) (228). Sobre la base de un OR de 2, el riesgo atribuible para la población se estima en 17 % para mujeres entre 20 y 44 años de edad (229).

Un estudio poblacional realizado en Alemania, con migrañosos y controles pareados, comparó la relación entre la presencia de infartos silentes en IRM y las características de la cefalea (230). Aunque en general no existió diferencias entre ambos grupos, los pacientes migrañosos tuvieron un incremento en 7 veces de *odds ratio* para infartos silentes localizados en la circulación posterior; esto correlacionó positivamente con la frecuencia de ataques. No existen estudios que hayan evaluado intervenciones terapéuticas para disminuir el riesgo en este tipo de pacientes.

De acuerdo con los aspectos discutidos en relación con la hiperhomocisteinemia, el uso de anticonceptivos hormonales y la migraña, se recomienda:

-
- A pesar de los hallazgos que asocian la hiperhomocisteinemia con la ocurrencia de eventos isquémicos (coronarios y cerebrovasculares), no existe evidencia para recomendar el uso de vitaminas del complejo B y/o ácido fólico para disminuir el riesgo de estos eventos. (*Evidencia Ia. Meta-análisis de ECAs. Recomendación A*).

- Cuando sea necesario el consumo de anticonceptivos orales, deben indicarse las píldoras de las últimas generaciones, las cuales contienen baja cantidad de estrógenos. (*Evidencia III. Estudios descriptivos. Recomendación B*).
 - Evitar el uso de anticonceptivos hormonales en mujeres hipertensas, portadoras de una migraña con aura, o con antecedente de evento tromboembólico, especialmente si son mayores de 35 años. (*Evidencia III. Estudios descriptivos. Recomendación B*).
 - Evitar el consumo de cigarrillos en mujeres que usan anticonceptivos hormonales, y tratar de forma estricta otros factores de riesgo concomitantes. (*Evidencia III. Estudios descriptivos. Recomendación B*).
-

Otras intervenciones terapéuticas para la prevención primaria de ictus

Uso de aspirina

No existe evidencia de que el uso de aspirina reduzca el riesgo de ictus en la población general, en personas con bajo riesgo (231-233).

Un meta-análisis reciente para determinar el efecto de la aspirina en la prevención primaria de enfermedades cardiovasculares en mujeres y hombres de forma independiente, incluyó cinco ECAs con más de 40 000 hombres y tres ECAs con más de 50 000 mujeres (234). Para ictus isquémico, la OR en mujeres fue de 0,76 (IC95 %: 0,63-0,93) y la OR en hombres fue de 1,00 (0,72-1,41); para ictus hemorrágico, la OR en mujeres fue de 1,07 (IC95 %: 0,42-2,69) y para hombres de 1,69 (1,04-2,73). De manera que en mujeres se reduce el riesgo de ictus isquémico sin un aumento significativo de las hemorragias; en tanto, en hombres no existe reducción significativa en el riesgo de ictus isquémico y sí un aumento en el riesgo de ictus hemorrágico. En relación con la ocurrencia de hemorragias mayores, existió aumento del riesgo tanto en mujeres (OR: 1,68; IC95 %: 1,13-2,52) como en hombres (OR: 1,72; IC95 %: 1,35-2,20). Con respecto a los riesgos absolutos, se evitan 2 ictus y se producen 2,5 hemorragias mayores cada 1 000 mujeres tratadas con aspirina; cada 1 000 hombres tratados se producen 3 hemorragias mayores y no existe efecto sobre la prevención del ictus. Este estudio, por otra parte, encontró que en la prevención del IMA los resultados son contrarios: sin beneficio para las mujeres y con beneficio para hombres: 8 IMAs prevenidos cada 1 000 tratados con aspirina.

El *Women's Health Study* (WHS) aleatorizó 39 876 mujeres asintomáticas mayores de 45 años, para recibir 100 mg de aspirina o placebo en días alternos, con seguimiento por 10 años para determinar un primer evento vascular (IMA no fatal, ictus no fatal, o muerte cardiovascular) (235). Se encontró una reducción no significativa del 9 % (riesgo relativo: 0,91; IC95 %: 0,80-1,03) para la

variable primaria, y una reducción del 17 % del riesgo de ictus (riesgo relativo: 0,83; IC95 %: 0,69-0,99). Para el ictus isquémico se obtuvo una reducción del riesgo de 24 % (riesgo relativo: 0,76; IC95 %: 0,63-0,93) y para el ictus hemorrágico se obtuvo un incremento no significativo del riesgo (riesgo relativo: 1,24; IC95 %: 0,82-1,87). La tasa promedio de ictus por año fue de 0,11 % entre las tratadas con aspirina y de 0,13 % entre las que recibieron placebo; el riesgo absoluto de ictus es de 0,02 % por año y el número necesario a tratar de 5 000 para evitar un ictus. La tasa de hemorragia gastrointestinal 0,06 % por año con aspirina y 0,05 % con placebo; esto significa un incremento en el riesgo absoluto de 0,01 % por año, número necesario a tratar para causar daño de 10 000). El beneficio más consistente se obtuvo en mujeres mayores de 65 años, entre las cuales el riesgo de eventos cardiovasculares mayores se redujo en 26 % (riesgo relativo: 0,74; IC95 %: 0,59-0,92) y el riesgo de ictus isquémico en 30 % (riesgo relativo: 0,70; IC95 %: 0,49-1,00); sin embargo, la reducción del riesgo para ictus en general no fue significativa, a expensas de un aumento de las hemorragias cerebrales. Análisis de subgrupo demostraron una reducción del riesgo de ictus en mujeres hipertensas (riesgo relativo: 0,76; IC95 %: 0,59-0,98); con dislipidemia (riesgo relativo: 0,62; IC95 %: 0,47-0,83), diabetes (riesgo relativo: 0,46; IC95 %: 0,25-0,85) o aquellas con riesgo cardiovascular para 10 años del 10 % (riesgo relativo: 0,54; IC95 %: 0,30-0,98).

De acuerdo con las evidencias discutidas, se recomienda:

-
- No indicar aspirina en hombres sanos para prevenir el riesgo de ictus. La indicación de aspirina estará en función del riesgo cardiovascular. (*Evidencia IV. Consenso de expertos. Recomendación C*).
 - Indicar aspirina para prevenir un primer ictus en mujeres cuyo riesgo de ictus o enfermedad cardiovascular supera el riesgo asociado con el tratamiento; por ejemplo, diabéticas, con dislipidemia, hipertensas o con riesgo cardiovascular alto. (*Evidencia IIb. Estudio prospectivo bien diseñado. Recomendación B*).
-

Uso de vitamina E y otras vitaminas antioxidantes

Grandes estudios prospectivos han observado una disminución de las tasas de enfermedades cardiovasculares entre individuos seleccionados por tomar altas dosis de vitamina E a través de la dieta o suplementos (236-238).

Estas observaciones no han sido corroboradas en ECAs. El estudio HOPE publicado en el año 2000, sobre 2 545 mujeres y 6 996 hombres mayores de 55 años, que utilizaron 400 U de vitamina E y seguidos durante 4,5 años, no se encontró reducción del riesgo de tener un ictus (riesgo relativo: 1,17; IC95 %: 0,95-1,42); tampoco presentó efecto sobre el riesgo de muerte y enfermedades cardiovasculares en general (239).

Este estudio fue continuado entre 1999 y 2003 en mayores de 55 años con enfermedad cardiovascular o diabetes mellitus, el cual fue conocido como HOPE-TOO (240). Este incluyó 7 030 pacientes seguidos durante 7 años con igual dosis de vitamina E; se observó que la incidencia de cáncer o evento cardiovascular mayor, incluido el ictus, no se redujo con el tratamiento, en cambio la ocurrencia de insuficiencia cardíaca fue mayor entre los pacientes tratados (riesgo relativo: 1,13; IC95 %: 1,01-1,26). Otro estudio realizado sobre 39 876 mujeres sanas con edad de 45 años o más, con un seguimiento de 10 años, el *Women's Health Study* (WHS) demostró que el uso de vitamina E no disminuyó el riesgo de eventos cardiovasculares (riesgo relativo: 0,93; IC95 %: 0,82-1,05) ni de ictus (riesgo relativo: 0,98; IC95 %: 0,82-1,17) (241). Finalmente, un meta-análisis sobre los 68 ECA y 232 606 pacientes, para definir si es uso de antioxidantes (vitamina E, vitamina A, vitamina C y selenio) tenía influencia sobre la mortalidad por cualquier causa, encontró que el uso de vitamina E (OR: 1,07; IC95 %: 1,01-1,07), y de vitamina A (OR: 1,16; IC95 %: 1,10-1,24) aumentó el riesgo de muerte, en cambio la vitamina C y el selenio no aumentaron ni redujeron el riesgo de muerte (242).

A partir del análisis de las evidencias, se recomienda:

-
-
- No utilizar vitamina E ni otras vitaminas antioxidantes para reducir el riesgo de ocurrencia de ictus; el uso de vitamina E se ha asociado con mayor mortalidad y mayor riesgo de insuficiencia cardíaca. (*Evidencia IIa. Estudios observacionales. Recomendación B*).
-
-

Factores de riesgo no modificables

Estos no son susceptibles de intervención, sin embargo, permiten identificar las personas que pueden beneficiarse con una prevención más rigurosa mediante el tratamiento de los factores de riesgo modificables.

Edad. El riesgo de ictus se duplica cada década sucesiva a partir de los 55 años (243, 244).

Sexo. El ictus es más frecuente en hombres, la prevalencia en hombres es de 174 contra 122 en las mujeres (245). Los hombres también tienen mayor incidencia según la edad a excepción de los grupos entre 35-44 años y mayor de 85 años (244). El uso de anticonceptivos hormonales y el embarazo contribuyen al aumento del riesgo en mujeres jóvenes (246, 247); en tanto, la muerte temprana debida a enfermedad cardíaca en hombres puede contribuir a un riesgo relativo mayor que en mujeres ancianas (248).

Raza/etnia. Aunque en Cuba las diferencias raciales son menos importantes debido al mestizaje de la población, en estudios realizados en los EE.UU., los afroamericanos y los hispanoamericanos tienen mayor incidencia que los americanos de origen europeo. La prevalencia entre los negros es de 233,

entre los hispanos es de 196 y los blancos de 93. En el estudio *Atherosclerosis Risk In Communities* (249), los negros tuvieron una incidencia 38 % mayor que los blancos (34). Entre las razones para explicar estas diferencias se incluyen la mayor prevalencia de hipertensión arterial, obesidad y diabetes mellitus dentro de la población negra (250, 251).

Historia familiar de ictus/ATI. En relación con la historia familiar, se observa una tendencia no significativa al aumento del riesgo. El riesgo relativo para sujetos con historia paterna es de 2,4 (IC95 %: 0,96-6,03), mientras para la historia materna es de 1,4 (IC95 %: 0,60-3,25) (252, 253).

Bajo peso al nacer. Varios estudios han demostrado que los pacientes que nacen con un peso inferior a 2 500 g tienen un riesgo relativo de aproximadamente 2 al compararlo con aquellos que nacen con peso mayor o igual a 4 000 g (254, 255).

Referencias bibliográficas

1. Bejot Y, Benatru I, Rouaud O, Fromont A, Besancenot JP, Moreau T. Epidemiology of stroke in Europe: Geographic and environmental differences. *J Neurol Sci* 2007;262(1-2):86-8.
2. Mackay J, Mensah GA. Deaths from stroke. In: *The Atlas of Heart Disease and Stroke*, 2002. World Health Organization. (acceso 6 de septiembre de 2007) Disponible en: http://www.who.int/cardiovascular_diseases/resources/atlas/en/
3. Mackay J, Mensah GA. Global burden of stroke. In: *The Atlas of Heart Disease and Stroke*, 2002. World Health Organization. (acceso 6 de septiembre de 2007) Disponible en: http://www.who.int/cardiovascular_diseases/resources/atlas/en/
4. Hankey GJ, Warlow C. Treatment and second prevention of stroke: evidence, costs and effects on individuals and populations. *Lancet* 1999;354:1457-63.
5. Gaziano TA. Cardiovascular Disease in the Developing World and Its Cost-Effective Management. *Circulation* 2005;112(23): 3547-53.
6. Rothwell PM, et al., for the Oxford Vascular Study. Change in stroke incidence, mortality, case-fatality, severity, and risk factors in Oxfordshire, UK from 1981 to 2004 (Oxford Vascular Study). *Lancet* 2004;363:1925-33.
7. Bénatru I, Rouaud O, Durier J, Contegal F, Couvreur G, Béjot Y, et al. Stable stroke incidence rates but improved case-fatality in Dijon, from 1985 to 2004. *Stroke* 2006;37:1674-9.
8. Gaziano TA. Reducing The Growing Burden Of Cardiovascular Disease In The Developing World. *Health Affairs* 2007;26(1): 13-24; 10.1377/hlthaff.26.1.13
9. Ministerio de Salud Pública. Anuario Estadístico 2006. (acceso 6 de septiembre de 2007). Disponible en: <http://www.sld.cu/sitios/dne/>
10. Seuc Jo AH, Domínguez Alonso E, Fernández-Concepción O. Esperanza de vida ajustada por enfermedad cerebrovascular. *Revista Cubana de Higiene y Epidemiología* 2004; 42(3) ISSN 0253-1751. Versión electrónica
11. Ministerio de Salud Pública. Anuario Estadístico 2002. (acceso 6 de septiembre de 2007). Disponible en: <http://www.sld.cu/sitios/dne/>
12. Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ). EPC Evidence Reports [internet]. Rockville: AHRQ. [acceso 24 de marzo del 2006]. Disponible en: <http://www.ahrq.gov/clinic/epcindex.htm#methodology>

13. D'Agostino RB, Wolf PA, Belanger AJ, Kannel WB. Stroke risk profile: adjustment for antihypertensive medication. *The Framingham Study. Stroke* 1994;25:40-3.
14. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, et al.; National Heart, Lung, and Blood Institute Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003;289:2560-72.
15. Wolf PA. Cerebrovascular risk. In: Izzo JLJ, Black HR, eds. *Hypertension Primer: The Essentials of High Blood Pressure*. Baltimore, Md: Lippincott, Williams & Wilkins; 1999:239.
16. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, et al.. 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;360:1903-13.
17. Neal B, MacMahon S, Chapman N. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure-lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomised trials. *Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Lancet* 2000;356:1955-64.
18. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002;288:2981-97.
19. Black HR, Elliott WJ, Grandits G, Grambsch P, Lucente T, White WB, Neaton JD, Grimm RH Jr, Hansson L, Lacourciere Y, Muller J, Sleight P, Weber MA, Williams G, Wittes J, Zanchetti A, Anders RJ; CONVINCE Research Group. Principal results of the Controlled Onset Verapamil Investigation of Cardiovascular End Points (CONVINCE) trial. *JAMA* 2003;289:2073-82.
20. Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, de Faire U, et al.; 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.
21. Turnbull F, Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials. *Lancet* 2003;362:1527-35.
22. Psaty BM, Smith NL, Siscovick DS, Koepsell TD, Weiss NS, Heckbert SR, et al.. Health outcomes associated with antihypertensive therapies used as first-line agents. A systematic review and meta-analysis. *JAMA* 1997;277:739-45.
23. Staessen JA, Fagard R, Thijs L, Celis H, Arabidze GG, Birkenhager WH, et al.. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension: the Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. *Lancet* 1997;350:757-64.
24. SHEP Cooperative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension: final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *JAMA* 1991;265:3255-64.
25. Shinton R, Beevers G. Meta-analysis of relation between cigarette smoking and stroke. *BMJ* 1989;298:789-94.
26. Kurth T, Kase CS, Berger K, Gaziano JM, Cook NR, Buring JE. Smoking and risk of hemorrhagic stroke in women. *Stroke* 2003;34: 2792-5.
27. Broderick JP, Viscoli CM, Brott T, Kernan WN, Brass LM, Feldmann E, et al.; Hemorrhagic Stroke Project Investigators. Major risk factors for aneurysmal subarachnoid hemorrhage in the young are modifiable. *Stroke* 2003;34:1375-81.

28. Bonita R, Duncan J, Truelsen T, Jackson RT, Beaglehole R. Passive smoking as well as active smoking increase the risk of acute stroke. *Tob Control* 1999;8:156-60.
29. You RX, Thrift AG, McNeil JJ, Davis SM, Donnan GA. Ischemic stroke risk and passive exposure to spouses' cigarette smoking. Melbourne Stroke Risk Factor Study (MERFS) Group. *Am J Public Health* 1999; 89:572-5.
30. Ischaemic stroke and combined oral contraceptives: results of an international, multicentre, case-control study: WHO Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. *Lancet* 1996;348:498-505.
31. World Health Organization. Haemorrhagic stroke, overall stroke risk, and combined oral contraceptives: results of an international, multicentre, case-control study: WHO Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. *Lancet* 1996;348:505-10.
32. Wolf PA, D'Agostino RB, Kannel WB, Bonita R, Belanger AJ. Cigarette smoking as a risk factor for stroke: the Framingham Study. *JAMA* 1988;259:1025-9.
33. US Preventive Services Task Force. Guide to Clinical Preventive Services. 2nd ed. Baltimore, Md: Williams & Wilkins; 1996.
34. Burchfiel CM, Curb JD, Rodriguez BL, Abbott RD, Chiu D, Yano K. Glucose intolerance and 22-year stroke incidence: the Honolulu Heart Program. *Stroke* 1994;25:951-7.
35. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels: the Long-Term Intervention With Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. *N Engl J Med* 1998;339:1349-57.
36. Reichard P, Nilsson BY, Rosenqvist U. The effect of long-term intensified insulin treatment on the development of microvascular complications of diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;329:304-9.
37. Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E, Miyata T, Isami S, Motoyoshi S, et al.. Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study. *Diabetes Res Clin Pract* 1995;28:103-17.
38. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998;352:854-65.
39. Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GV, Parving HH, Pedersen O. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2003;348:383-93.
40. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, Neil HA, Livingstone SJ, 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.
41. Collins R, Armitage J, Parish S, Sleight P, Peto R, for the Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2003;361:2005-16.
42. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke* 1991;22:983-8.
43. Go AS, Hylek EM, Chang Y, Phillips KA, Henault LE, Capra AM, et al.. Anticoagulation therapy for stroke prevention in atrial fibrillation: how well do randomized trials translate into clinical practice? *JAMA* 2003;290:2685-92.
44. van Walraven C, Hart RG, Singer DE, Laupacis A, Connolly S, Petersen P, et al.. Oral anticoagulants vs aspirin in nonvalvular atrial fibrillation: an individual patient meta-analysis. *JAMA* 2002;288:2441-8.

45. Hart RG, Benavente O, McBride R, Pearce LA. Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 1999;131:492-501.
46. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: Antithrombotic Therapy to Prevent Stroke in Patients Who Have Nonvalvular Atrial Fibrillation. *Ann Intern Med* 2007;146(12):857-67.
47. Mant J, Hobbs FD, Fletcher K, Roalfe A, Fitzmaurice D, Lip GY, et al.; BAFTA investigators; Midland Research Practices Network (MidReC). Warfarin versus aspirin for stroke prevention in an elderly community population with atrial fibrillation (the Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study, BAFTA): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007;370(9586):493-503.
48. Gage BF, van Walraven C, Pearce L, Hart RG, Koudstaal PJ, Boode BS, et al.. Selecting patients with atrial fibrillation for anticoagulation: stroke risk stratification in patients taking aspirin. *Circulation* 2004;110:2287-92.
49. Hart RG, Pearce LA, McBride R, Rothbart RM, Asinger RW. Factors associated with ischemic stroke during aspirin therapy in atrial fibrillation: analysis of 2012 participants in the SPAF I-III clinical trials. The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation (SPAF) Investigators. *Stroke* 1999;30:1223-9.
50. Fuster V, Ryden LE, Asinger RW, Cannom DS, Crijns HJ, Frye RL, et al.; American College of Cardiology/American Heart Association/European Society of Cardiology Board. 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): developed in collaboration with the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:1231-66.
51. Hart RG. Intensity of anticoagulation to prevent stroke in patients with atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 1998;128:408.
52. White HD, Gruber M, Feyzi J, Kaatz S, Tse HF, Husted S, et al.. Comparison of Outcomes Among Patients Randomized to Warfarin Therapy According to Anticoagulant Control. Results From SPORTIF III and V. *Arch Intern Med* 2007;167:239-45.
53. Chapman N, Huxley R, Anderson C, Bousser MG, Chalmers J, Colman S, et al.; Writing Committee for the PROGRESS Collaborative Group. Effects of a perindopril-based blood pressure-lowering regimen on the risk of recurrent stroke according to stroke subtype and medical history: the PROGRESS Trial. *Stroke* 2004;35:116-21.
54. Pfeffer MA, Braunwald E, Moya LA, Basta L, Brown EJ Jr, Cuddy TE, et al.. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction: results of the survival and ventricular enlargement trial: the SAVE Investigators. *N Engl J Med* 1992; 327:669-77.
55. Loh E, Sutton MS, Wun CC, Rouleau JL, Flaker GC, Gottlieb SS, et al.. Ventricular dysfunction and the risk of stroke after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1997;336:251-7.
56. Shindler DM, Kostis JB, Yusuf S, Quinones MA, Pitt B, Stewart D, et al.. Diabetes mellitus, a predictor of morbidity and mortality in the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) Trials and Registry. *Am J Cardiol* 1996;77:1017-20.
57. Massie BM, Krol WF, Ammon SE, et al.. The warfarin and antiplatelet therapy in heart failure trial (WATCH): rationale, design and baseline patient characteristics. *J Card Fail* 2004;10:101-12.
58. Group SR. Effect of long-term oral anticoagulant treatment on mortality and cardiovascular morbidity after myocardial infarction: Anticoagulants in the Secondary

- Prevention of Events in Coronary Thrombosis (ASPECT) Research Group. *Lancet* 1994;343:499-503.
59. van Es RF, Jonker JJ, Verheugt FW, Deckers JW, Grobbee DE, for the Antithrombotics in the Secondary Prevention of Events in Coronary Thrombosis-2 (ASPECT-2) Research Group. Aspirin and Coumadin after acute coronary syndromes (the ASPECT-2 study): a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;360:109-13.
 60. Fuster V, Gersh BJ, Giuliani ER, Tajik AJ, Brandenburg RO, Frye RL. The natural history of idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1981;47:525-31.
 61. Hurlen M, Abdelnoor M, Smith P, Erikssen J, Arnesen H. Warfarin, aspirin, or both after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2002;347:969-74.
 62. Carter AB. Prognosis of cerebral embolism. *Lancet* 1965;2:514-19.
 63. Friedberg CK. *Diseases of the Heart*. Philadelphia, Pa: WB Saunders; 1966.
 64. Deverall PB, Olley PM, Smith DR, Watson DA, Whitaker W. Incidence of systemic embolism before and after mitral valvotomy. *Thorax* 1968; 23:530-6.
 65. Coulshed N, Epstein EJ, McKendrick CS, Galloway RW, Walker E. Systemic embolism in mitral valve disease. *Br Heart J* 1970;32:26-34.
 66. Szekely P. Systemic embolization and anticoagulant prophylaxis in rheumatic heart disease. *BMJ* 1964;1:209-12.
 67. Adams GF, Merrett JD, Hutchinson WM, Pollock AM. Cerebral embolism and mitral stenosis: survival with and without anticoagulants. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1974;37:378-83.
 68. Fleming HA. Anticoagulants in rheumatic heart-disease. *Lancet* 1971; 2:486.
 69. Roy D, Marchand E, Gagne P, Chabot M, Cartier R. Usefulness of anticoagulant therapy in the prevention of embolic complications of atrial fibrillation. *Am Heart J* 1986;112:1039-43.
 70. Silaruks S, Thinkhamrop B, Tantikosum W, Wongvipaporn C, Tatsanavivat P, Klungboonkrong V. A prognostic model for predicting the disappearance of left atrial thrombi among candidates for percutaneous transvenous mitral commissurotomy. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:886-91.
 71. Jeresaty RM. *Mitral Valve Prolapse*. New York, NY: Raven Press; 1979.
 72. Barnett HJ. Transient cerebral ischemia: pathogenesis, prognosis, and management. *Ann R Coll Phys Surg Can.* 1974;7:153-73.
 73. Barnett HJ, Jones MW, Boughner DR, Kostuk WJ. Cerebral ischemic events associated with prolapsing mitral valve. *Arch Neurol.* 1976;33:777-82.
 74. Hirsowitz GS, Saffer D. Hemiplegia and the billowing mitral leaflet syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1978;41:381-3.
 75. Saffro R, Talano JV. Transient ischemic attack associated with mitral systolic clicks. *Arch Intern Med* 1979;139:693-4.
 76. Hanson MR, Hodgman JR, Conomy JP. A study of stroke associated with prolapsed mitral valve. *Neurology* 1978;23:341.
 77. Sullivan JM, Harken DE, Gorlin R. Pharmacologic control of thromboembolic complications of cardiac-valve replacement. *N Engl J Med* 1971;284:1391-4.
 78. Chesebro JH, Fuster V, Elveback LR, McGoon DC, Pluth JR, Puga FJ, et al.. Trial of combined warfarin plus dipyridamole or aspirin therapy in prosthetic heart valve replacement: danger of aspirin compared with dipyridamole. *Am J Cardiol* 1983;51:1537-41.
 79. Taguchi K, Matsumura H, Washizu T, Harao M, Kato K, Kato E, et al.. Effect of athrombogenic therapy, especially high dose therapy of dipyridamole, after prosthetic valve replacement. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 1975;16:8-15.
 80. Dale J, Myhre E, Storstein O, Stormorken H, Efskind L. Prevention of arterial thromboembolism with acetylsalicylic acid: a controlled clinical study in patients with aortic ball valves. *Am Heart J* 1977;94:101-11.

81. Turpie AG, Gent M, Laupacis A, Latour Y, Gunstensen J, Basile F, et al.. Aspirin and warfarin after heart-valve replacement: a comparison of aspirin with placebo in patients treated with warfarin after heart-valve replacement. *N Engl J Med* 1993;329:524-9.
82. Salem DN, Stein PD, Al-Ahmad A, Bussey HI, Horstkotte D, Miller N, et al.. Antithrombotic therapy in valvular heart disease: native and prosthetic: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004;126(suppl):57-82.
83. Visser CA, Kan G, Meltzer RS, Lie KI, Durrer D. Long-term follow-up of left ventricular thrombus after acute myocardial infarction: a twodimensional echocardiographic study in 96 patients. *Chest* 1984;86:532-6.
84. Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, Califf RM, Cheitlin MD, Hochman JS, et al.; for the American College of Cardiology, American Heart Association, Committee on the Management of Patients With Unstable Angina. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction: summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients With Unstable Angina). *J Am Coll Cardiol* 2002;40:1366-74.
85. Cholesterol, diastolic blood pressure, and stroke: 13,000 strokes in 450,000 people in 45 prospective cohorts: prospective studies collaboration. *Lancet* 1995;346:1647-53.
86. Ueshima H, Iida M, Shimamoto T, Konishi M, Tsujioka K, Tanigaki M, et al.. Multivariate analysis of risk factors for stroke. Eight-year follow-up study of farming villages in Akita, Japan. *Prev Med* 1980;9:722-40.
87. Iso H, Jacobs DR Jr, Wentworth D, Neaton JD, Cohen JD. Serum cholesterol levels and six-year mortality from stroke in 350,977 men screened for the multiple risk factor intervention trial. *N Engl J Med* 1989;320:904-10.
88. Kagan A, Popper JS, Rhoads GG. Factors related to stroke incidence in Hawaii Japanese men. The Honolulu Heart Study. *Stroke* 1980;11:14-21.
89. Leppala JM, Virtamo J, Fogelholm R, Albanes D, Heinonen OP. Different risk factors for different stroke subtypes: association of blood pressure, cholesterol, and antioxidants. *Stroke* 1999;30:2535-40.
90. Zhang X, Patel A, Horibe H, Wu Z, Barzi F, Rodgers A, et al.; Asia Pacific Cohort Studies Collaboration. Cholesterol, coronary heart disease, and stroke in the Asia Pacific region. *Int J Epidemiol* 2003;32:563-72.
91. Bots ML, Elwood PC, Nikitin Y, Salonen JT, Freire de Concalves A, Inzitari D, et al.. Total and HDL cholesterol and risk of stroke. EUROSTROKE: a collaborative study among research centres in Europe. *J Epidemiol Community Health* 2002;56(suppl 1):19-24.
92. Horenstein RB, Smith DE, Mosca L. Cholesterol predicts stroke mortality in the Women's Pooling Project. *Stroke* 2002;33:1863-8.
93. Lindstrom E, Boysen G, Nyboe J. Influence of total cholesterol, high density lipoprotein cholesterol, and triglycerides on risk of cerebrovascular disease: the Copenhagen City Heart Study. *BM*. 1994;309:11-5.
94. Wannamethee SG, Shaper AG, Ebrahim S. HDL-cholesterol, total cholesterol, and the risk of stroke in middle-aged British men. *Stroke* 2000;31:1882-8.
95. Soyama Y, Miura K, Morikawa Y, Nishijo M, Nakanishi Y, Naruse Y, et al.; Oyabe Study. High-density lipoprotein cholesterol and risk of stroke in Japanese men and women: the Oyabe Study. *Stroke* 2003;34:863-8.
96. Benson RT, Kargman DE, Boden-Albala B, Tuck C, Lin IF. High-Density Lipoprotein Cholesterol and Ischemic Stroke in the Elderly. The Northern Manhattan Stroke Study. *JAMA* 2001;285:2729-35.
97. Kurth T, Everett BM, Buring JE, Kase CS, Ridker PM, Gaziano JM. Lipid levels and the risk of ischemic stroke in women. *Neurology* 2007;68:556-62.

98. Gordon T, Kannel WB, Castelli WP, Dawber TR. Lipoproteins, cardiovascular disease, and death. The Framingham Study. *Arch Intern Med* 1981;141:1128-31.
99. Lindstrom E, Boysen G, Nyboe J. Influence of total cholesterol, high density lipoprotein cholesterol, and triglycerides on risk of cerebrovascular disease: the Copenhagen City Heart Study. *BMJ* 1994;309:11-5.
100. Koren-Morag N, Tanne D, Graff E, Goldbourt U. Low- and high-density lipoprotein cholesterol and ischemic cerebrovascular disease: the bezafibrate infarction prevention registry. *Arch Intern Med* 2002;162: 993-9.
101. Amarenco P, Labreuche J, Lavalley P, Touboul PJ. Statins in stroke prevention and carotid atherosclerosis: systematic review and up-to-date meta-analysis. *Stroke* 2004;35:2902-9.
102. Gorelick PB. Cerebrovascular disease in African Americans. *Stroke* 1998;29:2656-664.
103. Howard G, Anderson R, Sorlie P, Andrews V, Backlund E, Burke GL. Ethnic differences in stroke mortality between non-Hispanic whites, Hispanic whites, and blacks: the National Longitudinal Mortality Study. *Stroke* 1994;25:2120-5.
104. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Kittner SJ, Bond MG, Wolfson SK Jr, et al.. Distribution and correlates of sonographically detected carotid artery disease in the Cardiovascular Health Study. The CHS Collaborative Research Group. *Stroke* 1992;23:1752-60.
105. Fine-Edelstein JS, Wolf PA, O'Leary DH, Poehlman H, Belanger AJ, Kase CS, et al.. Precursors of extracranial carotid atherosclerosis in the Framingham Study. *Neurology* 1994;44:1046-50.
106. Mackey AE, Abrahamowicz M, Langlois Y, Battista R, Simard D, Bourque F, et al.. Outcome of asymptomatic patients with carotid disease. Asymptomatic Cervical Bruit Study Group. *Neurology* 1997;48:896-903.
107. Hennerici M, Hulsbomer HB, Hefter H, Lammerts D, Rautenberg W. Natural history of asymptomatic extracranial arterial disease. Results of a long-term prospective study. *Brain* 1987;110(pt 3):777-91.
108. Chambers BR, Norris JW. Outcome in patients with asymptomatic neck bruits. *N Engl J Med* 1986;315:860-5.
109. Bogousslavsky J, Despland PA, Regli F. Asymptomatic tight stenosis of the internal carotid artery: long-term prognosis. *Neurology* 1986;36:861-3.
110. Meissner I, Wiebers DO, Whisnant JP, O'Fallon WM. The natural history of asymptomatic carotid artery occlusive lesions. *JAMA* 1987; 258:2704-7.
111. Autret A, Pourcelot L, Saudeau D, Marchal C, Bertrand P, de Boisvilliers S. Stroke risk in patients with carotid stenosis. *Lancet* 1987;1:888-90.
112. Nadareishvili ZG, Rothwell PM, Beletsky V, Pagniello A, Norris JW. Long-term risk of stroke and other vascular events in patients with asymptomatic carotid artery stenosis. *Arch Neurol* 2002;59:1162-6.
113. Chambers BR, Donnan GA. Carotid endarterectomy for asymptomatic carotid stenosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2005 (4): CD0011923.
114. Halliday A, Mansfield A, Marro J, Peto C, Peto R, Potter J, Thomas D; 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.
115. Rothwell PM, Eliasziw M, Gutnikov SA, Warlow CP, Barnett HJM; for the Carotid Endarterectomy Trialists Collaboration. Effect of endarterectomy for symptomatic carotid stenosis in relation to clinical subgroups and to the timing of surgery. *Lancet* 2004;363:915-24.
116. Quershi AI, Kirmani JF, Divani AA, Hobson RW2nd. Carotid angioplasty. *Neurology* 2005;56(6): 1171-9.
117. Yadav JS, Wholey MH, Kuntz RE, Fayad P, Katzen BT, Mishkel GJ, Et al.; for the Stenting and Angioplasty With Protection in Patients at High Risk for Endarterectomy

- Investigators. Protected carotid stenting versus endarterectomy in high risk patients. *N Engl J Med* 2004;351:1493-01.
118. Crouse JR III, Byington RP, Bond MG, Espeland MA, Craven TE, Sprinkle JW, McGovern ME, Furberg CD. Pravastatin, Lipids, and Atherosclerosis in the Carotid Arteries (PLAC-II). *Am J Cardiol* 1995; 75:455-9.
 119. Furberg CD, Adams HP Jr, Applegate WB, Byington RP, Espeland MA, Hartwell T, et al. Effect of lovastatin on early carotid atherosclerosis and cardiovascular events. Asymptomatic Carotid Artery Progression Study (ACAPS) Research Group. *Circulation* 1994;90:1679-87.
 120. Hodis HN, Mack WJ, LaBree L, Selzer RH, Liu C, Liu C, Alaupovic P, Kwong-Fu H, Azen SP. Reduction in carotid arterial wall thickness using lovastatin and dietary therapy: a randomized controlled clinical trial. *Ann Intern Med* 1996;124:548-56.
 121. Salonen R, Nyssonen K, Porkkala E, Rummukainen J, Belder R, Park JS, et al.; Kuopio Atherosclerosis Prevention Study (KAPS). A population-based primary preventive trial of the effect of LDL lowering on atherosclerotic progression in carotid and femoral arteries. *Circulation* 1995;92:1758-764.
 122. Corti R, Fuster V, Fayad ZA, Worthley SG, Helft G, Smith D, et al.. Lipid lowering by simvastatin induces regression of human atherosclerotic lesions: two years' follow-up by high-resolution noninvasive magnetic resonance imaging. *Circulation* 2002;106:2884-7.
 123. Taylor AJ, Kent SM, Flaherty PJ, Coyle LC, Markwood TT, Vernalis MN. ARBITER: Arterial Biology for the Investigation of the Treatment Effects of Reducing Cholesterol: a randomized trial comparing the effects of atorvastatin and pravastatin on carotid intima medial thickness. *Circulation* 2002;106:2055-60.
 124. Gray WA, Hopkins LN, Yadav S, Davis T, Wholey M, Atkinson R, Cremonesi A et al.; ARChER Trial Collaborators. Protected carotid stenting in high-surgical-risk patients: the ARChER results. *J Vasc Surg* 2006;44(2):258-68.
 125. Adams R. Neurological complications. In: Embury S, ed. *Sickle Cell Disease: Basic Principles and Clinical Practice*. New York, NY: Raven Press;1994:599-621.
 126. Ohene-Frempong K, Weiner SJ, Sleeper LA, Miller ST, Embury S, Moohr JW, Wethers DL, Pegelow CH, Gill FM. Cerebrovascular accidents in sickle cell disease: rates and risk factors. *Blood* 1998;91: 288-94.
 127. Armstrong FD, Thompson RJ Jr, Wang W, Zimmerman R, Pegelow CH, Miller S, et al. Cognitive functioning and brain magnetic resonance imaging in children with sickle cell disease. Neuropsychology Committee of the Cooperative Study of Sickle Cell Disease. *Pediatrics* 1996;97(6 pt 1):864-70.
 128. Adams R, McKie V, Nichols F, Carl E, Zhang DL, McKie K, et al. The use of transcranial ultrasonography to predict stroke in sickle cell disease. *N Engl J Med* 1992;326:605-10.
 129. Adams RJ, McKie VC, Carl EM, Nichols FT, Perry R, Brock K, et al.. Long-term stroke risk in children with sickle cell disease screened with transcranial Doppler. *Ann Neurol* 1997;42:699-704.
 130. Adams RJ, McKie VC, Hsu L, Files B, Vichinsky E, Pegelow C, et al.. Prevention of a first stroke by transfusions in children with sickle cell anemia and abnormal results on transcranial Doppler ultrasonography. *N Engl J Med* 1998;339:5-11.
 131. Jones A, Granger S, Brambilla D, Gallagher D, Vichinsky E, Woods G, et al.. Can peak systolic velocities be used for prediction of stroke in sickle cell anemia? *Pediatr Radiol* 2005;35:66-72.
 132. Adams RJ, Brambilla DJ, Granger S, Gallagher D, Vichinsky E, Abboud MR, et al.; STOP Study. Stroke and conversion to high risk in children screened with transcranial Doppler ultrasound during the STOP study. *Blood* 2004;103:3689-94.
 133. Wayne AS, Kevy SV, Nathan DG. Transfusion management of sickle cell disease. *Blood* 1993;81:1109-23.
 134. Bazzano LA, Serdula MK, Liu S. Dietary intake of fruits and vegetables and risk of cardiovascular disease. *Curr Atheroscler Rep* 2003;5: 492-9.

135. Johnsen SP, Overvad K, Stripp C, Tjonneland A, Husted SE, Sorensen HT. Intake of fruit and vegetables and the risk of ischemic stroke in a cohort of Danish men and women. *Am J Clin Nutr* 2003;78:57-64.
136. Sauvaget C, Nagano J, Allen N, Kodama K. Vegetable and fruit intake and stroke mortality in the Hiroshima/Nagasaki Life Span Study. *Stroke* 2003;34:2355-60.
137. Steffen LM, Jacobs DR Jr, Stevens J, Shahar E, Carithers T, Folsom AR. Associations of whole-grain, refined-grain, and fruit and vegetable consumption with risks of all-cause mortality and incident coronary artery disease and ischemic stroke: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Am J Clin Nutr* 2003;78:383-90.
138. Joshipura KJ, Ascherio A, Manson JE, Stampfer MJ, Rimm EB, Speizer FE, et al.. Fruit and vegetable intake in relation to risk of ischemic stroke. *JAMA* 1999;282:1233-9.
139. Perry IJ, Beevers DG. Salt intake and stroke: a possible direct effect. *J Hum Hypertens* 1992;6:23-5.
140. He J, Ogden LG, Vupputuri S, Bazzano LA, Loria C, Whelton PK. Dietary sodium intake and subsequent risk of cardiovascular disease in overweight adults. *JAMA* 1999;282:2027-34.
141. Nagata C, Takatsuka N, Shimizu N, Shimizu H. Sodium intake and risk of death from stroke in Japanese men and women. *Stroke* 2004;35:1543-7.
142. Khaw KT, Barrett-Connor E. Dietary potassium and stroke-associated mortality. A 12-year prospective population study. *N Engl J Med* 1987;316:235-40.
143. Ascherio A, Rimm EB, Hernan MA, Giovannucci EL, Kawachi I, Stampfer MJ, et al.. Intake of potassium, magnesium, calcium, and fiber and risk of stroke among US men. *Circulation* 1998;98:1198-204.
144. MacGregor GA, Markandu ND, Sagnella GA, Singer DR, Cappuccio FP. Double-blind study of three sodium intakes and long-term effects of sodium restriction in essential hypertension. *Lancet* 1989;2:1244-7.
145. Johnson AG, Nguyen TV, Davis D. Blood pressure is linked to salt intake and modulated by the angiotensinogen gene in normotensive and hypertensive elderly subjects. *J Hypertens* 2001;19:1053-60.
146. Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, Appel LJ, Bray GA, Harsha D, et al.; DASH-Sodium Collaborative Research Group. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. DASH-Sodium Collaborative Research Group. *N Engl J Med* 2001;344:3-10.
147. Whelton PK, He J, Cutler JA, Brancati FL, Appel LJ, Follmann D, et al.. Effects of oral potassium on blood pressure. Meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *JAMA* 1997;277:1624-32.
148. Morris RC Jr, Sebastian A, Forman A, Tanaka M, Schmidlin O. Normotensive salt sensitivity: effects of race and dietary potassium. *Hypertension* 1999;33:18-23.
149. Fletcher GF. Exercise in the prevention of stroke. *Health Rep* 1994;6: 106-110.
150. Abbott RD, Rodriguez BL, Burchfiel CM, Curb JD. Physical activity in older middle-aged men and reduced risk of stroke: the Honolulu Heart Program. *Am J Epidemiol* 1994;139:881-93.
151. Kiely DK, Wolf PA, Cupples LA, Beiser AS, Kannel WB. Physical activity and stroke risk: the Framingham Study [published correction appears in *Am J Epidemiol*. 1995;141:178]. *Am J Epidemiol* 1994;140: 608-20.
152. Haheim LL, Holme I, Hjermmann I, Leren P. Risk factors of stroke incidence and mortality. A 12-year follow-up of the Oslo Study. *Stroke* 1993;24:1484-9.
153. Gillum RF, Mussolino ME, Ingram DD. Physical activity and stroke incidence in women and men. The NHANES I Epidemiologic Follow-up Study. *Am J Epidemiol* 1996;143:860-9.
154. Wannamethee G, Shaper AG. Physical activity and stroke in British middle aged men. *BMJ* 1992;304:597-601.

155. Sacco RL, Gan R, Boden-Albala B, Lin IF, Kargman DE, Hauser WA, Shea S, Paik MC. Leisure-time physical activity and ischemic stroke risk: the Northern Manhattan Stroke Study. *Stroke* 1998;29:380-7.
156. Lindstrom E, Boysen G, Nyboe J. Lifestyle factors and risk of cerebrovascular disease in women. The Copenhagen City Heart Study. *Stroke* 1993;24:1468-72.
157. Manson JE, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC, Krolewski AS, Rosner B, et al.. A prospective study of maturity-onset diabetes mellitus and risk of coronary heart disease and stroke in women. *Arch Intern Med* 1991;151:1141-7.
158. Haskell WL, Lee IM, Pate RR, Powell KE, Blair SN, Franklin BA, Macera CA, et al.. Physical Activity and Public Health Updated Recommendation for Adults From the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. *Circulation* 2007;116: DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.185649
159. Hillbom M, Numminen H, Juvela S. Recent heavy drinking of alcohol and embolic stroke. *Stroke* 1999;30:2307-12.
160. Gill JS, Zezulka AV, Shipley MJ, Gill SK, Beevers DG. Stroke and alcohol consumption. *N Engl J Med* 1986;315:1041-6.
161. Klatsky AL, Armstrong MA, Friedman GD, Sidney S. Alcohol drinking and risk of hospitalization for ischemic stroke. *Am J Cardiol* 2001;88:703-6.
162. Mazzaglia G, Britton AR, Altmann DR, Chenet L. Exploring the relationship between alcohol consumption and non-fatal or fatal stroke: a systematic review. *Addiction* 2001;96:1743-56.
163. Wannamethee SG, Shaper AG. Patterns of alcohol intake and risk of stroke in middle-aged British men. *Stroke* 1996;27:1033-9.
164. Gorelick PB, Rodin MB, Langenberg P, Hier DB, Costigan J. Weekly alcohol consumption, cigarette smoking, and the risk of ischemic stroke: results of a case-control study at three urban medical centers in Chicago, Illinois. *Neurology* 1989;39:339-43.
165. Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC, Speizer FE, Hennekens CH. A prospective study of moderate alcohol consumption and the risk of coronary disease and stroke in women. *N Engl J Med* 1988;319: 267-3.
166. Berger K, Ajani UA, Kase CS, Gaziano JM, Buring JE, Glynn RJ, et al.. Light-to-moderate alcohol consumption and risk of stroke among US male physicians. *N Engl J Med* 1999;341:1557-64.
167. Sacco RL, Elkind M, Boden-Albala B, Lin IF, Kargman DE, Hauser WA, et al.. The protective effect of moderate alcohol consumption on ischemic stroke. *JAMA* 1999;281:53-60.
168. Djousse L, Ellison RC, Beiser A, Scaramucci A, D'Agostino RB, Wolf PA. Alcohol consumption and risk of ischemic stroke: the Framingham Study. *Stroke* 2002;33:907-12.
169. Iso H, Baba S, Mannami T, Sasaki S, Okada K, Konishi M, et al.; JPHC Study Group. Alcohol consumption and risk of stroke among middle-aged men: the JPHC Study Cohort I. *Stroke* 2004;35:1124-9.
170. Malarcher AM, Giles WH, Croft JB, Wozniak MA, Wityk RJ, Stolley PD, et al.. Alcohol intake, type of beverage, and the risk of cerebral infarction in young women. *Stroke* 2001;32:77-83.
171. US Department of Health and Human Services, US Department of Agriculture. Dietary Guidelines for Americans, 2005. Disponible en: <http://www.healthierus.gov/dietaryguidelines/>. Acceso 4 junio de 2007.
172. Soyama Y, Miura K, Morikawa Y, Nishijo M, Nakanishi Y, Naruse Y, et al.; Oyabe Study. High-density lipoprotein cholesterol and risk of stroke in Japanese men and women: the Oyabe Study. *Stroke* 2003;34:863-8.
173. Gaziano JM, Buring JE, Breslow JL, Goldhaber SZ, Rosner B, VanDenburgh M, et al.. Moderate alcohol intake, increased levels of high-density lipoprotein and its subfractions, and decreased risk of myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993;329: 1829-1834.

174. Torres Duarte AP, Dong QS, Young J, Abi-Younes S, Myers AK. Inhibition of platelet aggregation in whole blood by alcohol. *Thromb Res* 1995;78:107-15.
175. Pellegrini N, Pareti FI, Stabile F, Brusamolino A, Simonetti P. Effects of moderate consumption of red wine on platelet aggregation and haemostatic variables in healthy volunteers. *Eur J Clin Nutr* 1996;50:209-13.
176. Djousse L, Levy D, Benjamin EJ, Blease SJ, Russ A, Larson MG, et al.. Long-term alcohol consumption and the risk of atrial fibrillation in the Framingham Study. *Am J Cardiol* 2004;93:710-3.
177. Reynolds K, Lewis B, Nolen JD, Kinney GL, Sathya B, He J. Alcohol consumption and risk of stroke: a meta-analysis. *JAMA* 2003;289:579-88.
178. Gronbaek M, Deis A, Sorensen TI, Becker U, Schnohr P, Jensen G. Mortality associated with moderate intakes of wine, beer, or spirits. *BMJ* 1995;310:1165-9.
179. Truelsen T, Gronbaek M, Schnohr P, Boysen G. Intake of beer, wine, and spirits and risk of stroke: the Copenhagen City Heart Study. *Stroke* 1998;29:2467-72.
180. Di Castelnuovo A, Rotondo S, Iacoviello L, Donati MB, DeGaetano G. Meta-analysis of wine and beer consumption in relation to vascular risk. *Circulation* 2002;105:2836-44.
181. NIH develops consensus statement on the role of physical activity for cardiovascular health. *Am Fam Physician* 1996;54:763-4.
182. Novak K. NIH increase efforts to tackle obesity. *Nat Med* 1998;4: 752-3.
183. Rexrode KM, Hennekens CH, Willett WC, Colditz GA, Stampfer MJ, Rich-Edwards JW, et al. A prospective study of body mass index, weight change, and risk of stroke in women. *JAMA* 1997; 277:1539-45.
184. Song YM, Sung J, Davey Smith G, Ebrahim S. Body mass index and ischemic and hemorrhagic stroke: a prospective study in Korean men. *Stroke* 2004;35:831-6.
185. Kurth T, Gaziano JM, Berger K, Kase CS, Rexrode KM, Cook NR, et al.. Body mass index and the risk of stroke in men. *Arch Intern Med* 2002;162:2557-62.
186. Welin L, Svardsudd K, Wilhelmsen L, Larsson B, Tibblin G. Analysis of risk factors for stroke in a cohort of men born in 1913. *N Engl J Med* 1987;317:521-6.
187. Isozumi K. Obesity as a risk factor for cerebrovascular disease. *Keio J Med.* 2004;53:7-11.
188. Folsom AR, Prineas RJ, Kaye SA, Munger RG. Incidence of hypertension and stroke in relation to body fat distribution and other risk factors in older women. *Stroke* 1990;21:701-6.
189. Walker SP, Rimm EB, Ascherio A, Kawachi I, Stampfer MJ, Willett WC. Body size and fat distribution as predictors of stroke among US men. *Am J Epidemiol* 1996;144:1143-50.
190. Suk SH, Sacco RL, Boden-Albala B, Cheun JF, Pittman JG, Elkind MS, et al.; Northern Manhattan Stroke Study. Abdominal obesity and risk of ischemic stroke: the Northern Manhattan Stroke Study. *Stroke* 2003;34:1586-92.
191. Neter JE, Stam BE, Kok FJ, Grobbee DE, Gelejinse JM. Influence of weight reduction on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Hypertension* 2003;42:878-84.
192. The Homocysteine Studies Collaboration. Homocysteine and risk of ischemic heart disease and stroke: a meta-analysis. *JAMA* 2002;288:2015-22.
193. Arnesen E, Refsum H, Børnå KH, Ueland PM, Førde OH, Nordrehaug JE. Serum total homocysteine and coronary heart disease. *Int J Epidemiol* 1995;24:704-9.
194. Nygård O, Nordrehaug JE, Refsum H, Ueland PM, Farstad M, Vollset SE. Plasma homocysteine levels and mortality in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 1997;337:230-6.
195. Davey Smith G, Ebrahim S. 'Mendelian randomization': can genetic epidemiology contribute to understanding environmental determinants of disease? *Int J Epidemiol* 2003;32:1-22.
196. Wald DS, Law M, Morris JK. Homocysteine and cardiovascular disease: evidence on causality from a meta-analysis. *BMJ* 2002;325:1202.
197. Casas JP, Bautista LE, Smeeth L, Sharma P, Hingorani AD. Homocysteine and stroke: evidence on a causal link from mendelian randomisation. *Lancet* 2005;365: 224-32.

198. Homocysteine Lowering Trialists' Collaboration. Dose-dependent effects of folic acid on blood concentrations of homocysteine: a meta-analysis of the randomized trials. *Am J Clin Nutr* 2005;82:806-12.
199. Verhaar MC, Strokes E, Rabelink TJ. Folates and cardiovascular disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002;22:6-13.
200. Robinson K, Arheart K, Refsum H, et al.. Low circulating folate and vitamin B6 concentrations: risk factors for stroke, peripheral vascular disease, and coronary artery disease. *Circulation* 1998;97:437-43.
201. Folsom AR, Nieto FJ, McGovern PG, et al. Prospective study of coronary heart disease incidence in relation to fasting total homocysteine, related genetic polymorphisms, and B vitamins: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Circulation* 1998;98:204-10.
202. Voutilainen S, Rissanen TH, Virtanen J, Lakka TA, Salonen JT. Low dietary folate intake is associated with an excess incidence of coronary events: the Kuopio Ischemic Heart Disease Risk Factor Study. *Circulation* 2001;103:2674-80.
203. Toole JF, Malinow MR, Chambless LE, Spence JD, Pettigrew LC, Howard VJ, 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;291:565-75
204. The Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) 2 Investigators. Homocysteine Lowering with Folic Acid and B Vitamins in Vascular Disease. *N Engl J Med* 2006;354:1567-77.
205. Børnaa KH, Njølstad I, Ueland PM, Schirmer H, Tverdal A, Steigen T, et al.; for the NORVIT Trial Investigators. Homocysteine Lowering and Cardiovascular Events after Acute Myocardial Infarction. *N Engl J Med* 2006;354:1578-88.
206. Bazzano LA, Reynolds K, Holder KN, He J. Effect of Folic Acid Supplementation on Risk of Cardiovascular Diseases. A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *JAMA* 2006;296:2720-6.
207. Wang X, Qin X, Demirtas H, Li J, Mao G, Huo Y, et al.. Efficacy of folic acid supplementation in stroke prevention: a meta-analysis. *Lancet* 2007; 369:1876-82.
208. Carlsson CM. Lowering homocysteine for stroke prevention. *Lancet* 2007; 369:1841-2.
209. Bushnell CD, Goldstein LB. Ischemic stroke: recognizing risks unique to women. *Womens Health Primary Care* 1999;2:788-804.
210. Oral contraceptives and stroke in young women: associated risk factors. *JAMA* 1975;231:718-22.
211. Hannaford PC, Croft PR, Kay CR. Oral contraception and stroke: evidence from the Royal College of General Practitioners' Oral Contraception Study. *Stroke* 1994;25:935-42.
212. Lidegaard O. Oral contraception and risk of a cerebral thromboembolic attack: results of a case-control study. *BMJ* 1993;306:956-63.
213. Ischaemic stroke and combined oral contraceptives: results of an international, multicentre, case-control study: WHO Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. *Lancet* 1996;348:498-505.
214. Chan WS, Ray J, Wai EK, Ginsburg S, Hannah ME, Corey PN, et al.. Risk of stroke in women exposed to low-dose oral contraceptives: a critical evaluation of the evidence. *Arch Intern Med.* 2004;164:741-7.
215. Heinemann LA, Lewis MA, Thorogood M, Spitzer WO, Guggenmoos-Holzmann I, Bruppacher R. Case-control study of oral contraceptives and risk of thromboembolic stroke: results from International Study on Oral Contraceptives and Health of Young Women. *BMJ* 1997;315:1502-4.
216. Schwartz SM, Siscovick DS, Longstreth WT Jr, Psaty BM, Beverly RK, Raghunathan TE, et al. Use of low-dose oral contraceptives and stroke in young women. *Ann Intern Med* 1997;127(8 pt1):596-603.

217. Becker WJ. Use of oral contraceptives in patients with migraine. *Neurology* 1999;53(4 suppl 1):S19-S25.
218. Siritho S, Thrift AG, McNeil JJ, You RX, Davis SM, Donnan GA; Melbourne Risk Factor Study (MERFS) Group. Risk of ischemic stroke among users of the oral contraceptive pill: the Melbourne Risk Factor Study (MERFS) Group. *Stroke* 2003;34:1575-80.
219. Lidegaard O. Oral contraceptives, pregnancy and the risk of cerebral thromboembolism: the influence of diabetes, hypertension, migraine and previous thrombotic disease. *Br J Obstet Gynaecol* 1995;102:153-9.
220. Oral contraceptives and stroke in young women: associated risk factors. *JAMA* 1975;231:718-22.
221. Tzourio C, Iglesias S, Hubert JB, Visy JM, Alperovitch A, Tehindrazanarivelo A, et al.. Migraine and risk of ischaemic stroke: a case-control study. *BMJ* 1993;307: 289-92.
222. Tzourio C, Tehindrazanarivelo A, Iglesias S, Alperovitch A, Chedru F, d'Anglejan-Chatillon J, et al. Case-control study of migraine and risk of ischaemic stroke in young women. *BMJ* 1995;310:830-3.
223. Carolei A, Marini C, De Matteis G. History of migraine and risk of cerebral ischaemia in young adults. The Italian National Research Council Study Group on Stroke in the Young. *Lancet* 1996;347:1503-6.
224. Haapaniemi H, Hillbom M, Juvela S. Lifestyle-associated risk factors for acute brain infarction among persons of working age. *Stroke* 1997; 28:26-30.
225. Merikangas KR, Fenton BT, Cheng SH, et al.. Association between migraine and stroke in a large-scale epidemiological study of the United States. *Arch Neurol* 1997;54:362-8.
226. Chang CL, Donaghy M, Poulter N. Migraine and stroke in young women: case-control study. The World Health Organisation Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. *BMJ* 1999;318:13-8.
227. Mosek A, Marom R, Korczyn AD, Bornstein N. A history of migraine is not a risk factor to develop an ischemic stroke in the elderly. *Headache* 2001;41:399-401.
228. Schwaag S, Nabavi DG, Frese A, Husstedt IW, Evers S. The association between migraine and juvenile stroke: a case-control study. *Headache* 2003;43:90-5.
229. Bushnell CD. Migraine and risk of ischemic stroke: an evidence-based medicine review. *J Clin Outcomes Manage* 2001;8:33-9.
230. Kruit MC, van Buchem MA, Hofman PA, Bakkers JT, Terwindt GM, Ferrari MD, et al. Migraine as a risk factor for subclinical brain lesions. *JAMA* 2004;291:427-34.
231. Hayden M, Pignone M, Phillips C, Mulrow C. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events: a summary of the evidence for the US Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2002;136:161-72.
232. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy-I: prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. Antiplatelet Trialists' Collaboration [published correction appears in *BMJ*. 1994;308:1540]. *BMJ* 1994;308:81-106.
233. Hart RG, Halperin JL, McBride R, 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 Neurol* 2000;57:326-32.
234. Berger JS, Roncaglioni MC, Avanzini F, Pangrazzi I, Tognoni G, Brown DL. Aspirin for the Primary Prevention of Cardiovascular Events in Women and Men A Sex-Specific Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *JAMA* 2006;295:306-13.
235. Ridker PM, Cook NR, Lee IM, Gordon D, Gaziano JM, Manson JE, et al.. A randomized trial of low-dose aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2005;352(13):1293-304.
236. Stampfer MJ, Hennekens CH, Manson JE, Colditz GA, Rosner B, Willett WC. Vitamin E consumption and the risk of coronary disease in women. *N Engl J Med*. 1993;328:1444-1449.

237. Rimm EB, Stampfer MJ, Ascherio A, Giovannucci E, Colditz GA, Willett WC. Vitamin E consumption and the risk of coronary heart disease in men. *N Engl J Med* 1993;328:1450-6.
238. Kushi LH, Folsom AR, Prineas RJ, Mink PJ, Wu Y, Bostick RM. Dietary antioxidant vitamins and death from coronary heart disease in postmenopausal women. *N Engl J Med* 1996;334:1156-62.
239. Yusuf S, Dagenais G, Pogue J, Bosch J, Sleight P. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Vitamin E supplementation and cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* 2000;342:154-60.
240. Lonn E, Bosch J, Yusuf S, Sheridan P, Pogue J, Arnold JM, et al.; HOPE and HOPE-TOO Trial Investigators. Effects of long-term vitamin E supplementation on cardiovascular events and cancer: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005;293(11):1338-47.
241. Lee IM, Cook NR, Gaziano JM, Gordon D, Ridker PM, Manson JE. Vitamin E in the Primary Prevention of Cardiovascular Disease and Cancer The Women's Health Study: A Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2005;294:56-65.
242. Bjelakovic G, Nikolova D, Gluud LL, Simonetti RG, Gluud C. Mortality in randomized trials of antioxidant supplements for primary and secondary prevention: systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2007;297(8):842-57.
243. Brown RD, Whisnant JP, Sicks JD, O'Fallon WM, Wiebers DO. Stroke incidence, prevalence, and survival: secular trends in Rochester, Minnesota, through 1989. *Stroke* 1996;27:373-80.
244. Wolf PA, D'Agostino RB, O'Neal MA, Sytkowski P, Kase CS, Belanger AJ, et al. Secular trends in stroke incidence and mortality: the Framingham Study. *Stroke* 1992;23:1551-5.
245. Sacco RL, Boden-Albala B, Gan R, Chen X, Kargman DE, Shea S, et al. Stroke incidence among white, black, and Hispanic residents of an urban community: the Northern Manhattan Stroke Study. *Am J Epidemiol* 1998;147:259-68.
246. Kittner SJ, Stern BJ, Feeser BR, Hebel R, Nagey DA, Buchholz DW, et al. Pregnancy and the risk of stroke. *N Engl J Med* 1996;335:768-74.
247. Qureshi AI, Giles WH, Croft JB, Stern BJ. Number of pregnancies and risk for stroke and stroke subtypes. *Arch Neurol* 1997;54:203-6.
248. Mosca L, Manson JE, Sutherland SE, Langer RD, Manolio T, Barrett-Connor E. Cardiovascular disease in women: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation* 1997; 96:2468-82.
249. Rosamond WD, Folsom AR, Chambless LE, Wang CH, McGovern PG, Howard G, et al. Stroke incidence and survival among middle-aged adults: 9-year follow-up of the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) cohort. *Stroke* 1999;30:736-43.
250. Giles WH, Kittner SJ, Hebel JR, Losonczy KG, Sherwin RW. Determinants of black-white differences in the risk of cerebral infarction: the National Health and Nutrition Examination Survey Epidemiologic Follow-up Study. *Arch Intern Med* 1995;155:1319-24.
251. Gillum RF. Risk factors for stroke in blacks: a critical review. *Am J Epidemiol* 1999;150:1266-74.
252. Kiely DK, Wolf PA, Cupples LA, Beiser AS, Myers RH. Familial aggregation of stroke: the Framingham Study. *Stroke* 1993;24:1366-71.
253. Goldstein LB, Adams R, Alberts MJ, et al. Primary Prevention of Ischemic Stroke A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council: Cosponsored by the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease Interdisciplinary Working Group; Cardiovascular Nursing Council; Clinical Cardiology Council; Nutrition, Physical Activity, and Metabolism Council; and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group. *Circulation* 2006;113:873-923.
254. Barker DJ, Lackland DT. Prenatal influences on stroke mortality in England and Wales. *Stroke* 2003;34:1598-602.
255. Lackland DT, Egan BM, Ferguson PL. Low birth weight as a risk factor for hypertension. *J Clin Hypertens* 2003;5:133-6.

CAPÍTULO 2

Recomendaciones para la fase aguda del ictus

Recomendaciones sobre atención prehospitalaria

Identificación del ictus y su carácter de urgencia

La terapéutica más importante en la fase aguda del ictus isquémico es la restauración del flujo sanguíneo al área de penumbra isquémica. En este sentido, la trombolisis se ha convertido en el principal objetivo de la organización de los servicios prehospitalarios, de emergencia y hospitalarios. Esto se debe a que el éxito de la terapia trombolítica depende del tiempo entre el debut de los síntomas y el momento del tratamiento.

Según estudios realizados en sociedades desarrolladas, más de 25 % de los pacientes con ictus llegan al departamento de emergencias dentro de las primeras 3 horas después de sufrir el ictus (1, 2). Varios estudios han demostrado que la falta de percepción de urgencia sobre esta enfermedad es uno de los factores asociados con la demora en la llegada al hospital (3, 4). Solamente aquellos pacientes con ictus graves (puntuaciones altas según la escala para el ictus del Instituto Nacional de Salud de los EE.UU. [en inglés, NIHSS] y que requirieron cuidados intensivos) identificaron su problema como grave y acudieron rápidamente por atención médica (5, 6).

Muchos estudios han demostrado la eficacia de programas de educación a la población y a los profesionales para incrementar el número de pacientes que llega al hospital a tiempo para la aplicación de terapias de intervención (ventana terapéutica) (7-9). Un estudio coasiexperimental, de intervención comunitaria, desarrollado en tres fases ha demostrado la eficacia de un programa agresivo de intervención que involucra a la población y a los profesionales. Este tipo de programa aumenta en 10 veces el porcentaje de pacientes que recibe tratamiento trombolítico; entre los casos elegibles se incrementó esta terapia en 55,6 %. Este programa debe influir sobre tres niveles: la población, el personal médico y la organización hospitalaria (10, 11).

La intervención sobre la población incluyó:

- Habilidades para identificar los síntomas de ictus.
- Reconocimiento de estos síntomas como una urgencia, lo que implica la búsqueda rápida de atención médica.

Las estrategias utilizadas fueron: anuncios públicos por radio, televisión y prensa plana, entrenamiento de activistas de la comunidad (para la difusión de boca en boca), colocación de carteles llamativos en farmacias, hospitales, policlínicos y grandes centros de trabajo. Los términos utilizados fueron los de ataque cerebral *f* para referirse al ictus y *cada minuto cuenta f* para ilustrar su carácter de urgencia (10, 11). El *TIA Working Group*, reunido para redefinir el concepto de ataque isquémico transitorio ha recomendado el uso del término ataque cerebral para el uso de la población, en aras de ofrecer un criterio de emergencia (12).

La intervención sobre los profesionales de salud (atención primaria, médicos en los departamentos de emergencia, neurólogos y clínicos) incluye los elementos siguientes:

- Habilidades para realizar el diagnóstico diferencial.
- Establecimiento de la hora exacta del debut.
- Conocimiento del protocolo de administración del trombolítico.

Esto se logró mediante cursos cortos de adiestramiento y mediante la definición de protocolos de actuación ante estos pacientes (10, 11).

Dada la importancia del reconocimiento por parte de la población y los médicos de una atención inmediata para el ictus, se recomienda:

-
-
- Realizar campañas educativas de intervención en poblaciones y/o comunidades para:
 - . Lograr en la población habilidades para identificar precozmente el ictus.
 - . Convencer a la población sobre la necesidad de acudir al médico de forma inmediata. (*Evidencia IIb-Estudio coasiexperimental. Recomendación B*).
 - Difundir el término *ataque cerebral f* y la frase *cada minuto cuenta f* en programas de intervención poblacionales o comunitarios. (*Evidencia IIb-Traspolado de estudio coasiexperimental. Recomendación B*).
 - Adiestrar al personal que se desempeña en los departamentos o servicios de emergencia de policlínicos y hospitales (cuerpos de guardia) en:
 - . Habilidades para reconocer el ictus.
 - . Habilidades para realizar un diagnóstico diferencial adecuado.
 - . Establecimiento de la hora de debut de los síntomas.
 - . Conocimiento del protocolo de actuación ante un ictus. (*Evidencia IIb-Estudio coasiexperimental. Recomendación B*).
-
-

Manejo prehospitalario y traslado al hospital

Diversos estudios han demostrado que la existencia de un servicio de emergencia médica se asocia fuertemente con una llegada rápida al centro de atención. En el *Genentech Stroke Presentation Survey*, el uso de servicio de emergencia médica redujo significativamente la demora prehospitalaria, el retraso para realizar tomografía computarizada craneal y la demora total, la cual fue dos veces menor que en pacientes que llegaron por otras vías (13). Otros dos estudios prospectivos demostraron que la transportación mediante el sistema de emergencia médica es uno de los factores determinantes de la llegada rápida al hospital (4, 6). En Cuba no existen estudios publicados sobre la efectividad del sistema de recogida de estos pacientes; en la práctica cotidiana existe el SIUM, como una organización que puede responder a necesidades que serán aún mayores con la introducción de la trombolisis cerebral en el país.

Para maximizar estas opciones terapéuticas, existe la guía de tratamiento y protocolo de traslado del SIUM, que garantiza la transición ordenada del paciente desde el ambiente prehospitalario hasta el hospital (14-16). Los objetivos de la fase de servicio de emergencia médica en el cuidado de pacientes con ictus son los siguientes:

-
- Identificación rápida del ictus como causa de los hallazgos del paciente.
 - Eliminación de enfermedades que pueden simular un ictus.
 - Estabilización (ABC).
 - Transportación rápida al departamento de emergencias de un centro apropiado.
 - Notificación a la institución que recibirá al paciente.

Nota. Estos pasos son especialmente críticos para el uso de terapéuticas tiempo-dependientes.

Aunque los resultados de un estudio controlado no han apoyado el uso rutinario de oxígeno a 3L/min (17), se acepta por consenso que los pacientes deben ser monitoreados con pulsioximetría para determinar cuándo es necesario el suplemento y tratar de mantener una saturación por encima de 95 % (18, 19).

Aunque no existen ensayos clínicos que hayan probado la utilidad del monitoreo cardíaco durante el ictus ni el uso de agentes cardioprotectores o de medicamentos para prevenir las arritmias, existe consenso general en la necesidad del monitoreo cardíaco, al menos en las primeras 24 h y tratar cualquier arritmia importante si aparece (14).

Debido a que la hipoglicemia es uno de los primeros diagnósticos diferenciales en pacientes con manifestaciones focales agudas (20), la medición rutinaria de la glicemia en la fase prehospitalaria se ha recomendado durante 20 años,

aunque sin evidencia clara de su utilidad. Un estudio retrospectivo reciente encontró que solo 2,7 % de los pacientes tenía hipoglicemia, todos eran diabéticos tratados con medicamentos (21). La probabilidad de encontrar un caso de hipoglicemia en pacientes sin historia de diabetes, en el límite superior de su intervalo de confianza, es de 2,3 %. A partir de estos resultados, se ha sugerido que solo debiera medirse la glicemia en etapa prehospitalaria, en aquellos individuos en que existe historia de diabetes, uso de insulina, u otra enfermedad que se asocie con trastornos de la glicemia (hepatopatía, alcoholismo), o aquellos de quienes no pueda obtenerse datos (alteración de la conciencia, trastornos de habla, demencia, etc.).

Varios estudios han encontrado que la TA disminuye de forma espontánea en cerca de 30 % durante el primer día, y que el tratamiento de la TA se asoció con una evolución más adversa, y esto fue dependiente de la cuantía del descenso de la TA (22). Castillo *et al.* encontraron que la caída de la TA sistólica o TA diastólica en menos de 20 mmHg se asoció con deterioro neurológico temprano, tasas altas de mala evolución y muerte e infartos de mayor volumen. Iguales resultados se obtuvieron con la administración temprana de antihipertensivos a pacientes con TA sistólica por debajo de 180 mmHg (23).

A partir de algunas investigaciones, el NINDS ha recomendado el uso de un examen rápido que incluya tres aspectos clínicos:

- Paresia facial.
- Caída de un miembro.
- Trastorno del habla.

Nota. Se tendrán en cuenta siempre que no exista afectación importante de la conciencia (coma) y fuera del contexto de un trauma craneal (24).

Escalas preclínicas, como la de Cincinnati (25), han demostrado que la identificación del paciente con ictus en la fase prehospitalaria puede lograr una sensibilidad de 100 % y una especificidad de 88 %; la odds para el diagnóstico positivo con estos elementos es de 7,9 (26). En un estudio sobre 821 pacientes consecutivos y diagnosticados como ictus probable bajo estos criterios, solo 13 % tenía otras enfermedades simuladoras de un ictus (27).

En relación con la notificación al centro de traslado, algunos estudios han demostrado que el establecimiento de un sistema de código de prioridad para el ictus, entre la atención prehospitalaria y la unidad donde será recibido el paciente, disminuye significativamente la demora intrahospitalaria (28, 25, 29), y que puede aumentar hasta 1/3 el número de pacientes elegibles sometidos a trombolisis (16). Una línea telefónica directa abierta durante las 24 horas con el neurólogo de guardia en la unidad de ictus, parece ser la mejor estrategia (16).

Dada la eficacia demostrada por los servicios de emergencia médica para lograr la llegada rápida al hospital, y con ello a la atención médica requerida, se recomienda:

-
- Desarrollar un sistema adecuado de recuperación y traslado de los pacientes con ictus hacia los centros de atención mediante ambulancias, con una prioridad similar al infarto agudo del miocardio (IMA) y el politraumatismo. (*Evidencia IIa-Varios estudios prospectivos controlados. Recomendación B*).
 - La primera acción médica ante la sospecha de un ictus es evaluar ABC: vía aérea permeable, respiración y circulación, y estabilizar al paciente en caso necesario. (*Evidencia III-Estudios descriptivos no experimentales. Recomendación B*).
 - El interrogatorio en esta etapa debe ser breve, para definir: hora de debut, presencia de cefalea, lista de medicamentos, eventos recientes (ictus, IMA, traumatismo, sangramiento, cirugía) y comorbilidad. (*Evidencia IV-Recomendación de consenso del NINDS y varias guías clínicas internacionales. Recomendación C*).
 - Se debe realizar examen físico breve para definir el ictus: paresia facial, caída de un miembro y trastorno del habla, en pacientes sin coma y sin trauma craneal. La aplicación de escalas estandarizadas para la evaluación prehospitalaria puede ser útil (Anexo 1). (*Evidencia III-Estudios descriptivos no experimentales. Recomendación B*).
 - No administrar oxígeno en forma rutinaria, se debe monitorear mediante oximetría de pulso y administrar suplemento si la saturación de oxígeno es inferior a 95 %. (*Evidencia IV-Consenso de guía para resucitación cardiopulmonar y cuidados cardiovasculares emergentes de la AHA. Recomendación C*).
 - Realizar monitoreo cardiaco. (*Evidencia IV-Recomendación de consenso de varias guías internacionales sobre el manejo del ictus en fase aguda. Recomendación C*).
 - Medir glicemia en pacientes diabéticos, enfermedades que se asocian con alteraciones de glucosa en sangre, o en pacientes que no puedan responder. En caso de hipoglicemia, corregir inmediatamente con dextrosa hipertónica. (*Evidencia III-Estudio retrospectivo bien diseñado. Recomendación B*).
 - No se recomienda la administración de soluciones glucosadas fuera de la indicación anterior; esto puede aumentar el edema cerebral debido a la acidosis. (*Evidencia IV-Recomendación de consenso de varias guías internacionales sobre el manejo del ictus en fase aguda. Recomendación X*).
 - No debe reducirse la tensión arterial, excepto si existe IMA o insuficiencia cardiaca congestiva; por lo general, es un mecanismo de defensa para aumentar el flujo cerebral y se normaliza con los días. La reducción brusca de la TA puede aumentar la isquemia a la región cerebral afectada. (*Evidencia IIa-Varios estudios prospectivos. Recomendación X*).

- Canalizar vía venosa y evitar el uso excesivo de líquidos; esto puede empeorar el edema cerebral o precipitar situaciones comórbidas como la insuficiencia cardiaca congestiva. (*Evidencia IV-Consenso de varias guías internacionales. Recomendación X*).
 - El traslado del paciente debe realizarse hacia a un centro apropiado (con las condiciones necesarias para tratar pacientes con ictus). (*Evidencia IIa-Varios estudios prospectivos controlados. Recomendación B*).
 - Establecer códigos de prioridad entre los servicios de emergencia médica (prehospitalaria) y las unidades que recibirán al paciente. Una buena estrategia puede ser una línea telefónica directa y dedicada durante las 24 h a las unidades de ictus. (*Evidencia IIa-Estudio prospectivos controlados. Recomendación B*).
-
-

Recomendaciones para evaluación y tratamiento en fase aguda del ictus

Evaluación y tratamiento en el Departamento de Emergencias

Los centros que reciben y atienden pacientes con ictus deben contar con protocolos que minimicen el tiempo entre la llegada del paciente y el inicio del tratamiento. El tiempo recomendado por el Instituto Nacional para las Enfermedades Neurológicas y el Ictus (en inglés, NINDS) no será mayor que 60 min (30, 31); el objetivo es identificar rápidamente los pacientes tributarios de trombolisis cerebral. Utilizando este tipo de protocolo, algunos estudios han logrado aumentar el número de pacientes sometidos a trombolisis basados en una reducción del tiempo entre la llegada y el tratamiento. Un estudio prospectivo realizado en Canadá mostró una reducción del tiempo puerta-TAC craneal en 11 min, y una reducción del tiempo puerta-aguja (tratamiento) en 18 min (32).

La evaluación clínica (historia, examen general y examen neurológico) sigue siendo la piedra angular de la evaluación. Sus objetivos son: determinar si el paciente tiene un ictus y establecer potenciales contraindicaciones para el tratamiento emergente con trombolíticos.

Se ha determinado que los cuatro elementos clínicos más sensibles para el diagnóstico de ictus son:

- Déficit neurológico focal.
- Déficit neurológico es persistente.
- Inicio agudo en la semana precedente.
- Sin historia de trauma craneal (24, 33).

Las entidades clínicas que pueden confundirse con el ictus y constituyen alrededor del 13 % de los casos que arriban a emergencias son:

- Crisis epiléptica.

- Tumores.
- Infecciones.
- Hipoglicemia.
- Otras: se observan con menos frecuencia los tóxicos, el síncope, el estado confusional y el hematoma subdural (24).

En relación con el establecimiento de la hora exacta de inicio de los síntomas hay algunos criterios a considerar:

- Los pacientes que están despiertos y sin afasia son capaces de ofrecer con claridad el momento exacto del debut; sin embargo, cuando esto no es así, la hora de debut se juzga según la última vez que el paciente fue visto sin los síntomas (14, 34).
- Si el paciente tuvo inicialmente síntomas ligeros que empeoraron de forma progresiva, la hora de inicio debe ser la del debut de los síntomas leves.
- Si el paciente tiene un ataque transitorio de isquemia (ATI) con resolución completa de los síntomas, y después los síntomas reaparecen, se utilizará la hora de inicio de los nuevos síntomas (14, 34).

Un examen neurológico estandarizado mediante el uso de escalas clínicas, como la NIHSS, provee información importante acerca de la gravedad del ictus, ofrece información pronóstica y su puntuación puede influenciar las decisiones acerca del tratamiento (Anexo 2) (35). La NIHSS se puede aplicar con un grado razonable de precisión entre médicos (incluso no neurólogos), sobre todo cuando existe adiestramiento de su utilización (24, 36). Dicha puntuación se correlaciona bien con el tamaño del infarto medido mediante imagen por resonancia magnética (37). Una puntuación en la NIHSS por encima de 20 puntos se asocia con 17 % de hemorragia cerebral secundaria a trombolisis, comparado con 3-5 % de puntuaciones por debajo de 10 (38). Este último grupo, considerado como ictus moderado a ligero, puede mejorar su evolución clínica en cuatro veces con la administración de rtPA (39).

Un aspecto trascendente en evaluación de emergencia es la definición del tipo de ictus: isquémico o hemorrágico. Hay estudios que han analizado factores que contribuyen a la definición clínica (40, 41), estos son:

- Alteración del nivel de conciencia.
- Presencia de vómitos.
- Presencia de cefalea intensa.
- Tensión arterial sistólica por encima de 220 mmHg.
- Glicemia por encima de 9,4 mmol/L.
- Uso de anticoagulantes.
- No diabéticos.

La presencia de uno de estos factores duplica la probabilidad de tener una hemorragia, pero su ausencia decrece esta probabilidad en un tercio. Dado que

el juicio clínico no es confiable y la concordancia entre neurólogos es baja ($\kappa = 0,38$), los organismos de consenso han establecido que los estudios de neuroimagen son obligatorios para el diagnóstico del tipo de ictus (42-44).

Para el diagnóstico de la región vascular la variabilidad interobservador es muy alta; sin embargo, puede lograrse una mayor precisión si se utilizan criterios estandarizados como la clasificación de Oxfordshire (Anexo 3) (45) con la cual se logra fiabilidad entre moderada y buena con un índice kappa de 0,54 (46).

Debido a que el tiempo es crítico, debe realizarse un número limitado de pruebas complementarias, las cuales deben estar disponibles durante 24 h, los 7 días de la semana. Estas pruebas serán las esenciales para excluir presencia de sangre y otras causas que pueden simular un ictus (especialmente hemorragia cerebral), identificar posibles enfermedades comórbidas y, además, para distinguir complicaciones médicas y neurológicas del ictus.

Los estudios de neuroimagen tienen un papel esencial en la evaluación inicial de pacientes con ictus; en esta fase el objetivo es descartar la presencia de sangre y de otras causas capaces de simular un ictus, así como mejorar la selección de los pacientes para tratamiento trombolítico.

El estudio de neuroimagen más ampliamente probado y utilizado es la tomografía computarizada (TC) craneal no contrastada (TCNC). Esta permite identificar con precisión a la mayoría de los pacientes con hemorragia intracraneal y ayuda a descartar causas no vasculares, sin embargo, es relativamente insensible para identificar lesiones agudas, lesiones pequeñas subcorticales o corticales, y sobre todo lesiones de la región posterior (47).

En la fase aguda del ictus permite identificar signos sutiles y tempranos de daño cerebral por isquemia (signos tempranos de infarto) u oclusiones arteriales (signo de la arteria hiperdensa), los cuales pueden afectar las decisiones sobre el tratamiento. Adicionalmente, la pérdida de la diferenciación del margen cortical (sobre todo en el borde lateral de la ínsula) o del núcleo lenticular y la desaparición de los surcos, permiten detectar oclusiones de grandes vasos de la circulación anterior en las primeras 6 h en más de 82 % de los pacientes (48). Estos signos se asocian con mal pronóstico, (48, 49) y con un mayor riesgo de transformación hemorrágica relacionado con la trombolisis.

Aunque según datos combinados de dos ensayos clínicos con tPA dentro de las tres primeras horas, estos signos se asociaron con un incremento del riesgo de hemorragia en ocho veces (50), análisis posteriores demostraron que los signos tempranos que afectan más de un tercio del territorio de la arteria cerebral media no se asocia de forma independiente con el riesgo de hemorragia, por lo que estos pacientes pudieran aun así beneficiarse de este tratamiento.

Las habilidades para reconocer los signos tempranos de infarto cerebral en la TCNC son muy variables entre los médicos (51-55). Con el uso de un sistema de puntaje para los signos tempranos se puede mejorar la identificación de la isquemia cerebral temprana y ofrecer información valiosa sobre el pronóstico;

sin embargo, este sistema no ha sido aún validado en la selección de pacientes para la trombolisis (56, 57). Nuevas investigaciones son necesarias para determinar el significado de los signos tempranos y su papel en las decisiones sobre el tratamiento (58).

Para los candidatos a trombolisis, el objetivo es completar el estudio de TC dentro de los primeros 25 min después de la llegada a emergencias, con la interpretación adecuada en los próximos 20 min (tiempo puerta-interpretación de 45 min) (30). Pueden necesitarse estudios adicionales en casos con empeoramiento neurológico, sobre todo para identificar transformación hemorrágica (56).

En los últimos años se vienen desarrollando un grupo de investigaciones con la utilización de la TC multimodal, TC perfusión, RMN multimodal, RMN funcional. Muchos centros que cuentan con la tecnología han desarrollado estrategias diagnósticas basadas en la RMN en pacientes sin contraindicaciones para esta (59-63); sin embargo, se necesitan nuevas investigaciones para determinar su papel en esta fase del ictus (64, 65). De cualquier manera, existe consenso en que la realización de una IRM no justifica el retraso en la aplicación de trombolisis cuando el paciente es elegible para ello (59, 64, 65, 66). Sumando a ello la escasa disponibilidad de esta tecnología en nuestro medio, no se considera prudente realizar recomendaciones sobre el uso de la IRM o la TC multimodal; aunque sí monitorear la evolución de las investigaciones que en este ámbito se realizan.

El examen del LCR tiene un papel muy limitado en estos pacientes; la toma de decisiones de acuerdo con sus resultados puede ser peligrosa y produce pérdida adicional de tiempo. Estudios adicionales, como imagen cardiaca o vascular consumen excesivo tiempo en el departamento de emergencia; debido a ello, la mayoría de estas investigaciones no deben realizarse hasta después del tratamiento agudo o después del ingreso en la sala de hospitalización (14).

Sobre la base de estas evidencias, relacionadas con la atención en el servicio o departamento de emergencias del hospital receptor del paciente con ictus, se recomienda:

1. Los centros que atienden pacientes con ictus deben establecer protocolos bien definidos para la atención urgente que garantice la llegada del paciente a la unidad específica de atención en el menor tiempo posible. (*Evidencia IIa-Estudio prospectivo. Recomendación B*).
2. Establecer indicadores sobre la calidad del funcionamiento de los protocolos para la atención al paciente con ictus en función de los tiempos de demora:
 - a) Tiempo puerta-evaluación.
 - b) Tiempo puerta-TC craneal.
 - c) Tiempo puerta-tratamiento específico. (*Evidencia IV-Consenso del NINDS. Recomendación B*).

3. La evaluación clínica inicial debe incluir: evaluar el ABC y verificar si se trata realmente de un ictus. Precisar datos esenciales como:
 - a) Presencia de déficit neurológico focal.
 - b) El déficit es persistente.
 - c) Inicio agudo en la semana precedente.
 - d) Sin historia de trauma craneal; que son los elementos de mayor precisión en el diagnóstico. (*Evidencia III-Estudios descriptivos bien diseñados. Recomendación B*).
4. Cuando los pacientes debutan durante el sueño, presentan alteración del nivel de conciencia o están afásicos, la hora de debut debe tomarse desde la última vez que el paciente fue visto sin síntomas. (*Evidencia IV-Recomendación de consenso del NINDS y de varias guías clínicas internacionales. Recomendación C*).
5. Si los síntomas del paciente empeoran progresivamente, la hora de inicio debe ser la del debut de los síntomas leves. Pero si el paciente tiene un ataque transitorio de isquemia con resolución completa de los síntomas, y después las manifestaciones se reinician, se utilizará la hora de inicio de los nuevos síntomas. (*Evidencia IV-Recomendación de consenso del NINDS y de varias guías clínicas internacionales. Recomendación C*).
6. Aplicar escalas estandarizadas como la Escala para el ictus del Instituto Nacional de Salud de los EE.UU. (NIHSS) (Anexo 2) para definir la gravedad del ictus, establecer su pronóstico, decidir tratamientos y servir de punto de partida para el monitoreo en las otras fases de su atención médica. (*Evidencia III-Estudios descriptivos bien diseñados. Recomendación B*).
7. Aplicar los criterios de la clasificación de Oxfordshire (Anexo 3) para definir la región vascular afectada y su extensión. (*Evidencia III-Estudios descriptivos bien diseñados. Recomendación B*).
8. Adiestrar al personal que recibe pacientes con ictus en los servicios de urgencia en la aplicación de la NIHSS, y de los criterios de Oxfordshire. (*Evidencia III-Estudios descriptivos bien diseñados. Recomendación B*).
9. No clasificar el tipo de ictus sobre la base de las características clínicas. Esto implica la no utilización de terapias trombolíticas o antitrombóticas en ausencia de un estudio de neuroimagen que descarte la presencia de sangre intracraneal. (*Evidencia IIa-Varios estudios prospectivos bien diseñados. Recomendación X*).
10. Realizar tomografía computarizada craneal lo antes posible, con el objetivo de descartar sangre intracraneal y procesos que pueden simular un ictus (ej. tumor, hematoma subdural). (*Evidencia IIa-Varios estudios prospectivos bien diseñados. Recomendación X*).
11. En centros que realizan trombolisis, la tomografía computarizada debe realizarse dentro de los primeros 25 min desde la llegada del paciente a

emergencias y debe interpretarse dentro de otros 20 min adicionales. (*Evidencia IV-Consenso del NINDS. Recomendación C*).

12. Adicionalmente a la neuroimagen, se deben realizar las pruebas complementarias mínimas que se necesiten para descartar simuladores de un ictus e identificar posible comorbilidad que afecte la conducta a seguir. Estos exámenes complementarios deben estar disponibles 24 h de los 7 días, y son las siguientes: (*Evidencia IV-Consenso de varias guías internacionales. Recomendación C*)

a) Investigaciones básicas para todos los pacientes:

- Glicemia.
- Electrolitos.
- Creatinina.
- Electrocardiograma.
- Hemograma completo, que incluya conteo de plaquetas.
- Estudio básico de la coagulación (TP, INR, TPT).
- Saturación de oxígeno por oximetría de pulso.

b) Investigaciones para pacientes seleccionados, según la sospecha clínica:

- Función hepática.
- Pruebas toxicológicas.
- Gases arteriales (ante la sospecha de hipoxia).
- Rayos X de tórax (si se sospecha enfermedad pulmonar).
- Punción lumbar (si existe fuerte sospecha de hemorragia subaracnoidea y la TC craneal previamente fue normal).
- Electroencefalograma (si existe fuerte sospecha de crisis como diagnóstico diferencial).

13. Las investigaciones complementarias dirigidas a identificar la etiología del ictus deben realizarse en la unidad de hospitalización, especialmente después de realizada la trombolisis en los pacientes elegibles. (*Evidencia IV-Consenso de varias guías internacionales. Recomendación B*).

Hospitalización

En relación con el tipo de hospitalización, existen fuertes evidencias que apoyan el ingreso de estos pacientes en espacios físicos con recursos y personal dedicado; a esto se ha llamado Unidad de Ictus (UI). Esta es una estructura geográficamente delimitada para el cuidado de pacientes con ictus, que posee un personal entrenado, específicamente dedicado y coordinado por un neurólogo experto, con servicios diagnósticos disponibles durante las 24 horas del día y que dispone de protocolos escritos para el manejo de los pacientes basados en evidencias científicas.

De acuerdo con una revisión sistemática de la Colaboración Cochrane, los beneficios absolutos del ingreso en UI son suficientemente grandes y justifican una reorganización de los servicios. El número necesario a tratar para garantizar una evolución favorable es de 33 para supervivencia, 20 para alcanzar un grado de independencia y 20 para retornar al domicilio) (68). Por otra parte, las UI benefician a todo tipo de pacientes, independientemente de la edad, el sexo o la gravedad del ictus (67). Además, la atención en este tipo de unidades incrementa la utilización de trombolíticos en siete veces (69).

Adicionalmente, la *Brain Attack Collition* (BAC) sugiere que debiera disponerse de dos tipos de centros con unidades de ictus:

- Centros con unidades de ictus primarias, para la hospitalización de pacientes con ictus no complicado, en la cual se puede utilizar de forma rutinaria la trombolisis.
- Centros con unidades de ictus especializadas para la atención de pacientes con ictus complicados como aquellos con hemorragia intracerebral o subaracnoidea, que requieran servicios de neurocirugía y de terapia endovascular, o manejo en unidades de cuidados intensivos (70, 71).

Algunos estudios han demostrado la factibilidad de crear unidades de ictus primarias en hospitales de comunidades suburbanas (69).

Las unidades de ictus deben cumplir una serie de requisitos mínimos que han sido definidos por la BAC, de acuerdo con una extensa revisión de la literatura y el consenso de expertos (70, 71). Por ello, las unidades de ictus y los centros en que se encuentran deben ser certificados por una comisión externa de expertos (comité de certificación de centros y unidades para la atención de pacientes con ictus) (14). En Cuba existe la Comisión Nacional Técnica asesora de Enfermedad Cerebrovascular, ubicada en el Instituto de Neurología y Neurocirugía, centro de la Neurología en el país. Los requisitos mínimos definidos para las Unidades de Ictus (70):

- *Staff*: personal médico y de enfermería especializado.
- Educación continuada: estrategia para la superación y actualización del personal.
- Protocolo de atención: que incluya el manejo del paciente desde su llegada hasta el alta, incluyendo estrategia para la evaluación del resultado.
- Infraestructura: características y condiciones del espacio físico, así como los recursos, equipamiento y medicamentos necesarios.

Los beneficios esperados por el ingreso de estos pacientes en unidades de ictus justifican el mayor costo de la atención en la fase aguda (72, 73) a expensas de una reducción de los costos de la atención después del ictus (74).

Sin embargo, escasas investigaciones han evaluado la tasa riesgo-beneficio del ingreso de estos pacientes en unidades de cuidados intensivos. De ma-

nera intuitiva y en la práctica cotidiana, los pacientes con ictus complicados que requieren ventilación mecánica y además presentan inestabilidad hemodinámica son hospitalizados en este tipo de servicios. Pero, los pacientes con ictus clasificados como leves o moderados, no adquieren beneficio adicional que justifique un costo muy superior, e incluso son más proclives a complicaciones infecciosas y a estado neurológico más afectado al egreso (75).

1. Los pacientes con accidente vascular cerebral agudo (ictus) deben ser hospitalizados en unidades de ictus con la dotación necesaria. (*Evidencia Ia-Meta-análisis Stroke Unit Trialist Collaboration. Recomendación A*).
2. Acreditación de unidades de ictus y centros para la atención a estos pacientes por la Comisión Nacional de Enfermedad Cerebrovascular, rectorada por el Instituto de Neurología y Neurocirugía. (*Evidencia IV. Recomendación C*).
3. Los requisitos para unidades de ictus básicas son los siguientes: (*Evidencia IV-Consenso del Brain Attack Collition. Recomendación C*)
 - a) *Staff*: personal médico y de enfermería especializado.
 - b) Educación continuada: estrategia para la superación y actualización del personal.
 - c) Protocolo de atención: que incluya el manejo del paciente desde su llegada hasta el alta, incluyendo estrategia para la evaluación del resultado.
 - d) Infraestructura: características y condiciones del espacio físico, así como los recursos, equipamiento, y medicamentos necesarios:
 - Espacio físico (sala) dedicada a la atención a pacientes con ictus.
 - Disponibilidad en la sala de equipos para el monitoreo de la tensión arterial, electrocardiograma, oximetría de pulso y temperatura.
 - Disponibilidad en la sala de equipos para el estudio vascular como Doppler transcraneal.
 - Disponibilidad de TC en el centro durante las 24 h los 7 días.
 - Disponibilidad en el centro de laboratorio que permita exámenes complementarios básicos, monitoreo de glicemia y de parámetros de la coagulación (TP y TPT).
 - Disponibilidad en el centro de equipos para el estudio etiológico del ictus: ecodoppler carotídeo, ecocardiograma, exámenes especiales de la coagulación (proteína C, proteína S, antitrombina III), y sobre otras causas inhabituales (anticuerpo antifosfolípidos).
 - Disponibilidad en el centro de una unidad de cuidados intensivos (UCI) para evacuar en caso de complicaciones mayores.
4. Los centros que reciben pacientes con ictus complicado o que requieren intervenciones especiales, deben tener adicionalmente las condiciones siguientes: (*Evidencia IV-Consenso del Brain Attack Collition. Recomendación C*)

- a) Servicios de neuroimagen con tecnología más sofisticada para el estudio vascular: IRM, angio-RM, IRM difusión/perfusión, angio-TAC y angiografía cerebral.
 - b) Servicio de neurocirugía
 - c) Acceso fácil a servicio de cirugía vascular.
5. No hospitalizar de forma rutinaria a pacientes con ictus leve o moderado en unidades de cuidados intensivos, debido a que el beneficio no justifica los costos, y existen datos que apoyan que su evolución es peor a expensas de mayor frecuencia de complicaciones infecciosas. (*Evidencia III-Estudios descriptivos bien diseñados. Recomendación X*).
6. Los pacientes que requieran intubación endotraqueal, que presenten inestabilidad hemodinámica, o en los que coexista un estado convulsivo deben hospitalizarse en UCI. (*Evidencia III-Estudios descriptivos bien diseñados. Recomendación B*).
-

Medidas generales y de soporte vital

Vía aérea, ventilación y suplemento de oxígeno

Un elemento importante para el manejo del paciente en la fase aguda del ictus es mantener una adecuada oxigenación hística. El objetivo de la intervención médica es prevenir la hipoxia y el empeoramiento potencial del daño cerebral. Las causas más comunes de hipoxia son: obstrucción parcial de la vía aérea, hipoventilación, neumonía y atelectasias. El mayor riesgo para desarrollar hipoxia lo presentan los pacientes con disminución del nivel de conciencia y aquellos con signos de disfunción del tronco encefálico, debido a alteración de la movilidad orofaríngea y la pérdida de los reflejos protectores (76-78).

Aunque la intubación endotraqueal electiva puede ayudar al tratamiento de la hipertensión endocraneana grave o para el edema en el infarto cerebral maligno mediante la hiperventilación (79, 80), no existe prueba concreta de ello. Por otra parte, el pronóstico es muy malo en los pacientes con intubación endotraqueal, pues 50 % muere dentro de los primeros 30 días después del ictus (79, 80). Por eso, se acepta de forma generalizada que la intubación endotraqueal debe ser utilizada solo si la vía aérea está comprometida (76, 80).

Muchos pacientes presentan patrones respiratorios asociados con una disminución de la saturación de oxígeno (ej. Cheyne-Stokes), la cual puede revertirse rápidamente con la administración de oxígeno por vía nasal (82). Un pequeño estudio demostró que el aumento en la saturación de oxígeno se relaciona con una mejoría transitoria del estado neurológico (83). Aunque los resultados de un estudio controlado no han apoyado el uso rutinario de oxígeno a 3L/min (17), se acepta por consenso que los pacientes deben ser monitoreados con pulsioximetría, para determinar cuándo es necesario el suplemento y tratar de mantener una saturación por encima de 95 % (18, 19).

Hay investigaciones que han demostrado que la oxigenación hiperbárica es útil para pacientes con infarto cerebral secundario a embolismo aéreo (84); sin embargo, los resultados para su uso en pacientes con ictus no son favorables (85, 86) e incluso puede ser perjudicial (86). Una revisión sistemática no encontró beneficio con el uso rutinario de este tratamiento (87).

De acuerdo con estas evidencias se recomienda:

-
-
- Utilizar intubación endotraqueal solo en pacientes con alteración de la conciencia o con disfunción bulbar que compromete la vía aérea. (*Evidencia III-Estudios descriptivos bien diseñados. Recomendación B*).
 - Realizar monitorización con oximetría de pulso y administrar oxígeno suplementario a 3L/min, en caso que la saturación de oxígeno (SO₂) sea inferior a 95 %. (*Evidencia IV-Consenso de varias guías internacionales. Recomendación C*).
 - No utilizar oxigenación hiperbárica de forma rutinaria, dado que no existen evidencias sobre su eficacia que apoyen su uso (*Evidencia Ib-Varios ensayos clínicos y una revisión sistemática. Recomendación X*). En cambio, pacientes con infarto cerebral secundario a embolismo aéreo, pueden ser beneficiados con este tratamiento (*Evidencia Ib-Varios ensayos clínicos. Recomendación IIb*).
-
-

Temperatura

El aumento de la temperatura (fiebre) se asocia con una peor evolución neurológica en el ictus (aumento del riesgo de morbilidad y mortalidad) posiblemente por incremento de las demandas metabólicas, incremento de la liberación de neurotransmisores y la producción de radicales libres (88-95). La fiebre puede ser producida por la enfermedad que causa el ictus (ej., endocarditis infecciosa) o por complicaciones secundarias al ictus (ej., neumonía). El ictus hemorrágico y los infartos extensos pueden cursar también con aumento ligero de la temperatura (96).

Aunque en teoría la disminución de la temperatura debe mejorar el pronóstico del ictus (97), un grupo de ensayos clínicos han demostrado que los antipiréticos disminuyen ligeramente la temperatura (98-100) y previene la hipertermia (101), pero ninguno logró demostrar beneficio clínico de estas intervenciones. No obstante, se recomienda por consenso que debe tratarse la fiebre siempre que aparezca, buscar su causa y tratarla enérgicamente (14).

Aunque la hipotermia mejora la evolución neurológica en pacientes con parada cardíaca (102-104), no ha podido demostrarse su utilidad en pacientes con ictus en varios ensayos clínicos (105-107) y una revisión sistemática (108);

en cambio, sí puede producir frecuentes complicaciones como hipotensión, arritmias cardíacas y neumonía (107).

-
- Monitorear la temperatura al menos cada 6 h. En caso de fiebre buscar y tratar la causa específica, y administrar antipiréticos para mantener la temperatura por debajo de 37,5 °C. (*Evidencia IV-Consenso de varias guías internacionales. Recomendación C*).
 - No es recomendable el uso de hipotermia inducida, incluso puede producir complicaciones. (*Evidencia Ib-Varios ensayos clínicos y una revisión sistemática. Recomendación X*).
-

Manejo de las complicaciones cardíacas

La enfermedad isquémica coronaria y las arritmias son factores de riesgo definidos para el ictus; pero ambas pueden constituir también complicaciones de este (109, 110). Los pacientes con infarto cerebral del hemisferio derecho, que afecta particularmente la ínsula, y el que afecta el tronco encefálico, tienen el mayor riesgo para presentar complicaciones cardíacas, presumiblemente por alteraciones del sistema nervioso autónomo (111-115).

Los cambios electrocardiográficos que pueden presentarse son: depresión del segmento ST, dispersión del QT, ondas T negativas y ondas U prominentes (116-118). Pueden encontrarse además, un aumento de las enzimas atribuibles a daño miocárdico (119). La arritmia más común es la fibrilación auricular, aunque pueden ocurrir otros tipos de arritmia e incluso muerte súbita (120, 121).

Aunque no existen ensayos clínicos que hayan probado la utilidad del monitoreo cardíaco durante el ictus, ni el uso de agentes cardioprotectores o de medicamentos para prevenir las arritmias, existe consenso en la necesidad del monitoreo cardíaco, al menos en las primeras 24 h y tratar cualquier arritmia importante si aparece (14). Sobre la base de estos elementos, se recomienda:

-
- Monitorizar la función cardíaca continua en las primeras 48 h en todos los casos, y por más tiempo si fuera necesario. Está particularmente indicada en pacientes con: (*Evidencia IV-Consenso de varias guías internacionales. Recomendación C*).
 - . Enfermedad cardíaca previa.
 - . Historia de arritmias.
 - . Inestabilidad de la presión arterial.
 - . Signos y síntomas de insuficiencia cardíaca.
 - . ECG inicial anormal.
 - . Infarto que afecte la corteza insular.
 - . Hemorragia subaracnoidea.
-

Manejo de la tensión arterial en fase aguda

En las primeras horas tras el ictus es habitual que se produzca un aumento de las cifras de tensión arterial: más de 60 % de los pacientes tienen cifras por encima de 160 mmHg (122).

Tanto la TA muy elevada como la hipotensión se asocian con mal pronóstico. Por cada 10 mmHg que aumenta la TA por encima de 180 mmHg, el riesgo de deterioro neurológico aumenta 40 % y el riesgo de pronóstico pobre en 23 %. En un estudio, Vemmos *et al.* (123) encontraron que los valores de TA al ingreso tienen una relación en forma de U con la muerte. Resultados similares fueron obtenidos por Castillo *et al.* (23).

Inversamente, el tratamiento agresivo de la TA puede llevar a un empeoramiento neurológico, al reducir la perfusión al área de isquemia (124-126). En un ensayo clínico controlado, probando la eficacia de nimodipina en el ictus isquémico en fase aguda, se observó una evolución desfavorable en el grupo tratado que relacionó con la disminución de la TA que produce el fármaco (127, 128). Fogelholm *et al.* reanalizaron recientemente los datos (129) y hallaron que los pacientes con infarto cerebral leve o moderado con cifras más elevadas de TA tuvieron una evolución más favorable; esto no ocurrió igual para pacientes con ictus grave.

La mayor parte de las veces la TA cae espontáneamente en las primeras horas tras el ictus, sin utilizar ningún tratamiento específico, sobre todo si el paciente está hospitalizado en una habitación tranquila, en reposo absoluto, con la vejiga vacía y sin dolor (130).

En un estudio de 115 pacientes ingresados en las primeras 24 h tras el ictus, Oliveira-Filho *et al.* (22) concluyeron que la TA cayó de forma espontánea en aproximadamente 28 % durante el primer día. Además, el tratamiento de la TA se asoció con una evolución más adversa, y esto fue dependiente de la cuantía del descenso de la TA. Cada 10 % de disminución de la TA incrementó en 1,89 veces la evolución desfavorable; un resultado similar se observó con la puntuación de la escala NIHSS.

Castillo *et al.* encontraron que la caída de la TA sistólica o diastólica en menos de 20 mmHg se relacionaba con deterioro neurológico temprano, altas tasa de mala evolución y muerte, e infartos de mayor volumen. Iguales resultados se obtuvieron con la administración temprana de antihipertensivos a pacientes con TA sistólica por debajo de 180 mmHg (23).

En pacientes sometidos a trombolisis con rtPA, la TA muy elevada se vincula a un mayor riesgo de hemorragia intracraneal secundaria (131-134). En un estudio reciente, Lansberg *et al.* la identificaron como uno de los factores que se asocian con hemorragia cerebral sintomática en pacientes sometidos a trombolisis (135).

A partir de los datos disponibles, se conoce que la cifra de TA sistólica a partir de la cual debe imponerse tratamiento debe estar por encima de 180 mmHg

(23), y que cifras de TA sistólica mayores que 185 mmHg y de TA diastólica mayores que 110 mmHg contraindican la trombolisis (15).

Muchos pacientes pueden requerir terapia antihipertensiva por coexistir otras enfermedades, tales como: encefalopatía hipertensiva, disección aórtica, fallo renal agudo, edema agudo de pulmón o infarto agudo del miocardio (IMA) (136). Cuando no están afectados otros órganos o fuera del contexto de la terapia trombolítica, existe poca evidencia científica y ningún beneficio clínico establecido para disminuir de forma rápida la TA en pacientes con ictus isquémico (137). En tanto, existen datos que indican que la reducción brusca de la TA puede ser perjudicial. Por ello, en espera de nuevos datos, existe consenso en administrar tratamiento antihipertensivo en pacientes con TA por encima de 120 mmHg (diastólica) y de 220 mmHg (sistólica). En estos casos estarían indicadas las medidas generales antes descritas y el monitoreo de la TA (14).

Si el paciente no cumple los criterios para iniciar tratamiento, el descenso de la TA debe ser cauteloso, entre 15 y 25 % durante el primer día (138). Por ejemplo, el empleo de nifedipina sublingual está contraindicado, porque produce una caída precipitada y prolongada de la TA (139). No existen datos sobre el mejor medicamento para estos casos, pero debe ser uno que pueda controlarse y regularse, por ello se prefieren medicamentos por vía intravenosa.

La hipotensión arterial no es común, pero se asocia con una evolución desfavorable (140). En el estudio de Castillo *et al.*, cifras inferiores a 100 mmHg de TA sistólica y 70 mmHg diastólica se relacionaron con mala evolución neurológica. Las causas de hipotensión pueden ser: la disección aórtica, la hipovolemia, pérdida de sangre y disminución del gasto cardiaco debido a arritmias (ej. fibrilación auricular con respuesta ventricular lenta) o isquemia miocárdica.

Están en desarrollo dos ensayos clínicos que pueden responder preguntas que aún no tienen respuesta en la evidencia científica. El *Continue or Stop post-Stroke Antihypertensives Collaborative Study* (COSSACS) evalúa si se debe retirar o no el tratamiento antihipertensivo en la fase aguda del ictus, en pacientes con tratamiento previo e HTA conocida (141); en tanto el *Controlling hypertension and Hypotension Immediately Post-Stroke* (CHHIPS) valora la eficacia y seguridad del tratamiento antihipertensivo en la fase aguda del ictus (142).

Dado el efecto negativo de la hipotensión, debe determinarse la causa, corregir hipovolemia con solución salina o expansores plasmáticos, o tratar los trastornos del ritmo (14). En caso de no obtenerse respuesta se deben utilizar agentes presores. La inestabilidad hemodinámica es una de las indicaciones para el ingreso en una UCI.

Una opción atractiva, a partir de la teoría y de los resultados de la experimentación animal (143), es la hipertensión inducida. Estudios preliminares han mostrado que pudiera tener su papel en el tratamiento del ictus isquémico en

fase aguda (144-153). Algunos han utilizado estudios de neuroimagen funcional como SPECT o RMN difusión-perfusión que han demostrado mejoras en el flujo sanguíneo en el área de isquemia (148, 149), o mejoría en el estado neurológico evolutivo (145, 147-149). Sin embargo, han sido estudios pequeños y no concluyentes, por lo que se requiere de investigaciones más amplias en este sentido.

En relación con la hemorragia intracerebral, el aumento de la TA en la fase aguda de esta es en parte secundario al aumento de la presión intracraneal. Sin embargo, la hipertensión puede llevar a un crecimiento temprano del tamaño del hematoma y al resangramiento del mismo. Una revisión sistemática mostró que la TAS (2,7 veces) y la TAD (4,7 veces) se asociaron con un aumento del riesgo de muerte o dependencia, mientras que la TAS aumenta en 5,6 veces el riesgo de muerte o deterioro (154). En las guías clínicas, el umbral de valores de la TA (180-105 mmHg o tensión arterial media [TAM] de 130 mmHg) para el inicio del tratamiento es arbitrario y basado en la opinión de expertos (155). El labetalol intravenoso y el enalapril son las drogas comúnmente recomendadas. Los medicamentos con efecto vasodilatador deben evitarse. Estudios no aleatorizados sugieren que disminuir la TA por debajo de 150 mmHg puede prevenir el riesgo de crecimiento del hematoma (156). Sin embargo, el tratamiento de la TA puede aumentar la isquemia alrededor del hematoma.

Los pacientes con ictus con frecuencia son hipertensos; en ellos, la curva de autorregulación hidráulica cerebral está desviada a la derecha. Esto significa que mientras los individuos no hipertensos mantienen flujo sanguíneo cerebral constante entre aproximadamente 50 y 150 mmHg, los pacientes con HTA toleran mejor cifras más altas de TA, en tanto tienen un mayor riesgo de hipoperfusión con cifras usualmente bien toleradas en no hipertensos (157). Por ello, en pacientes con historia de HTA, la TAM debe disminuirse de forma gradual por debajo de 120 mmHg, y deben evitarse reducciones mayores que 20 % (158).

Basado en los escasos datos existentes, un límite superior para la TAS de 180 mmHg y de 105 mmHg es recomendable para pacientes con HTA conocida o con signos de hipertensión crónica (según ECG y fondo de ojo). La meta para el descenso de la TA en pacientes con hipertensión previa debe oscilar entre 160/100 mmHg o TAM de 120 mmHg; en tanto para aquellos sin hipertensión conocida la meta para el descenso será de 150/90 mmHg (158).

Por estos elementos, los diferentes comités de consenso han establecido recomendaciones concretas que se reproducen en esta guía:

-
- No reducir la tensión arterial de forma rutinaria en la fase aguda del ictus. Su reducción se produce de forma espontánea en la mayoría de los casos, sobre todo cuando se coloca al paciente en una habitación tranquila, en

- reposo absoluto, se mantiene la vejiga vacía, y se evita el dolor. (*Evidencia IIa-Estudios prospectivos bien diseñados. Recomendación B*).
- Iniciar terapia antihipertensiva inmediata en pacientes en los que coexista: insuficiencia cardíaca, infarto agudo del miocardio reciente, disección aórtica, insuficiencia renal aguda o encefalopatía hipertensiva. (*Evidencia IV-Consenso de varias guías internacionales. Recomendación C*).
 - Iniciar terapia antihipertensiva inmediata en pacientes con ictus isquémico cuyas cifras de TA excedan las cifras de 220 mmHg para la TAS o 120 mmHg para la TAD. (*Evidencia IV-Consenso de varias guías internacionales. Recomendación C*).
 - Los pacientes candidatos a trombolisis deben tener niveles de TAS menores que 185 mmHg y de TAD menores que 110 mmHg antes y durante la administración del tratamiento, y mantenerse por debajo de 180/105 mmHg durante las primeras 24 h. (*Evidencia IIa-Estudio prospectivo. Recomendación B*).
 - Iniciar terapia antihipertensiva inmediata en pacientes con ictus hemorrágico, cuyas cifras de TA excedan de 180 mmHg para la TAS o 105 mmHg para la TAD. La meta para pacientes con hipertensión arterial previa es de 160/100 mmHg (o TAM de 120 mmHg), mientras para los no hipertensos debe ser de 150/90 mmHg. (*Evidencia IV-Consenso de varias guías internacionales. Recomendación C*).
 - En caso de requerir tratamiento antihipertensivo, deben hacerse mediante un descenso paulatino, no más de 20 % en las primeras 24 h, utilizando medicamentos controlables que no descieran bruscamente la TA: captopril (v.o.), enalapril (v.o.), labetalol (i.v.), propranolol (i.v.), nitroprusiato (i.v.). (*Evidencia III-Varios estudios descriptivos bien diseñados. Recomendación B*).
 - No deben utilizarse medicamentos que produzcan descensos bruscos de la tensión arterial (ej. nifedipina) ni vías de administración rápidas e incontrolables, como la sublingual (*Evidencia IIa-Estudios prospectivos bien diseñados. Recomendación X*).
 - En pacientes con hipotensión, debe identificarse la causa e instaurar tratamiento inmediato, como la corrección de la volemia o el tratamiento de las arritmias. En caso de no responder pueden utilizarse drogas presoras y valorar traslado a una UCI. (*Evidencia IV-Consenso de varias guías internacionales. Recomendación C*).
 - No se deben utilizar de forma rutinaria terapias de hipertensión arterial inducida: nuevas pruebas son necesarias para comprobar su eficacia y seguridad. (*Evidencia IIa-Estudios prospectivos bien diseñados. Recomendación X*).
-
-

Manejo de la glicemia

La hipoglicemia puede simular un ictus, o empeorar el daño neurológico en el área afectada por la isquemia; por ello debe buscarse y tratarse enérgicamente con soluciones glucosadas hipertónicas.

En el sentido opuesto, la hiperglicemia se detecta en aproximadamente un tercio de los pacientes con ictus (159, 160), la mayoría son elevaciones moderadas (161). Se ha demostrado que la hiperglicemia se asocia con una mala evolución neurológica, incluso cuando se utiliza trombolisis (162-166); en estos casos aumenta el riesgo de transformación hemorrágica (167). Igualmente, la historia de diabetes comporta peor pronóstico para estos pacientes (168, 169).

Un grupo de estudios clínicos y con el uso de neuroimagen han resaltado que la hiperglicemia es un factor pronóstico negativo (159, 165, 166, 170). Baird *et al.* (168) mostró que la hiperglicemia permanente (por encima de 11,1 mmol/L) durante las primeras 24 h es un predictor independiente de la expansión del volumen del infarto y de una evolución neurológica pobre. Otros estudios (169, 171) la han relacionado con una mala evolución neurológica. Según Candelise *et al.* (172), la hiperglicemia es un indicador de ictus grave. A pesar de estos datos, no ha podido establecerse un punto de corte a partir del cual tratar la hiperglicemia. Un estudio de Gray *et al.* (161) encontró que la glicemia disminuye espontáneamente y que se debe ser cauteloso al tratar la hiperglicemia en pacientes con ictus grave.

Varios estudios han demostrado la utilidad de protocolos de insulina en el tratamiento de pacientes críticos en un amplio rango de enfermedades, al reducir las muertes y las complicaciones como el fallo renal agudo y las infecciones (173-178). Según estos, el nivel deseable de glicemia se encuentra entre 5,0 y 8,0 mmol/L.

A pesar de ello, no existen pruebas directas en pacientes con ictus. Walter *et al.* reportan, en un pequeño estudio controlado, que la administración de un esquema de insulina para mantener glicemia entre 5,0 y 8,0 mmol/L durante las primeras 48 h es bien tolerada y ayuda a controlar adecuadamente la glicemia (179). El ensayo GIST-UK diseñado para evaluar la eficacia de un protocolo de tratamiento con glucosa, insulina y potasio fue detenido debido al lento reclutamiento de los pacientes; fue cerrado con 933 de 2 355 calculados inicialmente. El análisis con este grupo de pacientes no mostró efecto sobre la mortalidad y/o discapacidad a los 90 días, comparado con el grupo que recibió solución salina, aunque sí encontró diferencias significativas en la disminución de la glicemia y la TA (180). En este estudio los grupos de tratamiento no diferían en cuanto a los niveles de glicemia, lo cual puede haber causado los resultados negativos.

Se ha identificado un único estudio que ha obtenido como resultado un beneficio potente de la normalización de los niveles de glicemia, durante las primeras 48 h, sobre la supervivencia de pacientes con ictus isquémico (181).

EL criterio de hiperglicemia calculado según la curva ROC fue de cifras mayores o iguales a 7,2 mmol/L. Sus resultados apoyan el tratamiento agresivo de la glicemia mayor que 7,2 mmol/L, es decir a niveles más bajos que lo hasta el momento recomendado dada la falta de evidencia. Como es un estudio retrospectivo, aunque bien diseñado, se requerirán otras investigaciones para mejorar la calidad de la evidencia. En tanto, existe el consenso de que la hiperglicemia debe ser controlada; el objetivo es mantener cifras entre 5,0 y 8,0 mmol/L en los pacientes.

-
-
- Se recomienda la monitorización de los niveles de glicemia en todos los pacientes durante las primeras 48 h del ictus, comenzando desde el momento de llegada al servicio de emergencias. (*Evidencia III-Varios estudios descriptivos bien diseñados. Recomendación B*).
 - En caso de hipoglicemia, esta debe corregirse de manera inmediata con bolos de dextrosa al 20 %. (*Evidencia III-Varios estudios descriptivos bien diseñados. Recomendación B*).
 - Se recomienda mantener las cifras de glicemia por debajo 8 mmol/L. Inicialmente debe tratarse con la administración de volumen salino; pero en caso de hiperglicemia persistente, tratar con un esquema de insulina simple hasta corregir los niveles de glicemia. (*Evidencia III-Varios estudios descriptivos bien diseñados. Recomendación B*).
-
-

Reposo, monitoreo y movilización

El paciente con ictus en la fase aguda debe mantenerse en reposo y debe contarse con facilidades para el monitoreo que permita detectar cambios en el estado neurológico y la aparición de complicaciones (182, 183). Los signos vitales deben observarse frecuentemente, sobre todo durante las primeras 48 h. Los cambios de posición en el lecho, el uso de colchones antiescara y el cuidado de la piel ayudan a prevenir las úlceras por presión.

Tan pronto la situación clínica se estabilice, es conveniente la movilización temprana, lo cual disminuye la probabilidad de complicaciones como la trombo-sis venosa profunda, el tromboembolismo pulmonar y las úlceras por presión (184); en cambio, la inmovilización prolongada puede llevar a contracturas, complicaciones ortopédicas y parálisis por presión de nervios periféricos (185, 186). Cuando el paciente comienza a moverse fuera del lecho, deben tomarse las medidas para prevenir las caídas (187).

-
-
- Realizar movilización precoz con cambios de posición en el lecho, movimientos pasivos de las extremidades y sedestación temprana, para prevenir complicaciones como: neumonía por aspiración, trombosis venosa profunda, tromboembolismo pulmonar y úlceras por presión. (*Evidencia III-Estudios descriptivos. Recomendación C*).
-
-

Nutrición e hidratación

El mantenimiento de la nutrición es importante, ya que la deshidratación y malnutrición se recuperan muy lentamente (188, 189), la deshidratación puede ser causa de trombosis venosa profunda.

Los trastornos para la deglución se asocian con alto riesgo de neumonía (190) y muerte (191). Los factores que se relacionan con la presencia de trastorno para la deglución son:

- Infarto que interesa el tronco encefálico.
- Infartos múltiples.
- Lesión hemisférica extensa.
- Depresión de la conciencia.

Los signos de alerta para identificar este, incluyen:

- Alteración del reflejo nauseoso.
- Trastorno de la tos voluntaria.
- Disfonía.
- Cierre labial incompleto.
- Puntuaciones altas en la escala NIHSS.
- Parálisis de nervios craneales (192-194).

Antes de comer o beber es conveniente evaluar la capacidad de deglución (14). La prueba de comprobación de agua consiste en suministrarle al paciente 60 mL de agua para beber; entonces observar signos de aspiración, tales como tos, disfagia y cambios en la voz (194-196).

Estudios realizados dentro del proyecto colaborativo *Feed Or Ordinary Diet* (FOOD) han demostrado que los pacientes con desnutrición desde el inicio del ictus presentan 2,3 veces mayor probabilidad de morir y 2,1 veces mayor riesgo de tener resultados desfavorables (197), lo cual sugiere que una adecuada evaluación nutricional es importante en la fase aguda del ictus. Este proyecto, que incluyó tres ensayos clínicos multicéntrico y aleatorizados, falló en demostrar la posible eficacia de la administración de suplemento dietético adicional a la dieta hospitalaria, en lograr menos muerte y mejor estado funcional (198). Además, no encontró diferencias entre el uso temprano o tardío de sondas de alimentación (198), y sí que los pacientes con gastrostomía precoz tenían peor evolución (199).

A pesar de estos datos, cuando el paciente no puede deglutir, es necesario el uso de sonda nasogástrica o nasoduodenal para proveer alimentación y administrar los medicamentos (200). En pacientes que no toleran bien la sonda nasogástrica o en casos en que se pronostique dificultad prolongada para tragar, es inevitable colocar sonda de gastrostomía (201), con la que debe tenerse cuidado pues su autorretirada puede provocar peritonitis y otras complicaciones (202).

Teniendo en cuenta estos elementos, se recomienda:

- Realizar evaluación nutricional desde las etapas iniciales del ictus, dado que la desnutrición afecta el pronóstico a largo plazo. (*Evidencia III-Estudios descriptivos. Recomendación B*).
- Evaluar la capacidad de deglución y el riesgo de aspiración (la prueba de comprobación) en todos los pacientes antes de iniciar la ingestión de comida o bebida. (*Evidencia III-Estudios descriptivos. Recomendación B*).
- No administrar de forma rutinaria suplementos alimentarios. Esta intervención probablemente sea necesaria únicamente para pacientes con desnutrición. (*Evidencia IIa-Ensayo clínico aleatorizado abierto. Recomendación B*).
- Utilizar la alimentación por sonda nasogástrica en los casos con disfagia o riesgo de aspiración. (*Evidencia III-Estudios descriptivos. Recomendación B*).
- No colocar sonda de gastrostomía de forma temprana o rutinaria. Esta estrategia de alimentación debe utilizarse electivamente para pacientes con intolerancia a la sonda nasogástrica o disfagia de larga duración. (*Evidencia IIa-Ensayo clínico aleatorizado abierto. Recomendación X*).

Prevención de las complicaciones médicas

Prevención de las complicaciones infecciosas

La neumonía es la infección más frecuente y es una causa importante de muerte en estos pacientes (190, 203-205), y aumenta la probabilidad de muerte o evolución desfavorable en casi cuatro veces (OR 3,8) (204).

Los factores asociados con un mayor riesgo de neumonía son:

- Uso de ventilación mecánica.
- Infartos múltiples.
- Afectación del tronco encefálico.
- Rayos X de tórax anormal.
- Presencia de disfagia (206).

Las medidas que han demostrado eficacia para prevenir la neumonía son:

- Búsqueda y diagnóstico rápido ante la aparición de fiebre.
- Instauración inmediata de antibioticoterapia.
- Protección de la vía aérea.
- Aspiraciones.
- Medidas para disminuir las náuseas y los vómitos.
- Realizar ejercicios como tomar respiraciones profundas (disminuye riesgo de atelectasias).
- El uso profiláctico de antibiótico no está justificado (207).

Las infecciones del tracto urinario son también comunes, y más frecuentes en pacientes con peor estado neurológico (204) por la mayor frecuencia de incontinencia urinaria (208). La presencia de incontinencia o de retención urinarias requiere del uso de sonda vesical; sin embargo, debe evitarse su empleo injustificado y prolongado. En determinados casos puede utilizarse el cateterismo intermitente. Otras estrategias para pacientes con sonda mantenida pueden ser la acidificación de la orina, y el uso de agentes anticolinérgicos para ayudar a recuperar la función vesical (14).

Varias recomendaciones realizadas en los acápites anteriores se relacionan con la prevención de las complicaciones infecciosas respiratorias, dada su relación con la disfagia y la alimentación por sonda; también lo relacionado con los cuidados para evitar las úlceras de decúbito. Por ello, solo se agregan las siguientes:

-
-
- No se utilizará sonda vesical de forma rutinaria, y solo se colocará después de considerar previamente otros métodos alternativos. (IV-C).
 - Ante la aparición de fiebre debe buscarse posible sepsis del tracto urinario e imponer antibioticoterapia adecuada en casos positivos. (IV-C).
-
-

Prevención de trombosis venosa profunda y tromboembolismo pulmonar

Aproximadamente 10 % de las muertes en pacientes con ictus se deben a tromboembolismo pulmonar, y este puede detectarse en 1 % de todos los ictus (209).

El émbolo pulmonar proviene habitualmente de un trombo venoso en un miembro inferior paralizado, o de la pelvis, y el riesgo es mayor entre los pacientes inmovilizados y entre pacientes ancianos (210-214).

La inclusión de medidas para prevenir la trombosis venosa profunda y el tromboembolismo pulmonar son indicadores de calidad en la atención de pacientes con ictus en los EE.UU. (215, 216). Las opciones con que se cuenta para ello son:

- Movilización precoz.
- Uso de agentes antitrombóticos.
- Uso de dispositivos de compresión externa de la extremidad paralizada.
- La movilización precoz y sus beneficios fueron abordados en un acápite anterior.

La anticoagulación ha sido ampliamente evaluada en ensayos clínicos aleatorizados de pequeña magnitud (217-220). En un meta-análisis realizado en el 2000 (221), se comprobó que el tratamiento con heparinas de bajo peso molecular reduce en 2/3 el riesgo de tromboembolismo pulmonar, pero aumen-

ta dos veces el riesgo de hemorragia. Más adelante, una revisión sistemática (222) y un meta-análisis (223) demostraron que cuando las heparinas de bajo peso molecular se utilizan en dosis bajas, se consigue el mismo beneficio con menor riesgo de hemorragias. Recientemente un ensayo clínico controlado multinacional abierto, el estudio PREVAIL, mostró que bajas dosis de enoxiparina (40 mg/día) es preferible a la heparina no fraccionada, debido a su mejor efecto clínico beneficio/riesgo, y por administrarse una vez por día (224).

La aspirina es útil para pacientes con contraindicación del uso de anticoagulantes (225).

En relación con las medidas de compresión externa intermitente, la experiencia es más limitada. Una revisión sistemática en 1999 confirmó que estas son eficaces para disminuir el riesgo de trombosis venosa profunda en pacientes hospitalizados. El examen de los datos también sugiere que las medidas de compresión generales en un contexto de otro método de profilaxis son aún más eficaces que las medidas de compresión externa solas (226). Otros estudios más recientes también demuestran que las medias elásticas, vendas elásticas o la compresión intermitente (227-229) pueden ser útiles en pacientes que no aceptan tratamiento antitrombótico (182, 230).

Sobre la base de estas evidencias, se recomienda:

-
- Utilizar heparina subcutánea a bajas dosis (5 000 U cada 12 h), o heparina de bajo peso molecular (a bajas dosis), para la profilaxis de la trombosis venosa profunda y el tromboembolismo pulmonar en pacientes inmovilizados con alto riesgo por parálisis de algún miembro inferior. (*Evidencia Ia-Meta-análisis de ensayos clínicos aleatorizados. Recomendación A*).
 - Las heparinas de bajo peso molecular a bajas dosis (ej. enoxiparina 40 mg/día, certoparina 3 000 U/día) son preferibles a la heparina no fraccionada, debido a su mayor beneficio clínico en relación con el riesgo de hemorragias, y porque se administran una vez al día. (*Evidencia Ib-Ensayos clínico aleatorizados multinacionales, uno a doble ciego y otro abierto. Recomendación A*).
 - En pacientes en los que esté contraindicada la anticoagulación, la aspirina puede ayudar a reducir el riesgo de trombosis venosa profunda y el tromboembolismo pulmonar, aunque su efectividad es menor. (*Evidencia IIa-Subanálisis del Antiplatelet Trialists' Collaboration. Recomendación B*).
 - El vendaje compresivo intermitente puede ser útil para prevenir trombosis venosa profunda y el tromboembolismo pulmonar en pacientes con parálisis de miembro inferior cuando no puede utilizarse la anticoagulación, o como medida coadyuvante de esta. (*Evidencia IIa-Varios ensayos clínicos aleatorizados pequeños. Recomendación B*).
-

Prevención y tratamiento de las complicaciones neurológicas

Las complicaciones neurológicas más importantes del ictus agudo son:

- El edema cerebral que provoca efecto de masa.
- La transformación hemorrágica del infarto con o sin efecto de masa.
- Las crisis epilépticas.

Un estudio que evaluó las causas del empeoramiento, definido como la disminución en la puntuación de la NIHSS de al menos 1 punto, encontró que más de un tercio de los pacientes sufren deterioro en la fase aguda; entre estos, aproximadamente un tercio se debe al edema cerebral, 11 % a isquemia recurrente y 10 % a hemorragia parenquimatosa (231).

Edema cerebral

El edema cerebral en el ictus isquémico está asociado con isquemia astrocítica y tiende a aparecer típicamente entre el 3er. y 5to. días después del debut (232-235). El término edema maligno se refiere a aquel que se produce por infarto cerebral extenso, que afecta toda la zona de la arteria cerebral media que desarrolla edema en las primeras 24 h provocando signos de herniación cerebral (236).

El riesgo de edema cerebral en pacientes con afectación de la circulación anterior se estima entre 10 y 20 % (237, 238); no existen datos sobre la circulación posterior. La tomografía computarizada craneal temprana puede predecir la aparición de edema: hipodensidad que afecta más de 50 % del territorio de la arteria cerebral media en las primeras 12 h del debut, y signo de arteria cerebral media hiperdensa (239).

Los factores que se relacionan con el empeoramiento clínico y signos de herniación en pacientes con infarto del territorio de la arteria cerebral media con efecto de masa, son: compresión del cuerno frontal, aplanamiento del septum *pelucidum* y aplanamiento de la glándula pineal (239).

Con el tratamiento antiedema, se intenta prevenir el deterioro futuro derivado del desplazamiento del tejido cerebral y la compresión del tronco encefálico (14).

Son pocos los pacientes que desarrollan suficiente edema para requerir de intervención médica (240); estos son usualmente aquellos que presentan infartos extensos que afectan varios lóbulos (multilobares) (234, 236, 241, 242). En pacientes que tienen una reducción del nivel de conciencia secundaria al edema cerebral, pueden tomarse un grupo de medidas: la cabeza en la cama debe estar a una elevación entre 20 y 30 grados para favorecer el drenaje venoso (14), se evitarán agentes antihipertensivos vasodilatadores (243-245), así como

las soluciones hipoosmolares y la hiperglicemia; así como la hipoxia, la hipercapnia y la hipertermia (243).

En un estado más avanzado de edema pueden ser necesarias otras medidas estándares para combatir el edema cerebral:

- Hiperventilación.
- Diuréticos osmóticos.
- Drenaje de LCR.
- Cirugía descompresiva.

La mayoría de estas medidas no ha sido evaluada en ensayos clínicos, y no existen evidencias que indiquen que el uso de hiperventilación, manitol, glicerol, furosemida o corticosteroides mejoren la evolución del paciente (246-249).

En pacientes intubados, la hiperventilación es una medida efectiva aunque transitoria; la reducción de la PCO_2 de 5 a 10 mmHg desciende la presión intracraneal en 25 a 30 %, pero esto solo dura pocas horas. La hiperventilación reduce el edema al provocar vasoconstricción, lo cual puede empeorar el infarto (250, 251). El monitoreo de la presión intracraneal en el ictus isquémico puede ayudar a determinar el pronóstico, pero no influye en la evolución de los pacientes (252).

El manitol intravenoso reduce la presión intracraneal, a dosis entre 0,25 y 0,50 g/kg cada 6 h, máximo 2 g/día, al aumentar la osmolaridad plasmática en 10 a 15 % (249). Una revisión sistemática sobre el uso del manitol en el ictus agudo concluyó que aunque este medicamento, como medida sistemática en todos los pacientes con ictus agudo, no puede ser recomendado; no se pueden excluir los posibles efectos beneficiosos del manitol ni su utilización en algunas condiciones clínicas, en casos seleccionados de ictus en fase aguda (ej., en aquellos pacientes con una depresión del nivel de conciencia) (253).

En el caso de la hemorragia cerebral, el uso de manitol se justifica en pacientes con deterioro de la vigilia, con signos en la tomografía computarizada de hipertensión endocraneana o grandes hematomas con marcado edema (254), aunque no existen ensayos clínicos aleatorizados que apoyen esto (253). Los efectos adversos del uso de manitol son: elevaciones transitorias de urea y creatinina (frecuentes), insuficiencia renal aguda (rara), trastornos hidroelectrolíticos y edema agudo del pulmón (255). En general, el tratamiento no debe mantenerse por más de 5 días para evitar el efecto rebote. Debe calcularse el balance de líquidos diario y detener el uso de manitol si la osmolaridad cae por debajo de 310 mOsm/L. En pacientes con antecedente o riesgo para la claudicación de cavidades izquierdas, muchos expertos recomiendan la asociación de furosemida, lo cual no ha sido comprobado en ensayos clínicos. Además, esta medida no se justifica para la mayoría de los pacientes porque causan deshidratación y aumento de la viscosidad de la sangre.

Una revisión sistemática indicó un efecto favorable del tratamiento del glicerol sobre la supervivencia a corto plazo y sobre el resultado funcional, pero debido al relativamente pequeño número de pacientes y al hecho de que la mayoría de los ensayos se realizaron en la era previa al uso sistemático de la tomografía axial computarizada, los resultados deben ser interpretados cuidadosamente (356).

Los corticosteroides han sido probados en varios ensayos clínicos, pero no han demostrado mejoría en la evolución de los pacientes (246, 257, 258); sin embargo, existe el riesgo potencial de favorecer la aparición de complicaciones infecciosas.

Las medidas descompresivas como la hemicraniectomía o la durotomía con resección del lóbulo temporal son técnicas que se han evaluado en ensayos clínicos, en los que han mostrado ser útil (259). El momento de aplicación es variable, a veces puede hacerse en las primeras 24 h en pacientes con edema cerebral maligno (260). Estas técnicas se asocian con mayor discapacidad en pacientes mayores de 55 años y en aquellos con afectación del hemisferio dominante (261). Otra medida quirúrgica es la infartotomía en parte de los lóbulos frontal o temporal, sobre todo en pacientes jóvenes que no mejoran con las medidas descompresivas (262). El momento de la aplicación del tratamiento y las indicaciones precisas aún no están definidos, varios ensayos clínicos en marcha pueden ayudar a responder estas dudas (263).

Los pacientes con infarto cerebeloso desarrollan en ocasiones hidrocefalia; en estos casos puede indicarse drenaje de LCR mediante derivación ventricular, lo cual disminuye rápidamente la hemorragia cerebelosa, sin embargo, puede provocar herniación de tejido cerebelar hacia arriba (264-266). La craniectomía suboccipital es otra técnica quirúrgica para mejorar la hidrocefalia y la compresión del tronco encefálico provocado por infartos cerebelosos extensos (259, 267-271).

-
- Colocar al paciente en reposo con elevación de la cabeza en 20 a 30 grados del plano de la cama, para favorecer el drenaje venoso. (*Evidencia IV-Consenso de guías internacionales. Recomendación C*).
 - Evitar el empleo de soluciones hipotónicas (glucosa 5 %, NaCl 0,45 %), las cuales contribuyen a empeorar el edema cerebral por efecto osmótico. (*Evidencia IV-Consenso de guías internacionales. Recomendación C*).
 - Evitar el uso rutinario de manitol; la mayoría de los pacientes no lo necesita y puede producir complicaciones hidroelectrolíticas, hemodinámicas o renales, que empeoran la situación. (*Evidencia III-Estudios descriptivos. Recomendación X*).
 - Utilizar manitol, por no más de 5 días, en pacientes cuyo estado neurológico se deteriore como consecuencia de incremento de la presión intracraneal secundaria a infarto cerebral extenso, con gran efecto de masa o

- hemorragia parenquimatosa con gran edema perihematoma. (*Evidencia IV-Consenso de guías internacionales. Recomendación C*).
- La asociación con furosemida puede ser útil en pacientes con riesgo de claudicación de cavidades izquierdas por la hipervolemia asociada. (*Evidencia IV-Consenso de guías internacionales. Recomendación C*).
 - Se contraindican los corticoesteroides, dada su falta de eficacia y el riesgo potencial de complicaciones infecciosas. (*Evidencia Ia-Meta-análisis de ECA. Recomendación X*).
 - La hiperventilación puede utilizarse para el control temporal de la presión intracraneal en pacientes con intubación endotraqueal. (*Evidencia IV-Consenso de guías internacionales. Recomendación C*).
 - Se justifica la ventriculostomía o la descompresión quirúrgica mediante craniectomía suboccipital en pacientes jóvenes con infartos cerebelosos que comprimen el tronco encefálico. (*Evidencia III-Estudios descriptivos. Recomendación B*).
 - En el infarto maligno de la arteria cerebral media, la craniectomía descompresiva o la durotomía realizada precozmente, puede ser una medida efectiva para salvar la vida. En pacientes jóvenes en los cuales estas medidas fallan puede utilizarse infartotomía de porciones de lóbulo frontal o temporal. (*Evidencia Ib-Ensayos clínicos aleatorizados. Recomendación A*).
-
-

Transformación hemorrágica

Algunos estudios sugieren que casi todos los infartos cerebrales tienen algún elemento de hemorragia petequial. Con el uso de la tomografía computarizada craneal, estudios prospectivos han estimado que el 5 % de los infartos cerebrales desarrollan transformación hemorrágica de forma espontánea (272). La localización, el tamaño y la causa del ictus pueden influir en ello. La conversión hemorrágica del infarto cerebeloso incrementa de forma significativa el riesgo de deterioro neurológico (273).

El uso de antitrombóticos, sobre todo de anticoagulantes y trombolíticos, incrementa la probabilidad de transformación hemorrágica seria (274-277). El empleo temprano de aspirina puede asociarse también con hemorragia clínicamente detectable (14).

- La utilización de terapias trombolítica y anticoagulante debe realizarse bajo protocolos bien establecidos, teniendo en consideración los factores que se asocian con un mayor riesgo de transformación hemorrágica. (*Evidencia IV-Consenso de guías clínicas internacionales. Recomendación C*).
-
-

Crisis epilépticas

Dependiendo del diseño de los estudios, la frecuencia de crisis epiléptica reportada se encuentra entre 2 y 23 % (261, 279-281). Las crisis son más frecuentes en las primeras 24 h del ictus, casi siempre son parciales, secundariamente generalizadas, y en el 20 a 80 % de las veces son recurrentes. La tasa de crisis tempranas después del ictus es entre 2 y 33 %, y de crisis postictales tardías entre 3 y 67 % (282, 283), y es más frecuente en pacientes con demencia previa (284). El estado epiléptico es infrecuente (285).

No existen datos sobre la utilidad de la administración profiláctica de antiepilépticos en pacientes con infarto cerebral, y poco se sabe sobre los fármacos más eficaces, pues no existen ensayos que lo hayan probado. De manera que las recomendaciones para el manejo de las crisis en el ictus agudo son similares a las establecidas para las crisis que aparecen en el curso de otras enfermedades neurológicas agudas (14).

En la hemorragia cerebral la ocurrencia de crisis epilépticas se asocia con deterioro neurológico y desplazamiento de la línea media (286), pero no es un predictor independiente de la evolución; las crisis recurrentes y el estado epiléptico son infrecuentes. Debido a ello, el uso de medicamentos antiepilépticos debe reservarse para pacientes con crisis tempranas (254).

-
- No se recomienda la administración profiláctica de antiepilépticos en pacientes con infarto cerebral o hemorragia intracerebral. (*Evidencia IV-Consenso de guías clínicas internacionales. Recomendación C*).
 - Los pacientes que presenten crisis epilépticas deben tratarse con antiepilépticos de forma similar a otras condiciones neurológicas agudas. (*Evidencia IV-Consenso de guías clínicas internacionales. Recomendación C*).
-

Tratamientos específicos para ictus isquémico (infarto cerebral)

Trombolisis

El tratamiento trombolítico con rtPA fue aprobado por la FDA para su uso en el ictus isquémico en 1996, basado fundamentalmente en el estudio NINDS (50). Fue un estudio sobre 624 pacientes, que se presentaron dentro de las primeras 3 h del debut y fueron aleatorizados para asignarles tratamiento con rtPA intravenoso en dosis de 0,9 mg/kg o placebo. La mejoría neurológica entre ambos grupos no difirió después de 24 h, pero el resultado a los 3 meses fue significativamente superior en el grupo tratado. La hemorragia intracerebral ocurrió en 6,4 % de los pacientes tratados con rtPA comparado con 0,6 % en el

grupo placebo. El beneficio del tratamiento se mantuvo al año y sus resultados derivaron en una disminución significativa de los costos producidos por la atención después de un ictus (287, 288).

Seguidamente a la aprobación por la FDA de tratamiento con rtPA, varios grupos reportaron la utilidad del tratamiento en estudios comunitarios (289-294). Muchos de estos reportaron tasas de hemorragias intracraneales y de evolución favorable similares a los obtenidos por el ensayo del NINDS, pero otros no.

El primer *European Cooperative Acute Stroke Study* (ECASS-I) comparó 1,1 mg/kg de rtPA contra placebo en las primeras 6 h desde el debut; ambos grupos no difirieron significativamente (295). Otros dos ensayos clínicos, realizados en EE.UU., que utilizaron rtPA dentro de las primeras 3 h tampoco mostraron beneficios (296, 297).

Con excepción del estudio NINDS, estos ensayos excluyeron los pacientes mayores de 80 años. Los pacientes ancianos tienen pronóstico pobre, lo cual parece estar relacionado con la comorbilidad más que con la edad (298, 299). La trombolisis en pacientes ancianos, examinada fuera del contexto de ensayos clínicos parece ser segura, sin un incremento del riesgo de transformación hemorrágica (300, 301).

El uso de rtPA ha sido tradicionalmente desestimado en pacientes con déficit neurológico menor o leve; sin embargo, el pronóstico no es siempre favorable (302) y el tratamiento trombolítico puede resultar en una mejor evolución (303). Igualmente, pacientes con déficit neurológico grave se benefician con rtPA, a pesar del incremento del riesgo de hemorragia (50).

Los investigadores del estudio NINDS demostraron una interacción tiempo-tratamiento en el análisis de subgrupos del ensayo NINDS (304). El tratamiento iniciado dentro de los primeros 90 min después del inicio de los síntomas se asoció con una evolución favorable, con una *odds ratio* (OR) de 2,11 (IC 95 %, 1,33-3,55); en tanto, para pacientes tratados entre 90 y 180 min después del debut, la OR fue de 1,69 (IC 95 %, 1,09-2,62). Los investigadores concluyen que mientras más temprano es el tratamiento, mejores son los resultados.

Un análisis combinado de seis ensayos clínicos aleatorizados (ECA) con rtPA mostró que el beneficio es mayor mientras más temprano recibe el paciente la terapia trombolítica (305). El mejor resultado se observa en pacientes tratados dentro de las primeras 2 h desde el inicio de los síntomas; en tanto, el beneficio desaparece a las 4,5 h. El uso de rtPA en una ventana entre 3 y 4,5 h debe realizarse solo como parte de protocolos institucionales o ensayos clínicos (306).

Aunque los hallazgos de los meta-análisis sugieren que el tratamiento con rtPA dentro de las primeras 3 h es beneficioso, el uso de agentes trombolíticos resulta todavía problemático. La IRM puede ser una herramienta útil para seleccionar pacientes quienes pueden beneficiarse con trombolisis más allá de

las 3 h (307). Utilizando la falta de correspondencia de las imágenes de IRM de difusión y perfusión (mayor área de hipoperfusión que el área difusión) se ha utilizado con éxito la trombolisis entre 3 y 6 h (308); similar utilidad han mostrado los estudios basados en tomografía computarizada de perfusión.

La preocupación principal respecto al tratamiento trombolítico es la transformación hemorrágica. Actualmente está bien definido que el riesgo de hemorragia es proporcional al grado en que es violado el protocolo NINDS (289, 309, 310). La NIHSS se ha utilizado para predecir esta complicación después de la terapia trombolítica; pacientes con puntuación de 20 o más en la NIHSS tienen un riesgo de 17 % comparado con 3 % de riesgo en aquellos con puntuación menor que 10 en la propia escala (38). La presencia de signos tempranos de isquemia en la tomografía computarizada puede también ser predictora de transformación hemorrágica; cuando estos signos afectan más de 1/3 del territorio de la arteria cerebral media, es más frecuente que se produzca transformación hemorrágica en pacientes tratados dentro de las primeras 6 h (311). Sin embargo, cambios isquémicos tempranos en la tomografía computarizada basal no excluyen a los pacientes para la terapia trombolítica dentro de las primeras 3 h (312, 313). Como se mencionó en acápites anteriores, la TA elevada y la hiperglicemia en el debut, se asocian también con un incremento de la transformación hemorrágica relacionada con la trombolisis.

Los aspectos concernientes a la detección y el manejo de la transformación hemorrágica son empíricos, y no se ha probado que afecten la evolución clínica. Las recomendaciones sobre el diagnóstico y manejo de esta complicación se basan en el consenso de grupos de expertos que se reiteran en las más importantes guías internacionales (14, 306).

Las manifestaciones clínicas que alertan sobre una transformación hemorrágica son: el aumento de la somnolencia, la presentación de cefalea y el deterioro del estado neurológico. Ante la sospecha clínica, la infusión de rtPA debe ser detenida, y debe realizarse de forma urgente una tomografía computarizada no contrastada para definir la presencia de sangre. Además, debe realizarse otras pruebas que incluyen: tiempo de protrombina (TP), tiempo de tromboplastina activado (TPTa), conteo de plaquetas y fibrinógeno. Si se confirma la transformación hemorrágica en la tomografía, se utilizarán 6 a 8 U de crioprecipitados y plaquetas. El uso de plasma fresco puede ser otra opción a considerar.

Otra potencial complicación es el angioedema orolingual, que afecta cerca de 5 % de los pacientes (314). Aunque es típicamente transitorio y leve, puede ocasionalmente llevar a obstrucción parcial de la vía aérea, lo cual parece estar relacionado con el uso de inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) (315). Aunque no existe tratamiento bien establecido, el uso inmediato de antihistamínicos y esteroides puede ser beneficioso.

Otras reacciones adversas pueden ser: hemorragia sistémica y ruptura miocárdica, si se administra dentro de pocos días posterior a un infarto agudo del miocardio; aunque estas son raras (316).

Según una revisión sistemática de la Colaboración Cochrane, que incluyó 17 ensayos clínicos aleatorizados que utilizaron trombolisis, se justifica esta terapéutica solamente con rtPA y en centros con las condiciones y la especialización necesaria, para lo cual deben ser previamente certificados; fuera de estas condiciones, el uso de trombolíticos no es seguro (317).

La trombolisis intraarterial en el sitio de la oclusión mediante el uso de microcatéteres es todavía experimental. Un ensayo clínico simple ha mostrado beneficio en pacientes tratados dentro de las primeras 8 h (318, 319). En este caso, la transformación hemorrágica continúa siendo el aspecto más controversial. Adicionalmente, la ruptura mecánica del coágulo o la extracción mediante catéteres endovasculares está emergiendo como una alternativa o como terapia coadyuvante a la trombolisis intravenosa sistémica. En pacientes recanalizados mediante dispositivos para la retirada del trombo se ha obtenido con mayor frecuencia un resultado neurológico bueno a los 3 meses (320, 321). Por otra parte, la combinación de trombolisis sistémica a bajas dosis (0,6 mg/kg) seguido de trombolisis intraarterial puede producir mejores resultados que el tratamiento trombolítico sistémico habitual (322-326). Estas técnicas requieren de una infraestructura compleja y costosa, además de la participación de intervencionistas vasculares de experiencia en coordinación con neurólogos vasculares. Por esto, Cuba no cuenta aún con las condiciones para generalizar estas estrategias de tratamiento para el ictus; debido a ello no se considera prudente realizar recomendaciones al respecto.

Sobre la base de los aspectos desarrollados, se recomienda:

-
- La trombolisis con rtPA intravenosa (0,9 mg/kg, 90 mg dosis máximo): 10 % de la dosis en bolo y el resto en 60 min, administrado en las primeras 3 h en pacientes seleccionados según los criterios del estudio NINDS (Anexo 3), y en centros con los requisitos necesarios. (*Evidencia Ia-Meta-análisis de ensayos clínicos aleatorizados. Recomendación A*).
 - Las unidades que realizan trombolisis deben contar con protocolos de actuación ante la aparición de una transformación hemorrágica y cualquier otra complicación relacionada con este tratamiento. (*Evidencia IV-Consenso de varias guías internacionales. Recomendación C*).
 - Las unidades que realicen trombolisis deben estar certificadas por una comisión de expertos, con los requisitos necesarios para ello. (*Evidencia IV-Consenso de varias guías internacionales. Recomendación C*).
-

En el anexo 4 aparecen tablas-guías para la selección del paciente a tratar con trombolisis, el esquema de tratamiento y el manejo de la transformación hemorrágica.

Antitrombóticos

Varios estudios han mostrado la ausencia de beneficio de la anticoagulación en la fase aguda del ictus isquémico (327-331). Estos se realizaron con intervalos de tiempo muy largos desde el debut de los síntomas, a pesar de conocerse que la ventana de tiempo para preservar el tejido cerebral es corta. Con el criterio de una ventana terapéutica por debajo de 3 h, un estudio italiano, unicentro y abierto, sobre 418 pacientes con infarto cerebral no lacunar, encontró una reducción del riesgo absoluto para dependencia del 10 % y un incremento de la tasa de hemorragias similar al estudio NINDS con rtPA (332). El estudio RAPID no pudo reproducir estos resultados al mostrar ausencia de beneficio en el tratamiento con heparina (333). Más recientemente, el estudio FISS-tris falló en demostrar que la nadroparina es mejor que la aspirina en pacientes con infarto cerebral por enfermedad de gran vaso, sobre 603 pacientes asiáticos (334).

De acuerdo con los consensos de la *American Heart Association* y la *American Academy of Neurology*, el tratamiento con heparina en altas dosis debe ser restringido a pacientes con trombosis venosa cerebral, pacientes con disección arterial, o pacientes con trombofilias (335-341). En otro acápite se ha discutido que tanto las heparinas de bajo peso molecular como la heparina no fraccionada, utilizadas a bajas dosis, previenen las complicaciones tromboembólicas, siempre que no existan contraindicaciones.

El uso de aspirina ha sido probado en dos grandes ensayos clínicos aleatorizados. El *International Stroke Trial* (IST) comparó aspirina sola, en dosis de 300 mg/kg/día, con dos dosis diferentes de heparina, dentro de las primeras 48 h desde el debut del ictus. El uso de aspirina se asoció significativamente con menor riesgo de recurrencias sin incremento importante de las hemorragias en los primeros 14 días. La tasa de muerte o dependencia no difirió entre los grupos a los 6 meses (342). El *Chinese Acute Stroke Trial* (CAST) (343) comparó aspirina contra placebo dentro de las primeras 48 h del debut; el grupo tratado con aspirina mostró una reducción significativa de la recurrencia, aunque se incrementó el riesgo de hemorragia. Además, se observó una reducción de la muerte y la discapacidad a los 3 meses.

Un análisis combinado de los estudios IST y CAST, donde se incluyen datos de 40 000 pacientes, reveló que la aspirina reduce el riesgo de recurrencias tempranas en 1/3, lo que significa en datos absolutos que se previenen siete recurrencias cada 1 000 pacientes tratados (344). Por otra parte, el empleo de aspirina contraindica la trombolisis en pacientes elegibles (345-347), de manera que su uso debe reservarse para pacientes que no cumplan los criterios para este tratamiento (348).

Una dosis de carga de clopidogrel a 300 mg, seguido de una dosis de mantenimiento de 75 mg diarios, ha probado ser efectiva y segura en los síndromes

coronarios agudos, pero no ha sido adecuadamente probado en el ictus agudo (349). Varios ensayos clínicos utilizando el abciximab, un inhibidor del receptor de la glicoproteína IIb/IIIa (GPIIb/IIIa), dentro de las primeras 6 h, fueron inicialmente promisorios (350, 351); sin embargo, un gran ensayo clínico en fase III fue detenido debido a problemas de seguridad, por alta frecuencia de hemorragias mayores (352).

Sobre la base de las evidencias antes discutidas, se recomienda:

1. Utilizar aspirina en bajas dosis (100 a 300 mg/día) en las primeras 48 h, previa exclusión del pacientes para trombolisis (en ese caso retardar 24 h su administración), previa exclusión de sangre intracraneal mediante neuroimagen, y cuando no existe contraindicación médica (ej. gastritis hemorrágica). (*Evidencia Ia-Meta-análisis de ensayos clínicos aleatorizados. Recomendación A*).
2. No utilizar anticoagulación intravenosa urgente de forma rutinaria, dado que el riesgo de hemorragias es alto y el beneficio clínico dudoso. (*Evidencia Ia-Meta-análisis de ensayos clínicos aleatorizados. Recomendación X*).
3. Ciertos subgrupos que pudieran beneficiarse con la administración intravenosa urgente. Estos son: (*Evidencia IV-Consenso de guías clínicas internacionales. Recomendación C*)
 - a) Ictus cardioembólico con alto riesgo de reembolización (válvulas protésicas, IMA con trombo mural, trombo en atrio izquierdo).
 - b) Trombofilia (déficit de proteína C/S, antitrombina III, mutación factor V Leyden, otras).
 - c) Disección sintomática de arterias extracraneales.
 - d) Trombosis de senos venosos.

Vasodilatadores

Los derivados de la metilxantina son conocidos vasodilatadores que tienen además efecto inhibitorio sobre la agregabilidad plaquetaria, reducen los radicales libres, e inhiben la síntesis de tromboxano A₂ (353-355). Sobre la base de estas características algunos de estos como la pentoxifilina, la propentofilina y la pentifilina, han sido evaluados en el contexto del ictus isquémico agudo.

En un ensayo clínico aleatorizado, pentoxifilina y propentofilina fueron administrados mediante infusión venosa continua por un período de 3 días, en pacientes con ictus isquémico agudo (358). Otros estudios mantienen la infusión durante 5 días, como el de Chan y Kay en 1993, o durante 7 días, como el de Huber *et al.* en 1993 (357, 358). Estos estudiosos evaluaron la mortalidad a corto plazo (primeras 4 semanas) (356-359); solo el estudio de Chan y Kay encontró una importante reducción en la *odds* de muerte temprana, los demás

no demostraron eficacia en ese sentido. Dos de estos ensayos clínicos aleatorizados demostraron una reducción no significativa en la muerte o deterioro neurológico temprano (357, 359). Uno comparó pentoxifilina más aspirina *versus* aspirina sola (357); pero no encontró una disminución de las muertes a corto plazo; sin embargo, utilizó como variable primaria la combinación de muerte y deterioro temprano, por lo que no mostró una reducción significativa.

El ensayo de Huber *et al.*, que incluyó 30 pacientes, no halló diferencias en la mortalidad a largo plazo con el uso de propentofilina (358). El estudio de Hsu *et al.* demostró que los pacientes con déficit neurológico grave pueden ser los más beneficiados del uso de pentoxifilina (356).

En una revisión sistemática de la Colaboración Cochrane en 1996, Bath *et al.* incluyeron cinco ensayos clínicos aleatorizados (360). Cuatro ensayos evaluaron la pentoxifilina en 763 personas, y uno evaluó la propentofilina en 30 personas. No se encontró ningún ensayo de pentofilina. Se informó muerte temprana (dentro de las primeras 4 semanas) en 34 de los 408 pacientes que recibieron una metilxantina, en comparación con 49 de 385 que recibieron placebo (OR: 0,64; IC95 %, 0,41-1,02). Esta tendencia no significativa hacia un menor número de muertes se debió principalmente a un ensayo de pentoxifilina que encontró una reducción sumamente significativa en las muertes tempranas. Dos ensayos informaron muerte temprana o discapacidad y encontraron una reducción no significativa (OR: 0,49; IC95 %, 0,20-1,20). Se evaluó muerte tardía (después de 4 semanas) en el ensayo de propentofilina que incluyó 30 pacientes, sin que hubiera una diferencia entre el grupo tratamiento y el grupo placebo (OR: 0,70; IC95 %, 0,13-3,68). Los datos sobre alteraciones y deterioro neurológicos no estaban en un formato adecuado para el análisis. No se informaron datos sobre la calidad de vida, la recurrencia del accidente cerebrovascular, tromboembolismo y hemorragias. Los autores concluyen que no hay pruebas suficientes para evaluar la efectividad y seguridad de las metilxantinas después de un accidente cerebrovascular isquémico agudo.

Dado que no se está realizando una investigación activa en esta área, no se han producido nuevos ensayos clínicos aleatorizados desde esta revisión sistemática, por lo que no se ha requerido su actualización:

-
- No administrar pentoxifilina ni otro derivado de la metilxantina, en la fase aguda del ictus isquémico, dado que las evidencias no apoyan su eficacia en este tipo de pacientes. (*Evidencia IIa-Revisión sistemática de ensayos clínicos aleatorizados con número reducido de pacientes. Recomendación B*).
-

Agentes neuroprotectores

Los neuroprotectores son medicamentos u otras intervenciones con efecto potencial para proteger el cerebro del daño patológico. En el ictus isquémico,

este concepto incluye la inhibición de la cascada de eventos patológicos moleculares que ocurren durante la isquemia y que llevan al influjo de calcio, la activación de radicales libres y la muerte celular. Dado el gran número de medicamentos probados y el volumen de ensayos clínicos aleatorizados con neuroprotectores, se analizarán aquellos que han mostrado resultados contradictorios en diferentes ensayos, y/o con potencial eficacia que pudiera demostrarse en nuevos estudios si se eliminan los problemas metodológicos que muchos presentaron.

Piracetam

Es un medicamento neurotrópico, cuyo mecanismo de acción no se conoce con exactitud, que ha demostrado utilidad para el tratamiento de la mioclonía posanóxica. Debido a su potencial efecto neuroprotector, se ha experimentado sobre su empleo en la fase aguda del ictus, aunque se han desarrollado tres ensayos clínicos aleatorizados (361-363) en los que no ha podido demostrarse beneficio para este tipo de pacientes. Una revisión sistemática de estos tres estudios demostró que el uso de piracetam se asoció a una mayor mortalidad, pero esta tendencia no fue estadísticamente significativa; además, desaparece cuando se controlan factores relacionados con la gravedad del ictus. Tampoco se demostró diferencia entre el grupo tratado y el control, en relación con la recuperación y dependencia en el control evolutivo; por ello, los revisores concluyen que no hay pruebas suficientes para recomendar el uso de piracetam en este tipo de pacientes (364).

NXY-059 (cerovive)

Es un barrador de radicales libres, uno de los aspectos relacionados con el daño neuronal en la cadena fisiopatológica del ictus isquémico. Un estudio en fase II con el NXY-059 (cerovive) mostró una mejoría marginal dependiente de una proporción mayor de pacientes que lograron una puntuación de 0 o 1 en la escala de Rankin modificada (OR IC95 % 1,10-1,42); sin embargo, no se observó diferencias en el índice de Barthel ni en la NIHSS ni en una escala de calidad de vida, tampoco en la mortalidad (365). El estudio SAINT II (fase III con el NXY-059) no pudo reproducir estos resultados, no se obtuvieron diferencias significativas en ninguna de las variables de eficacia aplicadas (366).

Magnesio

El único ensayo clínico aleatorizado que ha evaluado la eficacia del magnesio sobre la muerte y la discapacidad en pacientes con ictus agudo es el *Intravenous Magnesium Efficacy in Stroke trial* (IMAGES). Este estudio incluyó un total de 2 589 pacientes dentro de las primeras 12 h tras el debut de los síntomas, y no demostró diferencias en relación con la muerte y la discapacidad entre el grupo tratado y el grupo placebo; sí se observó un resultado favorable al magnesio

entre pacientes con infartos subcorticales (lacunares) (367). Un análisis más específico con los pacientes con infartos lacunares ha mostrado que estos presentan una evolución más favorable con el uso de sulfato de magnesio en cuanto a la discapacidad en relación con el placebo (OR 95 %IC 0,39-0,83), lo cual se mantuvo después de ajustar las variables confusoras (368). Aunque debe realizarse un nuevo estudio para confirmarlo, parece ser que el magnesio es eficaz en el tratamiento de los pacientes con infartos lacunares tratados dentro de las primeras 12 h del inicio de los síntomas.

Citicolina

Es un precursor esencial para la síntesis de fosfatidilcolina, un componente clave de la membrana celular. Varios estudios comparativos en los inicios de los 90 llevaron a la realización de un primer estudio en 1997; este utilizó 3 dosis (500, 1 000 y 2 000 mg) contra placebo durante 6 semanas, iniciando el tratamiento en las primeras 24 h desde el comienzo del ictus (369). En los 259 pacientes incluidos de 21 centros de los EE.UU., a las 12 semanas del ictus, se encontró una diferencia significativa a favor de la citicolina en variables que valoran discapacidad (mediante índice de Barthel y escala de Rankin), estado neurológico (NIHSS) y estado cognitivo (MMSE); el mejor resultado para la evaluación global se obtuvo con la dosis de 500 mg.

En el año 1999 se concluye otro estudio que incluyó 394 pacientes de 33 centros de las EE.UU.; con el uso de 500 mg de citicolina contra placebo, utilizando como variable primaria la discapacidad según 5 estratos del índice de Barthel. Los resultados mostraron que no existieron diferencias entre el grupo tratado y el grupo placebo, tampoco mostró diferencias en cuanto a los efectos adversos. Un análisis *post hoc* mostró que para pacientes con ictus moderado o grave (NIHSS ≥ 8 puntos) se observó una mejor recuperación funcional para el grupo de citicolina (33 vs. 21 %), aunque sin diferencias en el estado neurológico según la NIHSS (370).

En el año 2000 se publica un nuevo estudio sobre 100 pacientes, en el que se comparó 500 mg de citicolina contra placebo durante 6 semanas, sobre la base de la expansión del área de infarto medido mediante RMN difusión. Se observó una diferencia significativa a favor de la citicolina: el infarto se expandió 180 % en el grupo placebo y 34 % en el grupo de citicolina, y el volumen de la lesión fue de 17,2 mL para el placebo y 6,9 mL para la citicolina (371).

Finalmente, en el 2001 se publicó un estudio realizado en 118 centros de los EE.UU. sobre 899 pacientes con infarto de la arteria cerebral media con NIHSS ≥ 8 puntos, utilizando 2 000 mg/día durante 6 semanas. La variable primaria fue el cambio en la NIHSS ≥ 7 puntos a los 90 días; para ella, los resultados en ambos grupos de estudio fueron similares. En un análisis *post hoc* se observó un efecto moderado para llegar a una escala de Rankin de 0 y 1 (372).

Nimodipino

Un ensayo clínico aleatorizado realizado en 1988 mostró una reducción significativa de las muertes y el deterioro neurológico después de la administración de calcio-antagonista nimodipino (373); sin embargo, estudios posteriores no mostraron dicho beneficio (374, 375). A pesar de esto, un subanálisis del *American Nimodipine Study Group* sugirió que los pacientes tratados con nimodipino dentro de las primeras 18 h tras el ictus podían tener una mejoría. La noción de una ventana terapéutica más corta fue apoyada por un meta-análisis de nueve ensayos clínicos aleatorizados; en este se observó resultado favorable a favor del nimodipino (OR: 0,62; IC95 % 0,44-0,87) en las primeras 12 h. Para 12 a 24 h no existieron diferencias, y para más de 24 h el uso de nimodipino se asoció con peor evolución (376).

A partir de estos resultados se planifica el estudio *Very Early Nimodipine Use in Stroke* (VENUS). En este estudio, se comparó 30 mg de nimodipino oral contra placebo en las primeras 12 h del ictus, se utilizó como variable principal la evolución pobre (mortalidad y dependencia) definida mediante una escala de Rankin mayor que 3 puntos (377). Después de incluir 454 pacientes de los 1 500 planificados, el estudio fue detenido; sus resultados parciales (OR: 1,2 IC95 %, 0,9-1,6) y una revisión sistemática de la Colaboración Cochrane que no confirmó los resultados positivos del tratamiento temprano (OR: 1; IC95 %, 0,9-1,2) llevaron a esta decisión. Se recomienda:

-
-
- No utilizar agentes neuroprotectores de forma rutinaria en pacientes con ictus isquémico en la fase aguda. (*Evidencia Ia/Ib-Meta-análisis de ECA o ensayos clínicos aleatorizados. Recomendación A*).
-
-

Tratamientos específicos de la hemorragia intracerebral

Tratamiento quirúrgico

Un meta-análisis de 12 ensayos clínicos que compararon la eficacia de la cirugía de la hemorragia intraparenquimatosa supratentorial con el tratamiento médico no mostró diferencias significativas para el riesgo general de muerte (OR: 0,85; IC95 %: 0,71-1,02) (378). En estos estudios no fue considerado el efecto adverso de la sangre intraventricular; por ello, estos resultados son para pacientes con hemorragia cerebral sin hemorragia ventricular.

El *International Surgical Trial in Intracerebral Haemorrhage* (STICH) mostró que la craneotomía y evacuación del hematoma no beneficia a la mayoría de los pacientes; este estudio obtuvo una OR: 0,89, IC95 %, 0,66-1,19, para el total de los más de 1 000 pacientes incluidos (379). En análisis posteriores se

ha sugerido que pacientes que presentan deterioro del estado de conciencia, entre 9 y 12 en la escala de Glasgow, y/o hematomas superficiales a 1 cm o menos de la convexidad, pueden beneficiarse con la cirugía; sin embargo, estos datos necesitan confirmación mediante nuevos estudios.

Los pacientes con hematoma supratentorial profundo, que produce deterioro neurológico importante, pueden beneficiarse con la aspiración esterotáxica del coágulo, previa dilución con el uso de trombolítico local; varios estudios retrospectivos han mostrado una evolución favorable con este procedimiento (380-382).

La hemorragia cerebelosa puede producir compresión directa sobre el cerebelo y el tronco encefálico o provoca hidrocefalia. La evacuación quirúrgica del hematoma debe considerarse si el paciente presenta deterioro neurológico o si existe evidencia por imagen de obstrucción de la circulación del LCR en el espacio infratentorial (383). Estudios descriptivos han mostrado buena evolución con la evacuación de hematomas cerebelosos; sin embargo, no existen estudios prospectivos que han evaluado el momento oportuno para la intervención. En caso de hidrocefalia, existe la observación clínica, y el resultado de estudios retrospectivos de una mejoría con drenaje ventricular en cualquier momento del proceso evolutivo del ictus (384); existe consenso en que hematomas mayores que 3 cm deben ser evacuados quirúrgicamente (385).

Se recomienda:

-
-
- Indicar craneotomía con evacuación del hematoma para pacientes con hemorragia subcortical con trastorno de conciencia, o en caso que el hematoma se localice a 1 cm o menos de la corteza cerebral; en cambio, no debe indicarse en pacientes con hemorragia localizada en ganglios basales y tálamo. (*Evidencia IIa-Subanálisis de ECA. Recomendación B*).
 - Tratamiento quirúrgico para pacientes con hemorragia del cerebelo mayor que 3cm, con trastorno de conciencia, signos de compresión del tronco encefálico o hidrocefalia por obstrucción del sistema ventricular. (*Evidencia III-Estudios descriptivos. Recomendación B*).
 - Los pacientes con hemorragia supratentorial localizada en ganglios basales y tálamo, con empeoramiento progresivo, pueden beneficiarse con la cirugía esterotáxica con aspiración del hematoma. (*Evidencia III-Estudios descriptivos. Recomendación B*).
-
-

Tratamiento hemostático

Un estudio en fase II con el factor VIIa recombinante (FVIIa-r) utilizado en tres dosis diferentes (40, 80 y 160 \pm g/kg) produjo una reducción del volumen del hematoma en 50 % comparado con el placebo (386). Así mismo, la mortalidad entre los tres grupos tratados fue del 18 %, comparado con 29 % en el

grupo que recibió placebo, diferencia también significativa. Adicionalmente, la proporción de pacientes que sobrevivieron sin discapacidad a los 90 días aumentó con el aumento de la dosis.

Aspectos fisiopatológicos y epidemiológicos aportan lógica a estos resultados. Un nuevo concepto sobre la fisiopatología de la hemorragia intracerebral: el hematoma sigue creciendo y puede expandirse durante varias horas después del inicio de los síntomas (crecimiento temprano del hematoma) (Mayer *et al.*, 2005). Desde el punto de vista epidemiológico, se ha demostrado que el crecimiento del hematoma es un determinante, independiente de la mortalidad y la evolución clínica de estos pacientes (387). Otros factores desfavorables fueron el volumen inicial del hematoma, la afectación del nivel de conciencia y la presencia de hemorragia intraventricular. El estudio fase II mostró que con el uso de FVIIa-r se redujo el crecimiento del hematoma en las primeras 24 h, pero también el volumen total de lesión a las 72 h, incluyendo el volumen del hematoma, la hemorragia intraventricular y el edema perihematoma.

A pesar de este resultado prometedor, el ensayo clínico en fase III, el *Factor Seven for Acute Hemorrhage Stroke* (FAST) ha mostrado que, a pesar de una reducción significativa en el crecimiento del hematoma, no existió diferencia en la evolución clínica a los 3 meses. La variable de evaluación primaria fue: muerte y discapacidad grave a los 90 días, de acuerdo con un resultado entre 5 y 6 en la escala de Rankin modificada (388). Se recomienda:

-
-
- No administrar factor VIIa recombinante, dado que las evidencias no apoyan aún su uso en la práctica clínica. Esta estrategia se encuentra bajo investigación activa en estos momentos. (*Evidencia Ia-Ensayo clínico aleatorizado. Recomendación A*).
-
-

Recomendaciones para evaluar evolución del paciente y resultado después de la fase aguda

Evaluación neurológica

El objetivo de una escala neurológica es trasladar el conjunto de alteraciones neurológicas de cada paciente a una puntuación global (cuantificación del déficit) en cada exploración sucesiva, de forma que permita valorar objetiva y dinámicamente la intensidad del déficit neurológico. Dicho de otra manera, transforma el lenguaje clínico en datos numéricos, para un manejo estadístico de los datos e intercambiar información con otros profesionales con un lenguaje común (389).

La escala más utilizada en ensayos clínicos sobre ictus en los últimos 10 años es la Escala del Instituto de Salud de los EE.UU., siglas en inglés NIHSS. Esta se ha utilizado como medida primaria para valorar la situación

inicial y final de pacientes que reciben medicamentos experimentales en los ensayos clínicos aleatorizados; pero también se ha convertido en una herramienta muy útil en la monitorización neurológica en la práctica clínica habitual en las unidades de ictus (390).

Permite categorizar la gravedad del paciente, sirve como instrumento pronóstico, pues el valor de la NIHSS al inicio se relaciona muy bien con el pronóstico a largo plazo (389). Además, refleja la situación del vaso y del parénquima; tiene alta correlación con el volumen del infarto en la neuroimagen (391) y se relaciona muy bien con la presencia de oclusión arterial: según el Doppler transcraneal, un NIHSS por encima de 15 indica oclusión proximal de la arteria cerebral media (392).

Ya se comentó su utilidad para elegir pacientes para la trombolisis y para establecer un pronóstico sobre la posible transformación hemorrágica.

En un estudio que evaluó las mejores escalas y sus puntos de corte para demostrar eficacia del rtPA en ECAs, la NIHSS a los 7 a 10 días y el cambio en la NIHSS entre el basal y el de 7 a 10 días fueron las mejores; esto se debe a que la NIHSS tiene una alta sensibilidad al cambio (393).

Discapacidad

La escala de Rankin modificada es una medida de discapacidad global de valoración médica que ha sido ampliamente utilizada para evaluar la recuperación de pacientes con ictus (Anexo 5) (394, 395), y como medida primaria en ensayos clínicos aleatorizados sobre tratamientos para la fase aguda del ictus (396). Su valor ha sido examinado en varias investigaciones en las que se enfatiza su importancia debido a su brevedad, simplicidad para el uso y fácil interpretación en el contexto del ictus (397).

Una revisión reciente de 224 artículos encontró que la fiabilidad interobservador con la escala de Rankin modificada es moderada (0,56) y que mejora con entrevistas estructuradas (0,78), además tiene buena fiabilidad *test-retest* (0,81-0,95) (398). Según esta revisión, numerosos estudios han demostrado su validez constructiva, debido a su relación con indicadores fisiológicos como el tipo de ictus, el tamaño de la lesión, y el deterioro neurológico y de la perfusión (394).

Actividades de la vida diaria

El índice de Barthel fue desarrollado para monitorear el desarrollo en las actividades de la vida diaria de pacientes con ictus antes y después de determinados tratamientos fuera de la fase aguda, y para indicar la cuantía de la necesidad del cuidado por enfermería (Anexo 6) (399). Ha sido ampliamente utilizado como medida de pronóstico funcional en el contexto de rehabilitación y

estudios de intervención, pero también como variable primaria o secundaria de ensayos clínicos aleatorizados en fase aguda del ictus para evaluar situación funcional del paciente a los 3 meses (400).

EL índice de Barthel ha mostrado buenas propiedades psicométricas: alta consistencia interna (índice alfa de Cronbach $> 0,84$), buena fiabilidad *test-retest* (coeficiente de correlación intraclase de $> 0,83$) y buena sensibilidad al cambio (media estandarizada del cambio $> 1,2$) (401). Es un instrumento sencillo de aplicar, fácilmente comprendido por el paciente y el entrevistador (400).

Calidad de vida

En la actualidad, hay una explosión en la literatura médica sobre la inclusión de las opiniones de los usuarios de los servicios médicos para evaluar las percepciones del estado de salud (402); la evaluación de la calidad de vida relacionada con la salud y la enfermedad, permite obtener la información del propio paciente y no de un agente externo.

Además, la heterogeneidad en la gravedad y los síntomas del ictus ha sido un desafío a la hora de evaluar la evolución de estos pacientes. Las medidas de resultado más utilizadas para estos fines, el índice de Barthel y la escala de Rankin modificada, toman solamente los aspectos físicos de la discapacidad provocada por el ictus; sin embargo, las consecuencias de un ictus no son únicamente en la función física, sino también en el estado emocional, el estado mental, la comunicación y la participación social (403). Cuando todos estos aspectos o dimensiones se evalúan en ensayos clínicos, se requiere la aplicación de múltiples cuestionarios, cuya sensibilidad en pacientes con gravedad muy variada no se ha considerado; además, la administración de numerosas escalas es muy trabajosa para los pacientes y los investigadores. La calidad de vida como concepto incluye todos estos aspectos y constituye una integración de los estados de salud de la OMS.

El único instrumento desarrollado en habla hispana es la Escala de Calidad de Vida para el Ictus (ECVI-38) de 38 ítems. Esta se diseñó para evaluar un amplio grupo de aspectos con un solo instrumento de medición (Anexo 7) (404).

En la evaluación de sus propiedades psicométricas la ECVI-38 demostró buena aceptación; los efectos piso y techo estuvieron dentro de los límites aceptados. La escala mostró buena consistencia interna (índice alfa de Cronbach $0,79-0,97$, correlaciones interelemento $0,53-0,90$) y buena estabilidad en la prueba *test-retest* (coeficientes de correlación intraclase $0,89-0,98$). En cuanto a su validez de construcción (correlaciones totales entre dominios correctas $r=0,57-0,90$ convergente, $r=0,19-0,39$ discriminante), sus resultados fueron muy buenos, así como los estudios de validez contra criterio externo (diferencia entre grupos con estado neurológico conocido, y validez de convergencia) (405). La sensibilidad al cambio fue muy buena en un trabajo recientemente terminado.

Sobre la base de estos elementos, se recomienda:

-
- Utilizar instrumentos que cuantifiquen la situación clínica de los pacientes en las diferentes etapas del proceso de la enfermedad, desde la fase aguda hasta al menos 3 meses del ictus. (*Evidencia IV. Consenso de expertos trasplado de evaluación de ECAs. Recomendación C*).
 - Utilizar la escala para el ictus del Instituto Nacional de Salud de los EE.UU., para el monitoreo del pacientes en la fase aguda y en la evaluación del estado neurológico a más largo plazo (3 meses). (*Evidencia III. Estudios descriptivos sobre la utilidad de la NIHSS. Recomendación C*).
 - Utilizar la escala de Rankin modificada y el índice de Barthel para evaluar discapacidad y actividades de la vida diaria a largo plazo (3 meses en adelante) en pacientes que sufrieron un ictus. El índice de Barthel permite, además, valorar las necesidades de cuidados específicos del paciente (Anexo 5 y 6). (*Evidencia III. Estudios descriptivos sobre la utilidad de la ERm y el IB. Recomendación C*).
 - Utilizar la Escala de Calidad de Vida para el Ictus (ECVI-38) para valorar calidad de vida o el estado de salud integral a largo plazo (3 meses en adelante) en pacientes que sufrieron un ictus (Anexo 7). (*Evidencia III. Estudios descriptivos sobre la validación de la ECVI-38. Recomendación C*).
-

Referencias bibliográficas

1. Barber PA, Zhang J, Demchuk AM, Hill MD, Buchan AM. Why are stroke patients excluded from TPA therapy? An analysis of patient eligibility. *Neurology* 2001;56: 1015-20.
2. Reeves MJ, Arora S, Broderick JP, et al. Acute stroke care in the US: results from 4 pilot prototypes of the Paul Coverdell National Acute Stroke Registry. *Stroke* 2005;36: 1232-40.
3. Harraf F, Sharma AK, Brown MM, Lees KR, Vass RI, Kalra L, for the Acute Stroke Intervention Study Group. A multicentre observational study of presentation and early assessment of acute stroke *BMJ* 2002; 325(6):1-5.
4. Rossnagel K, Jungehulsing GJ, Nolte CH, Muller-Nordhorn J, Röll S, Wegscheider K, Villringer A, Willich SN. Out-of-hospital delays in patients with acute stroke. *Ann Emerg Med* 2004;44:476-83.
5. Morris DL, Rosamond WD, Hinn AR, Gorton RA. Time delays in accessing stroke care in the emergency department. *Acad Emerg Med* 1999;6:218-23.
6. Lacy CR, Suh DC, Bueno M, Kostis JB. Delay in presentation and evaluation for acute stroke: Stroke Time Registry for Outcomes Knowledge and Epidemiology (S.T.R.O.K.E.). *Stroke* 2001;32:63-9.
7. Alberts MJ, Perry A, Dawson DV, Bertels C. Effects of public and professional education on reducing the delay in presentation and referral of stroke patients. *Stroke* 1992; 23: 352-6.
8. Pancioli AM, Broderick J, Kothari R, Brott T, Tuchfarber A, Miller R, et al. Public perception of stroke warning signs and knowledge of potential risk factors. *JAMA* 1998; 279: 1288-92.

9. Segura T, Vega G, Lopez S, Rubio F, Castillo J. Public perception of stroke in Spain. *Cerebrovasc Dis* 2003;16: 21-6.
10. Morgenstern LB, Staub L, Chan W, Wein TH, Bartholomew LK, King M, et al. Improving delivery of acute stroke therapy: the TLL Temple Foundation Stroke Project. *Stroke* 2002;33:160-6.
11. Morgenstern LB, Bartholomew LK, Grotta JC, Staub L, King M, Chan W. Sustained benefit of a community and professional intervention to increase acute stroke therapy. *Arch Intern Med* 2003;163:2198-202.
12. Easton JD, Albers GW, Caplan LR, Saver JL, Sherman DG, for the TIA Working Group. Reconsideration of TIA terminology and definitions. *Neurology* 2004;62:S29-34.
13. Morris DL, Rosamond W, Madden K, Schultz C, Hamilton S. Prehospital and emergency department delays after acute stroke: the Genentech Stroke Presentation Survey. *Stroke* 2000;31:2585-90.
14. Adams HP Jr, del Zoppo G, Alberts MJ, Bhatt DL, Brass L, Furlan A, et al. Guidelines for the Early Management of Adults With Ischemic Stroke. A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, Clinical Cardiology Council, Cardiovascular Radiology and Intervention Council, and the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease and Quality of Care Outcomes in Research Interdisciplinary Working Groups. *Stroke* 2007;38:1655-711.
15. Asimos AW, Norton HJ, Price MF, Cheek WM. Therapeutic yield and outcomes of a community teaching hospital code stroke protocol. *Acad Emerg Med* 2004;11:361-70.
16. Belvis R, Cocho D, Marti-Fabregas J, Pagonabarraga J, Aleu A, Garcia-Bargo MD, 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.
17. Ronning OM, Guldvog B. Should stroke victims routinely receives supplemental oxygen? A quasi-randomized controlled trial. *Stroke* 1999;30:2033-7.
18. 2005 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation* 2005;112(suppl D):IV-1-IV-203.
19. Treib J, Grauer MT, Woessner R, Morgenthaler M. Treatment of stroke on an intensive stroke unit: a novel concept. *Intensive Care Med* 2000;26:1598-611.
20. Scott PA, Barsan WG. Stroke, transient ischemic attack, and other central focal conditions. In: Tintinalli JE, Kelen GD, Stapczynski JS editors. *Emergency medicine: a comprehensive study guide*. 5th ed. New York (NY)7 McGraw-Hill; 2000. p.1430- 40.
21. Abarbanell NR. Is prehospital blood glucose measurement necessary in suspected cerebrovascular accident patients? *Am J Emerg Med* 2005; 23:823-27.
22. Oliveira-Filho J, Silva SC, Trabuco CC, Pedreira BB, Sousa EU, Bacellar A. Detrimental effect of blood pressure reduction in the first 24 hours of acute stroke onset. *Neurology* 2003;61:1047-51.
23. Castillo J, Leira R, Garcia MM, Serena J, Blanco M, Davalos A. Blood pressure decrease during the acute phase of ischemic stroke is associated with brain injury and poor stroke outcome. *Stroke* 2004;35:520-26.
24. Goldstein LB, Simel DL. Is This Patient Having a Stroke? *JAMA* 2005;293(19):2391-402.
25. Kothari RU, Pancioli A, Liu T, Brott T, Broderick J. Cincinnati Prehospital Stroke Scale: reproducibility and validity. *Ann Emerg Med* 1999;33:373-8.
26. Kothari R, Hall K, Brott T, Broderick J. Early stroke recognition: developing an out-of-hospital NIH Stroke Scale. *Acad Emerg Med* 1997;4:986-90.
27. Norris JW, Hachinski VC. Misdiagnosis of stroke. *Lancet* 1982;1:328-31.
28. Gómez 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.
29. Bray JE, Martin J, Cooper G, Barger B, Bernard S, Bladin C. An interventional study to improve paramedic diagnosis of stroke. *Prehosp Emerg Care* 2005;9:297-302.

30. Marler JR, Jones PW, Emr M. Proceedings of a national symposium on rapid identification and treatment of acute stroke. Washington, DC; December 12-13, 1996.
31. Quality Standards Subcommittee of AAN. Thrombolytic therapy for acute ischemic stroke-summary statement. *Neurology* 1996;47:835-9.
32. Mehdiratta M, Woolfenden AR, Chapman KM, Johnston DC, Schulzer M, Beckman J, Teal PA. Reduction in IV t-PA door to needle times using an Acute Stroke Triage Pathway. *Can J Neurol Sci* 2006;33(2):214-6.
33. von Arbin M, Britton M, De Faire U, Helmers C, Miah K, Murray V. Validation of admission criteria to a stroke unit. *J Chronic Dis* 1980;33:215-20.
34. Khaja AM, Grotta JC. Established treatments for acute ischaemic stroke. *Lancet* 2007;369(9558):319-30.
35. Brott T, Adams HPJ, Olinger CP, et al. Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale. *Stroke* 1989;20:864-70.
36. Dewey HM, Donnan GA, Freeman EJ, Sharples CM, Macdonell RALMJJ, Thrift AG. Interrater reliability of the National Institutes of Health Stroke Scale: rating by neurologists and nurses in a communitybased stroke incidence study. *Cerebrovasc Dis* 1999;9:323-7.
37. Tong DC, Yenari MA, Albers GW, O'Brien M, Marks MP, Moseley ME. Correlation of perfusion- and diffusion-weighted MRI with NIHSS score in acute (? 6.5 hour) ischemic stroke. *Neurology* 1998;50:864-70.
38. The NINDS tPA Study Group. Intracerebral hemorrhage after intravenous t-PA therapy for ischemic stroke. *Stroke* 1997;28:2109-18.
39. Brown DL, Johnston KC, Wagner DP, Haley CEJ. Predicting major neurological improvement with intravenous recombinant tissue plasminogen activator treatment of stroke. *Stroke* 2004;35:147-50.
40. Panzer RJ, Feibel JH, Barker WH, Griner PF. Predicting the likelihood of hemorrhage in patients with stroke. *Arch Intern Med* 1985;145(10):1800-3.
41. Pongvarin N, Viriyavejakul A, Komontri C, Siriraj stroke score and validation study to distinguish supratentorial intracerebral haemorrhage from infarction. *BMJ* 1991;302:1565-67.
42. 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(3):835-9.
43. Adams HP, Adams RJ, 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;34:1056-83.
44. Albers GW, Amarenco P, Easton JD, Sacco RL, Teal P. Antithrombotic and thrombolytic therapy for ischemic stroke: the 7th ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004;126(suppl):483S-512S.
45. Bamford J, Sandercock P, Dennis M, Burn J, Warlow C. Classification and natural history of clinically identifiable subtypes of cerebral infarction. *Lancet* 1991;337:1521-6.
46. Lindley RI, Warlow CP, Wardlaw JM, Dennis MS, Slattery J, Sandercock PAG. Interobserver reliability of a clinical classification of acute cerebral infarction. *Stroke* 1993;24:1801-4.
47. Mullins ME, Schaefer PW, Sorensen AG, Halpern EF, Ay H, He J, Koroshetz WJ, et al. CT and conventional and diffusion weighted MR imaging in acute stroke: study in 691 patients at presentation to the emergency department. *Radiology* 2002;224:353-60.
48. von Kummer R, Allen KL, Holle R, Bozzao L, Bastianello S, Manelfe C, et al. Acute stroke: usefulness of early CT findings before thrombolytic therapy. *Radiology* 1997;205:327-33.
49. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, Toni D, Lesaffre E, von Kummer R, et al. Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric

- stroke: the European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS). *JAMA* 1995;274:1017-25.
50. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 1995;333:1581-7.
 51. Schrager DL, Kalafut M, Starkman S, Krueger M, Saver JL. Cranial computed tomography interpretation in acute stroke: physician accuracy in determining eligibility for thrombolytic therapy. *JAMA* 1998;279:1293-7.
 52. Marks MP, Holmgren EB, Fox AJ, Patel S, von Kummer R, Froehlich J. Evaluation of early computed tomographic findings in acute ischemic stroke. *Stroke* 1999;30:389-92.
 53. Wardlaw JM, Dorman PJ, Lewis SC, Patel S, von Kummer R, Froehlich J. Can stroke physicians and neuroradiologists identify signs of early cerebral infarction on CT? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999;67:651-3.
 54. Grotta JC, Chiu D, Lu M, Patel S, Levine SR, Tilley BC, et al. Agreement and variability in the interpretation of early CT changes in stroke patients qualifying for intravenous rtPA therapy. *Stroke* 1999;30:1528-33.
 55. Kalafut MA, Schrager DL, Saver JL, Starkman S. Detection of early CT signs of 1/3 middle cerebral artery infarctions: interrater reliability and sensitivity of CT interpretation by physicians involved in acute stroke care. *Stroke* 2000;31:1667-71.
 56. Barber PA, Demchuk AM, Zhang J, Buchan AM; ASPECTS Study Group. Validity and reliability of a quantitative computed tomography score in predicting outcome of hyperacute stroke before thrombolytic therapy: Alberta Stroke Programme Early CT Score. *Lancet* 2000;355:1670-4.
 57. Demchuk AM, Hill MD, Barber PA, Silver B, Patel SC, Levine SR; NINDS rtPA Stroke Study Group, NIH. Importance of early ischemic computed tomography changes using ASPECTS in NINDS rtPA Stroke Study. *Stroke* 2005;36:2110-5.
 58. Wardlaw JM, Mielke O. Early signs of brain infarction at CT: observer reliability and outcome after thrombolytic treatment-systematic review. *Radiology* 2005;235:444-53.
 59. Kang DW, Chalela JA, Dunn W, Warach S; NIH-Suburban Stroke Center Investigators. MRI screening before standard tissue plasminogen activator therapy is feasible and safe. *Stroke* 2005;36:1939-43.
 60. Hjort N, Butcher K, Davis SM, Kidwell CS, Koroshetz WJ, Rother J, Schellinger PD, Warach S, Ostergaard L; UCLA Thrombolysis Investigators. Magnetic resonance imaging criteria for thrombolysis in acute cerebral infarct. *Stroke* 2005;36:388-97.
 61. Kidwell CS, Chalela JA, Saver JL, Starkman S, Hill MD, Demchuk AM, et al. Comparison of MRI and CT for detection of acute intracerebral hemorrhage. *JAMA* 2004;292:1823-30.
 62. Rother J, Schellinger PD, Gass A, Siebler M, Villringer A, Fiebich JB, et al; Kompetenznetzwerk Schlaganfall Study Group. Effect of intravenous thrombolysis on MRI parameters and functional outcome in acute stroke <6 hours. *Stroke* 2002;33:2438-45.
 63. Schellinger PD, Jansen O, Fiebich JB, Pohlers O, Ryssel H, Heiland S, et al. Feasibility and practicality of MR imaging of stroke in the management of hyperacute cerebral ischemia. *AJNR Am J Neuroradiol* 2000;21:1184-9.
 64. Keir SL, Wardlaw JM. Systematic review of diffusion and perfusion imaging in acute ischemic stroke. *Stroke* 2000;31:2723-31.
 65. Zivin JA. Perfusion-weighted imaging/diffusion-weighted imaging mismatch on MRI can now be used to select patients for recombinant tissue plasminogen activator beyond 3 hours: con. *Stroke* 2005;36:1105-6.
 66. Powers WJ. Testing a test: a report card for DWI in acute stroke. *Neurology* 2000;54:1549-51.
 67. Kalra L, Evans A, Perez I, Knapp M, Swift C, Donaldson N. A randomised controlled comparison of alternative strategies in stroke care. *Health Technology Assessment* 2005; 9 (18).

68. Stroke Unit Trialists' Collaboration.. Atención hospitalaria organizada (unidad de accidentes cerebrovasculares) para el accidente cerebrovascular (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 1, 2006. Oxford: Update Software.
69. Lattimore SU, Chalela J, Davis L, DeGraba T, Ezzeddine M, Haymore J, et al; NINDS Suburban Hospital Stroke Center. Impact of establishing a primary stroke center at a community hospital on the use of thrombolytic therapy: the NINDS Suburban Hospital Stroke Center experience. *Stroke* 2003;34:55-7.
70. Alberts MJ, Hademenos G, Latchaw RE, Jagoda A, Marler JR, Mayberg MR, et al; Brain Attack Coalition. Recommendations for the establishment of primary stroke centers. *JAMA* 2000;283: 3102-9.
71. Alberts MJ, Latchaw RE, Selman WR, Shephard T, Hadley MN, Brass LM, et al; Brain Attack Coalition. Recommendations for comprehensive stroke centers: a consensus statement from the Brain Attack Coalition. *Stroke* 2005;36:1597-616.
72. Dodel RC, Haacke C, Zamzow K, Paweilik S, Spottke A, Rethfeldt M, Siebert U, Oertel WH, Schoffski O, Back T. Resource utilization and costs of stroke unit care in Germany. *Value Health* 2004;7(2):144-52.
73. Epifanov Y, Dodel R, Haacke C, Schaeg M, Schoffski O, Hennerici M, Back T. Costs of acute stroke care on regular neurological wards: a comparison with stroke unit setting. *Health Policy* 2007;81(2-3):339-49.
74. Heuschmann PU, Kolominsky-Rabas PL, Misselwitz B, Hermanek P, Leffmann C, Von Reutern GM, Lachenmayer L, Bucker-Nott HJ, Berger K. Factors influencing duration of hospitalization after stroke in Germany. *Dtsch Med Wochenschr* 2004;129(7):299-304.
75. Briggs DE, Felberg, Malkoff MD, Bratina P, Grotta JC. Should Mild or Moderate Stroke Patients Be Admitted to an Intensive Care Unit. *Stroke* 2001;32:871-6.
76. Hacke W, Krieger D, Hirschberg M. General principles in the treatment of acute ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis* 1991;1(suppl 1):93-9.
77. Krieger D, Hacke W. The intensive care of the stroke patient. In: Barnett HJM, Mohr JP, Stein BM, Yatsu FM, eds. *Stroke: Pathophysiology, Diagnosis and Management*. 3rd ed. New York, NY: Churchill Livingstone; 1998.
78. Milhaud D, Popp J, Thouvenot E, Heroum C, Bonafe A. Mechanical ventilation in ischemic stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2004;13:183-8.
79. Grotta J, Pasteur W, Khwaja G, Hamel T, Fisher M, Ramirez A. Elective intubation for neurologic deterioration after stroke. *Neurology* 1995;45:640-4.
80. Adams HP Jr. Management of patients with acute ischaemic stroke. *Drugs* 1997;54(suppl 3):60-69; discussion 69-70.
81. Bushnell CD, Phillips-Bute BG, Laskowitz DT, Lynch JR, Chilukuri V, Borel CO. Survival and outcome after endotracheal intubation for acute stroke. *Neurology* 1999;52:1374-81.
82. Nachtmann A, Siebler M, Rose G, Lynch JR, Chilukuri V, Borel CO. Cheyne-Stokes respiration in ischemic stroke. *Neurology* 1995;45: 820-1.
83. Singhal AB, Benner T, Roccatagliata L, Koroshetz WJ, Schaefer PW, Lo EH, Buonanno FS, Gonzalez RG, Sorensen AG. A pilot study of normobaric oxygen therapy in acute ischemic stroke. *Stroke* 2005;36:797-802.
84. Bitterman H, Melamed Y. Delayed hyperbaric treatment of cerebral air embolism. *Isr J Med Sci* 1993;29:22-6.
85. Nighoghossian N, Trouillas P. Hyperbaric oxygen in the treatment of acute ischemic stroke: an unsettled issue. *J Neurol Sci* 1997;150:27-31.
86. Rusyniak DE, Kirk MA, May JD, Kao LW, Brizendine EJ, Welch JL, et al; Hyperbaric Oxygen in Acute Ischemic Stroke Trial Pilot Study. Hyperbaric oxygen therapy in acute ischemic stroke: results of the Hyperbaric Oxygen in Acute Ischemic Stroke Trial Pilot Study. *Stroke* 2003;34:571-4.

87. Alternative Therapy Evaluation Committee for the Insurance Corporation of British Columbia. A review of the scientific evidence on the treatment of traumatic brain injuries and strokes with hyperbaric oxygen. *Brain Inj* 2003;17:225-36.
88. Azzimondi G, Bassein L, Nonino F, Fiorani L, Vignatelli L, Re G, et al. Fever in acute stroke worsens prognosis: a prospective study. *Stroke* 1995;26:2040-3.
89. Reith J, Jorgensen HS, Pedersen PM, Nakayama H, Raaschou HO, Jeppesen LL, et al. Body temperature in acute stroke: relation to stroke severity, infarct size, mortality, and outcome. *Lancet* 1996;347: 422-5.
90. Castillo J, Davalos A, Marrugat J, Noya M. Timing for fever-related brain damage in acute ischemic stroke. *Stroke* 1998;29:2455-60.
91. Ginsberg MD, Busto R. Combating hyperthermia in acute stroke: a significant clinical concern. *Stroke* 1998;29:529-34.
92. Hajat C, Hajat S, Sharma P. Effects of poststroke pyrexia on stroke outcome: a meta-analysis of studies in patients. *Stroke* 2000;31: 410-4.
93. Wang Y, Lim LL, Levi C, Heller RF, Fisher J. Influence of admission body temperature on stroke mortality. *Stroke* 2000;31:404-9.
94. Kammersgaard LP, Jorgensen HS, Rungby JA, Reith J, Nakayama H, Weber UJ, Houth J, Olsen TS. Admission body temperature predicts long-term mortality after acute stroke: the Copenhagen Stroke Study. *Stroke* 2002;33:1759-62.
95. Zaremba J. Hyperthermia in ischemic stroke. *Med Sci Monit* 2004;10: 148-53.
96. Roquer González J, Rodríguez Campello A. Medidas generales de tratamiento de la enfermedad vascular cerebral aguda. En: Martí-Vilalta JL, ed. *Enfermedades vasculares cerebrales*. Prous Science: Barcelona, 2004. p. 459-64.
97. Jorgensen HS, Reith J, Nakayama H, Kammersgaard LP, Raaschou HO, Olsen TS. What determines good recovery in patients with the most severe strokes? The Copenhagen Stroke Study. *Stroke* 1999;30: 2008-12.
98. Sulter G, Elting JW, Maurits N, Luyckx GJ, De Keyser J. Acetylsalicylic acid and acetaminophen to combat elevated body temperature in acute ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis* 2004;17:118-22.
99. Dippel DW, van Breda EJ, van Gemert HM, van der Worp HB, Meijer RJ, Kappelle LJ, et al. Effect of paracetamol (acetaminophen) on body temperature in acute ischemic stroke: a double-blind, randomized phase II clinical trial. *Stroke* 2001;32:1607-12.
100. Dippel DW, van Breda EJ, van der Worp HB, van Gemert HM, Meijer RJ, Kappelle LJ, et al; PISA Investigators. Effect of paracetamol (acetaminophen) and ibuprofen on body temperature in acute ischemic stroke: PISA, a phase II double-blind, randomized, placebocontrolled trial. *BMC Cardiovasc Disord* 2003;3:2.
101. Kasner SE, Wein T, Piriyaawat P, Villar-Cordova CE, Chalela JA, Krieger DW, et al. Acetaminophen for altering body temperature in acute stroke: a randomized clinical trial. *Stroke* 2002;33:130-4.
102. Bernard SA, Gray TW, Buist MD, Jones BM, Silvester W, Gutteridge G, Smith K. Treatment of comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest with induced hypothermia. *N Engl J Med* 2002;346:557-63.
103. Bernard SA, Buist M. Induced hypothermia in critical care medicine: a review. *Crit Care Med* 2003;31:2041.51.
104. The Hypothermia After Cardiac Arrest Study Group. Mild hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest. *N Engl J Med* 2002;346:2041-51.
105. Milhaud D, Thouvenot E, Heroum C, Escuret E. Prolonged moderate hypothermia in massive hemispheric infarction: clinical experience. *J Neurosurg Anesthesiol* 2005;17:49-53.
106. Georgiadis D, Schwarz S, Aschoff A, Schwab S. Hemicraniectomy and moderate hypothermia in patients with severe ischemic stroke. *Stroke* 2002;33:1584-8.

107. Olsen TS, Weber UJ, Kammergaard LP. Therapeutic hypothermia for acute stroke. *Lancet Neurol* 2003;2:410-6.
108. Correia M, Silva M, Veloso M. Cooling therapy for acute stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(2):CD001247.
109. Kocan MJ. Cardiovascular effects of acute stroke. *Prog Cardiovasc Nurs* 1999;14:61-7.
110. Kolin A, Norris JW. Myocardial damage from acute cerebral lesions. *Stroke* 1984;15:990-3.
111. Korpelainen JT, Sotaniemi KA, Makikallio A, Huikuri HV, Myllyla VV. Dynamic behavior of heart rate in ischemic stroke. *Stroke* 1999;30: 1008-13.
112. Korpelainen JT, Sotaniemi KA, Huikuri HV, Myllyla VV. Abnormal heart rate variability as a manifestation of autonomic dysfunction in hemispheric brain infarction. *Stroke* 1996;27:2059-63.
113. Lane RD, Wallace JD, Petrosky PP, Schwartz GE, Gradman AH. Supraventricular tachycardia in patients with right hemisphere strokes. *Stroke* 1992;23:362-6.
114. Tokgozoglu SL, Batur MK, Topuoglu MA, Saribas O, Kes S, Oto A. Effects of stroke localization on cardiac autonomic balance and sudden death. *Stroke* 1999;30:1307-11.
115. Orlandi G, Fanucchi S, Strata G, Pataleo L, Landucci Pellegrini L, Prontera C, Martini A, Murri L. Transient autonomic nervous system dysfunction during hyperacute stroke. *Acta Neurol Scand* 2000;102:317-21.
116. Afsar N, Fak AS, Metzger JT, Van Melle G, Kappenberger L, Bogousslavsky J. Acute stroke increases QT dispersion in patients without known cardiac diseases. *Arch Neurol* 2003;60:346-50.
117. McDermott MM, Lefevre F, Arron M, Martin GJ, Biller J. ST segment depression detected by continuous electrocardiography in patients with acute ischemic stroke or transient ischemic attack. *Stroke* 1994;25: 1820-4.
118. Chua HC, Sen S, Cosgriff RF, Gerstenblith G, Beauchamp NJ Jr, Oppenheimer SM. Neurogenic ST depression in stroke. *Clin Neurol Neurosurg* 1999;101:44-8.
119. Dimant J, Grob D. Electrocardiographic changes and myocardial damage in patients with acute cerebrovascular accidents. *Stroke* 1977; 8:448-55.
120. Oppenheimer SM, Hachinski VC. The cardiac consequences of stroke. *Neurol Clin* 1992;10:167-76.
121. Britton M, de Faire U, Helmers C, Miah K, Ryding C, Wester PO. Arrhythmias in patients with acute cerebrovascular disease. *Acta Med Scand* 1979;205:425-8.
122. Robinson T, Waddington A, Ward-Close S, Taub N, Potter J. The predictive role of 24-hour compared to causal blood pressure levels on outcome following acute stroke. *Cerebrovasc Dis* 1997;7:264-72.
123. Vemmos KN, Spengos K, Tsivgoulis G, Zakopoulos N, Manios E, Kotsis V, et al. Factors influencing acute blood pressure values in stroke subtypes. *J Hum Hypertens* 2004;18:253-9.
124. Johnston KC, Mayer SA. Blood pressure reduction in ischemic stroke: a two-edged sword? *Neurology* 2003;61:1030-1.
125. Powers WJ. Acute hypertension after stroke: the scientific basis for treatment decisions. *Neurology* 1993;43(pt 1):461-7.
126. Goldstein LB. Blood pressure management in patients with acute ischemic stroke. *Hypertension* 2004;43:137-41.
127. Ahmed N, Wahlgren NG. Effects of blood pressure lowering in the acute phase of total anterior circulation infarcts and other stroke subtypes. *Cerebrovasc Dis* 2003;15:235-43.
128. Wahlgren NG, MacMahon DG, DeKeyser J, Indredavik B, Ryman T. Intravenous Nimodipine West European Stroke Trial (INWEST) of nimodipine in the treatment of acute ischaemic stroke. *Cerebrovasc Dis* 1994;4:204-10.
129. Fogelholm R, Palomaki H, Erila T, Rissanen A, Kaste M. Blood pressure, nimodipine, and outcome of ischemic stroke. *Acta Neurol Scand* 2004;109:200-4.

130. Phillips SJ. Pathophysiology and management of hypertension in acute ischemic stroke. *Hypertension* 1994;23:131-6.
131. Brott T, Lu M, Kothari R, Fagan SC, Frankel M, Grotta JC, Broderick J, Kwiatkowski T, Lewandowski C, Haley EC, Marler JR, Tilley BC. Hypertension and its treatment in the NINDS rt-PA Stroke Trial. *Stroke* 1998;29:1504-9.
132. Patel SC, Mody A. Cerebral hemorrhagic complications of thrombolytic therapy. *Prog Cardiovasc Dis* 1999;42:217-33.
133. Lopez-Yunez AM, Bruno A, Williams LS, Yilmaz E, Zurru C, Biller J. Protocol violations in community-based rTPA stroke treatment are associated with symptomatic intracerebral hemorrhage. *Stroke* 2001;32: 12-6.
134. 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.
135. Lansberg MG, Albers GW, Wijman CA. Symptomatic Intracerebral Hemorrhage following Thrombolytic Therapy for Acute Ischemic Stroke: A Review of the Risk Factors. *Cerebrovasc Dis* 2007;24(1):1-10.
136. Kaplan NM. Management of hypertensive emergencies. *Lancet* 1994; 344:1335-8.
137. Powers W. Acute hypertension after stroke: the scientific basic for treatment decisions. *Neurology* 1993;43: 461-7.
138. Grossman E, Ironi AN, Messerli FH. Comparative tolerability profile of hypertensive crisis treatments. *Drug Saf* 1998;19:99-22.
139. Grossman E, Messerli FH, Grodzicki T, Kowey P. Should a moratorium be placed on sublingual nifedipine capsules given for hypertensive emergencies and pseudoemergencies? *JAMA* 1996;276:1328-31.
140. Leonardi-Bee J, Bath PM, Phillips SJ, Sandercock PA; IST Collaborative Group. Blood pressure and clinical outcomes in the International Stroke Trial. *Stroke* 2002;33:1315-20.
141. COSSACS Trial Group. COSSACS (Continue or Stop post-Stroke Antihypertensives Collaborative Study): rationale and design. *J Hypertens* 2005;23(2):455-8.
142. Potter J, Robinson T, Ford G, James M, Jenkins D, Mistri A, et al; The CHHIPS Trial Group. CHHIPS (Controlling Hypertension and Hypotension Immediately Post-Stroke) Pilot Trial: rationale and design. *J Hypertens*. 2005;23:649-55.
143. Astrup J, Siesjo BK, Symon L. Thresholds in cerebral ischemia: the ischemic penumbra. *Stroke* 1981;12:723-5.
144. Powers WJ. Acute hypertension after stroke: the scientific basis for treatment decisions. *Neurology* 1993;43(pt 1):461-7.
145. Bath FJ, Bath P. What is the correct management of blood pressure in acute stroke: the Blood Pressure in Acute Stroke Collaboration. *Cerebrovasc Dis* 1997;7:205-13.
146. Hillis AE, Barker PB, Beauchamp NJ, Winters BD, Mirski M, Wityk RJ. Restoring blood pressure reperfused Wernicke's area and improved language. *Neurology* 2001;56:670-2.
147. Hillis AE, Ulatowski JA, Barker PB, Torbey M, Ziai W, Beauchamp NJ, 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;16:236-46.
148. Rordorf G, Cramer SC, Efird JT, Schwamm LH, Buonanno F, Koroshetz WJ. Pharmacological elevation of blood pressure in acute stroke: clinical effects and safety. *Stroke* 1997;28:2133-8.
149. Rordorf G, Koroshetz WJ, Ezzeddine MA, Segal AZ, Buonanno FS. A pilot study of drug-induced hypertension for treatment of acute stroke. *Neurology* 2001;56:1210-3.
150. Olsen TS. Regional cerebral blood flow after occlusion of the middle cerebral artery. *Acta Neurol Scand* 1986;73:321-7.

151. Olsen TS, Larsen B, Hering M, Skriver EB, Lassen NA. Blood flow and vascular reactivity in collaterally perfused brain tissue: evidence of an ischemic penumbra in patients with acute stroke. *Stroke* 1983;14:332-41.
152. Wityk RJ, Restrepo L. Hypoperfusion and its augmentation in patients with brain ischemia. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 2003;5:193-9.
153. Wityk RJ, Stern BJ. Ischemic stroke: today and tomorrow. *Crit Care Med* 1994;22:1278-93.
154. Willmot M, Leonardi-Bee J, Bath PMW. High blood pressure in acute stroke and subsequent outcome. A systematic review. *Hipertension*. 2004; 43:18-24
155. Broderick JP, Adams HP Jr, Barsan W, Feinberg W, Feldmann E, Grotta J, 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;30:905-15.
156. Ohwaki K, Yano E, Nagashima H, Hirata M, Nakagomi T Tamura A. Blood pressure management in acute intracerebral hemorrhage: relationship between elevated blood pressure and hematoma enlargement. *Stroke* 2004;35:1364-7.
157. Chillon J-M, Baumbach GI: Autoregulation: arterial and intracranial pressure. In: Edvinsson L, Krause DN (eds): *Cerebral Blood Flow and Metabolism*, ed 2. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2002, pp 395-412.
158. Morgenstern LB: Medical therapy of intracerebral and intraventricular hemorrhage; in Mohr JP, Choi DC, Grotta JC, et al (eds): *Stroke: Pathophysiology, Diagnosis and Management*, ed 4. Philadelphia, Churchill Livingstone, 2004, pp 1079-1087.
159. Williams LS, Rotich J, Qi R, Fineberg N, Espay A, Bruno A, Fineberg SE, et al. Effects of admission hyperglycemia on mortality and costs in acute ischemic stroke. *Neurology* 2002;59:67-71.
160. Baird TA, Parsons MW, Barber PA, Butcher KS, Desmond PM, Tress BM, et al. The influence of diabetes mellitus and hyperglycaemia on stroke incidence and outcome. *J Clin Neurosci* 2002;9:618-26.
161. Gray CS, Hildreth AJ, Alberti GK, O'Connell JE; GIST Collaboration. Poststroke hyperglycemia: natural history and immediate management. *Stroke* 2004;35:122-6.
162. Bruno A, Biller J, Adams HP Jr, Clarke WR, Woolson RF, Williams LS, et al; Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST) Investigators. Acute blood glucose level and outcome from ischemic stroke. *Neurology* 1999;52:280-4.
163. Bruno A, Levine SR, Frankel MR, Brott TG, Lin Y, Tilley BC, et al; NINDS rt-PA Stroke Study Group. Admission glucose level and clinical outcomes in the NINDS rt-PA Stroke Trial. *Neurology* 2002;59:669-74.
164. Davalos A, Castillo J. Potential mechanisms of worsening. *Cerebrovasc Dis* 1997;7(suppl 5):19-24.
165. Alvarez-Sabin J, Molina CA, Ribo M, Arenillas JF, Montaner J, Huertas R, et al. Impact of admission hyperglycemia on stroke outcome after thrombolysis: risk stratification in relation to time to reperfusion. *Stroke* 2004;35:2493-8.
166. Leigh R, Zaidat OO, Suri MF, Lynch G, Sundararajan S, Sunshine JL, et al. Predictors of hyperacute clinical worsening in ischemic stroke patients receiving thrombolytic therapy. *Stroke* 2004;35:1903-7.
167. Kase CS, Furlan AJ, Wechsler LR, Higashida RT, Rowley HA, Hart RG, et al. Cerebral hemorrhage after intra-arterial thrombolysis for ischemic stroke: the PROACT II trial. *Neurology* 2001;57:1603-10.
168. Baird TA, Parsons MW, Phan T, Butcher KS, Desmond PM, Tress BM, et al. Persistent poststroke hyperglycemia is independently associated with infarct expansion and worse clinical outcome. *Stroke* 2003;34:2208-14.
169. Lindsberg PJ, Roine RO. Hyperglycemia in acute stroke. *Stroke* 2004; 35:363-4.

170. Parsons MW, Barber PA, Desmond PM, Baird TA, Darby DG, Byrnes G, et al. Acute hyperglycemia adversely affects stroke outcome: a magnetic resonance imaging and spectroscopy study. *Ann Neurol* 2002;52:20-8.
171. Kagansky N, Levy S, Knobler H. The role of hyperglycemia in acute stroke. *Arch Neurol* 2001;58:1209-12.
172. Candelise L, Landi G, Orazio EN, Boccardi E. Prognostic significance of hyperglycemia in acute stroke. *Arch Neurol* 1985;42:661-3.
173. Goldberg PA, Sakharova OV, Barrett PW, Falko LN, Roussel MG, Bak L, et al. Improving glycemic control in the cardiothoracic intensive care unit: clinical experience in two hospital settings. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2004;18:690-7.
174. Chant C, Wilson G, Friedrich JO. Validation of an insulin infusion nomogram for intensive glucose control in critically ill patients. *Pharmacotherapy* 2005;25:352-9.
175. Kanji S, Singh A, Tierney M, Meggison H, McIntyre L, Hebert PC. Standardization of intravenous insulin therapy improves the efficiency and safety of blood glucose control in critically ill adults. *Intensive Care Med* 2004;30:804-10.
176. Finney SJ, Zekveld C, Elia A, Evans TW. Glucose control and mortality in critically ill patients. *JAMA* 2003;290:2041-7.
177. Pittas AG, Siegel RD, Lau J. Insulin therapy for critically ill hospitalized patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2004;164:2005-11.
178. Van den Berghe G, Wouters PJ, Bouillon R, Weekers F, Verwaest C, Schetz M, et al. Outcome benefit of intensive insulin therapy in the critically ill: insulin dose versus glycemic control. *Crit Care Med* 2003;31:359-66.
179. Walters MR, Weir CJ, Lees KR. A randomised, controlled pilot study to investigate the potential benefit of intervention with insulin in hyperglycaemic acute ischaemic stroke patients. *Cerebrovasc Dis* 2006;22(2-3):116-22.
180. Gray CS, Hildreth AJ, Sandercock PA, O'Connell JE, Johnston DE, Cartledge NEF, et al, for the GIST Trialists Collaboration. Glucose-potassium-insulin infusions in the management of post-stroke hyperglycaemia: the UK Glucose Insulin in Stroke Trial (GIST-UK). *Lancet Neurol* 2007; 6: 397-406.
181. Gentile NT, Seftchick MW, Huynh T, Kruus LK, Gaughan J. Decreased mortality by normalizing blood glucose after acute ischemic stroke. *Acad Emerg Med* 2006;13(2):174-80.
182. Davis SM, Donnan GA. Stroke unit design: high tech versus low tech. *Stroke* 2004;35:1021.
183. Indredavik B. Intensive monitoring should not be the routine. *Stroke* 2004;35:1019-20.
184. Langhorne P. Measures to improve recovery in the acute phase of stroke. *Cerebrovasc Dis* 1999;9(suppl 5):2-5.
185. Zorowitz RD, Hughes MB, Idank D, Ikai T, Johnston MV. Shoulder pain and subluxation after stroke: correlation or coincidence? *Am J Occup Ther* 1996;50:194-201.
186. Linn SL, Granat MH, Lees KR. Prevention of shoulder subluxation after stroke with electrical stimulation. *Stroke*. 1999;30:963-68.
187. Tutuarima JA, van der Meulen JH, de Haan RJ, van Straten A, Limburg M. Risk factors for falls of hospitalized stroke patients. *Stroke* 1997; 28:297-301.
188. Choi-Kwon S, Yang YH, Kim EK, Jeon MY, Kim JS. Nutritional status in acute stroke: undernutrition versus overnutrition in different stroke subtypes. *Acta Neurol Scand* 1998;98:187-92.
189. Gariballa SE, Parker SG, Taub N, Castleden C. Influence of nutritional status on clinical outcome after acute stroke. *Am J Clin Nutr* 1998;68:275-81.
190. Martino R, Foley N, Bhogal S, Diamant N, Speechley M, Teasell R. Dysphagia after stroke: incidence, diagnosis, and pulmonary complications. *Stroke* 2005;36:2756-63.
191. Mann G, Hankey GJ, Cameron D. Swallowing function after stroke: prognosis and prognostic factors at 6 months. *Stroke* 1999;30:744-8.

192. Daniels SK, Brailey K, Foundas AL. Lingual discoordination and dysphagia following acute stroke: analyses of lesion localization. *Dysphagia* 1999;14:85-92.
193. Daniels SK, Ballo LA, Mahoney MC, Foundas AL. Clinical predictors of dysphagia and aspiration risk: outcome measures in acute stroke patients. *Arch Phys Med Rehabil* 2000;81:1030-3.
194. Elmstahl S, Bulow M, Ekberg O, Petersson M, Tegner H. Treatment of dysphagia improves nutritional conditions in stroke patients. *Dysphagia* 1999;14:61-6.
195. 171 Addington WR, Stephens RE, Gilliland K, Rodriguez M. Assessing the laryngeal cough reflex and the risk of developing pneumonia after stroke. *Arch Phys Med Rehabil* 1999; 80:150-4.
196. DePippo KL, Holas MA, Reding MJ. Validation of the 3-oz water swallow test for aspiration following stroke. *Arch Neurol* 1992; 49:1259-61.
197. FOOD Trial Collaboration. Poor nutritional status on admission predicts poor outcome after stroke: observational data from the FOOD trial. *Stroke* 2003;34:1450-5.
198. Dennis MS, Lewis SC, Warlow C; FOOD Trial Collaboration. Routine oral nutritional supplementation for stroke patients in hospital (FOOD): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005;365:755-63.
199. 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;365:764-72.
200. O'Mahony D, McIntyre AS. Artificial feeding for elderly patients after stroke. *Age Ageing* 1995;24:533-5.
201. James A, Kapur K, Hawthorne AB. Long-term outcome of percutaneous endoscopic gastrostomy feeding in patients with dysphagic stroke. *Age Ageing* 1998;27:671-6.
202. Wijdicks EF, McMahan MM. Percutaneous endoscopic gastrostomy after acute stroke: complications and outcome. *Cerebrovasc Dis* 1999; 9:109-11
203. Nakagawa T, Sekizawa K, Arai H, Kikuchi R, Manabe K, Sasaki H. High incidence of pneumonia in elderly patients with basal ganglia infarction. *Arch Intern Med* 1997;157:321-4.
204. Aslanyan S, Weir CJ, Diener HC, Kaste M, Lees KR; GAIN International Steering Committee and Investigators. Pneumonia and urinary tract infection after acute ischaemic stroke: a tertiary analysis of the GAIN International trial. *Eur J Neurol* 2004;11:49-53.
205. Field TS, Green TL, Roy K, Pedersen J, Hill MD. Trends in hospital admission for stroke in Calgary. *Can J Neurol Sci* 2004;31:387-93.
206. Hilker R, Poetter C, Findeisen N, Sobesky J, Jacobs A, Neveling M, Heiss WD. Nosocomial Pneumonia After Acute Stroke Implications for Neurological Intensive Care Medicine. *Stroke* 2003;34:975-81.
207. Chamorro A, Horcajada JP, Obach V, Vargas M, Revilla M, Torres F, Cervera A, Planas AM, Mensa J. The Early Systemic Prophylaxis of Infection After Stroke study: a randomized clinical trial. *Stroke* 2005; 36:1495-500.
208. Ween JE, Alexander MP, D'Esposito M, Roberts M. Incontinence after stroke in a rehabilitation setting: outcome associations and predictive factors. *Neurology* 1996;47:659-63.
209. Wijdicks EF, Scott JP. Pulmonary embolism associated with acute stroke. *Mayo Clin Proc* 1997;72:297-300.
210. Desmukh M, Bisignani M, Landau P, Orchard TJ. Deep vein thrombosis in rehabilitating stroke patients: incidence, risk factors and prophylaxis. *Am J Phys Med Rehabil* 1991;70:313-6.
211. Warlow C, Ogston D, Douglas AS. Deep venous thrombosis of the legs after strokes, part I: incidence and predisposing factors. *BMJ* 1976;1: 1178-81.

212. Kelly J, Rudd A, Lewis RR, Coshall C, Moody A, Hunt BJ. Venous thromboembolism after acute ischemic stroke: a prospective study using magnetic resonance direct thrombus imaging. *Stroke* 2004;35:2320-5.
213. Kelly J, Rudd A, Lewis R, Hunt BJ. Venous thromboembolism after acute stroke. *Stroke* 2001;32:262-7.
214. Sun KK, Wang C, Guli XT, Luo Q. Risk factors and clinical features of deep venous thrombosis: a report of 388 cases. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi* 2004;27:727-30.
215. Jacobs BS, Baker PL, Roychoudhury C, Mehta RH, Levine SR. Improved quality of stroke care for hospitalized Medicare beneficiaries in Michigan. *Stroke* 2005;36:1227-31.
216. Roychoudhury C, Jacobs BS, Baker PL, Schultz D, Mehta RH, Levine SR. Acute ischemic stroke in hospitalized medicare patients: evaluation and treatment. *Stroke* 2004;35:22-3.
217. Gould MK, Dembitzer AD, Sanders GD, Garber AM. Low-molecular weight heparins compared with unfractionated heparin for treatment of acute deep venous thrombosis: a cost-effectiveness analysis. *Ann Intern Med.* 1999;130:789-99.
218. Hyers TM, Agnelli G, Hull RD, Weg JG, Morris TA, Samama M, Tapson V. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease. *Chest* 1998;114(suppl):561-78.
219. Diener HC, Ringelstein EB, von Kummer R, et al, for the PROTECT Trial Group. Prophylaxis of thrombotic and embolic events in acute ischemic stroke with the low-molecular-weight heparin certoparin: results of the PROTECT Trial. *Stroke* 2006; 37: 139-44.
220. Hillbom M, Erila T, Sotaniemi K, Tatlisumak T, Sarna S, Kaste M. Enoxaparin vs heparin for prevention of deep-vein thrombosis in acute ischaemic stroke: a randomized, double-blind study. *Acta Neurol Scand* 2002; 106:84-92.
221. Bath PM, Iddenden R, Bath FJ. Low-molecular-weight heparins and heparinoids in acute ischemic stroke: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Stroke* 2000;31: 1770-8.
222. Counsell C, Sandercock P. Low-molecular-weight heparins or heparinoids versus standard unfractionated heparin for acute ischemic stroke (Cochrane review). *Stroke* 2002;33:1925-6.
223. Kamphuisen PW, Agnelli G. What is the optimal pharmacological prophylaxis for the prevention of deep-vein thrombosis and pulmonary embolism in patients with acute ischemic stroke? *Thromb Res* 2007;119(3):265-74.
224. Sherman DG, Albers GW, Bladin C, Fieschi C, Gabbai AA, Kase CS, O'Riordan W, Pineo GF, on behalf of the PREVAIL Investigators. The efficacy and safety of enoxaparin versus unfractionated heparin for the prevention of venous thromboembolism after acute ischaemic stroke (PREVAIL Study): an open-label randomised comparison. *Lancet* 2007; 369:1347-55.
225. Antiplatelet Trialists' Collaboration. Collaborative overview of randomized trials of antiplatelet therapy, III: reduction in venous thrombosis and pulmonary embolism by antiplatelet prophylaxis among surgical and medical patients. *BMJ* 1994;308:235-46.
226. Amarigiri SV, Lees TA. Medias de condensación elásticas para la prevención de vena profunda (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2005. Oxford: Update Software. Revisado hasta noviembre de 1999.
227. Black PM, Crowell RM, Abbott WM. External pneumatic calf compression reduces deep venous thrombosis in patients with ruptured intracranial aneurysms. *Neurosurgery* 1986;18:25-8.
228. Kamran SI, Downey D, Ruff RL. Pneumatic sequential compression reduces the risk of deep vein thrombosis in stroke patients. *Neurology* 1998;50:1683-8.

229. Mazzone C, Chiodo Grandi F, Sandercock P, Miccio M, Salvi R. Physical methods for preventing deep vein thrombosis in stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;(1):CD001922.
230. Kamphuisen PW, Agnelli G, Sebastianelli M. Prevention of venous thromboembolism after acute ischemic stroke. *J Thromb Haemost* 2005;3:1187-94.
231. Weimar C, Mieck T, Buchthal J, Ehrenfeld CE, Schmid E, Diener HC; German Stroke Study Collaboration. Neurologic worsening during the acute phase of ischemic stroke. *Arch Neurol* 2005;62:393-7.
232. Maramattom BV, Bahn MM, Wijdicks EF. Which patient fares worse after early deterioration due to swelling from hemispheric stroke? *Neurology* 2004;63:2142-5.
233. Manno EM, Nichols DA, Fulgham JR, Wijdicks EF. Computed tomographic determinants of neurologic deterioration in patients with large middle cerebral artery infarctions. *Mayo Clin Proc* 2003;78:156-60.
234. Wijdicks EF, Diringner MN. Middle cerebral artery territory infarction and early brain swelling: progression and effect of age on outcome. *Mayo Clin Proc* 1998;73:829-36.
235. Qureshi AI, Suarez JJ, Yahia AM, Mohammad Y, Uzun G, Suri MF, Zaidat OO, Ayata C, Ali Z, Wityk RJ. Timing of neurologic deterioration in massive middle cerebral artery infarction: a multicenter review. *Crit Care Med* 2003;31:272-7.
236. Berrouschot J, Sterker M, Bettin S, Koster J, Schneider D. Mortality of space-occupying ('malignant') middle cerebral artery infarction under conservative intensive care. *Intensive Care Med* 1998; 24: 620-3.
237. Ryoo JW, Na DG, Kim SS, Lee KH, Lee SJ, Chung CS, et al. Malignant middle cerebral artery infarction in hyperacute ischemic stroke: evaluation with multiphase perfusion computed tomography maps. *J Comput Assist Tomogr* 2004;28:55-62.
238. Kasner SE, Demchuk AM, Berrouschot J, Schmutzhard E, Harms L, Verro P, et al. Predictors of fatal brain edema in massive hemispheric ischemic stroke. *Stroke* 2001;32:2117-23.
239. Manno EM, Nichols DA, Fulgham JR, Wijdicks EF. Computed tomographic determinants of neurologic deterioration in patients with large middle cerebral artery infarctions. *Mayo Clin Proc* 2003;78:156-160.
240. Plum F. Brain swelling and edema in cerebral vascular disease. *Res Publ Assoc Res Nerv Ment Dis* 1966; 41: 318-48.
241. Hacke W, Schwab S, Horn M, Spranger M, De Georgia M, von Kummer R. 'Malignant' middle cerebral artery territory infarction: clinical course and prognostic signs. *Arch Neurol* 1996; 53: 309-15.
242. Heinsius T, Bogousslavsky J, Van Melle G. Large infarcts in the middle cerebral artery territory. Etiology and outcome patterns. *Neurology* 1998; 50:341-50.
243. Ropper AH, Shafraan B. Brain edema after stroke. Clinical syndrome and intracranial pressure. *Arch Neurol* 1984; 41:26-9.
244. Tinker JH, Michenfelder JD. Sodium nitroprusside: pharmacology, toxicology and therapeutics. *Anesthesiology* 1976; 45: 340-54.
245. Marsh ML, Marshall LF, Shapiro HM. Neurosurgical intensive care. *Anesthesiology* 1977; 47:149-63.
246. Bauer RB, Tellez H. Dexamethasone as treatment in cerebrovascular disease. 2. A controlled study in acute cerebral infarction. *Stroke* 1973; 4: 547-55.
247. Larive LL, Rhoney DH, Parker D Jr, Coplin WM, Carhuapoma JR. Introducing hypertonic saline for cerebral edema: an academic center experience. *Neurocrit Care* 2004;1:435-40.
248. Manno EM, Adams RE, Derdeyn CP, Powers WJ, Diringner MN. The effects of mannitol on cerebral edema after large hemispheric cerebral infarct. *Neurology* 1999; 52: 583-7.
249. Schwab S, Aschoff A, Spranger M, Albert F, Hacke W. The value of intracranial pressure monitoring in acute hemispheric stroke. *Neurology* 1996;47:393-8.

250. Bushnell CD, Phillips-Bute BG, Laskowitz DT, Lynch JR, Chilukuri V, Borel CO. Survival and outcome after endotracheal intubation for acute stroke. *Neurology* 1999; 52: 1374-81.
251. Gujjar AR, Deibert E, Manno EM, Duff S, Diringer MN. Mechanical ventilation for ischemic stroke and intracerebral hemorrhage: indications, timing, and outcome. *Neurology* 1998; 51: 447-51.
252. Schwab S, Rieke K, Aschoff A. Hemicraniectomy in space-occupying hemispheric infarction. *Cerebrovasc Dis* 1996;6:325-9.
253. Bereczki D, Liu M, do Prado GF, Fekete I (2000) Cochrane report: A systematic review of mannitol therapy for acute ischemic stroke and cerebral parenchymal hemorrhage. *Stroke* 31:2719-22
254. Ferro JM. Update on intracerebral haemorrhage. *J Neurol* 2006; 253: 985-99.
255. Broderick JP, Adams HP Jr, Barsan W, Feinberg W, Feldmann E, Grotta J, 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;30:905-15.
256. Righetti E, Celani MG, Cantisani T, Sterzi R, Boysen G, Ricci S. Glicerol para el accidente vascular cerebral isquémico (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2005. Oxford: Update Software.
257. Norris JW. Steroid therapy in acute cerebral infarction. *Arch Neurol* 1976; 33:69-71.
258. 206 Norris JW, Hachinski VC. High dose steroid treatment in cerebral infarction. *BMJ* 1986; 292: 21-3.
259. Fandino J, Keller E, Barth A, Landolt H, Yonekawa Y, Seiler RW. Decompressive craniotomy after middle cerebral artery infarction: retrospective analysis of patients treated in three centres in Switzerland. *Swiss Med Wkly* 2004;134:423-29.
260. Schwab S, Aschoff A, Spranger M, Albert F, Hacke W. The value of intracranial pressure monitoring in acute hemispheric stroke. *Neurology* 1996; 47:393-8.
261. Kilincer C, Asil T, Utku U, Hamamcioglu MK, Turgut N, Hicdonmez T, et al. Factors affecting the outcome of decompressive craniectomy for large hemispheric infarctions: a prospective cohort study. *Acta Neurochir (Wien)* 2005;147:587-94.
262. Curry WT Jr, Sethi MK, Ogilvy CS, Carter BS. Factors associated with outcome after hemicraniectomy for large middle cerebral artery territory infarction. *Neurosurgery* 2005;56:681-92.
263. Hofmeijer J, van der Worp HB, Kappelle LJ. Treatment of spaceoccupying cerebral infarction. *Crit Care Med* 2003;31:617-625.
264. Hornig CR, Rust DS, Busse O, Jauss M, Laun A. Space-occupying cerebellar infarction: clinical course and prognosis. *Stroke* 1994;25:372-4.
265. Horwitz NH, Ludolph C. Acute obstructive hydrocephalus caused by cerebellar infarction: treatment alternatives. *Surg Neurol* 1983;20:13-9.
266. Mathew P, Teasdale G, Bannan A, Oluoch-Olunya D. Neurosurgical management of cerebellar haematoma and infarct. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995;59:287-92.
267. Pranesh MB, Dinesh Nayak S, Mathew V, Prakash B, Natarajan M, Rajmohan V, et al. Hemicraniectomy for large middle cerebral artery territory infarction: outcome in 19 patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003;74:800-2.
268. Cho DY, Chen TC, Lee HC. Ultra-early decompressive craniectomy for malignant middle cerebral artery infarction. *Surg Neurol* 2003;60:227-32.
269. Cockroft KM. Hemicraniectomy after massive hemispheric cerebral infarction: are we ready for a prospective randomised controlled trial? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75:179-80.
270. Uhl E, Kreth FW, Elias B, Goldammer A, Hempelmann RG, Liefner M, et al. Outcome and prognostic factors of hemicraniectomy for space occupying cerebral infarction. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75:270-4.

271. Gupta R, Connolly ES, Mayer S, Elkind MSV. Hemispherectomy for massive middle cerebral artery territory infarction: a systematic review. *Stroke* 2004;35:539-43.
272. Hornig CR, Dorndorf W, Agnoli AL. Hemorrhagic cerebral infarction: a prospective study. *Stroke* 1986;17:179-85.
273. Koh MG, Phan TG, Atkinson JL, Wijdicks EF. Neuroimaging in deteriorating patients with cerebellar infarcts and mass effect. *Stroke* 2000; 31:2062-7.
274. Leigh R, Zaidat OO, Suri MF, Lynch G, Sundararajan S, Sunshine JL, et al. Predictors of hyperacute clinical worsening in ischemic stroke patients receiving thrombolytic therapy. *Stroke* 2004;35:1903-7.
275. Bogousslavsky J, Regli F. Anticoagulant-induced intracerebral bleeding in brain ischemia: evaluation in 200 patients with TIAs, emboli from the heart, and progressing stroke. *Acta Neurol Scand* 1985;71: 464-71.
276. Derex L, Hermier M, Adeleine P, Pialat JB, Wiart M, Berthezene Y, et al. Clinical and imaging predictors of intracerebral haemorrhage in stroke patients treated with intravenous tissue plasminogen activator. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76:70-5.
277. Warach S, Latour LL. Evidence of reperfusion injury, exacerbated by thrombolytic therapy, in human focal brain ischemia using a novel imaging marker of early blood-brain barrier disruption. *Stroke* 2004; 35(suppl 1):2659-61.
278. Burn J, Dennis M, Bamford J, Sandercock P, Wade D, Warlow C. Epileptic seizures after a first stroke: the Oxfordshire Community Stroke Project. *BMJ* 1997;315:1582-7.
279. Davalos A, de Cendra E, Molins A, et al. Epileptic seizures at the onset of stroke. *Cerebrovasc Dis* 1992;2:327-31.
280. Kilpatrick CJ, Davis SM, Hopper JL, Rossiter SC. Early seizures after acute stroke: risk of late seizures. *Arch Neurol* 1992;49:509-11.
281. Pohlmann-Eden B, Cochius J, Hoch D, Hennerici MG. Stroke and epilepsy: critical review of the literature. *Cerebrovasc Dis* 1997;7:2-9.
282. Awada A, Omojola MF, Obeid T. Late epileptic seizures after cerebral infarction. *Acta Neurol Scand* 1999;99:265-8.
283. Camilo O, Goldstein LB. Seizures and epilepsy after ischemic stroke. *Stroke* 2004;35:1769-75.
284. Cordonnier C, Henon H, Derambure P, Pasquier F, Leys D. Influence of pre-existing dementia on the risk of post-stroke epileptic seizures. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76:1649-53.
285. Rumbach L, Sablot D, Berger E, Tatu L, Vuillier F, Moulin T. Status epilepticus in stroke: report on a hospital-based stroke cohort. *Neurology* 2000;54:350-4.
286. Vespa PM, O'Phelan K, Shah M, Mirabelli J, Starkman S, Kidwell, et al. Acute seizures after intracerebral hemorrhage: a factor in progressive midline shift and outcome. *Neurology* 2003;60(9):1441-6.
287. Kwiatkowski TG, Libman RB, Frankel M. Effects of tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke at one year. National Institute of Neurological Disorders and Stroke Recombinant Tissue Plasminogen Activator Stroke Study Group. *N Engl J Med* 1999; 340: 1781-7.
288. Demaerschalk BM, Yip TR. Economic benefit of increasing utilization of intravenous tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke in the United States. *Stroke* 2005; 36: 2500-3.
289. 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.
290. Albers GW, Bates VE, Clark WM, Bell R, Verro P, Hamilton SA. Intravenous tissue-type plasminogen activator for treatment of acute stroke: the Standard Treatment with Alteplase to Reverse Stroke (STARS) study. *JAMA* 2000;283:1145-50.

291. Derex L, Hermier M, Adeleine P, Pialat JB, Wiart M, Berthezene Y, et al. Clinical and imaging predictors of intracerebral haemorrhage in stroke patients treated with intravenous tissue plasminogen activator. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76:70-5.
292. Trouillas P, Nighoghossian N, Getenet JC, Riche G, Neuschwander P, Froment JC, et al. Open trial of intravenous tissue plasminogen activator in acute carotid territory stroke: correlations of outcome with clinical and radiological data. *Stroke* 1996;27:882-90.
293. Tanne D, Verro P, Mansbach H, et al. Overview and summary of phase IV data on use of t-PA for acute ischemic stroke. *Stroke Interventionalist* 1998;1:3.
294. Tanne D, Bates V, Verro P, Kasner SE, Binder JR, Patel SC, et al; t-PA Stroke Survey Group. Initial clinical experience with IV tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke: a multicenter survey. *Neurology* 1999;53:424-7.
295. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, et al, for the Second European-Australasian Acute Stroke Study Investigators. Randomised double blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS II). *Lancet* 1998; 352: 1245-51.
296. Clark WM, Albers GW, Madden KP, Hamilton S, for the Thrombolytic therapy in acute ischemic stroke study investigators. The rtPA (alteplase) 0- to 6-hour acute stroke trial, part A (A0276g): results of a double-blind, placebo-controlled, multicenter study. *Stroke* 2000; 31: 811-16.
297. Clark WM, Wissman S, Albers GW, Jhamandas JH, Madden KP, Hamilton S. Recombinant tissue-type plasminogen activator (Alteplase) for ischemic stroke 3 to 5 hours after symptom onset. The ATLANTIS Study: a randomized controlled trial. Alteplase Thrombolysis for Acute Noninterventional Therapy in Ischemic Stroke. *JAMA* 1999; 282: 2019-26.
298. Engelter ST, Reichhart M, Sekoranja L, et al. Thrombolysis in stroke patients aged 80 years and older: Swiss survey of IV thrombolysis. *Neurology* 2005; 65: 1795-8.
299. Sylaja PN, Cote R, Buchan AM, Hill MD. Thrombolysis in patients older than 80 years with acute ischaemic stroke: Canadian Alteplase for Stroke Effectiveness Study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006;77:826-9.
300. Tanne D, Kasner SE, Demchuk AM, et al. Markers of increased risk of intracerebral hemorrhage after intravenous recombinant tissue plasminogen activator therapy for acute ischemic stroke in clinical practice: the Multicenter rt-PA Stroke Survey. *Circulation* 2002;105:1679-85.
301. van Oostenbrugge RJ, Hupperts RM, Lodder J. Thrombolysis for acute stroke with special emphasis on the very old: experience from a single Dutch centre. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006;77:375-7.
302. Smith EE, Abdullah AR, Petkovska I, Rosenthal E, Koroshetz WJ, Schwamm LH. Poor outcomes in patients who do not receive intravenous tissue plasminogen activator because of mild or improving ischemic stroke. *Stroke* 2005; 36: 2497-9.
303. 101 Gonzales N, Albright K, Noser E, et al. "Mild stroke" should not exclude patients from thrombolytic therapy. *Stroke* 2006; 37:621.
304. Marler JR, Tilley BC, Lu M, Brott TG, Lyden PC, Grotta JC, et al. Early stroke treatment associated with better outcome: the NINDS rt-PA stroke study. *Neurology* 2000;55:1649-55.
305. Hacke W, Donnan G, Fieschi C, Kaste M, von Kummer R, Broderick JP, et al; ATLANTIS Trials Investigators, ECASS Trials Investigators, NINDS rt-PA Study Group Investigators. Association of outcome with early stroke treatment: pooled analysis of ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-PA stroke trials. *Lancet* 2004;363: 768-74.
306. EUSI writing committee. European Stroke Initiative recommendations for stroke management: update 2003. *Cerebrovasc Dis* 2003; 16:311-37.
307. Kohrman M, Juttler E, Fiebich JB, et al. MRI versus CT-based thrombolysis treatment within and beyond the 3 h time window after stroke onset: a cohort study. *Lancet Neurol* 2006; 5: 661-7.

308. Albers GW, Thijs VN, Wechsler L, et al. Magnetic resonance imaging profiles predict clinical response to early reperfusion: The diffusion and perfusion imaging evaluation for understanding stroke evolution (DEFUSE) study. *Ann Neurol* 2006; 60: 508-17.
309. Katzan IL, Hammer MD, Hixson ED, Furlan AJ, Abou-Chebl A, Nadzam DM; Cleveland Clinic Health System Stroke Quality Improvement Team. Utilization of intravenous tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *Arch Neurol* 2004;61:346-50.
310. Graham GD. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke in clinical practice: a meta-analysis of safety data. *Stroke* 2003;34:2847-50.
311. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, et al. Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke: the European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS). *JAMA* 1995; 274: 1017-25.
312. Patel SC, Levine SR, Tilley BC, et al. Lack of clinical significance of early ischemic changes on computed tomography in acute stroke. *JAMA* 2001; 286: 2830-8.
313. Larrue V, von Kummer R, del Zoppo G, Bluhmki E. Hemorrhagic transformation in acute ischemic stroke. Potential contributing factors in the European Cooperative Acute Stroke Study. *Stroke* 1997;28: 957-60.
314. Hill MD, Lye T, Moss H, et al. Hemi-orolingual angioedema ACE inhibition after alteplase treatment of stroke. *Neurology* 2003;60: 1525-27.
315. Engelter ST, Fluri F, Buitrago-Tellez CI. Life-threatening orolingual angioedema during thrombolysis in acute ischemic stroke. *J Neurol* 2005; 252: 1167-70.
316. Lyden PD. *Thrombolytic Therapy for Acute Stroke*. 2nd ed. Totowa, NJ: Humana Press; 2005.
317. Wardlaw JM, Zoppo G, Yamaguchi T, Berge E. Thrombolysis for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(3):CD000213.
318. Lisboa RC, Jovanovic BD, Alberts MJ. Analysis of the safety and efficacy of intra-arterial thrombolytic therapy in ischemic stroke. *Stroke* 2002; 33: 2866-71.
319. Furlan A. Intra-arterial thrombolysis for acute stroke. *Cleve Clin J Med* 2004;71 (suppl 1): S31-8.
320. Smith WS, Sung G, Starkman S, et al. Safety and efficacy of mechanical embolectomy in acute ischemic stroke: results of the MERCI trial. *Stroke* 2005;36: 1432-8.
321. Gobin YP, Starkman S, Duckwiler GR, et al. MERCI 1: a phase I study of mechanical embolus removal in cerebral ischemia. *Stroke* 2004;35: 2848-54
322. Lewandowski CA, Frankel M, Tomsick TA. Combined intravenous and intra-arterial r-TPA versus intra-arterial therapy of acute ischemic stroke: Emergency Management of Stroke (EMS) Bridging Trial. *Stroke* 1999;30:2598-605.
323. Ernst R, Pancioli A, Tomsick T, et al. Combined intravenous and intra-arterial recombinant tissue plasminogen activator in acute ischemic stroke. *Stroke* 2000;31: 2552-7.
324. Hill MD, Barber PA, Demchuk AM, et al. Acute intravenous-intraarterial revascularization therapy for severe ischemic stroke. *Stroke* 2002; 33: 279-82.
325. Suarez JJ, 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: 251-9.
326. IMS Study Investigators. Combined intravenous and intra-arterial recanalization for acute ischemic stroke: the Interventional Management of Stroke Study. *Stroke* 2004; 35: 90411.
327. Adams HP Jr. Emergent use of anticoagulation for treatment of patients with ischemic stroke. *Stroke* 2002; 33:856-61.
328. Albers GW, Amarenco P, Easton JD, Sacco RL, Teal P. Antithrombotic and thrombolytic therapy for ischemic stroke. *Chest* 2001; 119:300S-20.
329. Coull BM, Williams LS, Goldstein LB, et al. Anticoagulants and antiplatelet agents in acute ischemic stroke: report of the Joint Stroke Guideline Development Committee of

- the American Academy of Neurology and the American Stroke Association (a division of the American Heart Association). *Stroke* 2002; 33:1934-42.
330. Coull BM, Williams LS, Goldstein LB, et al. Anticoagulants and antiplatelet agents in acute ischemic stroke: report of the Joint Stroke Guideline Development Committee of the American Academy of Neurology and the American Stroke Association (a division of the American Heart Association). *Neurology* 2002; 59:13-22.
 331. Sherman DG. Antithrombotic and hypofibrinogenetic therapy in acute ischemic stroke: what is the next step? *Cerebrovasc Dis* 2004; 17 (suppl 1):138-43.
 332. Camerlingo M, Salvi P, Belloni G, Gamba T, Cesana BM, Mamoli A. Intravenous heparin started within the first 3 hours after onset of symptoms as a treatment for acute nonlacunar hemispheric cerebral infarctions. *Stroke* 2005; 36: 2415-20.
 333. Chamorro A, Busse O, Obach V, et al. The rapid anticoagulation prevents ischemic damage study in acute stroke: final results from the writing committee. *Cerebrovasc Dis* 2005; 19: 402-04.
 334. Wong KS, Chen C, Ng PW, Tsoi TH, Li HL, Fong WC, et al., for the FISS-tris Study Investigators. Low-molecular-weight heparin compared with aspirin for the treatment of acute ischaemic stroke in Asian patients with large artery occlusive disease: a randomised study. *Lancet Neurol* 2007; 6: 407-13
 335. de Bruijn SF, Stam J. Randomized, placebo-controlled trial of anticoagulant treatment with low-molecular-weight heparin for cerebral sinus thrombosis. *Stroke* 1999; 30: 484-8.
 336. Norris JW. Extracranial arterial dissection: anticoagulation is the treatment of choice: for. *Stroke* 2005; 36:2041-2.
 337. Selim M, Caplan LR. Carotid Artery Dissection. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 2004; 6:249-53.
 338. Albers GW, Amarenco P, Easton JD, Sacco RL, Teal P. Antithrombotic and thrombolytic therapy for ischemic stroke: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; 126: 483S-512S.
 339. Einhaupl KM, Villringer A, Meister W, et al. Heparin treatment in sinus venous thrombosis. *Lancet* 1991; 338: 597-600.
 340. Sacco RL, Adams R, Albers G, et al. Guidelines for prevention of stroke in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Council on Stroke: co-sponsored by the Council on Cardiovascular Radiology and Intervention: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline. *Stroke* 2006; 37:577-617.
 341. Einhaupl K, Bousser MG, de Bruijn SF, et al. EFNS guideline on the treatment of cerebral venous and sinus thrombosis. *Eur J Neurol* 2006; 13: 553-9.
 342. International Stroke Trial Collaborative Group. The International Stroke Trial (IST): a randomised trial of aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19435 patients with acute ischaemic stroke. *Lancet* 1997; 349: 1569-81.
 343. Zheng-Ming C, CAST (Chinese Acute Stroke Trial) Collaborative Group. CAST: randomised placebo-controlled trial of early aspirin use in 20 000 patients with acute ischaemic stroke. *Lancet* 1997; 349: 1641-9.
 344. Chen ZM, Sandercock P, Pan HC, Counsell C, Collins R, Liu LS, Xie JX, Warlow C, Peto R. 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. On behalf of the CAST and IST collaborative groups. *Stroke* 2000;31(6):1240-9.
 345. Tanne D, Kasner SE, Demchuk AM, et al. Markers of increased risk of intracerebral hemorrhage after intravenous recombinant tissue plasminogen activator therapy for acute ischemic stroke in clinical practice: the Multicenter rt-PA Stroke Survey. *Circulation* 2002; 105:1679-85.

346. Sherman DG, Atkinson RP, Chippendale T, et al. Intravenous ancrod for treatment of acute ischemic stroke: the STAT study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2000; 283: 2395-403.
347. Larrue V, von Kummer RR, Muller A, Bluhmki E. Risk factors for severe hemorrhagic transformation in ischemic stroke patients treated with recombinant tissue plasminogen activator: a secondary analysis of the European-Australasian Acute Stroke Study (ECASSII). *Stroke* 2001; 32: 438-41.
348. Khaja AM, Grotta JC. Established treatments for acute ischaemic stroke. *Lancet* 2007; 369: 319-30
349. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK. 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.
350. The Abciximab in Ischemic Stroke Investigators. Abciximab in acute ischemic stroke: a randomized, double-blind, placebo controlled, dose-escalation study. *Stroke* 2000; 31:601-09.
351. Abciximab Emergent Stroke Treatment Trial Investigators. Emergency administration of abciximab for treatment of patients with acute ischemic stroke: results of a randomized phase 2 trial. *Stroke* 2005; 36: 880-90.
352. The AbESTT II Investigators. Abciximab in Emergent Stroke Treatment Trial-II (AbESTT II): Results of a randomized, doubleblind, placebo-control Phase 3 Study. *Cerebrovasc Dis* 2006; 21 (suppl 4).
353. Hartmann A, Rommel T, Dettmers C, Tsuda Y, Lagreze H, Broich K. Hemodilution in cerebral infarcts. *Arzneimittelforschung* 1991;41:348-51.
354. Andine P, Rudolphi KA, Fredholm BB, Hagberg H. Effect of propentofylline (HWA 285) on extracellular purines and excitatory amino acids in CA1 of rat hippocampus during transient ischaemia. *Br J Pharmacol* 1990;100:814-8.
355. Miyashita K, Nakajima T, Ishikawa A, Miyatake T. An adenosine uptake blocker, propentofylline, reduces glutamate release in gerbil hippocampus following transient forebrain ischemia. *Neurochem Res* 1992;17:147-50.
356. Hsu CY, Norris JW, Hogan EL, Bladin P, Dinsdale HB, Yatsu FM, Earnest MP, Scheinberg P, Caplan LR, Karp HR. Pentoxifylline in acute nonhemorrhagic stroke: a randomized, placebo-controlled double-blind trial. *Stroke* 1988;19:716-22.
357. Chan YW, Kay CS. Pentoxifylline in the treatment of acute ischaemic stroke: a reappraisal in Chinese stroke patients. *Clin Exp Neurol* 1993; 30:110-6.
358. Huber M, Kittner B, Hojer C, Fink GR, Neveling M, Heiss WD. Effect of propentofylline on regional cerebral glucose metabolism in acute ischemic stroke. *J Cereb Blood Flow Metab* 1993;13:526-30.
359. Wong WJ, HH, Lo YK, Chu FL. A control trial of pentoxifylline plus glycerine in the treatment of acute ischemic stroke. In: Abstracts of the 7th Asian Congress of Neurology; September 1987. 45.
360. Bath PMW, Bath FJ, Asplund K. Pentoxifilina, propentofilina y pentofilina para el accidente cerebrovascular isquémico agudo (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 1, 2006. Oxford: Update Software. A substantive amendment to this systematic review was last made on 11 Junio 1996.
361. Platt D, Horn J, Summa J, Shimitt-Ruth R, Kaunntz J, Kronert E. On the efficacy of piracetam in geriatric patients with acute cerebral ischemia: a clinical controlled double-blind study. *Archives of Gerontology and Geriatrics* 1993;16:149-64.
362. De Deyn P, De Reuck J, Deberdt W, Vlietnick R, Orgogozo J, for members of the Piracetam in Acute Stroke Study (PASS) Group. Treatment of acute ischemic stroke with piracetam. *Stroke* 1997;28:2347-52.

363. Orogogozo JM, De Reuck J, Van Vleymen B, for the PASS II Study Group. Piracetam Acute Stroke Study II (PASS II). *Cerebrovasc Dis* 1998;8(Suppl 4):84.
364. Ricci S, Celani MG, Cantisani AT, Righetti E. Piracetam for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2006 Apr 19;(2):CD000419.
365. Lees KR, Zivin JA, Ashwood T, Davalos A, Davis SM, Diener HC, Grotta J, Lyden P, Shuaib A, Hardemark HG, Wasiewski WW. NXY-059 for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2006;354:588-600.
366. AstraZeneca International. AstraZeneca announces SAINT II Trial results showed no efficacy in acute ischaemic stroke. Available at: <http://www.astrazeneca.com/pressrelease/5279.aspx>. 2006.
367. Muir KW, Lees KR, Ford I, Davis S. Magnesium for acute stroke (intravenous magnesium efficacy in stroke trial): randomised controlled trial. *Lancet* 2004;363:439-45.
368. Aslanyan S, Weir CJ, Muir KW, KR Lees; for the IMAGES Study Investigators Magnesium for Treatment of Acute Lacunar Stroke Syndromes. Further Analysis of the IMAGES Trial. *Stroke* 2007;38:1269-73.
369. Clark WM, Warach SJ, Pettigrew LC, Gammans RE, Sabounjian LA; for the Citicoline Stroke Study Group. A randomized dose-response trial of citicoline in acute ischemic stroke patients. *Neurology* 1997;49:671-8.
370. Clark WM, Williams BJ, Selzer KA, Zweifler RM, Sabounjian LAA, Gammans RE; for the Citicoline Stroke Study Group. A Randomized Efficacy Trial of Citicoline in Patients With Acute Ischemic Stroke. *Stroke* 1999;30:2592-7.
371. Warach S, Pettigrew LC, Dashe JF, Pullicino P, Lefkowitz DM, Sabounjian L, et al. Effect of citicoline on ischemic lesions as measured by diffusion-weighted magnetic resonance imaging. Citicoline 010 Investigators. *Ann Neurol* 2000;48(5):713-22.
372. Clark WM, Wechsler LR, Sabounjian LA, Schwiderski UE; Citicoline Stroke Study Group. A phase III randomized efficacy trial of 2000 mg citicoline in acute ischemic stroke patients. *Neurology* 2001;57(9):1595-602.
373. Gelmers HJ, Gorter K, De Weerd CJ, Wiezer HJA. A controlled trial of nimodipine in acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 1988;318:203-207.
374. TRUST Study Group. Randomised, double-blind, placebo-controlled trial of nimodipine in acute stroke. *Lancet* 1990;336:1205-9.
375. The American Nimodipine Study Group. Clinical trial of nimodipine in acute ischemic stroke. *Stroke* 1992;23:3-8.
376. Mohr JP, Orgogozo JM, Harrison MJG, Hennerici M, Wahlgren NG, Gelmers HJ, et al. Meta-analysis of oral nimodipine trials in acute ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis* 1994;4:197-203.
377. Horn J, de Haan RJ, Vermeulen M, Limburg M. Very Early Nimodipine Use in Stroke (VENUS): a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Stroke* 2001 Feb;32(2):461-5.
378. Gregson BA, Mendelow AD: Surgical trial in lobar intracerebral hemorrhage (STICH II). Proceedings of the Scottish and Newcastle Neurosurgical Research Network, 2005, pp 7-10.
379. Mendelow AD, Gregson BA, Fernandes HM, Murray GD, Teasdale GM, Hope DT, 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(9457):387-97.
380. Teernstra OP, Evers SM, Lodder J, Leffers P, Franke CL, Blaauw G. Stereotactic treatment of intracerebral hematoma by means of a plasminogen activator: a multicenter randomized controlled trial (SICHPA). *Stroke* 2003; 34: 968-974.

381. Hattori N, Katayama Y, Maya Y, Gatherer A. Impact of stereotactic hematoma evacuation on activities of daily living during the chronic period following spontaneous putaminal hemorrhage: a randomized study. *J Neurosurg* 2004; 101: 417-20.
382. Hosseini H, Leguerinel C, Hariz M, Melon E, Palfi S, Deck P, et al. Stereotactic aspiration of deep intracerebral haematomas under computed tomographic control, a multicentric prospective randomized trial. *Cerebrovasc Dis* 2003; 16:57.
383. Dunne JW, Chakera T, Kermode S: Cerebellar haemorrhage - diagnosis and treatment: a study of 75 consecutive cases. *Q J Med* 1987; 64: 739-54.
384. Salazar J, Vaquero J, Martinez P, Santos H, Martinez R, Bravo G: Clinical and CT scan assessment of benign versus fatal spontaneous cerebellar haematomas. *Acta Neurochir (Wien)* 1986;79 80-6.
385. Broderick J, Connolly S, Feldmann E, Hanley D, Kase C, Krieger D. Guidelines for the Management of Spontaneous Intracerebral Hemorrhage in Adults: 2007 Update. A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, High Blood Pressure Research Council, and the Quality of Care and Outcomes in Research Interdisciplinary Working Group. *Stroke* 2007;38:2001-23.
386. Mayer SA, Brun NC, Begtrup K, Broderick J, Davis S, Diringer MN, et al; for the Recombinant Activated Factor VII Intracerebral Hemorrhage Trial Investigators. *N Engl J Med* 2005;352:777-85.
387. Davis SM, Broderick J, Hennerici M, Brun NC, Diringer MN, Mayer SA, et al, for the Recombinant Activated Factor VII Intracerebral Hemorrhage Trial Investigators. Hematoma growth is a determinant of mortality and poor outcome after intracerebral hemorrhage. *Neurology* 2006;66:1175-81
388. Fernández Concepción O. El estudio FAST falla en demostrar la eficacia del factor VIIa recombinante en la hemorragia intracerebral. *Rev Neurol* 2007;45(7):445-6.
389. Montaner J, Alvarez-Sabin J. La escala de ictus del National Institute of Health (NIHSS) y su adaptación al español. *Neurología* 2006;21(4):192-202.
390. Wityk RJ, Pessin MS, Kaplan RF, Caplan LR. Serial assesment of acute stroke using NIH Stroke Scale. *Stroke* 1994;25:362-5.
391. Meyer MA. Quantitative brain SPECT and the NIH Stroke Scale. *Stroke* 1998;29:1480.
392. Molina C, Alvarez-Sabien J, Montaner J, Abilleira S, Arenilla J. Predicting location of MCA occlusion by NIHSS score in candidates for thrombolytic therapy. *Cerebrovasc Dis* 2001;11(Supp 4):65.
393. Young FB, Weir CJ, Lees KR; for the GAIN International Trial Steering Committee and Investigators. Comparison of the National Institutes of Health Stroke Scale With Disability Outcome Measures in Acute Stroke Trials. *Stroke* 2005;36:2187-92.
394. Rankin L. Cerebral vascular accidents in patients over the age of 60. II. Prognosis. *Scott Med J* 1957;2:200-5.
395. 2. van Swieten JC, Koudstaal PJ, Visser MC, Schouten HJ, van GJ. Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. *Stroke* 1988;19:604-7.
396. 3. Sulter G, Steen C, De KJ. Use of the Barthel index and modified Rankin scale in acute stroke trials. *Stroke* 1999;30:1538-41.
397. 4. De Haan R, Limburg M, Bossuyt P, Van Der MJ, Aaronson N. The clinical meaning of Rankin 'handicap' grades after stroke. *Stroke* 1995;26:2027-30.
398. Banks JL, Marotta CA. Outcomes Validity and Reliability of the Modified Rankin Scale: Implications for Stroke Clinical Trials. A Literature Review and Synthesis. *Stroke* 2007;38:1091-6.
399. van Hartingsveld F, Lucas C, Kwakkel G, Lindeboom R, Wade DT, Collin C. Improved Interpretation of Stroke Trial Results Using Empirical Barthel Item Weights. The Barthel ADL Index: a standard measure of physical disability? *Int Disabil Stud* 1988;10:64-7.

400. Comparison of the psychometric characteristics of the functional independence measure, 5 item Barthel index, and 10 item Barthel index in patients with stroke I-P Hsueh, J-H Lin, J-S Jeng, C-L Hsieh *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;73:188-90.
401. Hsueh IP, Lee MM, Hsieh CL. The psychometric characteristics of the Barthel activities of daily living index in stroke patients. *J Formos Med Assoc* 2001;100:526-32.
402. Zúñiga MA, Carrillo-Jíménez T, Fos PJ, Gander B, Medina-Moreno MR. Evaluación del estado de salud con la encuesta SF-36: resultados preliminares en México. *Salud Publica en México* 1999; 41:110-7.
403. Buck D, Jacoby A, Massey A, Ford G. Evaluation of measures used to assess quality of life after stroke. *Stroke* 2000; 31: 2004-10.
404. Fernández-Concepción O, Román-Pastoriza Y, Ivarez-González MA, Verdecia-Fraga R, Ramírez-Pérez E, Martínez-González-Quevedo J. Desarrollo de una escala para evaluar la calidad de vida en los supervivientes a un ictus *Rev Neurol* 2004; 39: 915-23.
405. Fernández-Concepción O, Verdecia-Fraga R, Ivarez-González MA, Román-Pastoriza Y, Ramírez-Pérez E. Escala de calidad de vida para el ictus (ECVI-38): evaluación de su aceptabilidad, fiabilidad y validez. *Rev Neurol* 2005; 41: 391-8.

CAPÍTULO 3

Prevención secundaria de la enfermedad cerebrovascular

El riesgo de un nuevo evento vascular cerebral después de un ictus o un ataque isquémico transitorio es alto, 25 % de todos los ictus son recurrencias (1), por lo que constituye un factor de riesgo de gran importancia. Además, también es alto el riesgo de sufrir algún evento vascular en otra localización (arterias coronarias, arterias de miembros inferiores). En general, las medidas para evitar la recurrencia (prevención secundaria) son también eficaces para disminuir la ocurrencia de eventos vasculares de cualquier localización.

Existen medidas que han demostrado reducir las recurrencias de todos los tipos de ictus y la mayoría de las causas; sin embargo, un grupo de intervenciones son específicas dependiendo de la causa; por ello, la definición de esta es un elemento esencial en este tipo de paciente. En el Anexo 8 se muestran los criterios para el diagnóstico patogénico del infarto cerebral. La probabilidad de recurrencia es mayor en los primeros días y semanas (1); por ello, debe estudiarse la causa de inmediato durante la hospitalización y, a su vez, la instauración de las mejores opciones terapéuticas. Se recomienda:

-
- Realizar las investigaciones necesarias para definir la etiología del ictus, dado que la elección de las opciones terapéuticas para la prevención secundaria dependen en gran parte de ello. (*Evidencia IV. Consenso de expertos. Recomendación C*).
 - Procurar la definición de la etiología lo más temprano posible tras el ictus, preferentemente durante el ingreso. No obstante, debe intentarse la aproximación etiológica en cualquier momento evolutivo después del ictus. (*Evidencia IV. Consenso de expertos. Recomendación C*).
-

Control de los factores de riesgo

Hipertensión arterial

Los detalles sobre el manejo de la HTA en la prevención primaria y la fase aguda del ictus han sido abordados en los acápites correspondientes.

En relación con la prevención secundaria, un meta-análisis analizó la influencia de la disminución de la TA en hipertensos, sobre la prevención de ictus recurrentes y otros eventos vasculares (2). Se incluyeron 15 527 participantes con infarto cerebral, ATI o hemorragia cerebral, con un seguimiento entre 2 y 5 años. Se observó que el tratamiento de la HTA se asoció con una reducción significativa de todos los ictus recurrentes, ictus no fatal, infarto agudo del miocardio y todos los eventos vasculares.

En relación con el beneficio de un régimen específico de tratamiento no existen evidencias definitivas. Este propio meta-análisis mostró una reducción significativa en las recurrencias de ictus con diuréticos y con la combinación de diuréticos más inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECAs), pero no con betabloqueadores o IECAs utilizados de forma individual (2).

El *Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study* (PROGRESS) se diseñó para evaluar el beneficio de tratamiento con un IECA, el perindopril, en monoterapia contra la combinación de este con el diurético indapamida, tanto en hipertensos como en no hipertensos, sobre la recurrencia de ictus (3). La combinación logró un promedio de disminución de la TA de 120/50 mmHg, lo que resultó en una disminución del riesgo de recurrencias en 43 % y de ocurrencia de cualquier evento cardiovascular mayor. El efecto se observó tanto en hipertensos como en no hipertensos. El JNC-7 reporta que la tasa de recurrencia del ictus puede disminuirse mediante la combinación de un IECA y un diurético tiazídico (4).

A partir de las evidencias presentadas, se recomienda:

-
- Indicar tratamiento para la hipertensión arterial en pacientes que han sufrido un evento cerebrovascular (ATI, infarto cerebral, hemorragia cerebral), después que ha pasado la fase hiperaguda del ictus. (*Evidencia Ia- Meta-análisis de ECAs. Recomendación A*).
 - Aunque el tratamiento debe ser individualizado según las recomendaciones del JNC-7, el régimen de tratamiento más conveniente para estos pacientes es un diurético tiazídico aislado o la combinación de diurético más un IECA. (*Evidencia Ib. Subanálisis de Meta-análisis de ECAs. Recomendación A*).
 - Indicar tratamiento con diuréticos tiazídicos o la combinación de estos con un IECA, en pacientes no hipertensos con isquemia cerebral (ATI o infarto cerebral), con el objetivo de lograr cifras por debajo de 120/80 mmHg. (*Evidencia IIa. Subanálisis de ECAs. Recomendación B*).
-

Diabetes mellitus

La diabetes mellitus y la edad fueron los dos predictores independientes de la recurrencia del ictus en un estudio poblacional realizado en Rochester (5).

En otro estudio comunitario, el *Oxfordshire Stroke Project*, esta enfermedad fue igualmente uno de los factores asociados con la recurrencia del ictus (HR: 1,85; IC95 %: 2,0-2,9); los investigadores estimaron que cerca de 9 % de los ictus recurrentes son atribuibles a la diabetes (6).

No se han identificado estudios acerca del control de la glicemia y otros factores asociados con la diabetes en la prevención de ictus recurrente, por tanto, se mantienen las recomendaciones realizadas para la prevención primaria:

-
- Procurar un control estricto de la tensión arterial en diabéticos, para lograr cifras por debajo de 130/80 mmHg. (*Evidencia Ib-Traspolado de ECAs en prevención primaria. Recomendación A*).
 - Procurar un control adecuado de la glicemia en pacientes diabéticos, para prevenir la ocurrencia de lesiones microvasculares. (*Evidencia IIa. Traspolado de estudios prospectivo en prevención primaria. Recomendación B*).
-

Lípidos

Las conclusiones sobre la eficacia de las estatinas en la prevención del ictus se basaron en pacientes con enfermedad coronaria; hasta que se realizó el estudio *Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels* (SPARCL), el cual tuvo como objetivo determinar si el uso de estatinas afecta el riesgo de recurrencia en pacientes que han sufrido un infarto cerebral o un ATI (7). Se incluyeron 4 731 pacientes después de 1 a 6 meses de sufrir un ictus, con niveles de LDL entre 2,6 y 4,9 mmol/L y sin enfermedad coronaria conocida; estos se aleatorizaron para recibir 80 mg de atorvastatina y placebo, y se siguieron durante 1 año. El promedio de LDL-C entre los tratados fue de 1,9 mmol/L contra 3,3 mmol/l los que recibieron placebo. Se observó una reducción del riesgo relativo de ictus en 16 % (HR: 0,84; IC95 %: 0,71-0,99), con una reducción del riesgo absoluto para 5 años del 2,2 %; además, disminuyó el riesgo relativo de cualquier evento cardiovascular (HR: 0,80; IC95 %: 0,69-0,92), para una reducción del riesgo absoluto en 3,5 % para 5 años. Este estudio demostró además, que los pacientes que sufren un ictus mientras llevan tratamiento con estatinas, sufren ictus menos graves (7), de manera que el uso de estatinas después de una isquemia cerebral previene el ictus, y en caso que ocurra, hace que su gravedad sea menor.

Otro aspecto ampliamente estudiado es la relación de las estatinas con el grosor del complejo íntima-media de la carótida extracraneal, marcador de ateromatosis. Un meta-análisis revela que 15 estudios demostraron una regresión significativa del complejo íntima-media carotídeo bajo tratamiento con estatinas; en otros 6 estudios dicho tratamiento redujo la tasa de progresión, y en solo dos no existieron diferencias (8). Un meta-análisis con más de

90 000 participantes mostró una alta correlación ($r = 0,65$) entre la reducción en los niveles de LDL-C y la disminución del complejo íntima-media (8); cada 10 % de disminución de la LDL-C se estimó una reducción del grosor del complejo íntima-media en 0,73 % por año (9). Otro meta-análisis, que incluyó 10 ensayos clínicos aleatorizados y 3 443 participantes, concluyó que las estatinas redujeron la tasa de progresión de aterosclerosis carotídea en 22-35 % (10).

Las estatinas tienen un buen perfil de seguridad; los efectos adversos más importantes con su uso han sido la miopatía y la elevación de las enzimas hepáticas (11). El riesgo de miopatía es de 11 por cada 100 000 tratados por año, de estos entre 3 y 4 por 100 000 desarrollan una rabdomiólisis; esto ocurre sobre todo con altas dosis y cuando existe interacción con otros medicamentos, especialmente otros hipolipemiantes. La elevación de las enzimas hepáticas se puede observar hasta en el 2,5 % de los que utilizan estatinas en los primeros 6 meses y regresa con la supresión del tratamiento. Los datos de los ensayos clínicos aleatorizados no muestran hepatotoxicidad, la elevación de las transaminasas no está relacionada con que produzca daño hepático (11).

Debido a que la eficacia de las estatinas está vinculada a la reducción de los niveles de colesterol total y de LDL-C (12), es presumible que cualquier medicamento que logre estos efectos sobre los lípidos sanguíneos reduzca igualmente el riesgo de ictus. Un meta-análisis sobre las terapéuticas naturales para el tratamiento de la dislipidemia demostró que el policosanol cubano reduce los niveles de colesterol total y de LDL-C (13); estos resultados, basados mayormente en estudios realizados en Cuba y por el mismo patrocinador, no han sido reproducidos en otros estudios en poblaciones europeas (14). No se han identificado estudios con policosanol diseñados para evaluar su eficacia en la prevención del *ictus* u otras enfermedades vasculares.

Basado en estas evidencias, se recomienda:

-
-
- Indicar tratamiento con estatinas a pacientes que han sufrido isquemia cerebral (infarto cerebral o ataque transitorio de isquemia) relacionado con ateromatosis de gran vaso, independientemente de los niveles de colesterol y LDL-C. (*Evidencia Ib. ECA. Recomendación A*).
 - Indicar tratamiento con policosanol, en las mismas condiciones de las estatinas, en caso que no exista disponibilidad de estas. (*Evidencia IV. Consenso de expertos, traspolado de estudios con estatinas. Recomendación C*).
-
-

Consumo de cigarrillos y consumo de alcohol

Por razones éticas no se pueden diseñar ensayos clínicos para evaluar el efecto del tabaco y su supresión sobre la recurrencia del ictus; las evidencias aportadas en la prevención primaria son aplicables de igual modo para la pre-

vención secundaria. En estudios observacionales, el riesgo de ictus decrece después del cese del consumo y desaparece luego de 5 años sin fumar (15-17). Por otra parte, el abandono del hábito de fumar disminuye las hospitalizaciones debido a un ictus (18, 19).

Situación similar ocurre con el consumo de alcohol; las evidencia relacionadas con la prevención primaria son aplicables para individuos que han sufrido un evento cerebrovascular previo.

Por ello, se recomienda:

-
- Indicar el abandono del consumo de cigarrillos en pacientes que han sufrido un evento cerebrovascular de cualquier tipo (*Evidencia IIa. Traspolado de estudios observacionales en prevención primaria. Recomendación B*).
 - Sugerir el abandono del consumo de cigarrillos en las personas que se encuentran en el ambiente doméstico o laboral de pacientes que han sufrido cualquier tipo de evento cerebrovascular. (*Evidencia IIa. Traspolado de estudios observacionales en prevención primaria. Recomendación B*).
 - Indicar la disminución del consumo de bebidas alcohólicas en pacientes con evento cerebrovascular previo, que consuma más de 5 tragos/día. (*Evidencia IIa. Traspolado de estudios observacionales en prevención primaria. Recomendación B*).
-

Obesidad, dieta y actividad física

No existen estudios que demuestren que la reducción de peso disminuya la recurrencia del ictus; sin embargo, la reducción en el peso mejora de forma significativa la TA, los valores de glicemia en ayuno, los lípidos séricos y la resistencia física (20); por lo tanto, la promoción de la reducción de peso es una recomendación de alta prioridad. Las dietas ricas en frutas y vegetales pueden ayudar al control del peso y han mostrado que reducen el riesgo de ictus, infarto agudo del miocardio y muerte (21,22).

Los pacientes que han sufrido un ictus tienden a tener comportamientos sedentarios que complican el proceso de recuperación e influyen en la probabilidad de recurrencia. Debido a la discapacidad producida por el déficit neurológico, estos pacientes tienden a tener intolerancia a la actividad y descondicionamiento físico (23); esto constituye un reto para establecer un régimen de ejercicios que permita al paciente regresar al nivel de actividad anterior al ictus, y lograr suficiente actividad física para reducir la recurrencia del ictus. Varios estudios apoyan la implementación de ejercicios aeróbicos y de fuerza para mejorar la forma cardiovascular después del ictus (23-26).

La utilización de programas estructurados de ejercicios terapéuticos ha mostrado mejoría en la movilidad, el equilibrio y la fuerza muscular (23); el beneficio se ha demostrado en diferentes grupos étnicos y diferentes edades (27).

De acuerdo con estos aspectos, se recomienda:

- Mantener las mismas recomendaciones sobre la reducción del peso corporal, el uso de dietas ricas en frutas y vegetales, y sobre la práctica de ejercicios físicos regulares en pacientes que han sufrido un evento cerebrovascular. (*Evidencia III. Traspolado de estudios descriptivos en prevención primaria. Recomendación B*).
- Preparar programas estructurados e individualizados de ejercicios terapéuticos para recuperar la situación física de los pacientes y disminuir el riesgo de recurrencias. (*Evidencia III. Estudios descriptivos. Recomendación B*).

Intervenciones terapéuticas para la isquemia cerebral por ateromatosis

Tratamiento de la enfermedad carotídea extracraneal

Para los pacientes que han sufrido una isquemia cerebral (infarto cerebral o ATI) y presentan una estenosis carotídea, varios ensayos clínicos aleatorizados han evaluado si la endarterectomía carotídea es superior al tratamiento médico en la prevención de las recurrencias: dos estudios completados, el *North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial* (NASCET) (28) y el *European Carotid Surgery Trial* (ECST) (29), y uno detenido prematuramente después del anuncio de los resultados del NASCET, el *Veterans Affairs Cooperative Studies Program* (30). El NASCET mostró un beneficio significativo de la endarterectomía carotídea para pacientes con una estenosis sintomática entre 70 y 99 %; el riesgo de ictus ipsilateral durante 2 años fue de 26 % entre los pacientes no operados y de 9 % en aquellos sometidos a endarterectomía carotídea, la reducción del riesgo absoluto (RRA) fue de 17 %, el número necesario a tratar (NNT) para evitar un ictus recurrente en 2 años es de 6 individuos (28).

Un análisis combinado de estos estudios, que incluyó 6 092 pacientes, mostró un claro beneficio de la endarterectomía carotídea sobre el tratamiento médico, solamente para pacientes con estenosis mayor que 70 % (RRA: 16 % en 5 años; NNT: 6,3). El riesgo de muerte o ictus en los primeros 30 días (riesgo perioperatorio) fue de 5,8 % en el NASCET y de 7,5 % en el ECST, de manera que el beneficio se pierde si el riesgo perioperatorio del equipo quirúrgico está por encima de 6 % aproximadamente (31). Los pacientes con estenosis inferior a 50 % no mostraron beneficio con la endarterectomía carotídea sobre el tratamiento médico.

Para estenosis moderadas (50-69 %) esta técnica mostró un beneficio más modesto (RRA: 4,6 %; NNT: 22) (170, 171). Los pacientes sintomáticos con

estenosis carotídea mayor que 50 % tienen un riesgo acumulado de ictus de 21,2 % a los 5 años con tratamiento médico; el beneficio de la endarterectomía carotídea en este grupo depende del subgrupo: sexo masculino (las mujeres no se benefician), edad mayor de 75 años, primeras 2 semanas tras el evento, y cuando el riesgo quirúrgico es inferior a 3 % (32).

De los estudios mencionados se desprende que una de las prioridades en el estudio de los pacientes que han sufrido un infarto cerebral es la definición de la presencia de estenosis carotídea y su grado, ya que la intervención depende básicamente del grado de estenosis (33). Según estudios retrospectivos, entre 20 y 30 % de los pacientes que sufren un infarto cerebral tienen estenosis significativa de la carótida interna extracraneal; de estos, solo 5 % requeriría de una endarterectomía carotídea (34).

En un estudio sobre 1 002 intervenciones en 852 pacientes, Debing *et al.* encontraron una tasa de complicaciones en los primeros 30 días de 2,7 %; los predictores de mala evolución fueron la diabetes (OR: 3,31), la presencia de tres factores de riesgo vascular de forma simultánea (OR: 3,11), y la combinación de diabetes mellitus, HTA y dislipidemia (OR: 4,22) (35).

En relación con el tratamiento médico empleado en estos ensayos clínicos aleatorizados, debe destacarse que estos estudios se realizaron antes de la utilización generalizada de tratamientos médicos que han demostrado reducir el riesgo de ictus en pacientes con enfermedades vasculares: antiplaquetarios, estatinas, control más agresivo de la TA. En el estudio NASCET se utilizó aspirina como antiplaquetario, solo 14,5 % de los pacientes utilizó estatinas; además, aunque la TA fue monitoreada con visitas regulares, no existió un algoritmo de tratamiento común entre los centros que reclutaron pacientes, y no se involucró a especialistas en medicina interna para valorar y controlar la TA (33).

Dado que el tratamiento médico más agresivo puede alterar el beneficio de la endarterectomía carotídea, debe esperarse por estudios que comparen este tipo de régimen con el empleo de esta técnica. En el *Heart Protection Study* (36) el tratamiento con estatinas redujo en 50 % el número de pacientes que requirieron intervención con endarterectomía carotídea o angioplastia (HPS). Al menos dos estudios han demostrado que el tratamiento con estatinas, o de estatinas más aspirina, demora significativamente el desarrollo de reestenosis que requieran intervención (37, 38). Otro estudio retrospectivo caso-control, comparando 660 pacientes sintomáticos y 901 pacientes asintomáticos sometidos a endarterectomía carotídea, demostró que el uso de estatinas (OR: 0,72; IC95 %: 0,56-0,92) y de diuréticos (OR: 0,74; IC95 %: 0,58-0,95) se asociaron de forma independiente con menor probabilidad de tener síntomas de un ictus durante el perioperatorio (39).

Utilizando monitoreo transoperatorio y posoperatorio temprano con Doppler transcraneal, se ha conocido que 2 horas antes de la trombosis existe un au-

mento detectable de las señales de microembolismos (SME) en la arteria cerebral media ipsilateral (40-44). Esta técnica ha demostrado alta especificidad y sensibilidad para detectar émbolos trombóticos o plaquetarios (44).

En las primeras 6 horas del posoperatorio, 5 % de los pacientes progresa a embolización de alto grado (> 20 SME por hora); entre estos, 30 a 60 % evolucionan a un ictus isquémico (45). La terapia antiplaquetaria dual, con aspirina y clopidogrel (45-47) o el uso de dextrán 40 (48, 49), han demostrado ser más efectivo para reducir las complicaciones tromboembólicas en pacientes con embolización de alto grado.

La angioplastia carotídea con o sin colocación de *stent*, ha sido otra estrategia utilizada para restituir la luz arterial y reducir la recurrencia de ictus; varios ensayos clínicos aleatorizados han comparado el tratamiento endovascular con la endarterectomía carotídea, los cuales se han dividido en función del riesgo quirúrgico. El *Carotid and Vertebral Artery Transluminal Angioplasty Study* (CAVATAS) aleatorizó 504 pacientes de riesgo bajo o moderado, de los cuales solo 26 recibieron *stent* (50); la ocurrencia de eventos mayores no difirió entre ambos grupos en los 30 primeros días (10 % AC, 9,9 % EC), tampoco la ocurrencia de ictus ipsilateral durante 3 años de seguimiento.

El estudio *Stenting and Angioplasty With Protection in Patients at High Risk for Endarterectomy* (SAPPHIRE) aleatorizó 334 pacientes (30 % sintomáticos) de alto riesgo quirúrgico; todas las angioplastias se realizaron con colocación de *stent* y con dispositivo de protección para émbolos (51). La variable primaria, que englobó la incidencia de muerte, ictus o infarto agudo del miocardio en los primeros 30 días, o muerte o ictus ipsilateral entre 31 días y 1 año, ocurrió en 20 pacientes tratados con angioplastia y en 32 sometidos a endarterectomía carotídea (riesgo a los 30 días: 5,8 % contra 12,6 %) (51). El mayor beneficio a favor de la angioplastia estuvo relacionado con menor riesgo de infarto agudo del miocardio (1,9 vs. 6,6 %, respectivamente).

Un ensayo multicéntrico francés, el *Endarterectomy versus Angioplasty in Patients with Symptomatic Severe Carotid Stenosis* (EVA-3S), diseñado para comparar endarterectomía carotídea contra angioplastia en pacientes con estenosis mayor o igual a 60 %, fue detenido después de reclutar 527 pacientes, debido a los resultados del análisis interino. La incidencia de ictus o muerte en los primeros 30 días tras la intervención fue de 3,9 % para la endarterectomía carotídea y de 9,6 % para la angioplastia (RR: 2,5; IC95 %: 1,2-5,1). A los 6 meses de evolución, la incidencia de ictus y muerte fue de 6,1 % para la endarterectomía carotídea y de 11,7 % para la angioplastia (52).

Otro estudio, el *Stent-Supported Percutaneous Angioplasty of the Carotid Artery versus Endarterectomy* (SPACE) se diseñó para demostrar que la angioplastia no era inferior a la endarterectomía carotídea en 1 200 pacientes con estenosis mayor que 70 % (según ultrasonido Duplex), que habían sufrido ATI o ictus menor en los 3 meses previos; la angioplastia no alcanzó los

estándares de seguridad esperados (53). Se ha hipotetizado que en estos estudios no han utilizado de forma uniforme dispositivos para la protección para émbolos; sin embargo, en el propio SPACE la frecuencia de ictus unilateral a los 3 meses fue de 7,3 % con el uso de estos dispositivos y de 6,7 % sin su uso.

Una revisión sistemática comparó 2 357 pacientes que recibieron angioplastia con *stent* sin dispositivo de protección para émbolos y 839 que fueron tratados con ambos; la tasa de ictus y muerte a los 30 días fue de 5,5 y 1,8 %, respectivamente (54). Asimismo, en un registro mundial de 10 000 procedimientos de angioplastia con *stent*, el uso de dispositivo de protección para émbolos reduce en la mitad la tasa de estos eventos (55); aunque, debe destacarse, como factor de confusión, que este tiende a utilizarse en la etapa final de la curva de aprendizaje del operador. Registros prospectivos de casi 4 000 pacientes de alto riesgo quirúrgico intervenidos mediante angioplastia con *stent* han mostrado tasas de muerte, infarto agudo del miocardio o ictus en los primeros 30 días que oscilan entre 3,4 a 7,8 % (56). Sobre la base de estas evidencias, la angioplastia con *stent* con dispositivo de protección para émbolo, en manos de operadores experimentados, debe ser considerada tan eficaz y segura como la endarterectomía carotídea, aunque no superior, en pacientes con alto riesgo quirúrgico.

La angioplastia con *stent* se ha venido utilizando en pacientes seleccionados cuya estenosis es de difícil abordaje quirúrgico, cuando coexisten condiciones médicas que incrementan notablemente el riesgo quirúrgico, en las estenosis inducidas por radiación o en reestenosis después de una endarterectomía carotídea. También puede utilizarse en casos seleccionados de disección arterial, hiperplasia fibromuscular o arteritis de Takayasu (57).

Teniendo en cuenta las evidencias discutidas, se recomienda:

- Indicar endarterectomía carotídea a pacientes que han sufrido ATI o infarto cerebral con secuelas menores, que presenten estenosis entre 70 y 99 % de la luz de la carótida extracraneal, con una sobrevida estimada mayor de 5 años, y con un riesgo perioperatorio no mayor que el 6 % del equipo quirúrgico. (*Evidencia Ia. Meta-análisis de ECAs. Recomendación A*).
- Sugerir endarterectomía carotídea a pacientes hombres, con estenosis carotídea entre 50 y 69 %, que han sufrido ATI o infarto cerebral con secuelas menores, con una sobrevida estimada mayor que 5 años, y con un riesgo perioperatorio no mayor de 3 % del equipo quirúrgico. (*Evidencia Ia. Meta-análisis de ECAs. Recomendación A*).
- Los centros que realizan endarterectomía carotídea deben documentar y publicar sus estadísticas sobre el riesgo perioperatorio, y ser certificados para este procedimiento al cumplir con los requerimientos necesarios. (*Evidencia Ia. Requisito derivado de meta-análisis de ECAs. Recomendación A*).

- Realizar monitoreo transoperatorio y posoperatorio durante 6 h mediante Doppler transcraneal para detectar señales de microembolismo, en los pacientes que se sometan a endarterectomía carotídea, para determinar pacientes en riesgo de desarrollar complicación tromboembólica. (*Evidencia III. Estudios descriptivos. Recomendación B*).
- Indicar tratamiento con dextrán 40 en pacientes que durante el transoperatorio o el posoperatorio temprano (6 h) presenten más de 20 señales de microembolismos por hora en el Doppler y transcraneal. (*Evidencia III. Estudios descriptivos comparativos. Recomendación B*).
- Indicar terapia antiplaquetaria dual (aspirina más clopidogrel), tratamiento con estatinas y tratamiento antihipertensivo, en pacientes que serán sometidos a endarterectomía carotídea, para reducir las complicaciones perioperatorias y la tasa de reestenosis. (*Evidencia III. Estudios descriptivos comparativos. Recomendación B*).
- Valorar la opción de tratamiento con angioplastia carotídea con colocación de *stent* y utilización de dispositivos de protección para émbolos, en pacientes con estenosis carotídea mayor que 50 %, en dependencia del riesgo quirúrgico, la disponibilidad del centro y la experiencia del operador. (*Evidencia Ia. Meta-análisis de ECAs. Recomendación A*).
- Indicar angioplastia carotídea con colocación de *stent* y utilización de dispositivos de protección para émbolos, en pacientes con estenosis carotídea relacionada con alguna de las siguientes condiciones: reestenosis después de una endarterectomía, estenosis posradioterapia, hiperplasia fibromuscular y casos seleccionados de disección arterial o arteritis de Takayasu. (*Evidencia III. Estudios descriptivos comparativos. Recomendación B*).
- Indicar tratamiento médico con estatinas, terapia antiplaquetaria dual y antihipertensivos en pacientes que no son candidatos a endarterectomía o angioplastia, o que prefieren no optar por estas intervenciones, o en los que, por alguna razón, estas opciones deben ser pospuestas. (*Evidencia III. Estudios descriptivos comparativos. Recomendación B*).

Uso de antiplaquetarios

Un meta-análisis de 21 ensayos clínicos aleatorizados que compararon diversos regímenes de tratamiento antiplaquetario contra placebo, el *Antiplatelet Trialist' Collaboration*, demostró que los antiplaquetarios reducen el riesgo de ictus no fatal en el 28 %, y de ictus fatal en el 16 % (58). Los antiplaquetarios que han demostrado beneficio en estos estudios son: aspirina, ticlopidina, clopidogrel y la combinación aspirina-dipiridamol. Otros dos ensayos clínicos aleatorizados no incluidos en este meta-análisis, mostraron la eficacia del trifusal en la reducción del riesgo de recurrencias.

La aspirina, inhibidor irreversible de la ciclooxigenasa plaquetaria, ha demostrado un amplio rango de eficacia, entre 50 y 1 300 mg/día (59-61). Dos ensayos clínicos aleatorizados compararon diferentes dosis, 1 200 vs. 300 y 325 vs. 30, respectivamente (62, 63), y encontraron que tanto dosis altas como bajas son igualmente eficaces para prevenir la recurrencia del ictus, aunque las dosis altas se asocian con mayor riesgo de hemorragias gastrointestinales (63, 64).

Desde la década de los 90 varias publicaciones científicas comenzaron a reportar pacientes que aun tratados con aspirina, mantenían la reactividad plaquetaria medida bioquímicamente, a lo que se llamó: resistencia a la aspirina en el laboratorio (RAL); esto se observa en alrededor de 25 % de personas (65). Un meta-análisis reciente incluyó los estudios prospectivos y caso-control que han valorado el papel de la resistencia a la aspirina en el laboratorio sobre el riesgo de recurrencia de eventos cardiovasculares con el uso de aspirina: resistencia clínica a la aspirina (RCA). Según sus resultados, la resistencia a la aspirina en el laboratorio se asocia fuertemente con la ocurrencia de eventos cardiovasculares (OR: 3,8; IC95 %: 2,5-6,1). En quienes no presentan resistencia a la aspirina en el laboratorio, esta relación aumenta cuando se analizan solo la recurrencia de eventos vasculares isquémicos (OR: 4,37; IC95 %: 2,19-8,73). No se encontraron diferencias entre grupos conformados de acuerdo con la dosis, lo que indica que no es un fenómeno dosis-dependiente (66).

La ticlopidina es una tienopiridina que actúa por inhibición del receptor P2Y₁₂ para el ADP en la plaqueta; esta se estudió en tres ensayos clínicos aleatorizados en la década de los 90. El *Canadian American Ticlopidine Study* (CAST) (67) incluyó 1 053 pacientes tratados con 250 mg de ticlopidina contra placebo y encontró una disminución de 23 % del riesgo relativo de la variable combinada: ictus, infarto agudo de miocardio o muerte vascular. El *Ticlopidine Aspirin Stroke Study* (TASS) (68) con 3 069 pacientes evaluó ticlopidina (250 mg cada 12 h) contra aspirina (650 mg/día), y demostró una reducción del riesgo relativo de 21 % del riesgo de ictus en 3 años de seguimiento. Finalmente, el *African American Antiplatelet Stroke Prevention Study* (AAASPS) (69) en 1 800 negros con ictus no cardioembólico, comparando ticlopidina contra aspirina, no demostró diferencias entre ambos grupos. En relación con la reducción del riesgo de ictus, infarto agudo del miocardio o muerte vascular. Los efectos adversos de la ticlopidina fueron: diarreas, síntomas gastrointestinales y, sobre todo, una neutropenia en alrededor de 2 %. Aunque esta neutropenia es reversible en la mayor parte de los casos, dado el surgimiento de un sustituto natural, el clopidogrel, no se encuentra prácticamente en el mercado.

El clopidogrel, otra tienopiridina, ha sido ampliamente estudiado en los últimos años en ensayos diseñados con una visión de enfermedad aterosclerótica sistémica que incluye el infarto agudo del miocardio, el ictus y la insuficiencia arterial periférica. El *Clopidogrel Versus Aspirin in Patients at Risk of Ischemic Events* (CAPRIE) (70) incluyó más de 19 000 pacientes con alguna

de estas condiciones, para evaluar su efecto sobre las recurrencias en comparación con aspirina. La variable compuesta mostró que clopidogrel redujo el riesgo sobre aspirina en 8,7 %, pero no existió diferencia significativa para el grupo incluido por presentar un ictus. Análisis *post hoc* han mostrado que el beneficio del clopidogrel es mayor en diabéticos y en pacientes con isquemia coronaria previa (71, 72). De acuerdo con el perfil de efectos adversos, el clopidogrel es más seguro que la ticlopidina, las reacciones más frecuentes con su uso son la diarrea y el *rash* cutáneo.

La combinación de aspirina y clopidogrel en pacientes con ATI o ictus previo más un factor de riesgo adicional se evaluó en el estudio MATCH (73). Este ensayo clínico, que incluyó 7 599 pacientes aleatorizados para recibir clopidogrel (75 mg) o la combinación de clopidogrel 75 mg y aspirina 75 mg, no mostró beneficio de la terapia dual para la variable compuesta: ictus isquémico, infarto agudo del miocardio, muerte vascular, rehospitalización por ictus recurrente; en cambio, sí manifestó un incremento absoluto de 1,3 % en la ocurrencia de hemorragia mayor (que requiere transfusión de sangre). Análisis posteriores sobre el MATCH han mostrado consideraciones interesantes: 70 % de los pacientes eran diabéticos (los que menos responden a la terapia antiplaquetaria), 54 % tenían infarto lacunar (los de menor tasa de recurrencia), y 20 % tenía recurrencias con aspirina (posible resistencia a la aspirina^f); de manera que sus conclusiones deben ser limitadas para este tipo de pacientes, y no para pacientes que han sufrido infarto cerebral por ateromatosis de gran vaso (74). Más recientemente, el estudio CHARISMA encontró que la combinación aspirina-clopidogrel no beneficia a pacientes con factores de riesgo múltiples o enfermedades cardiovasculares estables (75).

El monitoreo con Doppler transcraneal en pacientes con estenosis carotídea es un marcador útil del riesgo de ictus; con un monitoreo durante 1 h, cerca de 40 % tienen señales de microembolismos asintomáticos (40-44). Las señales de microembolismos son más frecuentes en grupos conocidos como de alto riesgo^f: eventos vasculares recientes (42, 76), placa ulcerada (42, 77, 78), estenosis más estrechas (42), estenosis sintomáticas (40).

En el estudio CARESS se demostró que en pacientes con estenosis mayor que 50 %, no sometidos a endarterectomía carotídea, cerca de 50 % presentó señales de microembolismos en el Doppler transcraneal (46). Este estudio comparó tratamiento con aspirina solo contra terapia dual de aspirina más clopidogrel, en relación con la presencia de señales de microembolismos en el Doppler transcraneal a los 2 y 7 días. Las señales de microembolismos fueron cerca de 40 % menos con la terapia dual; además, con la aspirina sola ocurrieron 4 ictus y 5 ATI, en cambio con la combinación ocurrieron 4 ATI y ningún ictus. Se ha determinado que entre los pacientes con embolización de alto grado (> 20 SME por hora), entre 30 y 60 % evolucionan a un ictus isquémico (45).

El dipiridamol, un inhibidor de la fosfodiesterasa (inhibe la producción de ADP plaquetario), ha sido ensayado sobre todo combinado con aspirina. El primer *European Stroke Prevention Study* (ESPS-1) (79), que incluyó 2 500 pacientes, demostró que la combinación de 975 mg de aspirina y 225 mg de dipiridamol reduce el riesgo de ictus y muerte en 33 % y de ictus solo en 38 %, al compararlo con placebo. Para comprobar si la combinación era superior a aspirina sola, se diseñó el ESPS-2 el cual incluyó 6 602 pacientes con infarto cerebral o ATI previo (80). Este estudio comparó cuatro grupos: aspirina (50 mg/día), dipiridamol (400 mg/día), aspirina-dipiridamol (50 a 400 mg/día), y placebo. La reducción del riesgo de ictus con aspirina sola fue de 18 %, con dipiridamol solo de 16 % y de la combinación de ambos, de 37 %; de manera que la combinación fue superior a aspirina (23 % reducción del riesgo relativo) y a dipiridamol (25 % reducción del riesgo relativo). Más recientemente concluyó el ESPRIT-1; este comparó aspirina (dosis entre 30 y 325 mg) y la combinación de aspirina más 400 mg de dipiridamol en pacientes con ATI e infarto cerebral de origen arterial, con un seguimiento por 3,5 años (81). La ocurrencia de la variable primaria (combinación de ictus no fatal, infarto agudo del miocardio no fatal, muerte vascular y hemorragia mayor) ocurrió en 16 % de los que utilizaron aspirina y en 13 % de los que utilizaron la combinación (HR: 0,80; IC95 %: 0,66-0,98); esto significa la disminución del riesgo absoluto de 1 % por año. Cuando se añaden estos datos a meta-análisis de ensayos clínicos aleatorizados previos, la reducción del riesgo relativo total de ictus, infarto agudo del miocardio y muerte vascular con la combinación es de 0,82 (IC95 %: 0,74-0,91).

El efecto adverso más frecuente y molesto fue la cefalea, incluso fue un motivo frecuente de abandono del tratamiento en el estudio ESPRIT (81). Se han planteado problemas en pacientes con antecedentes de angina estable; sin embargo, análisis realizados a partir de estos estudios han demostrado que los pacientes tratados con dipiridamol no mostraron mayor número de eventos cardíacos adversos, comparados con los grupos tratados con aspirina y placebo (82, 83).

El trifusal es un inhibidor de la ciclooxigenasa y de la fosfodiesterasa plaquetarias, que se comenzó a probar en pequeños ensayos en Europa hasta el año 2004, cuando salen al unísono dos grandes estudios aleatorizados, el TACIP y el TAPIRS. El TACIP incluyó 2 113 pacientes que recibieron trifusal (600 mg/día) o aspirina (325 mg/día), con un seguimiento de 30 meses (84). Para la variable combinada: ictus no fatal, infarto agudo del miocardio no fatal y muerte vascular no se observaron diferencias significativas entre ambos grupos (HR: 1,09; IC95 %: 0,85-1,38); mientras, el grupo tratado con aspirina tuvo una mayor incidencia de hemorragias mayores, 25,5 % comparado con trifusal (16,7 %) (HR: 0,48; IC95 %: 0,28-0,82). El TAPIRS exploró igualmente la

eficacia y seguridad del trifusal comparado con aspirina en 431 pacientes (85). Para la variable combinada: ictus, infarto agudo del miocardio no fatal, muerte vascular y hemorragia mayor, no existió diferencia significativa (OR: 1,11; IC95 %: 0,64-1,94); en cambio, la variable aislada de hemorragia mayor o menor mostró mayor frecuencia de esta complicación con aspirina (8,3 %) que con trifusal (2,8 %) (OR: 3,13; IC95 %: 1,22-8,06). Los resultados de ambos estudios indican que el trifusal es tan eficaz como aspirina pero con menor riesgo de hemorragias.

De acuerdo con las evidencias sobre el uso de antiplaquetarios, se recomienda:

-
- Indicar tratamiento antiplaquetario en pacientes que han sufrido una isquemia cerebral (ATI o infarto cerebral) de etiología relacionada con la aterosclerosis, para prevenir la recurrencia de eventos. (*Evidencia Ia. Meta-análisis de ECAs. Recomendación A*).
 - Utilizar antiplaquetario específico de forma individualizada en función de la disponibilidad y la tolerancia de los medicamentos, el riesgo del paciente, y la existencia de resistencia a la aspirina. Las opciones son: aspirina (125 a 325 mg/día), clopidogrel (75 mg/día), aspirina (50 mg/día) más dipiridamol (200 mg/cada 12 h) o trifusal (300 mg cada 12 h). (*Evidencia Ib. Varios ECAs. Recomendación A*).
 - Determinar la existencia de resistencia a la aspirina mediante pruebas de laboratorio, en pacientes que utilizan aspirina como tratamiento de prevención secundaria, o en aquellos en que se pretende iniciar dicho tratamiento, o en el momento de elegir el antiplaquetario idóneo para cada individuo. (*Evidencia IIa. Meta-análisis de estudios prospectivos y caso-control. Recomendación B*).
 - Utilizar la combinación aspirina-clopidogrel en pacientes con estenosis carotídea significativa o placa ulcerada, que presenten alta embolización (más de 20 señales de microembolismos por minuto) detectados mediante Doppler transcraneal. (*Evidencia Ia. Ensayo clínico aleatorizado. Recomendación A*).
-

Anticoagulantes

Varios ensayos clínicos aleatorizados han demostrado que la anticoagulación no es superior al tratamiento antiplaquetario para prevenir recurrencias en eventos isquémicos causados por aterosclerosis arterial; en cambio, sí puede aumentar el riesgo de una hemorragia mayor.

El *Stroke Prevention in Reversible Ischemia Trial (SPIRIT)*, que había incluido 1 386 pacientes, fue detenido precozmente debido al aumento de las

hemorragias en los pacientes tratados con una anticoagulación de alta intensidad (INR entre 3-4,5) comparado con aspirina 30 mg/día (86, 87). El *Warfarin-Aspirin Recurrent Stroke Study* (WARSS) incluyó 2 206 pacientes aleatorizados para recibir warfarina (INR entre 1,4 y 2,8) y 325 mg diarios de aspirina (88). La tasa de ictus recurrente o muerte no presentó diferencias significativas (17,8 % con warfarina y 16 % con aspirina), tampoco la tasa de hemorragias (2,2 % con warfarina y 1,5 % con aspirina). No existió beneficio para ningún subgrupo, pero el costo del tratamiento con warfarina fue mayor, debido a la necesidad de monitoreo del INR. Finalmente, el *Warfarin-Aspirin Symptomatic Intracranial Disease* (WASID) comparó warfarina (INR entre 2 y 3) contra aspirina para la prevención de las recurrencias en pacientes con estenosis intracraneal mayor que el 50 %, documentada angiográficamente (89). El estudio se detuvo temprano, debido a la mayor tasa de hemorragias con el tratamiento anticoagulante (9,7 % contra 4,3 %).

De acuerdo con estas evidencias, se recomienda:

-
-
- No indicar anticoagulantes para la prevención del ictus isquémico en pacientes con isquemia cerebral (ATI o infarto cerebral) relacionado con aterosclerosis. (*Evidencia Ib. Varios ECAs. Recomendación X*).
-
-

Intervenciones terapéuticas para la isquemia cerebral por cardioembolismo

Fibrilación auricular

En ensayos clínicos aleatorizados, el uso de warfarina disminuyó el riesgo de un nuevo evento vascular de cualquier tipo entre 62 y 70 % (90), y de ictus cardioembólico en 83 % (91, 92). La mayoría de la evidencia se basa en estudios de prevención primaria; sin embargo, los pacientes con fibrilación auricular que sufren un ictus isquémico, tienen un riesgo de sufrir un nuevo ictus entre 10 y 20 % en los primeros 2 años (93). Un solo ensayo ha evaluado la eficacia de la anticoagulación en prevención secundaria: el *European Atrial Fibrillation Trial* (EAFT); en este el uso de warfarina disminuyó el riesgo absoluto de un nuevo evento en 8,4 % en pacientes con ictus menor o ATI comparado con aspirina (94). La prevalencia de fibrilación auricular aumenta con la edad y con ello el porcentaje relativo de ictus por esta causa; un estudio griego evaluó la eficacia y seguridad de la anticoagulación, comparado con aspirina, en mayores de 75 años con isquemia cerebral y fibrilación auricular (95). En este estudio prospectivo con 207 pacientes, el uso de warfarina disminuyó la recurrencia de tromboembolismos (HR: 0,31; IC95 %: 0,16-0,62) y el riesgo de muerte (HR: 0,47; IC95 %: 0,31-0,72).

Aunque no está bien definido el momento de comenzar la anticoagulación, existe consenso en iniciarla dentro de las primeras 2 semanas tras el ictus (57).

Sobre la base de las evidencias discutidas, se recomienda:

-
-
- Indicar tratamiento anticoagulante, con INR entre 2 y 3, en pacientes con ATI o infarto cerebral relacionados con fibrilación auricular, siempre que no existan contraindicaciones. (Evidencia Ib. ECA. Recomendación A).
-
-

Otras cardiopatías embolígenas

No se han identificado estudios sobre prevención secundaria del ictus en pacientes con otras cardiopatías embolígenas; por ello, se mantienen las mismas recomendaciones realizadas en la prevención primaria del ictus en estas entidades. Por lo tanto se recomienda:

Indicar tratamiento anticoagulante a pacientes con ATI o infarto cerebral causado por miocardiopatía que presenten una fracción de eyección por debajo de 30 %, y tratamiento antiplaquetario en caso que la fracción de eyección sea superior a esta cifra. (Evidencia IIa. Traspolado de estudios prospectivos en prevención primaria. Recomendación B).

-
-
- Indicar tratamiento anticoagulante (INR entre 2 y 3) a pacientes con ATI o infarto cerebral causado por enfermedad valvular asociada con fibrilación auricular paroxística o persistente. (Evidencia IIa. Traspolado de estudios prospectivos en prevención primaria. Recomendación B).
 - Indicar tratamiento antiplaquetario a pacientes con ATI o infarto cerebral causado con prolapso de la válvula mitral. (Evidencia III. Traspolado de estudios descriptivos en prevención primaria. Recomendación B).
 - Indicar tratamiento anticoagulante (INR entre 2,5 y 3,5) asociado con aspirina (125 mg diarios) a pacientes con ATI o infarto cerebral causado por prótesis valvulares mecánicas, con o sin fibrilación auricular. (Evidencia IIa. Traspolado de estudios prospectivos en prevención primaria. Recomendación B).
 - Indicar tratamiento anticoagulante (INR entre 2 y 3) a pacientes ATI o infarto cerebral causado por prótesis valvulares biológicas, con o sin fibrilación auricular. (Evidencia IIa. Traspolado de estudio prospectivo en prevención primaria. Recomendación B).
 - Indicar tratamiento con warfarina (INR entre 2 y 3) más aspirina (125 mg/día) por al menos 3 meses, en pacientes ATI o infarto cerebral causado por infarto agudo del miocardio, en los que se haya identificado trombo mural mediante ecocardiografía. (Evidencia III. Traspolado de estudios descriptivos en prevención primaria. Recomendación B).
-
-

Causas inhabituales de infarto cerebral

Dissección arterial

La dissección arterial de la carótida o la vertebral es una causa relativamente frecuente, sobre todo en varones jóvenes; se ha relacionado con trauma en la región del cuello o la columna cervical, pero hasta 50 % de los pacientes no tienen este antecedente (96, 97).

El riesgo de ictus recurrente causado por una dissección arterial es bajo, de 1 % para la dissección carotídea (98) y 4 % para la dissección de la arteria vertebral (99) en 2 a 5 años. El cierre anatómico de la dissección con la recanalización del vaso ocurre entre el 72 y 100 % de los pacientes (100, 101, 102); aquellas que no curan completamente no tienen un riesgo mayor de ictus recurrente (98, 101).

El tratamiento anticoagulante, primero con heparina y después con warfarina, durante 3 a 6 meses ha sido una práctica establecida por años; sin embargo, no existen datos de estudios prospectivos que avalen esto. Algunos datos sugieren que la heparina intravenosa puede ser efectiva para prevenir nuevas embolizaciones arteriales en el contexto de una dissección a nivel cervical (96, 100-102), con un riesgo de transformación hemorrágica bajo, menor que 5 % (101). Pequeñas series de casos han sugerido que el tratamiento con antiplaquetarios es comparable con los anticoagulantes (101, 102). Una serie de 116 pacientes tratados con anticoagulación o aspirina no encontró diferencias entre ambos tratamientos (103).

Otra opción terapéutica es el tratamiento intravascular con colocación de *stent*; este reduce el grado de estenosis del vaso y previene la extensión de la dissección (104-107), y puede ser útil para la prevención de la formación de un aneurisma. Tampoco se identificaron ensayos aleatorizados que evalúen esta intervención.

En pacientes que han tenido una dissección es recomendable aconsejarle evitar futuras actividades que puedan llevar a golpes sobre el cuello, ejercicios muy fuertes o excesiva fuerza o movimiento con el cuello (108, 109); esto incluye, por ejemplo, deportes de contacto, actividades con hiperextensión del cuello, cargar pesas, labor de parto u otros ejercicios extenuantes.

-
- Indicar tratamiento con antiplaquetario o con warfarina (INR entre 2 y 3) en pacientes con dissección arterial; la warfarina es preferible en caso de recurrencias. (*Evidencia III. Estudio descriptivo. Recomendación B*).
 - Valorar posibilidad de angioplastia con colocación de *stent* en centros con disponibilidad, y de acuerdo con la preferencia del paciente. (*Evidencia III. Estudio descriptivo. Recomendación B*).

- Sugerir a los pacientes que han tenido una disección arterial, el abstenerse de actividades físicas con riesgo de trauma o hiperextensión del cuello. *(Evidencia IV. Consenso de expertos. Recomendación C).*
-

Persistencia del foramen oval

El foramen oval permeable consiste en un defecto embrionario del tabique interauricular, que puede producir comunicación derecha-izquierda en diverso grado ante situaciones que requieran una maniobra de Valsalva; esta puede observarse en el 27 % de la población (110). Un defecto relacionado, el aneurisma del *septum* interatrial se define como la protrusión mayor que 10 mm del tabique interauricular; y esto puede observarse en aproximadamente el 2 % de la población (110).

Diversos estudios han demostrado que la asociación de foramen oval permeable con aneurisma del *septum* interatrial aumenta de forma importante el riesgo de ictus (111-119). También se ha relacionado el foramen oval permeable con el infarto cerebral de causa indeterminada (120-124); en este grupo de pacientes, la frecuencia de foramen oval se ha reportado entre el 34 y 46 %. (124, 125). En dependencia de la población estudiada, la tasa anual de recurrencia de ictus entre pacientes con infarto cerebral de causa indeterminada que coexistía con foramen oval oscila entre el 1,5y 12 %. Cuando se presentó un aneurisma del *septum* interatrial asociado, la tasa de recurrencia aumentó hasta el 15,2 %, comparado con el 2,3 % ante foramen oval sin aneurisma del *septum* interatrial (112).

En relación con el tratamiento, el *Laussanne Study* comparó la anticoagulación contra el tratamiento antiplaquetario; la tasa anual de recurrencia fue del 66 % con aspirina, 26 % en los anticoagulados y de 1,9 % en pacientes con cierre quirúrgico del foramen. El foramen oval permeable en *Cryptogenic Stroke Study* (PICCS) (124) incluyó 630 pacientes con infarto cerebral de causa indeterminada; entre ellos, el 33,8 % tenía foramen oval diagnosticado mediante ecocardiografía transesofágica. El tratamiento con warfarina (INR: 1,4-2,8) mostró menor recurrencia al compararlo con aspirina; sin embargo, la diferencia no fue estadísticamente significativa (124).

El tratamiento quirúrgico tuvo una eficacia y seguridad controversial. En estudios sobre series de pacientes tratados con cierre quirúrgico del foramen oval (127, 128), y en una cohorte de 91 pacientes seguidos durante 2 años, el cierre quirúrgico no mostró complicaciones. Por otra parte, otra serie ofreció una tasa de recurrencias del ictus del 19,5 % después del tratamiento quirúrgico (130).

Una revisión sobre estudios prospectivos con tratamiento mediante cierre del foramen oval permeable mediante dispositivo endovascular en la preven-

ción secundaria de pacientes con ictus asociado, encontró una tasa de recurrencias entre los tratados mediante ese método de 0 a 4,9 % al año, contra 3,8 a 12 % entre aquellos pacientes tratados con medicamentos (131). Un estudio canadiense comparó las cuatro opciones terapéuticas en 121 pacientes con infarto cerebral de causa indeterminada asociados a foramen oval: de ellos 24 % tenía aneurisma del *septum* interatrial; el cierre del foramen oval por vía quirúrgica o endovascular fue superior al tratamiento antitrombótico (132).

Como se ve, existen controversias y lagunas que deben resolverse mediante nuevos estudios aleatorizados. Dado que el riesgo es mayor entre pacientes con persistencia del foramen oval más aneurisma del *septum* interatrial (133), probablemente deban estudiarse por separado a la hora de comparar las opciones de tratamiento. Sobre la base de las evidencias disponibles hasta el momento, se recomienda:

-
- Indicar tratamiento antiplaquetario a pacientes con ATI o infarto cerebral de causa indeterminada que presenten persistencia del foramen oval aislado sin aneurisma del *septum* interatrial ni shunt derecha-izquierda importante. (*Evidencia III. Estudio descriptivo. Recomendación B*).
 - Indicar tratamiento anticoagulante a pacientes con ATI o infarto cerebral de causa indeterminada, que presenten persistencia del foramen oval asociado con aneurisma del *septum* interatrial o con *shunt* derecha-izquierda importante. (*Evidencia III. Estudio descriptivo. Recomendación B*).
 - Valorar el cierre mediante dispositivo llevado por cateterismo, en pacientes con ATI o infarto cerebral de causa indeterminada, que presenten persistencia del foramen oval asociado con aneurisma del *septum* interatrial o con *shunt* derecha-izquierda importante, y mantengan recurrencia a pesar del tratamiento anticoagulante. (*Evidencia IV. Consenso de expertos. Recomendación C*).
-

Síndrome antifosfolípido

Los anticuerpos antifosfolípidos (AAF) pueden observarse en 10 % de las personas sanas y entre pacientes que han tenido trombosis arterial o venosa, la prevalencia de anticuerpos antifosfolípidos es algo mayor, entre 4 y 21 % (134). En 30 a 50 % de pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) (135). Los anticuerpos antifosfolípidos pueden ser: anticuerpos anticardiolipina (aCL) y anticoagulante lúpico (AL).

Un meta-análisis de 25 estudios con más 7 000 pacientes con trombosis encontró una OR de 1,6 para la presencia de aCL y de 11 para AL (136), por lo que existe una asociación de la trombosis con estos anticuerpos.

El síndrome antifosfolípido (SAF) se define de acuerdo con los criterios de Sapporo (137, 138). Se requiere de un criterio clínico y un criterio de laboratorio. El criterio clínico puede ser:

1. Trombosis de arteria, vena o pequeño vaso con confirmación objetiva.
2. Morbilidad relacionada con el embarazo: esta puede incluir:
 - a) Pérdida fetal recurrente antes de la 10ma. semana de gestación.
 - b) Una o más muertes fetales inexplicables después de la 10ma. semana.
 - c) Nacimiento prematuro debido a insuficiencia placentaria, eclampsia o preeclampsia.

El criterio clínico es la presencia de aCL o AL en dos o más ocasiones con al menos 6 semanas de diferencia. Criterios de consenso más recientes concluyeron que una sola determinación es suficiente para plantear el diagnóstico en pacientes en el momento del ictus, o 6 meses después de una trombosis venosa (137).

El síndrome antifosfolípido puede ser primario, o secundario a enfermedades autoinmunes, sobre todo LES. El estudio Framingham demostró que la presencia de aCL aumenta el riesgo de isquemia cerebral (HR: 2,6) en mujeres (139). Los pacientes con LES tienen una incidencia anual de trombosis de 2 %, entre estas, 49 % tienen anticuerpos antifosfolípidos (140).

Las mujeres con anticuerpos antifosfolípidos y pérdidas fetales no tratadas tienen un riesgo aumentado de fenómenos trombóticos (141). Tras 8 años de seguimiento, 59 % experimentó una trombosis arterial o venosa, lo que significa 7,4 por 100 pacientes por año; en cambio, las mujeres premenopáusicas tienen un riesgo de 1 por 10 000 por año (142). En estos casos se recomienda el tratamiento con warfarina a largo plazo; la retirada del tratamiento aumenta la probabilidad de evento trombótico (HR: 7,7; IC95 %: 2,4-25).

El *Antiphospholipid Antibodies and Stroke Study* (APSS) fue un estudio prospectivo aleatorizado para asignar aspirina (325 mg) o warfarina (INR: 1,4-2,8) a 1 770 pacientes con isquemia cerebral previa (ATI o infarto cerebral), sin encontrarse diferencias entre ambos grupos (RR: 0,99; IC95 %: 0,75-1,31), en relación con la recurrencia; además, el tipo de anticuerpo no predice un pronóstico diferente (143).

-
-
- Indicar aspirina o anticoagulación con warfarina a pacientes que sufran infarto cerebral o ATI asociados con anticuerpos antifosfolípidos. (*Evidencia Ib. ECA. Recomendación A*).
 - Optar por tratamiento anticoagulante de largo plazo en pacientes que sufran infarto cerebral o ATI asociados con anticuerpos antifosfolípidos, y tengan antecedente de trombosis venosa profunda o presenten recurrencias con aspirina. (*Evidencia III. Traspalado de estudios descriptivos. Recomendación B*).
-
-

Estados de hipercoagulabilidad

Las trombofilias hereditarias tienen baja prevalencia en la población general; son raras en el adulto pero más importantes en la niñez y la adolescencia (144, 145). Las más estudiadas y conocidas son: los déficit de proteína C, S y antitrombina III, el factor V de Leiden (mutación Arg506Gln del factor Va), la mutación G20210A de la protrombina y la mutación de la metileno tetrahidrofolato reductasa.

El factor V de Leiden, también llamado resistencia a la proteína C activada es la más común de las trombofilias y es causa de tromboembolismos venosos y se asocia también con infarto cerebral en jóvenes (146-148).

Tres meta-análisis han encontrado ligera asociación entre estas trombofilias y la ocurrencia de ictus; sin embargo, no existen estudios ni ensayos clínicos en la prevención secundaria de la isquemia cerebral (149-151). Por ello, se reproduce la recomendación establecida por expertos para pacientes con trombosis venosas, y en dependencia de la situación hematológica:

-
-
- Indicar tratamiento anticoagulante a largo plazo en pacientes con ATI o infarto cerebral asociado con alguna forma de trombofilia hereditaria. (*Evidencia IV. Consenso de expertos traspolado de recomendaciones para trombosis venosa. Recomendación C*).
-
-

Referencias bibliográficas

1. Hankey GJ, Warlow C. Treatment and second prevention of stroke: evidence, costs and effects on individuals and populations. *Lancet* 1999;354:1457-63.
2. Rashid P, Leonardi-Bee J, Bath P. Blood pressure reduction and secondary prevention of stroke and other vascular events: a systematic review. *Stroke* 2003;34:2741-8.
3. 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;358:1033-41.
4. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, et al; National Heart, Lung, and Blood Institute Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003;289:2560-72.
5. Petty GW, Brown RD Jr, Whisnant JP, Sicks JD, O'Fallon WM, Wiebers DO. Survival and recurrence after first cerebral infarction: a population-based study in Rochester, Minnesota, 1975 through 1989. *Neurology* 1998;50:208-16.
6. Hillen T, Coshall C, Tilling K, Rudd AG, McGovern R, Wolfe CD, for the South London Stroke Register. Cause of stroke recurrence is multifactorial: patterns, risk factors, and outcomes of stroke recurrence in the South London Stroke Register. *Stroke* 2003;34:1457-63.
7. The Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) Investigators. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2006;355:549-59.

8. Paraskevas KI, Hamilton G, Mikhailidis DP. Statins: An essential component in the management of carotid artery disease. *J Vasc Surg* 2007;46(2):373-86.
9. Amarenco P, Labreuche J, Lavallee P, Touboul PJ. Statins in stroke prevention and carotid atherosclerosis: systematic review and up-to-date meta-analysis. *Stroke* 2004;35:2902-9.
10. Kang S, Wu Y, Li X. Effects of statin therapy on the progression of carotid atherosclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Atherosclerosis* 2004;177:433-42.
11. Armitage J. The safety of statins in clinical practice. *Lancet* 2007; 6736(07): 60716-8.
12. Law MR, Wald NJ, Rudnicka AR. Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischemic heart disease, and stroke: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2003;326:1423-7.
13. Chen JT, Wesley R, Shamburek RD, Pucino F, Csako G. Meta-analysis of natural therapies for hyperlipidemia: plant sterols and stanols versus policosanols. *Pharmacotherapy* 2005;25:171-83.
14. Berthold HK, Unverdorben S, Degenhardt R, Dipl-Stat MB, Gouni-Berthold I. Effect of Policosanols on Lipid Levels Among Patients With Hypercholesterolemia or Combined Hyperlipidemia. A Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2006;295:2262-2269.
15. Kawachi I, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC, Manson JE, Rosner B, et al. Smoking cessation and decreased risk of stroke in women. *JAMA*. 1993;269:232-6.
16. Wolf PA, D'Agostino RB, Kannel WB, Bonita R, Belanger AJ. Cigarette smoking as a risk factor for stroke: the Framingham study. *JAMA* 1988;259:1025-9.
17. Wannamethee SG, Shaper AG, Whincup PH, Walker M. Smoking cessation and the risk of stroke in middle-aged men. *JAMA*. 1995;274: 155-60.
18. Lightwood JM, Glantz SA. Short-term economic and health benefits of smoking cessation: myocardial infarction and stroke. *Circulation* 1997; 96:1089-96.
19. Naidoo B, Stevens W, McPherson K. Modelling the short term consequences of smoking cessation in England on the hospitalisation rates for acute myocardial infarction and stroke. *Tob Control* 2000;9:397-400.
20. Anderson JW, Konz EC. Obesity and disease management: effects of weight loss on comorbid conditions. *Obes Res* 2001;9(suppl4):326-34.
21. Renaud S, de Lorgeril M, Delaye J, Guidollet J, Jacquard F, Mamelie N, Martin JL, Monjaud I, Salen P, Touboul P. Cretan Mediterranean diet for prevention of coronary heart disease. *Am J Clin Nutr* 1995;61(suppl): 1360-7.
22. Singh RB, Dubnov G, Niaz MA, Ghosh S, Singh R, Rastogi SS, Manor O, Pella D, Berry EM. Effect of an Indo-Mediterranean diet on progression of coronary artery disease in high risk patients (Indo-Mediterranean Diet Heart Study): a randomised single-blind trial. *Lancet*. 2002;360:1455-61.
23. Gordon NF, Gulanick M, Costa F, Fletcher G, Franklin BA, Roth EJ, Shephard T, for the American Heart Association Council on Clinical Cardiology, Subcommittee on Exercise, Cardiac Rehabilitation, and Prevention; the Council on Cardiovascular Nursing; the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism; and the Stroke Council. Physical activity and exercise recommendations for stroke survivors: an American Heart Association scientific statement from the Council on Clinical Cardiology, Subcommittee on Exercise, Cardiac Rehabilitation, and Prevention; the Council on Cardiovascular Nursing; the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism; and the Stroke Council. *Stroke* 2004;35:1230-40.
24. Duncan P, Studenski S, Richards L, Gollub S, Lai SM, Reker D, et al. Randomized clinical trial of therapeutic exercise in subacute stroke. *Stroke* 2003;34:2173-80.
25. MacKay-Lyons MJ, Makrides L. Cardiovascular stress during a contemporary stroke rehabilitation program: is the intensity adequate to induce a training effect? *Arch Phys Med Rehabil* 2002;83:1378-83.

26. Fletcher GF, Balady GJ, Amsterdam EA, Chaitman B, Eckel R, Fleg J, et al. Exercise standards for testing and training: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation* 2001;104:1694-740.
27. Sacco RL, Gan R, Boden-Albala B, Lin IF, Kargman DE, Hauser WA, et al. Leisure-time physical activity and ischemic stroke risk: the Northern Manhattan Stroke Study. *Stroke* 1998;29:380-7.
28. Barnett HJ, Taylor DW, Eliasziw M, Fox AJ, Ferguson GG, Haynes RB, et al. Benefit of carotid endarterectomy in patients with symptomatic moderate or severe stenosis: North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. *N Engl J Med* 1998;339:1415-25.
29. Randomised trial of endarterectomy for recently symptomatic carotid stenosis: final results of the MRC European Carotid Surgery Trial (ECST). *Lancet* 1998;351:1379-87.
30. Mayberg MR, Wilson SE, Yatsu F, et al. Carotid endarterectomy and prevention of cerebral ischemia in symptomatic carotid stenosis. Veterans Affairs Cooperative Studies Program 309 Trialist Group. *JAMA* 1991;266:3289-94.
31. 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;361:107-16.
32. Rothwell PM, Eliasziw M, Gutnikov SA, et al. Endarterectomy for symptomatic carotid stenosis in relation to clinical subgroups and timing of surgery. *Lancet* 2004;363:915-24.
33. Ederle J, Brown MM. The evidence for medicine versus surgery for carotid stenosis. *European Journal of Radiology* 2006;60: 3-7.
34. Ricci S, Flamini FO, Celani MG, et al. The prevalence of stenosis of the internal carotid in subjects over 49: a population study. *Epidemiol Prev* 1991;13:173-6.
35. Debing E, Van den Brande P. Does the Type, Number or Combinations of Traditional Cardiovascular Risk Factors Affect Early Outcome After Carotid Endarterectomy? *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2006;31, 622-6.
36. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF heart protection study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002;360: 7-22.
37. Jain S, Jain KM, Kumar SD, Munn JS, Rummel MC. Operative Intervention for Carotid Restenosis is Safe and Effective. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2007; 20:1-8.
38. LaMuraglia GM, Stoner MC, Brewster DC, Watkins MT, Juhola KL, Kwolek CJ, et al. Determinants of carotid endarterectomy anatomic durability: effects of serum lipids and lipid lowering drugs. *J Vasc Surg* 2005 ;41(5):762-8.
39. Brooke BS, McGirt MJ, Woodworth GF, Chang DC, Roseborough GS, Freischlag JA, et al. Preoperative statin and diuretic use influence the presentation of patients undergoing carotid endarterectomy: Results of a large single-institution case-control study. *J Vasc Surg* 2007;45:298-303.
40. Siebler M, Kleinschmidt A, Sitzer M, Steinmetz H, Freund HJ. Cerebral microembolism in symptomatic and asymptomatic high-grade internal carotid artery stenosis. *Neurology* 1994;44:615-8.
41. Markus HS, Thomson N, Brown MM. Asymptomatic cerebral embolic signals in symptomatic and asymptomatic carotid artery disease. *Brain* 1995;118:1005-11.
42. Molloy J, Markus HS. Asymptomatic embolization predicts stroke and TIA risk in patients with carotid artery stenosis. *Stroke* 1999;30: 1440-3.
43. Georgiadis D, Lindner A, Manz M, Sonntag M, Zunker P, Zerkowski HR, et al. Intracranial microembolic signals in 500 patients with potential cardiac or carotid embolic source and in normal controls. *Stroke* 1997;28:1203-7.
44. Droste DW, Dittrich R, Kemeny V, Schulte-Altendorfer G, Ringelstein EB. Prevalence and frequency of microembolic signals in 105 patients with extracranial carotid artery occlusive disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999;67:525-8.

45. Payne DA, Jones CI, Hayes PD, Webster SE, Naylor RA, Goodall AH. Beneficial effects of clopidogrel combined with aspirin in reducing cerebral emboli in patients undergoing carotid endarterectomy. *Circulation* 2004;109:1476-81.
46. de Borst GJ, Hilgevoord AAJ, de Vries JPPM, van der Mee M, Moll FL, van de Pavoordt HDWM, et al. Influence of Antiplatelet Therapy on Cerebral Micro-Emboli after Carotid Endarterectomy using Postoperative Transcranial Doppler Monitoring. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2007;34, 135-42.
47. Markus HS, Droste DW, Kaps M, Larrue V, Lees KR, Siebler M, Ringelstein EB. Dual Antiplatelet Therapy With Clopidogrel and Aspirin in Symptomatic Carotid Stenosis Evaluated Using Doppler Embolic Signal Detection The Clopidogrel and Aspirin for Reduction of Emboli in Symptomatic Carotid Stenosis (CARESS) Trial. *Circulation* 2005;111:2233-40.
48. Lennard N, Smith J, Dumville J, Abbott R, Evans DH, London NJ, et al. Prevention of postoperative thrombotic stroke after carotid endarterectomy: the role of transcranial Doppler ultrasound. *J Vasc Surg* 1997;26:579-84.
49. Levi CR, Stork JL, Chambers BR, Abbott AL, Cameron HM, Peeters A et al. Dextran reduces embolic signals after carotid endarterectomy. *Ann Neurol* 2001;50:544-7.
50. Endovascular versus surgical treatment in patients with carotid stenosis in the Carotid and Vertebral Artery Transluminal Angioplasty Study (CAVATAS): a randomised trial. *Lancet* 2001;357:1729-37.
51. Yadav JS, Wholey MH, Kuntz RE, Fayad P, Katzen BT, Mishkel GJ, Et al; for the Stenting and Angioplasty With Protection in Patients at High Risk for Endarterectomy Investigators. Protected carotid stenting versus endarterectomy in high risk patients. *N Engl J Med* 2004;351:1493-01.
52. Mas JL, Chatellier G, Beyssen B, Branchereau A, Moulin T, Becquemin JP, et al; for the EVA-3S Investigators. Endarterectomy versus Stenting in Patients with Symptomatic Severe Carotid Stenosis. *N Engl J Med* 2006;355:1660-71.
53. SPACE Collaborative Group, Ringleb PA, Allenberg J, Brückmann H, Eckstein HH, Fraedrich G, Hartmann M, et al. 30 day results from the SPACE trial of stent-protected angioplasty versus carotid endarterectomy in symptomatic patients: a randomised non-inferiority trial. *Lancet* 2006; 368(9543):1239-47.
54. Naylor AR, Bolia A, Abbott RJ. Randomized study of carotid angioplasty and stenting versus carotid endarterectomy: a stopped trial. *J Vasc Surg* 1998;28(2):326-34.
55. Gaines PA. The evidence for carotid stenting versus carotid endarterectomy in symptomatic patients. *European Journal of Radiology* 2006;60: 8-10
56. Yadav JS, Wholey MH, Kuntz RE, et al. Protected carotid-artery stenting versus endarterectomy in high-risk patients. *N Engl J Med* 2004;351(15):1493-501.
57. Sacco RL, Adams R, Albers G, Alberts MJ, Benavente O, Furie K, et al. Guidelines for Prevention of Stroke in Patients With Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association Council on Stroke Co-Sponsored by the Council on Cardiovascular Radiology and Intervention. *Stroke* 2006;37:577-617.
58. 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.
59. A randomized trial of aspirin and sulfipyrazone in threatened stroke: the Canadian Cooperative Study Group. *N Engl J Med* 1978;299:53-9.
60. Diener HC, Cunha L, Forbes C, Sivenius J, 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.
61. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy, I: prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients: Antiplatelet Trialists' Collaboration. *BMJ* 1994;308:81-106.

62. The Dutch TIA trial: protective effects of low-dose aspirin and atenolol in patients with transient ischemic attacks or nondisabling stroke: the Dutch TIA Study Group. *Stroke* 1988;19:512-7.
63. Farrell B, Godwin J, Richards S, Warlow C. The United Kingdom Transient Ischaemic Attack (UK-TIA) aspirin trial: final results. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991;54:1044-54.
64. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlof B, Elmfeldt D, Julius S, 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;351:1755-62.
65. Hovens MMC, Snoep JD, Eikenboom JCJ, van der Bom JG, Mertens BJA, Huisman MV. Prevalence of persistent platelet reactivity despite use of aspirin: a systematic review. *Am Heart J* 2007; 153(2):175-81.
66. Snoep JD, Hovens MMC, Eikenboom JCJ, JG van der Bom, MV Huisman. Association of Laboratory-Defined Aspirin Resistance With a Higher Risk of Recurrent Cardiovascular Events. A Systematic Review and Meta-analysis. *Arch Intern Med* 2007;167(15):1593-9.
67. Gent M, Blakely JA, Easton JD, Ellis DJ, Hachinski VC, Harbison JW, et al. The Canadian American Ticlopidine Study (CATS) in thromboembolic stroke. *Lancet* 1989;1: 1215-20.
68. Hass WK, Easton JD, Adams HP Jr, Pryse-Phillips W, Molony BA, Anderson S, et al. A randomized trial comparing ticlopidine hydrochloride with aspirin for the prevention of stroke in high-risk patients: Ticlopidine Aspirin Stroke Study Group. *N Engl J Med* 1989;321: 501-7.
69. Gorelick PB, Richardson D, Kelly M, Ruland S, Hung E, Harris Y, et al; for the African American Antiplatelet Stroke Prevention Study Investigators. Aspirin and ticlopidine for prevention of recurrent stroke in black patients: a randomized trial. *JAMA* 2003;289: 2947-57.
70. CAPRIE Steering Committee. A randomized, blinded, trial of Clopidogrel Versus Aspirin in Patients at Risk of Ischemic Events (CAPRIE): CAPRIE Steering Committee. *Lancet* 1996;348:1329-39.
71. Bhatt DL, Marso SP, Hirsch AT, Ringleb PA, Hacke W, Topol EJ. Amplified benefit of clopidogrel versus aspirin in patients with diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2002;90:625-8.
72. Ringleb PA, Bhatt DL, Hirsch AT, Topol EJ, Hacke W, for the Clopidogrel Versus Aspirin in Patients at Risk of Ischemic Events Investigators. Benefit of clopidogrel over aspirin is amplified in patients with a history of ischemic events. *Stroke* 2004;35:528-32.
73. Diener HC, Bogousslavsky J, Brass LM, Cimminiello C, Csiba L, Kaste M, Leys D, Matias-Guiu J, Rupprecht HJ, for the MATCH Investigators. Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH): randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2004;364:331-7.
74. Amarenco P, Donnan GA. Should the MATCH Results Be Extrapolated to All Stroke Patients and Affect Ongoing Trials Evaluating Clopidogrel Plus Aspirin? *Stroke* 2004;35:2606-8.
75. Bhatt DL, Fox KAA, Hacke W, Berger PB, Black HR, Boden WE, et al; for the CHARISMA Investigators. Clopidogrel and Aspirin versus Aspirin Alone for the Prevention of Atherothrombotic Events. *N Engl J Med* 2006;354:1706-17.
76. Siebler M, Sitzer M, Rose G, Bendfeldt D, Steinmetz H. Silent cerebral embolism caused by neurologically symptomatic high-grade carotid stenosis: event rates before and after carotid endarterectomy. *Brain* 1993; 116:1005-15.

77. Sitzer M, Muller W, Siebler M, Hort W, Kniemeyer HW, Jancke L, Steinmetz H. Plaque ulceration and lumen thrombus are the main sources of cerebral microemboli in high-grade internal carotid artery stenosis. *Stroke* 1995;26:1231-3.
78. Valton L, Larrue V, Arrue P, Geraud G, Bes A. Asymptomatic cerebral embolic signals in patients with carotid stenosis: correlation with the appearance of plaque ulceration on angiography. *Stroke* 1995;26: 813-15.
79. The European Stroke Prevention Study (ESPS): principal end-points: the ESPS Group. *Lancet* 1987;2:1351-4.
80. Diener HC, Cunha L, Forbes C, Sivenius J, 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.
81. The ESPRIT Study Group. Aspirin plus dipyridamole versus aspirin alone after cerebral ischaemia of arterial origin (ESPRIT): randomised controlled trial. *Lancet* 2006; 367(9523): 1665-73.
82. Gibbons RJ, Abrams J, Chatterjee K, Daley J, Deedwania PC, Douglas JS, et al; for the American College of Cardiology; American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, Committee on the Management of Patients With Chronic Stable Angina. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with chronic stable angina: summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients With Chronic Stable Angina). *Circulation* 2003; 107:149-58.
83. Diener HC, Darius H, Bertrand-Hardy JM, Humphreys M, for the European Stroke Prevention Study 2. Cardiac safety in the European Stroke Prevention Study 2 (ESPS2). *Int J Clin Pract* 2001;55:162-3.
84. Matias-Guiu J, Ferro JM, Alvarez-Sabin J, Torres F, Jimenez MD, Lago A, Melo T; TACIP Investigators. 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 Apr;34(4):840-8.
85. Culebras A, Rotta-Escalante R, Vila J, Domínguez R, Abiusi G, Famulari A, et al; TAPIRSS investigators. Triflusal vs aspirin for prevention of cerebral infarction: a randomized stroke study. *Neurology* 2004;62(7):1073-80.
86. A randomized trial of anticoagulants versus aspirin after cerebral ischemia of presumed arterial origin: the Stroke Prevention in Reversible Ischemia Trial (SPIRIT) Study Group. *Ann Neurol* 1997;42:857-65.
87. Gorter JW. Major bleeding during anticoagulation after cerebral ischemia: patterns and risk factors: Stroke Prevention in Reversible Ischemia Trial (SPIRIT), European Atrial Fibrillation Trial (EAFT) study groups. *Neurology* 1999;53:1319-27.
88. Mohr JP, Thompson JL, Lazar RM, Levin B, Sacco RL, Furie KL, 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;345:1444-51.
89. Chimowitz MLM, Howlett-Smith H, et al. Warfarin-Aspirin Symptomatic Intracranial Disease (WASID) Trial: final results. *Stroke* 2004; 35:235.
90. Segal JB, McNamara RL, Miller MR, Kim N, Goodman SN, Powe NR, Robinson KA, Bass EB. Prevention of thromboembolism in atrial fibrillation. A meta-analysis of trials of anticoagulants and antiplatelet drugs. *J Gen Intern Med* 2000;15:56-7.
91. Saxena R, Koudstaal P. Anticoagulants for preventing stroke in patients with nonrheumatic atrial fibrillation and a history of stroke or transient ischemic attack. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;CD000185. Review.
92. Hart RG, Pearce LA, Miller VT, Anderson DC, Rothrock JF, Albers GW, Nasco E. Cardioembolic vs. noncardioembolic strokes in atrial fibrillation: frequency and effect of antithrombotic agents in the stroke prevention in atrial fibrillation studies. *Cerebrovasc Dis* 2000;10:39-43

93. Saxena R, Lewis S, Berge E, Sandercock PA, Koudstaal PJ. Risk of early death and recurrent stroke and effect of heparin in 3169 patients with acute ischaemic stroke and atrial fibrillation in the International Stroke Trial. *Stroke* 2001;32:2333-37.
94. European Atrial Fibrillation Trial Study Group. Secondary prevention in non-rheumatic atrial fibrillation after transient ischaemic attack or minor stroke. *Lancet*. 1993;342:1255-62
95. Tsivgoulis G, Spengos K, Zakopoulos N, Manios E, Peppes V, Vemmos K. Efficacy of anticoagulation for secondary stroke prevention in older people with non-valvular atrial fibrillation: a prospective case series study. *Age and Ageing* 2005; 34:35-40.
96. Bassi P, Lattuada P, Gomitoni A. Cervical cerebral artery dissection: a multicenter prospective study (preliminary report). *Neurol Sci* 2003;24(suppl 1):S4 -S7.
97. Treiman GS, Treiman RL, Foran RF, Levin PM, Cohen JL, Wagner WH, Cossman DV. Spontaneous dissection of the internal carotid artery: a nineteen-year clinical experience. *J Vasc Surg* 1996;24:597-605.
98. Touze E, Gauvrit JY, Moulin T, Meder JF, Bracard S, Mas JL, for the Multicenter Survey on Natural History of Cervical Artery Dissection. Risk of stroke and recurrent dissection after a cervical artery dissection: a multicenter study. *Neurology* 2003;61:1347-51.
99. Beletsky V, Nadareishvili Z, Lynch J, Shuaib A, Woolfenden A, Norris JW, for the Canadian Stroke Consortium. Cervical arterial dissection: time for a therapeutic trial? *Stroke* 2003;34:2856-60.
100. Jacobs A, Lanfermann H, Neveling M, Szelies B, Schroder R, Heiss WD. MRI- and MRA-guided therapy of carotid and vertebral artery dissections. *J Neurol Sci* 1997;147:27-34.
101. Engelter S, Lyrer P, Kirsch E, Steck AJ. Long-term follow-up after extracranial internal carotid artery dissection. *Eur Neurol*. 2000;44:199-204.
102. Schievink W. The treatment of spontaneous carotid and vertebral artery dissections. *Curr Opin Cardiol* 2000;15:316-21.
103. Lyrer P, Engelter S. Antithrombotic drugs for carotid artery dissection. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;CD000255.
104. Cohen JE, Leker RR, Gotkine M, Gomori M, Ben-Hur T. Emergent stenting to treat patients with carotid artery dissection: clinically and radiologically directed therapeutic decision making. *Stroke* 2003;34:254-7.
105. Lylyk P, Cohen JE, Ceratto R, Ferrario A, Miranda C. Angioplasty and stent placement in intracranial atherosclerotic stenoses and dissections. *AJNR Am J Neuroradiol* 2002;23:430-6.
106. Malek AM, Higashida RT, Phatouros CC, Lempert TE, Meyers PM, Smith WS, Dowd CF, Halbach VV. Endovascular management of extracranial carotid artery dissection achieved using stent angioplasty. *AJNR Am J Neuroradiol* 2000;21:1280-92.
107. Muller BT, Luther B, Hort W, Neumann-Haefelin T, Aulich A, Sandmann W. Surgical treatment of 50 carotid dissections: indications and results. *J Vasc Surg*. 2000;31:980-8.
108. Dziewas R, Konrad C, Drager B, Evers S, Besselmann M, Ludemann P, Kuhlenbaumer G, Stogbauer F, Ringelstein EB. Cervical artery dissection: clinical features, risk factors, therapy and outcome in 126 patients. *J Neurol*. 2003;250:1179-84.
109. Smith WS, Johnston SC, Skalabrin EJ, Weaver M, Azari P, Albers GW, Gress DR. Spinal manipulative therapy is an independent risk factor for vertebral artery dissection. *Neurology* 2003;60:1424-8.
110. Rodriguez CJ, Homma S, Sacco RL, Di Tullio MR, Sciacca RR, Mohr JP, for the PICSS Investigators. Race-ethnic differences in patent foramen ovale, atrial septal aneurysm, and right atrial anatomy among ischemic stroke patients. *Stroke* 2003;34:2097-102.
111. Mas JL, Zuber M. Recurrent cerebrovascular events in patients with patent foramen ovale, atrial septal aneurysm, or both and cryptogenic stroke or transient ischemic

- attack: French Study Group on Patent Foramen Ovale and Atrial Septal Aneurysm. *Am Heart J* 1995;130:1083-8.
112. Mas JL, Arquizán C, Lamy C, Zuber M, Cabanes L, Derumeaux G, et al, for the 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;345:1740-6.
 113. Cabanes L, Mas JL, Cohen A, Amarencu P, Cabanes PA, Oubary P, et al. Atrial septal aneurysm and patent foramen ovale as risk factors for cryptogenic stroke in patients less than 55 years of age: a study using transesophageal echocardiography. *Stroke* 1993;24:1865-73.
 114. De Castro S, Cartoni D, Fiorelli M, Rasura M, Anzini A, Zanette EM, et al. Morphological and functional characteristics of patent foramen ovale and their embolic implications. *Stroke* 2000;31:2407-13.
 115. Homma S, Di Tullio MR, Sacco RL, Mihalatos D, Li Mandri G, Mohr JP. Characteristics of patent foramen ovale associated with cryptogenic stroke: a biplane transesophageal echocardiographic study. *Stroke* 1994; 25:582-586.
 116. Steiner MM, Di Tullio MR, Rundek T, Gan R, Chen X, Liguori C, Brainin M, Homma S, Sacco RL. Patent foramen ovale size and embolic brain imaging findings among patients with ischemic stroke. *Stroke* 1998;29:944-48.
 117. Hausmann D, Mugge A, Becht I, Daniel WG. Diagnosis of patent foramen ovale by transesophageal echocardiography and association with cerebral and peripheral embolic events. *Am J Cardiol* 1992;70: 668-72.
 118. Van Camp G, Schulze D, Cosyns B, Vandenbossche JL. Relation between patent foramen ovale and unexplained stroke. *Am J Cardiol* 1993;71:596-8.
 119. Serena J, Davalos A. Patent foramen ovale and cryptogenic stroke: where to go from here [in Spanish]. *Rev Esp Cardiol* 2003;56:649-51.
 120. 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;46:1301-5.
 121. Di Tullio M, Sacco RL, Gopal A, Mohr JP, Homma S. Patent foramen ovale as a risk factor for cryptogenic stroke. *Ann Intern Med.* 1992;117: 461-5.
 122. Webster MW, Chancellor AM, Smith HJ, Swift DL, Sharpe DN, Bass NM, et al. Patent foramen ovale in young stroke patients. *Lancet* 1988;2:11-2.
 123. de Belder MA, Tourikis L, Leech G, Camm AJ. Risk of patent foramen ovale for thromboembolic events in all age groups. *Am J Cardiol* 1992;69:1316-20.
 124. Homma S, Sacco RL, Di Tullio MR, Sciacca RR, Mohr JP, for the 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;105:2625-31.
 125. Lamy C, Giannesini C, Zuber M, et al. Clinical and imaging findings in cryptogenic stroke patients with and without patent foramen ovale: the PFO-ASA Study: Atrial Septal Aneurysm. *Stroke.* 2002;33:706-11.
 126. Cujec B, Mainra R, Johnson DH. Prevention of recurrent cerebral ischemic events in patients with patent foramen ovale and cryptogenic strokes or transient ischemic attacks. *Can J Cardiol* 1999;15:57-64.
 127. Ruchat P, Bogousslavsky J, Hurni M, Fischer AP, Jeanrenaud X, von Segesser LK. Systematic surgical closure of patent foramen ovale in selected patients with cerebrovascular events due to paradoxical embolism: early results of a preliminary study. *Eur J Cardiothorac Surg* 1997;11:824-7.
 128. Devuyst G, Bogousslavsky J, , et al. Prognosis after stroke followed by surgical closure of patent foramen ovale: a prospective follow-up study with brain MRI and simultaneous transesophageal and transcranial Doppler ultrasound. *Neurology* 1996; 47:1162-1166.

129. Dearani JA, Ugurlu BS, Danielson GK, Daly RC, McGregor CG, Mullany CJ, et al. Surgical patent foramen ovale closure for prevention of paradoxical embolism-related cerebrovascular ischemic events. *Circulation* 1999; 100(suppl):171-5.
130. Homma S, Di Tullio MR, Sacco RL, Sciacca RR, Smith C, Mohr JP. Surgical closure of patent foramen ovale in cryptogenic stroke patients. *Stroke* 1997;28:2376-81.
131. Khairy P, O'Donnell CP, Landzberg MJ. Transcatheter closure versus medical therapy of patent foramen ovale and presumed paradoxical thromboemboli: a systematic review. *Ann Intern Med* 2003;139:753-60.
132. Casaubon L, McLaughlin P, Webb G, Yeo E, Merker D, Jaigobin C. Recurrent stroke/TIA in cryptogenic stroke patients with patent foramen ovale. *Can J Neurol Sci.* 2007 Feb;34(1):74-80.
133. Bonati LH, Kessel-Schaefer A, Linka AZ, Buser P, Wetzel SG, Radue EW, et al. Diffusion-weighted imaging in stroke attributable to patent foramen ovale: significance of concomitant atrial septum aneurysm. *Stroke* 2006;37(8):2030-4.
134. Lim W, Crowther MA, Eikelboom JW. Management of Antiphospholipid Antibody Syndrome. A Systematic Review. *JAMA* 2006;295:1050-7.
135. Long AA, Ginsberg JS, Brill-Edwards P. The relationship of antiphospholipid antibodies to thromboembolic disease in systemic lupus erythematosus: a cross-sectional study. *Thromb Haemost* 1991; 66:520-4.
136. Galli M, Luciani D, Bertolini G, Barbui T. Lupus anticoagulants are stronger risk factors for thrombosis than anticardiolipin antibodies in the antiphospholipid syndrome: a systematic review of the literature. *Blood* 2003;101:1827-32.
137. Tincani A, Allegrì F, Sanmarco M. Anticardiolipin antibody assay: a methodological analysis for a better consensus in routine determinations: a cooperative project of the European Antiphospholipid Forum. *Thromb Haemost* 2001;86:575-83.
138. Brandt JT, Barna LK, Triplett DA. Laboratory identification of lupus anticoagulants: results of the Second International Workshop for Identification of Lupus Anticoagulants. *Thromb Haemost* 1995;74:1597-603.
139. Janardhan V, Wolf PA, Kase CS, et al. Anticardiolipin antibodies and risk of ischemic stroke and transient ischemic attack: the Framingham cohort and offspring study. *Stroke* 2004;35:736-41.
140. Petri M. Thrombosis and systemic lupus erythematosus: the Hopkins Lupus Cohort perspective. *Scand J Rheumatol* 1996;25:191-3.
141. Erkan D, Merrill JT, Yazici Y, Sammaritano L, Buyon JP, Lockshin MD. High thrombosis rate after fetal loss in antiphospholipid syndrome: effective prophylaxis with aspirin. *Arthritis Rheum* 2001;44:1466-7.
142. Anderson FA Jr, Wheeler HB, Goldberg RJ. A population-based perspective of the hospital incidence and case-fatality rates of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: the Worcester DVT Study. *Arch Intern Med* 1991;151:933-8.
143. The APASS Writing Committee. Antiphospholipid antibodies and subsequent thrombo-occlusive events in patients with ischemic stroke. *JAMA* 2004; 291:576-84.
144. Hankey GJ, Eikelboom JW, van Bockxmeer FM, Lofthouse E, Staples N, Baker RI. Inherited thrombophilia in ischemic stroke and its pathogenic subtypes. *Stroke* 2001;32:1793-9.
145. Ganesan V, McShane MA, Liesner R, Cookson J, Hann I, Kirkham FJ. Inherited prothrombotic states and ischaemic stroke in childhood. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998;65:508-11.
146. Simioni P, de Ronde H, Prandoni P, Saladini M, Bertina RM, Girolami A. Ischemic stroke in young patients with activated protein C resistance: a report of three cases belonging to three different kindreds. *Stroke* 1995;26:885-90.
147. Halbmayr WM, Haushofer A, Schon R, Fischer M. The prevalence of poor anticoagulant response to activated protein C (APC resistance) among patients suffering

- from stroke or venous thrombosis and among healthy subjects. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1994;5:51-7.
148. Pezzini A, Del Zotto E, Magoni M, Costa A, Archetti S, Grassi M, et al. Inherited thrombophilic disorders in young adults with ischemic stroke and patent foramen ovale. *Stroke* 2003;34:28-33.
 149. Lopaciuk S, Bykowska K, Kwiecinski H, et al. Factor V Leiden, prothrombin gene G20210A variant, and methylenetetrahydrofolate reductase C677T genotype in young adults with ischemic stroke. *Clin Appl Thromb Hemost* 2001;7:346-50.
 150. Casas JP, Hingorani AD, Bautista LE, Sharma P. Meta-analysis of genetic studies in ischemic stroke: thirty-two genes involving approximately 18,000 cases and 58,000 controls. *Arch Neurol* 2004;61:1652-61.
 151. Kim RJ, Becker RC. Association between factor V Leiden, prothrombin G20210A, and methylenetetrahydrofolate reductase C677T mutations and events of the arterial circulatory system: a meta-analysis of published studies. *Am Heart J* 2003;146:948-57.

ANEXOS

Anexo 1. Evaluación pre-hospitalaria del paciente con sospecha de ictus

Inicio de los síntomas:

Hora:

Existe cefalea:

Sí / No

Nivel de conciencia:

Alerta / estupor o confusión / Coma

Focalidad motora

Cara: asimetría facial: Sí / No

Brazos: paresia parcial / paresia total / no focalidad

Piernas: paresia parcial / paresia total / no focalidad

Habla:

Normal / anormal

Signos vitales

Pulso:

Tensión arterial:

Frecuencia respiratoria:

Anexo 2. Escala de ictus del National Institute of Health (NIHSS)

Aspectos	Opciones de respuesta	Puntos
Nivel de conciencia (NC)	Alerta	0
	No alerta (mínimos estímulos verbales)	1
	No alerta (estímulos repetidos o dolorosos)	2
	Respuestas reflejas	3
NC-preguntas	Ambas respuestas correctas	0
1. En qué mes estamos?	Una respuesta correcta (o disartria)	1
2. Qué edad tiene?	Ninguna respuesta correcta (o afasia)	2
NC-órdenes	Ambas órdenes correctas	0
1. Cierre los ojos	Una orden correcta	1
2. Abra y cierre la mano	Ninguna orden correcta	2

Mejor mirada	Normal	0
	Parálisis parcial de la mirada	1
	Desviación forzada de la mirada	2
Campo visual	Normal	0
	Hemianopsia parcial	1
	Hemianopsia completa	2
	Ceguera	3
Paresia facial	Movilidad normal	0
	Paresia menor	1
	Paresia parcial	2
	Parálisis completa de la hemicara	3
Miembro superior derecho/ miembro superior izquierdo	No caída del miembro	0/0
	Caída en menos de 10 segundos	1/1
	Esfuerzo contra la gravedad	2/2
	Movimiento en el plano horizontal	3/3
	No movimiento	4/4
Miembro inferior derecho/ miembro inferior izquierdo	No caída del miembro	0/0
	Caída en menos de 5 segundos	1/1
	Esfuerzo contra la gravedad	2/2
	Movimiento en el plano horizontal	3/3
	No movimiento	4/4
Ataxia de miembros	Ausente	0
	Presente en una extremidad	1
	En dos o más extremidades	2
Exploración sensitiva	Normal	0
	Pérdida entre ligera a moderada	1
	Pérdida entre grave y total	2

Aspectos	Opciones de respuesta	Puntos
Lenguaje	Normal	0
	Afasia ligera a moderada	1
	Afasia grave	2
	Afasia global	3

Disartria	Normal	0
	Ligera a moderada	1
	Grave a anartria	2
Extinción e inatención	Normal	0
	Extinción parcial	1
	Extinción completa	2

Puntuación total: 0-42 puntos

Anexo 3. Clasificación de Oxfordshire para la extensión y topografía del infarto cerebral

A. *Infarto total de la circulación anterior (ITCA)*

Cuando el déficit neurológico cumple los tres criterios siguientes:

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

B. *Infarto Parcial de la circulación anterior (IPCA)*

Cuando se cumple alguno de los tres criterios siguientes:

1. Disfunción cerebral superior o cortical (por ejemplo afasia, discalculia o alteraciones visoespaciales)
2. Cuando se cumplen dos de los tres criterios de ITCA
3. Déficit motor, sensitivo, o ambos, más restringido que el clasificado como IL (por ejemplo déficit limitado a una sola extremidad)

C. *Infarto lacunar (IL)*

Cuando no existe disfunción cerebral superior ni hemianopsia y se cumple uno de los siguientes criterios:

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

D. *Infarto de la circulación posterior (ICPO)*

Cuando se cumple alguno de los siguientes criterios:

1. Afectación ipsilateral de pares craneales con déficit motor o sensitivo contralateral
 2. Déficit motor o sensitivo bilateral
 3. Patología oculomotora
 4. Disfunción cerebelosa sin déficit de vías largas ipsilaterales (por ejemplo, hemiparesia-ataxia)
 5. Hemianopsia homónima aislada
-

Anexo 4. Tablas-guías sobre el tratamiento trombolítico

Tabla 1. Esquema para trombolisis con r-tPA

Dosis: 0,9 mg/kg, máximo: 90 mg
10 % de la dosis en 1 min en bomba de perfusión
Resto de la dosis en 60 min en bomba de infusión

Tabla 2. Contraindicaciones para la trombolisis

Aspectos	Absolutas	Relativas
Tiempo debut-Emergencias	Tiempo > 3 horas	Tiempo = 2,5 horas
Situación clínica	Necesidad de ventilación Coma Convulsiones NIHSS > 20 puntos o < 3 puntos	TAS > 185 o TAD > 110 Si se requiere de medidas agresivas para reducir la TA
Antecedentes patológicos	Presencia de uno de los factores especificados en la tabla 3 (excepto ictus previo)	Ictus previo si: El paciente es diabético Ocurrió en los 3 meses previos
Laboratorio	Trastorno de la coagulación Cuento plaquetas < 100 000/mm ³ Glicemia > 20 o < 2,5 mmol/L Creatinina > 150 mmol/L	Hb < 10 g/L Leucocitosis > 12 x 10 ⁹
Tomografía computarizada	Presencia de sangre Otra lesión causal o concomitante Infarto maligno de la ACM	Presencia de los 3 signos precoces de IC

Tabla 3. Antecedentes patológicos que contraindican la trombolisis

<i>Ictus previo: ≤ 3 meses</i>
Diabetes mellitus
Diátesis hemorrágica
Tratamiento anticoagulante
Hemorragia cerebral
Cirugía sobre el SNC
Endocarditis bacteriana
Pericarditis
Pancreatitis aguda
Neoplasia
Enfermedad hepática grave
<i>En últimos 10 días:</i>
Parto
Punción de vaso
Masaje cardiaco
<i>En últimos 3 meses:</i>
Úlcera péptica GI
Cirugía mayor
Traumatismo

Tabla 4. Elementos para sospechar hemorragia cerebral por trombolisis

Cefalea intensa
Náuseas y vómitos
Aumento brusco de la TA
Disminución de la conciencia
Empeoramiento del déficit neurológico

Tabla 5. Conducta ante una hemorragia cerebral por r-tPA

-
1. Determinar: tiempo de sangramiento, tiempo parcial de tromboplastina activado, tiempo de protrombina, fibrinógeno, conteo de plaquetas, grupo y factor
 2. Administrar 500 mL de plasma fresco o sangre
 3. Si persiste: valorar ácido tranexámico y traslado a UCI
-

Anexo 5. Escala de Rankin modificada

-
- | | |
|---|---|
| 0 | Sin síntomas |
| 1 | Tiene síntomas, pero no discapacidad significativa: es capaz de realizar todas sus actividades habituales |
| 2 | Discapacidad leve: incapaz de desarrollar todas sus actividades previas; pero capaz de realizar las actividades básicas para su autocuidado |
| 3 | Discapacidad moderada: requiere alguna ayuda, pero puede caminar sin asistencia |
| 4 | Discapacidad entre moderada y severa: incapaz de caminar e incapaz de atender a sus necesidades básicas sin ayuda |
| 5 | Discapacidad severa: encamado e incontinente, y requiere atención y cuidado permanentes |
-

Anexo 6. Índice de Barthel para las actividades básicas de la vida diaria

Comer	0 = incapaz 5 = necesita ayuda para cortar, extender mantequilla, usar condimentos, etc. 10 = independiente (la comida está al alcance de la mano)
Trasladarse entre la silla y la cama	0 = incapaz, no se mantiene sentado 5 = necesita ayuda importante (una persona entrenada o dos personas), puede estar sentado 10 = necesita algo de ayuda (una pequeña ayuda física o ayuda verbal) 15 = independiente
Aseo personal	0 = necesita ayuda con el aseo personal 5 = independiente para lavarse cara, manos y dientes, peinarse y afeitarse
Uso del servicio sanitario	0 = dependiente 5 = necesita alguna ayuda, pero puede hacer algo solo 10 = independiente (entrar y salir, limpiarse y vestirse)
Bañarse/ Ducharse	0 = dependiente 5 = independiente para bañarse o ducharse
Desplazarse	0 = inmóvil 5 = independiente en silla de ruedas en 50 m 10 = anda con pequeña ayuda de una persona (física o verbal) 15 = independiente al menos 50 m, con cualquier tipo de muleta, excepto andador
Subir y bajar escaleras	0 = incapaz 5 = necesita ayuda física o verbal, puede llevar cualquier tipo de muleta 10 = independiente para subir y bajar
Vestirse y desvestirse	0 = dependiente 5 = necesita ayuda, pero puede hacer la mitad aproximadamente, sin ayuda 10 = independiente, incluyendo botones, cremalleras, cordones, etc.
Control de heces	0 = incontinente (o necesita que le suministren enema) 5 = accidente excepcional (uno/semana) 10 = continente
Control de orina	0 = incontinente, o sondado incapaz de cambiarse la bolsa 5 = accidente excepcional (máximo uno/24 horas) 10 = continente, durante al menos 7 días
Total	0-100 puntos (0-90 si usan silla de ruedas)

Anexo 7. Escala de Calidad de Vida Para el Ictus (ECVI-38)

El propósito de este cuestionario es evaluar cómo el accidente vascular que usted sufrió, ha impactado en su salud y en su vida. Queremos saber desde SU PUNTO DE VISTA cómo esta enfermedad le ha afectado. Le haremos algunas preguntas acerca de los problemas causados por su enfermedad, y la manera en que se ha afectado su calidad de vida.

I. A continuación le presentamos un grupo de preguntas sobre problemas físicos que pueden presentar las personas que han sufrido un accidente cerebrovascular.

1. Cuánta dificultad tiene usted para o con?	Extrema	Mucha	Bastante	Poca	Ninguna
a. Mover las extremidades	5	4	3	2	1
b. Utilizar las manos	5	4	3	2	1
c. Caminar	5	4	3	2	1
d. Mantener el equilibrio	5	4	3	2	1
e. Dolor o molestias físicas	5	4	3	2	1
2. Cuánta dificultad tiene usted para...?	Extrema	Mucha	Bastante	Poca	Ninguna
a. Hablar	5	4	3	2	1
b. Comunicarse con otras personas	5	4	3	2	1
c. Leer	5	4	3	2	1
d. Escribir	5	4	3	2	1
3. Cuánta dificultad tiene usted en...?	Extrema	Mucha	Bastante	Poca	Ninguna
a. Su concentración	5	4	3	2	1
b. Su memoria	5	4	3	2	1
c. Su capacidad mental	5	4	3	2	1

II. A continuación le presentamos un grupo de preguntas sobre problemas emocionales o sentimientos que pueden experimentar las personas que han sufrido un ictus. Usted responderá cómo se siente.

4. Cómo se siente habitualmente en relación con su...?	Muy mal	Mal	Regular	Bien	Muy bien
a. Estado de ánimo	5	4	3	2	1
b. Vitalidad	5	4	3	2	1
c. Autoestima	5	4	3	2	1
d. Capacidad de mantener la calma	5	4	3	2	1
e. Control sobre sus emociones	5	4	3	2	1
5. Con qué frecuencia siente usted.....?	Nunca	Muy poco tiempo	Parte del tiempo	Mucho tiempo	Siempre
a. Ganas de vivir	5	4	3	2	1
b. Confianza en el futuro	5	4	3	2	1
c. Sensación de ser útil	5	4	3	2	1
d. Sensación de tranquilidad	5	4	3	2	1
e. Confianza en sí mismo	5	4	3	2	1

Anexo 7.(Continuación)

III. Seguidamente le describimos un grupo de actividades de la vida cotidiana para cualquier persona en su vida personal, familiar y social. Usted responderá si tiene alguna dificultad para realizar las actividades que aparecen.

6. Cuánta dificultad tiene usted para...?	Extrema	Mucha	Bastante	Poca	Ninguna
a. Su cuidado personal (vestirse, afeitarse, arreglarse)	5	4	3	2	1
b. Bañarse	5	4	3	2	1
c. Realizar sus actividades domésticas acostumbradas	5	4	3	2	1
d. Moverse libremente dentro de la casa	5	4	3	2	1
7. Cuánta dificultad tiene usted para...?	Extrema	Mucha	Bastante	Poca	Ninguna
e. Moverse a lugares distantes de la casa	5	4	3	2	1
f. Realizar sus actividades de ocio, entretenimiento o recreación	5	4	3	2	1
g. Participar en actividades fuera del marco familiar	5	4	3	2	1
h. Participar en actividades de la comunidad	5	4	3	2	1
8. Cuánta dificultad tiene usted para...?	Extrema	Mucha	Bastante	Poca	Ninguna
a. Tener independencia económica	5	4	3	2	1
b. Aportar económicamente a la familia como antes	5	4	3	2	1
d. Elaborar ideas y dar soluciones a problemas cotidianos	5	4	3	2	1
e. Participar en las decisiones familiares	5	4	3	2	1
9. Cuánta dificultad tiene usted para...?	Extrema	Mucha	Bastante	Poca	Ninguna
a. Cumplir su papel como esposo o esposa	5	4	3	2	1
b. Sus relaciones sexuales	5	4	3	2	1
c. Realizar su actividad laboral	5	4	3	2	1

Finalmente nos interesa conocer cuánto se ha recuperado de su enfermedad.

Estado de salud general	Nada	Poco	Bastante	Mucho	Total
En qué grado se ha recuperado de su enfermedad?	5	4	3	2	1

Anexo 8. Clasificación de los infartos cerebrales en sus diferentes subtipos etiológicos. (Adaptado de la Sociedad Iberoamericana de Enfermedad Cerebrovascular [SIECV])

<p>Infarto aterotrombótico (aterosclerosis de arteria grande)</p>	<p>Isquemia generalmente de tamaño medio o grande, de topografía cortical o subcortical y localización carotídea o vertebrobasilar, en la que se cumple alguno de los dos criterios siguientes:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Aterosclerosis con estenosis: estenosis mayor o igual al 50 % del diámetro luminal u oclusión de la arteria extracraneal correspondiente o de la arteria intracraneal de gran calibre, en ausencia de otra etiología 2. Aterosclerosis sin estenosis: presencia de placas o de estenosis inferior al 50% en las mismas arterias en ausencia de otra etiología y en presencia de al menos dos de los siguientes factores de riesgo vascular cerebral: edad mayor de 50 años, hipertensión arterial, diabetes mellitus, tabaquismo o hipercolesterolemia
<p>Infarto cardioembólico</p>	<p>Isquemia generalmente de tamaño medio o grande, de topografía habitualmente cortical, en el que se evidencia, en ausencia de otra etiología, alguna de las cardiopatías embolígenas de alto riesgo</p>
<p>Enfermedad oclusiva de pequeño vaso arterial (infarto lacunar)</p>	<p>Isquemia de pequeño tamaño (< 1,5 cm de diámetro) en el territorio de una arteria perforante cerebral, que ocasiona clínicamente un síndrome lacunar (hemiparesia motora pura, síndrome sensitivo puro, síndrome sensitivomotor, hemiparesia-ataxia y disartria-mano torpe) en un paciente con antecedente personal de hipertensión arterial u otros factores de riesgo cerebrovascular, en ausencia de otra etiología</p>
<p>Infarto cerebral de causa inusual</p>	<p>Isquemia de tamaño variable de localización cortical o subcortical, en territorio carotídeo o vertebrobasilar en un paciente en el que se ha descartado el origen aterotrombótico, cardioembólico o lacunar. Se suele producir por otras enfermedades que afectan la pared del vaso o por enfermedades de la sangre que producen hiperviscosidad o hipercoagulabilidad</p>
<p>Infarto cerebral de origen indeterminado</p>	<p>Isquemia de tamaño medio o grande, de localización cortical o subcortical, en territorio carotídeo o vertebrobasilar, en el que, tras un exhaustivo estudio diagnóstico, se han descartado los subtipos aterotrombótico, cardioembólico, lacunar y de causa inusual, o bien coexistía más de una posible etiología. Se subdivide el infarto de origen indeterminado en:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Por estudio incompleto 2. Por más de una etiología 3. Por origen desconocido
