

Enfermedad arterial no coronaria (VI)

Ictus. Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades cerebrovasculares

Xavier Ustrell-Roig^a y Joaquín Serena-Leal^b

^aServicio de Neurología. Hospital de Sant Pau i Santa Tecla. Tarragona. España.

^bUnidad de Ictus. Servicio de Neurología. Hospital Universitari Dr. Josep Trueta. Girona. España.

En nuestro medio, el ictus es la segunda causa de muerte y la primera de discapacidad, con un gran impacto económico. La trombolisis y las unidades de ictus son la mayor contribución al tratamiento del ictus de los últimos años y han cambiado una actitud nihilista por una actitud activa, ya que el ictus es una emergencia médica. El activador tisular del plasminógeno recombinante es eficaz en las primeras 3 h del inicio del ictus y la Food and Drug Administration y la Agencia Europea del Medicamento han aprobado su uso. La actuación protocolizada durante la fase aguda para corregir alteraciones fisiológicas es el fundamento de las unidades de ictus, y muestra una reducción de la mortalidad y la discapacidad. Se están desarrollando múltiples estrategias para tratar a un mayor número de pacientes, como los fármacos con mayor ventana terapéutica, la trombolisis intravenosa combinada con intraarterial, la identificación de pacientes con penumbra isquémica mediante nuevas técnicas de neuroimagen y los tratamientos neuroprotectores para evitar mayor daño cerebral. El tratamiento preventivo también ha experimentado un cambio por el mejor conocimiento de la etiopatogenia, el papel de los factores de riesgo vascular y el desarrollo de nuevos fármacos. El conocimiento de la enfermedad cerebrovascular y su adecuado tratamiento es hoy día imprescindible para el mejor tratamiento de los pacientes con ictus.

Palabras clave: Ictus. Enfermedades cerebrovasculares. Unidades de Ictus. Trombolisis.

Stroke. Diagnosis and Therapeutic Management of Cerebrovascular Disease

Stroke is the second cause of death and the first cause of disability with an important economical cost. Thrombolysis and stroke units are the major contribution to stroke treatment of the last years changing a nihilist therapeutic attitude towards an active attitude, stroke is a medical emergency. Treatment with rtPA has shown to be effective in the first 3 hours following stroke and the FDA and the European Medical Agency (EMA) have approved its use. A protocolised management of the acute phase to treat physiological complications is the mainstone of stroke units showing a reduction in mortality and disability. Multiple strategies are under development in order to treat more patients, drugs with a longer therapeutic window, intravenous thrombolysis followed by intrarterial thrombolysis, selection of patients with mismatch with new neuroimaging techniques and neuroprotective therapies. Preventive treatment has also experienced a change due to a better knowledge of the ethiopathogeny, the role of vascular risk factors and the development of new preventive drugs. Knowledge of cerebrovascular diseases is today's clue for the best treatment of our patients.

Key words: Stroke. Cerebrovascular diseases. Stroke Units. Thrombolysis.

Full English text available from: www.revespcardiol.org

INTRODUCCIÓN

Concepto

La enfermedad cerebrovascular (ECV) es uno de los motivos más frecuentes de asistencia neurológica urgente y constituye un grave problema de salud pública.

Sección patrocinada por el Laboratorio Dr. Esteve

Datos de la Organización Mundial de la Salud indican que es la segunda causa de muerte y la primera causa de discapacidad. En España es la primera causa de mortalidad específica en la mujer. Hasta hace 10 años, los profesionales sanitarios y especialmente los neurólogos han mantenido una actitud conservadora y no agresiva hacia esta enfermedad devastadora. Las unidades de ictus y especialmente la posibilidad de la reperfusión a través del tratamiento trombolítico han posibilitado un cambio de actitud: el ictus puede ser una entidad tratable, lo que mejora de manera significativa el pronóstico de estos pacientes.

Llamamos ECV o ictus al trastorno circulatorio cerebral que ocasiona una alteración transitoria o defini-

Correspondencia: Dr. J. Serena Leal.
Hospital Universitari Dr. Josep Trueta. Servicio de Neurología.
Avda. França, s/n. 17007 Girona. España.
Correo electrónico: nrl.jserena@htrueta.scs.es

tiva de la función de una o varias partes del encéfalo. Hay diferentes tipos de ictus según la naturaleza de la lesión. El ictus isquémico es debido a una falta de aporte de sangre a una determinada zona del parénquima encefálico, mientras que el ictus hemorrágico se debe a la rotura de un vaso sanguíneo encefálico con extravasación de sangre fuera del lecho vascular¹. El 85% de los ictus es isquémico, mientras que el resto es hemorrágico.

Debido a los distintos subtipos de ictus, las diferencias en el perfil evolutivo, las características de la topografía, y las diferencias en el mecanismo de producción y en la etiología, se utilizan numerosos términos para describir las ECV². Es muy importante conocer de manera correcta el mecanismo causante para realizar el tratamiento más adecuado y aplicar una eficaz prevención secundaria³.

Según la evolución en las primeras horas, distinguiremos entre 2 grandes tipos de eventos cerebrovasculares isquémicos: al ataque isquémico transitorio (AIT), clásicamente definido como el déficit neurológico que se recupera antes de las primeras 24 h, y el infarto cerebral con lesión definitiva del parénquima cerebral.

En cuanto al AIT, debe precisarse que, aunque el término «transitorio» indica una naturaleza benigna, estos episodios deben considerarse como un importante signo de alarma para experimentar un infarto cerebral u otras complicaciones cardiovasculares. Aproximadamente un 15-30% de los infartos cerebrales está precedido de un AIT⁴. El 17% de los pacientes que presentan un infarto cerebral ha experimentado un AIT en el mismo día, el 9% en el día previo y el 43% en la semana previa⁵. Asimismo, los pacientes que han experimentado un AIT también presentan un pronóstico desfavorable a largo plazo⁶. Las nuevas técnicas de neuroimagen han permitido detectar una lesión isquémica, un infarto cerebral, en pacientes con resolución de los síntomas en menos de 24 h. Estos datos pronósticos y el mejor conocimiento de la fisiopatología de la isquemia cerebral han motivado una nueva definición temporal de AIT como el evento isquémico que ocasiona un déficit neurológico de menos de una hora de duración y que no se asocia con infarto cerebral en la neuroimagen⁷. El AIT debe considerarse hoy día una urgencia médica.

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

En resumen, los pacientes con AIT deben considerarse un grupo de alto riesgo vascular y, una vez diagnosticado, debe identificarse el mecanismo causante⁸.

Respecto al infarto cerebral, su causa final es la falta de irrigación de sangre a cualquier parte del cerebro,

lo cual produce isquemia y, en última instancia, infarto (muerte de células cerebrales). Cuando el tejido cerebral está isquémico ya se produce alteración de la función cerebral y, por lo tanto, las manifestaciones clínicas típicas de un ictus. La zona de tejido isquémico pero no infartado se conoce como zona de penumbra isquémica, y con tratamientos recanalizadores y cuidados adecuados es potencialmente salvable. Hoy día es posible visualizar, mediante técnicas de neuroimagen, resonancia magnética (RM) con difusión/perfusión y tomografía computarizada (TC) de perfusión, el tejido de penumbra isquémica o *mismatch*.

Clasificación etiopatogénica del ictus

La categorización etiopatogénica del ictus es fundamental para su adecuado tratamiento. Aunque no hay unos criterios unívocos, los más extendidos se basan en las clasificaciones TOAST (Trial Org-10172 Acute Stroke Treatment)⁹ y SSS-TOAST¹⁰.

Podemos distinguir 5 subtipos etiopatogénicos que precisarán distintas pautas en cuanto al tratamiento: el ictus aterotrombótico por enfermedad de gran vaso, el cardioembólico, el lacunar por enfermedad de pequeño vaso, el de causa inusual (disección arterial, vasculitis, vasoespasmo, etc.) y el de etiología indeterminada o criptogénico después de un estudio adecuado. Asimismo, distinguimos diferentes mecanismos de producción del ictus, el más habitual de los cuales es el embólico e incluye 2 posibles etiologías (la cardioembólica y la aterotrombótica por una embolia arterioarterial procedente de una placa ateromatosa), además de la trombosis por alteración de la pared del vaso, la lipohialinosis en el infarto lacunar, y el mecanismo hemodinámico cuando se produce un infarto en territorios vasculares limítrofes por la hipoperfusión debida a una estenosis grave del territorio vascular afectado.

Los criterios SSS-TOAST se especifican a continuación.

Criterios de infarto aterotrombótico (aterosclerosis de grandes arterias)

Este diagnóstico exige la realización de dúplex/Doppler y/o estudio angiográfico (angiorresonancia, angio-TC o arteriografía) para detectar lesiones de la pared arterial (estenosis y oclusión) en los grandes vasos, tanto extracraneales, supraaórticos, como intracraneales (arterial cerebral media, anterior, posterior o tronco basilar). La normalidad, las alteraciones mínimas o la falta de realización de estos estudios excluyen el diagnóstico.

Criterios obligatorios

– Estenosis significativa (> 50%), oclusión o placa ulcerada (> 2 mm de profundidad) en la arteria intra-

craneal o extracraneal ipsilateral, demostrada mediante dúplex/Doppler o estudio angiográfico (convencional, angio-RM o angio-TC).

– Ausencia de cardiopatía embolígena u otra etiología.

Otros criterios que indican este diagnóstico

1. Clínicos

– Presencia de soplo ipsilateral al infarto.
 – Presencia de AIT previos, ipsilaterales al infarto.
 – Historia previa de cardiopatía isquémica.
 – Historia previa de claudicación intermitente de las extremidades inferiores.

2. Imagen

– En la TC/RM, presencia de un infarto no hemorrágico, de tamaño > 1,5 cm, cortical o subcortical, en el territorio carotídeo o vertebrobasilar.
 – En la angiografía, estenosis u oclusión del territorio vascular afectado.

Criterios de ictus isquémico cardioembólico

Criterios obligatorios

– Presencia de una cardiopatía embolígena (véase el listado de fuentes cardioembólicas en la tabla 1).
 – Exclusión de lesiones ateromatosas cerebrovasculares significativas (véanse los criterios de infarto aterotrombótico) y otras etiologías posibles.

En caso de que haya una enfermedad cardiaca de riesgo bajo (véase el listado de fuentes cardioembólicas) y de haber descartado otras causas del ictus, se clasificará como «posible» ictus cardioembólico.

Otros criterios que indican este diagnóstico

1. Clínicos

– Déficit neurológico máximo instaurado bruscamente (en segundos o pocos minutos).
 – Aparición durante la vigilia.
 – Pérdida de consciencia (transitoria) y/o crisis comiciales al inicio del cuadro.
 – Múltiples infartos cerebrales simultáneos.
 – Infartos cerebrales o AIT previos en diferentes territorios vasculares.
 – Historia o coexistencia de embolismos sistémicos.

2. Imagen

– En la TC, infarto de tamaño > 1,5 cm de localización generalmente cortical, en ocasiones hemorrágico, o múltiples infartos en diferentes territorios vasculares.
 – En la angiografía: oclusiones angiográficas evanescentes, oclusión arterial aislada sin evidencia de le-

TABLA 1. Listado de fuentes cardioembólicas

Fuentes cardioembólicas mayores
Fibrilación auricular, incluida la fibrilación auricular paroxística
Aleteo auricular mantenido
Prótesis valvulares, mecánicas o biológicas
Infarto de miocardio reciente (< 4 semanas)
Infarto de miocardio antiguo (> 4 semanas) asociado a fracción de eyección < 28%
Trombos ventriculares o auriculares izquierdos
Mixoma auricular izquierdo
Fibroelastoma papilar
Endocarditis, infecciosa o no
Miocardopatía dilatada
Insuficiencia cardiaca congestiva sintomática con fracción de eyección < 30%
Síndrome del seno enfermo
Valvulopatía reumática mitral o aórtica
Fuentes cardioembólicas menores
Foramen oval permeable
Aneurisma septal auricular, asociado o no a foramen oval
Aneurisma ventricular izquierdo sin trombo
Ecocontraste espontáneo aislado (sin estenosis mitral y sin fibrilación auricular)
Calcificación del anillo mitral, incluida calcificación severa

El hallazgo de estas alteraciones menores clasificará el infarto cerebral experimentado por el paciente como «posible» cardioembólico siempre que no haya otras causas potenciales de infarto cerebral. La ateromatosis de arco aórtico debe evaluarse en el contexto del mecanismo aterotrombótico, no cardioembólico.

Clasificación adaptada de SSS-TOAST, basada en el riesgo anual de infarto > 2% (fuentes mayores) o < 2% (fuentes menores).

siones ateroscleróticas o defecto central de relleno en la porción proximal de una arteria sin cambios ateroscleróticos.

Enfermedad de pequeño vaso (lacunar)

– Infarto de diámetro máximo de 1,5 cm, localizado en el territorio de las arterias o las arteriolas perforantes cerebrales (cuyo diámetro generalmente es < 200 µm) debido a lipohialinosis o microateromatosis de dichos vasos.

– Cursa clínicamente en forma de uno de los síndromes lacunares clásicos (hemiparesia pura, síndrome sensitivo puro, síndrome sensitivomotor, hemiparesia-ataxia o disartria-mano torpe).

– La presencia de hipertensión arterial o diabetes mellitus apoya el diagnóstico.

– Por definición, es obligatoria la ausencia de signos o síntomas corticales.

– No debe haber fuentes potenciales de embolismo de origen cardiaco ni estenosis > 50% en las arterias extracraneales ipsilaterales.

– La presencia de lesiones de estenosis < 50% o placas de ateroma en arterias de mediano o gran calibre no excluye la presencia de un infarto lacunar.

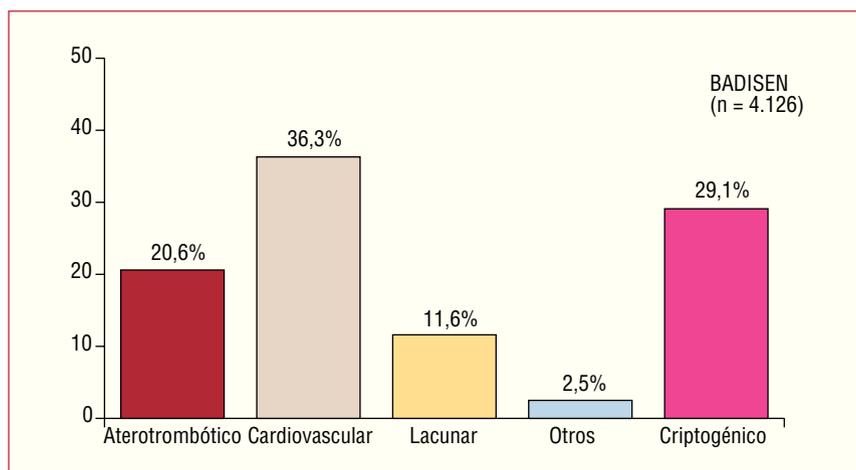


Fig. 1. Frecuencia de subtipos de ictus. Fuente BADISEN. Criterios SSS-TOAST. En el subtipo cardioembólico se incluyen tanto las fuentes cardioembólicas mayores como menores.

Criterios de infarto de causa indeterminada

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

- Evaluación inadecuada o insuficiente.
- Ausencia de una etiología determinada pese a un estudio exhaustivo.
- Datos conflictivos por la presencia simultánea de dos etiologías posibles de infarto cerebral.

Criterios de infarto por otras etiologías o causas infrecuentes

En esta categoría se incluye a los pacientes con un infarto cerebral agudo de causas poco frecuentes, como pueden ser vasculopatías no ateroscleróticas, (inflamatorias, no inflamatorias, infecciosas, hereditarias), estados de hipercoagulabilidad, alteraciones hematológicas, migraña-infarto, vasoespasmos, y otras enfermedades hereditarias y metabólicas.

Deben ser excluidas las etiologías mencionadas de infarto cerebral cardioembólico y la presencia de aterosclerosis de las arterias extracraneales.

En la figura 1 se recoge la frecuencia de cada subtipo de ictus en el Banco de Datos de Ictus de la Sociedad Española de Neurología (BADISEN).

DIAGNÓSTICO

La identificación rápida del ictus, su diagnóstico etiopatogénico y su adecuado tratamiento, con la aplicación de terapias específicas (fibrinolíticos) en la fase aguda, cuidados generales en unidades de ictus y tratamiento preventivo específico para cada subtipo de ictus, es vital para disminuir el daño cerebral irreversible, evitar recurrencias y, así, conseguir una mejor recuperación funcional del paciente.

El proceso diagnóstico incluye los siguientes apartados: historia clínica, exploración general y neurológica, y exploraciones complementarias.

En la historia clínica se debe prestar atención a los antecedentes vasculares personales y familiares, la instauración ictal o súbita de la focalidad neurológica y, especialmente, la hora de inicio para valorar si el paciente puede ser subsidiario de tratamiento fibrinolítico urgente.

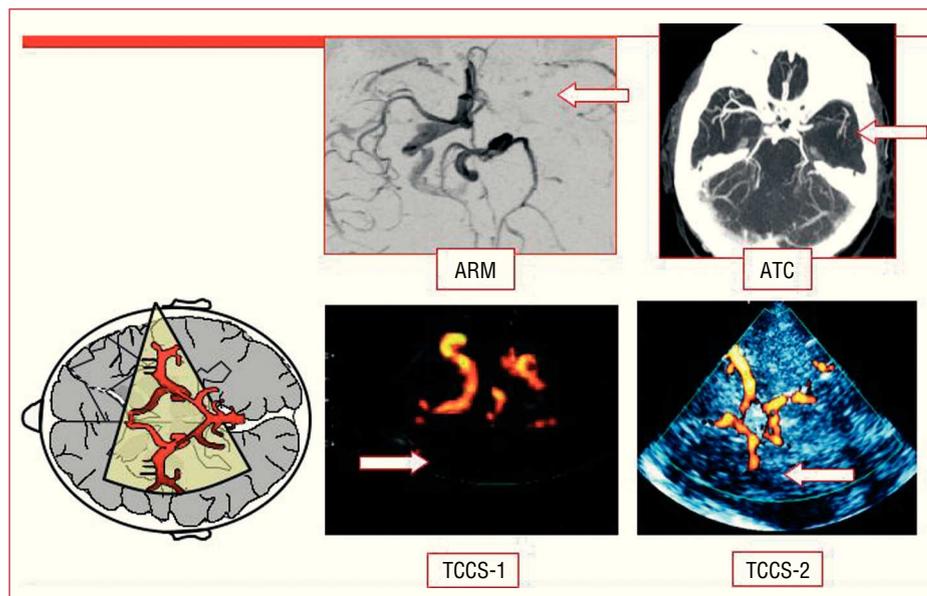
La exploración neurológica debe confirmar la sospecha de una focalidad neurológica y permitirá realizar una orientación acerca de la topografía del ictus.

Estos datos, juntamente con la exploración general, los datos de la analítica, el ECG y la radiografía de tórax, nos permitirán realizar una aproximación diagnóstica sobre la posible etiología del ictus (soplo carotídeo, fibrilación auricular en el ECG, cardiomegalia en la radiografía de tórax, etc.).

En las exploraciones más específicas es esencial la realización de una TC craneal (TC-C) urgente para descartar la hemorragia cerebral, otras causas de focalidad neurológica y confirmar la naturaleza isquémica del proceso. En las primeras horas de un infarto cerebral, la TC-C puede ser normal o mostrar signos precoces de infarto que nos serán de gran ayuda para valorar la extensión del infarto e instaurar un tratamiento fibrinolítico.

Se realizará un estudio dúplex/Doppler de troncos supraaórticos (DTSA) y transcraneal (DTC) en todos los pacientes que han experimentado un ictus isquémico. El estudio carotídeo nos permitirá diagnosticar la etiología aterotrombótica del ictus isquémico y valorar tratamientos preventivos específicos como la endarterectomía carotídea. El Doppler/dúplex transcraneal nos permite diagnosticar estenosis intracraneales, valorar la circulación colateral, confirmar la recanalización arterial después de administrar un tratamiento fibrinolítico (fig. 2) e incluso detectar una comunicación derecha-izquierda (*shunt*) por un foramen oval permeable (FOP) mediante el test de mi-

Fig. 2. Oclusión intracraneal de la arteria cerebral media. Imagen obtenida mediante angiorrsonancia magnética craneal (ARM), angiografía computarizada craneal (ATC) y dúplex transcraneal (TCCS 1-2).



croburujas. Por otro lado, aporta un información valiosa en la evaluación preoperatoria y pronóstica de la estenosis carotídea (estudio de circulación colateral, estudios de reserva hemodinámica y detección de microembolias) (tabla 2). Un error frecuente es limitar el estudio ultrasonográfico en pacientes con estenosis carotídea al análisis de las arterias cervicales.

La elevada sensibilidad y especificidad del estudio ultrasonográfico (dúplex color de troncos supraaórticos más Doppler/dúplex transcraneal) permite plantear, asociada a alguna otra técnica de imagen no invasiva como la angio-RM o la angio-TC, la posibilidad de indicar la endarterectomía sin la utilización de la angiografía por sustracción digital.

Se debe valorar la presencia de cardiopatías potencialmente embolígenas sobre la base de la anamnesis, la exploración física, la radiografía de tórax y el ECG, y así poder instaurar un tratamiento preventivo descoagulante. Se recomienda realizar una ecocardiografía transtorácica cuando en las exploraciones previas no se haya detectado una enfermedad, cuando se sospecha una etiología cardioembólica y en los ictus en pacientes jóvenes. En los casos en que se sospeche ateromatosis aórtica y cuando se detecte un *shunt* derecha-izquierda, se recomienda completar el estudio con ecocardiografía transesofágica.

La resonancia magnética craneal (RM-C) resulta muy útil en el tratamiento del ictus, no sólo porque ayuda a confirmar y localizar topográficamente los infartos, sino también por su utilidad en su tratamiento agudo. En la actualidad se dispone de secuencias de difusión (DWI) que nos muestran el tejido infartado en la fase aguda, y mediante secuencias de perfusión (PWI) podemos cuantificar la extensión del tejido hipoperfundido; la diferencia entre ambas zonas

TABLA 2. Técnicas diagnósticas en el ictus aterotrombótico. Utilidad clínica

Estudios angiográficos	Cuantificación del grado de estenosis Angiografía por sustracción digital ARM con contraste ATC
Ultrasonografía	Doppler/dúplex de troncos supraaórticos Velocidad y cuantificación del grado de estenosis carotídea Doppler transcraneal Diagnóstico de estenosis intracraneales Evaluación de circulación colateral en estenosis carotídea Valoración de signos indirectos de estenosis crítica carotídea Estudios de reserva hemodinámica cerebral Valoración pronóstica en estenosis sintomáticas y asintomáticas Valoración de riesgo quirúrgico Evaluación de complicaciones postendarterectomía (síndrome de posreperusión) Detección de microembolias

RM: resonancia magnética; TC: tomografía computarizada.

nos identificará el tejido en penumbra o *mismatch* y, por lo tanto, potencialmente recuperable con tratamientos recanalizadores (fig. 3). Se recomienda la RM-C para localizar y confirmar infartos lacunares y para valorar el ictus de territorio vertebrobasilar. Se recomienda completar el estudio con angio-RM o, excepcionalmente, con arteriografía por sustracción

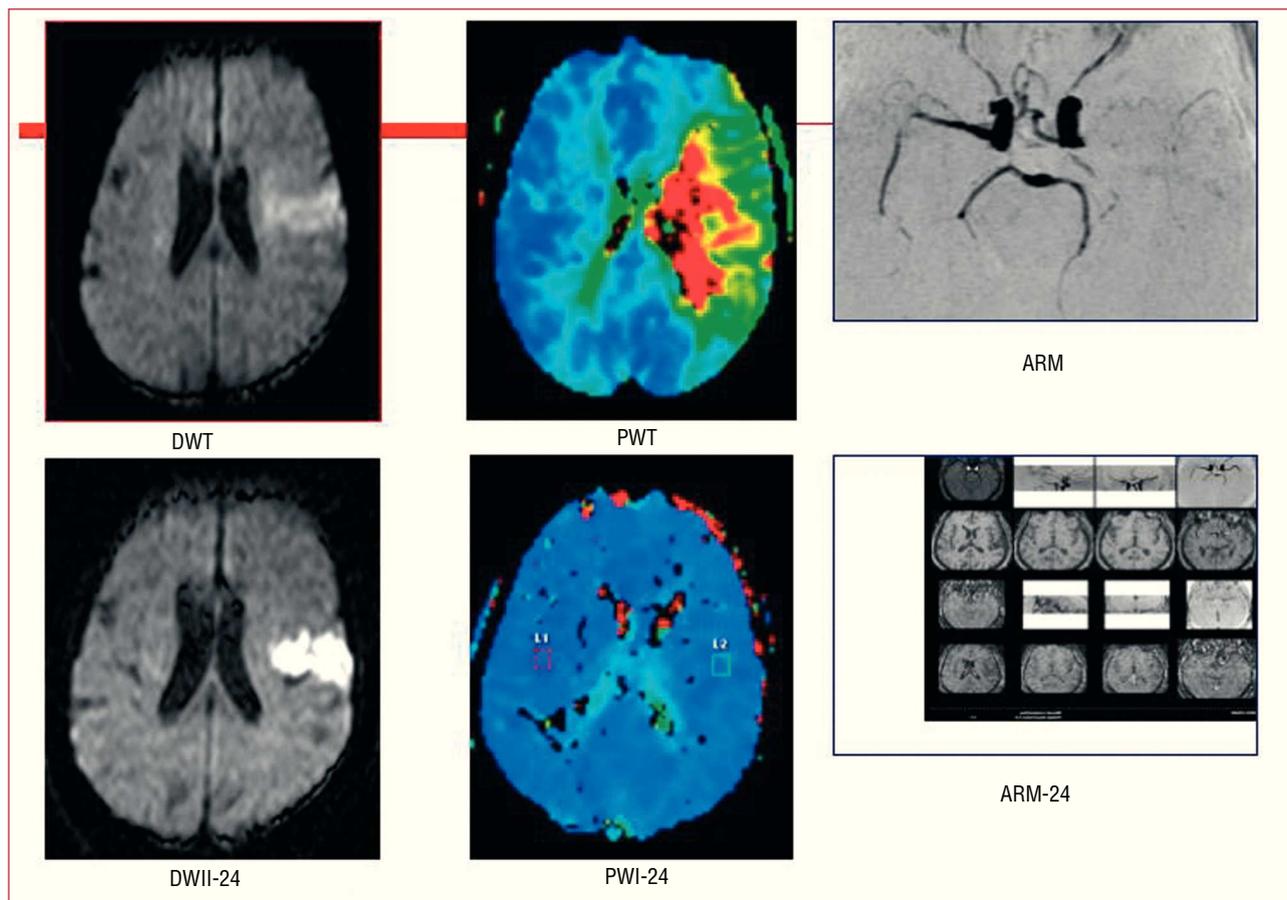


Fig. 3. Penumbra isquémica o *mismatch*. Ictus isquémico en el territorio de la arteria cerebral media, con oclusión de la arteria en la angiorrresonancia magnética. Imagen en difusión (DWI) de la lesión de infarto y área de penumbra detectada mediante imagen de perfusión (PWI) correspondiente al área isquémica. La diferencia entre ambas zonas constituye el área de penumbra o *mismatch*.

Control a las 24 horas con recanalización arterial y recuperación del área de penumbra con lesión residual en DWI.

digital (DIVAS), cuando se detecte por Doppler de los troncos supraaórticos/TC una estenosis en la arteria carótida interna > 50% o cuando se sospeche una estenosis intracraneal.

TRATAMIENTO

El ictus es una emergencia médica que requiere una intervención inmediata. El infarto cerebral se establece de forma progresiva en varias horas, y existe la posibilidad de minimizar el tamaño del infarto si actuamos en esa ventana terapéutica.

En los últimos años se ha producido un cambio sustancial en el enfoque terapéutico del ictus isquémico. El concepto de ictus isquémico como un proceso que progresa en horas ha abierto nuevas perspectivas con fármacos recanalizadores, neuroprotectores y con un tratamiento médico más adecuado para prevenir un mayor daño neuronal. La correcta evaluación de la causa del ictus, su fisiopatología y la topografía vascular determinarán el tratamiento idóneo y, en consecuencia, un mejor pronóstico. La aplicación de estas

medidas diagnósticas y terapéuticas protocolizadas en las primeras 6 h del inicio de los síntomas disminuye de manera significativa la incapacidad y acorta la estancia hospitalaria¹¹.

El descubrimiento de la terapia trombolítica, juntamente con la implementación de las unidades de ictus (aumento de la vigilancia y el control en los primeros días), ha sido el avance más importante en los últimos años en el tratamiento de los pacientes que han experimentado un ictus.

El tratamiento del ictus se basa en 2 apartados: el tratamiento agudo y la prevención de recurrencias. El tratamiento agudo del ictus se puede subclassificar en 2 partes: las medidas generales y el tratamiento recanalizador.

Medidas generales: unidades de ictus

Los cuidados generales han demostrado ser eficaces en mejorar el pronóstico de los pacientes con un ictus. La hipoxia, la hipertensión arterial grave o la hipotensión, la hiperglucemia, la hipertermia, la deshidratación

ción y la desnutrición son factores que influyen negativamente en el pronóstico funcional del ictus al provocar mayor daño neuronal¹²⁻¹⁷. El control de constantes, el tratamiento y la detección precoz de estas complicaciones, así como la movilización precoz, son todas medidas incluidas en todas las guías y recomendaciones de atención al ictus².

Las unidades de ictus están formadas por equipos multidisciplinares, coordinados por neurólogos con formación especializada en enfermedades cerebrovasculares, con atención inmediata, disponibilidad continua de técnicas diagnósticas como la TC-C, el Doppler/dúplex de troncos supraaórticos y transcraneal, y con frecuencia, la RM con protocolos con secuencias de difusión, perfusión y angio-RM.

Las unidades de ictus deben estar formadas por 4-8 camas, según las necesidades, proporcionar cuidados agudos y no intensivos, donde los pacientes son monitorizados de forma continuada para detectar y corregir precozmente los factores que puedan agravar el proceso isquémico agudo y donde puedan recibir tratamiento específico para el infarto cerebral. En estas unidades se mantendrá observación continua por el personal de enfermería. Se seguirá un protocolo estandarizado de evaluación diagnóstica, tratamiento y rehabilitación. Debe haber una atención protocolizada de los tratamientos trombolíticos, la prevención de complicaciones del ictus (edema cerebral, crisis epilépticas), de prevención de complicaciones médicas (control de la glucemia, presión arterial, temperatura, prevención de la trombosis venosa profunda, detección de arritmias, infecciones respiratorias, nutrición, prevención de úlceras por decúbito) y de rehabilitación precoz.

Esta atención multidisciplinar y especializada es la base del concepto de unidades de ictus. El desarrollo de estas unidades ha mostrado una reducción significativa de la mortalidad, la morbilidad, la estancia hospitalaria y los costes¹⁸⁻²². En nuestro medio encontramos resultados similares, con un mejor pronóstico de los pacientes con un ictus grave respecto al de la hospitalización convencional²³. El metaanálisis del Stroke Unit Trialist Collaboration²⁴ demostró una reducción del 18% del riesgo relativo en términos de mortalidad, morbilidad y discapacidad, mientras que el beneficio igual para todos los tipos de ictus y para todas las edades.

Terapias recanalizadoras: trombolisis

Trombolisis intravenosa

El objetivo del tratamiento trombolítico es lograr la restitución precoz de la perfusión arterial y preservar el tejido neuronal dañado de manera reversible en la zona de penumbra, mediante un agente relativamente seguro para mejorar la evolución del paciente. El menor daño neuronal se traduce en menor discapacidad funcional.

En junio de 1998, la Food and Drug Association (FDA) en Estados Unidos y en 1999 en Canadá aprobaba el uso del activador tisular del plasminógeno recombinante (r-TPA) como el primer tratamiento para el ictus isquémico agudo. Desde marzo de 2003, la utilización de r-TPA está aprobada por la Agencia Europea del Medicamento en las primeras 3 h del ictus, aunque condicionada a la realización del estudio en fase IV SITS-MOST, que ha finalizado y ha sido publicado recientemente²⁵.

El beneficio se basa en los resultados del estudio NINDS²⁶, que demostró que el uso de r-TPA en menos de 3 h produjo un aumento absoluto del 11-13% de los pacientes con evolución excelente. En comparación con los que recibieron placebo, los pacientes tratados con r-TPA tenían un 30% más de posibilidades de quedar asintomáticos o tener una mínima discapacidad a los 3 meses de experimentar el ictus. Este beneficio no comportaba un aumento en la mortalidad, pero sí un incremento del 6,4% de presentar una hemorragia cerebral sintomática.

Este resultado destaca el hecho de que el tratamiento deber ser administrado por profesionales que conozcan bien su uso. La Agencia Europea del Medicamento recomienda su administración por personal experto en el tratamiento del ictus agudo. Varios estudios prospectivos en fase IV en los que se utilizan los criterios de tratamiento del NINDS²⁷ y la práctica clínica diaria de los hospitales españoles (registro español) han mostrado resultados favorables similares²⁸ (fig. 4).

Recientemente se han publicado los resultados del estudio SITS-MOST, de fase IV, realizado por exigencia de la Agencia Europea del Medicamento, en el que se han implicado 14 países, 285 centros y se ha incluido a 6.483 pacientes. En él se ha demostrado de forma definitiva la eficacia del tratamiento trombolítico endovenoso con r-TPA aplicado en las primeras 3 h desde el inicio del ictus, ya que consigue que un 54,8% de los pacientes tratados sea independiente a los 3 meses, con una incidencia de hemorragias sintomáticas del 7,3%, incluso inferior al resultado global detectado en los ensayos clínicos (8,6%)²⁵.

Dos estudios europeos, ECASS I y ECASS II²⁹, no mostraron beneficio al ampliar la ventana a 6 h, aunque hay pruebas científicas de su eficacia hasta las 4 horas y media, actualmente en ensayo clínico ECASS III (presentado en la International Stroke Conference de 2003).

Todos los estudios con estreptocinasa mostraron un riesgo inaceptable de hemorragia³⁰.

Trombolisis intraarterial

El tratamiento intraarterial con prourocinasa en la oclusión de la arteria cerebral media ha demostrado su seguridad y eficacia cuando es administrado en las primeras 6 h desde el inicio de los síntomas (estudio PROACT II)³¹. La FDA no ha aprobado el uso de

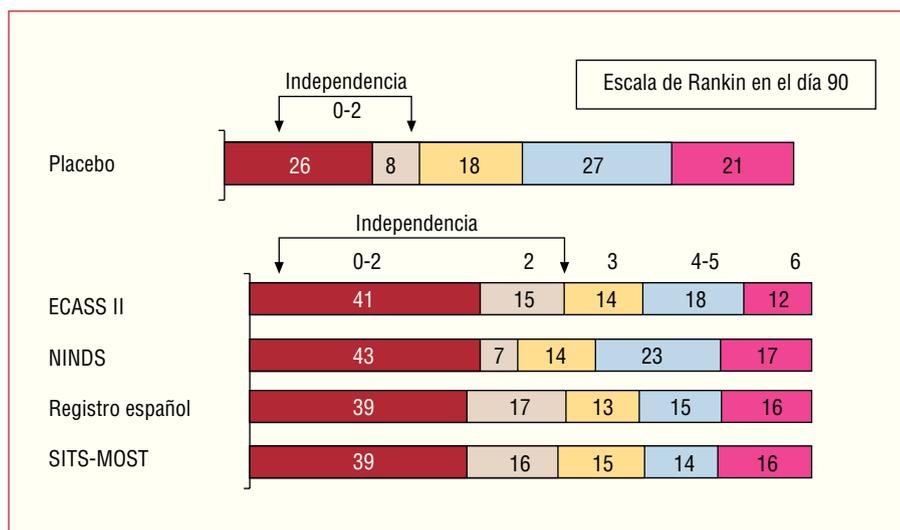


Fig. 4. Resultados de los estudios NINDS, ECASS II (< 3 h), registro español y SITS-MOST.

prourocinasa porque nunca se ha realizado un estudio confirmatorio, aunque es práctica clínica habitual el tratamiento intraarterial de la oclusión de la arteria basilar con prourocinasa.

La limitación más importante del tratamiento trombolítico intraarterial es la necesidad de realizar una angiografía superselectiva de urgencia, que requiere un neurólogo/neurorradiólogo intervencionista y un equipo especial de cuidados de ictus. Entre los nuevos abordajes se podrían incluir la terapia combinada, con tratamiento inicial con r-TPA intravenoso en el hospital local, seguido de una derivación rápida al centro de tratamiento de ictus para realizar una angiografía y valorar si se podría beneficiar de fibrinólisis intraarterial si no se ha producido la recanalización³².

Antiagregación y anticoagulación en fase aguda

La administración de aspirina tras las primeras 48 h del establecimiento del ictus reduce la mortalidad y la recurrencia, según 2 grandes estudios no ciegos^{33,34}.

No hay pruebas científicas a favor de la anticoagulación precoz en la fase aguda del ictus³⁵, aunque es práctica clínica habitual en distintas situaciones, como los AIT de repetición, la disección arterial, la trombosis basilar y la sospecha de ictus isquémico de causa cardioembólica con alto riesgo de reembolización (válvulas artificiales, fibrilación auricular, infarto agudo de miocardio con trombo mural).

Se recomienda siempre la profilaxis de la trombosis venosa con heparinas de bajo peso molecular.

Nuevas terapias

Inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa

Los inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa bloquean la vía final común de la agregación plaqueta-

ria y también disminuyen la liberación de factor tisular que activa la formación de trombina³⁶. Ya han mostrado ser eficaces en la prevención de la formación de trombos en el síndrome coronario agudo y en intervenciones percutáneas. Un estudio de fase IIB³⁷ señalaba la eficacia de dicho tratamiento en pacientes con ictus isquémico de menos de 6 h de evolución. Hay estudios en marcha para valorar la asociación de antiplaquetarios de acción rápida para evitar la reoclusión tras el tratamiento con r-TPA (www.stroke-center.org/trials).

Prolongación de la ventana terapéutica con nuevos trombolíticos: desmoteplase

La mayoría de pacientes con ictus no puede acceder a tratamiento fibrinolítico con r-TPA por sobrepasar el límite de 3 h. La aplicación de tratamientos con mayor especificidad por la fibrina y una mejor selección de pacientes con tejido de penumbra mediante RM-DWI/PWI pueden alargar la ventana terapéutica sin mayor riesgo de hemorragia cerebral y, así, acceder a un mayor número de pacientes. El desmoteplase es una molécula procedente de saliva de murciélago *Desmodus rotundus*, activador de plasmina pero con mayor afinidad para la fibrina, y en consecuencia, con menor riesgo de hemorragias lejanas al trombo. Se ha realizado un estudio de fase II con pacientes con ictus isquémico de 3-9 h con una área de mismatch en la RM-C inicial³⁸ y con resultados de recanalización muy favorables, del 71,4% ($p = 0,0012$), frente al 19,2% del grupo placebo. Asimismo, el pronóstico funcional fue favorable a los 90 días y la tasa de hemorragia cerebral fue baja, del 2,2%, con dosis de 125 $\mu\text{g}/\text{kg}$. Estos excelentes resultados se intentarán confirmar en el estudio DIAS-II, cuyos resultados se publicarán en 2007.

Lisis mecánica

Los tratamientos mecánicos podrían obviar o complementar la necesidad de agentes trombolíticos que aumentan el riesgo de hemorragia y, por lo tanto, resultan muy interesantes. La trombectomía mecánica endovascular ha mostrado ser factible y segura, y los resultados son favorables³⁹. La combinación de la trombectomía mecánica con trombolisis intraarterial puede ser un tratamiento prometedor⁴⁰, incluso con resultados favorables en el subgrupo de pacientes con oclusión de la arteria carótida interna⁴¹, que tienen peor pronóstico y mala respuesta al tratamiento fibrinolítico endovenoso. Los resultados del estudio Mechanical Embolus Removal in Cerebral Ischemia (MERCI) han motivado la aprobación del dispositivo MERCI Retriever System, aunque esta terapia no está aprobada para el tratamiento del ictus.

Ultrasonidos

Estudios experimentales, tanto *in vitro* como en modelos animales, han mostrado el efecto trombolítico de los ultrasonidos. La aplicación de ultrasonidos sobre la arteria ocluida en pacientes con infarto cerebral es una práctica habitual para el tratamiento diagnóstico mediante Doppler transcraneal. El estudio CLOTBUST⁴² ha demostrado que la aplicación de ultrasonidos, mediante la técnica de Doppler transcraneal utilizada de manera sistemática para el estudio diagnóstico, sobre la arteria ocluida simultáneamente a la administración de r-TPA mejora la tasa de recanalización y la evolución de los pacientes.

Neuroprotección

El objetivo de la neuroprotección es bloquear las alteraciones bioquímicas, «cascada isquémica» que se producen en el área de penumbra y que conducen a la muerte celular.

En los últimos 10 años se han investigado numerosos fármacos neuroprotectores con resultados prometedores en el ámbito experimental, pero sin resultados convincentes en los ensayos clínicos. Un metaanálisis de citicolina en pacientes con ictus isquémico de 24 h de evolución ha mostrado que los pacientes que recibieron 2.000 mg de citicolina al día tuvieron una recuperación un 38% superior que el grupo placebo⁴³. Actualmente está en marcha un ensayo clínico multicéntrico doble ciego de citicolina oral para confirmar estos resultados.

Hipotermia

La hipotermia constituye el neuroprotector ideal, pues actúa en todos los ámbitos de la cascada isquémica. Varios estudios han demostrado que una leve hipotermia disminuye el daño por isquemia porque se produce una disminución de los requerimientos energéticos y se inhibe la producción de radicales libres y aminoácidos neuroexcitadores⁴⁴. En algún estudio realizado en pacientes se ha demostrado que la hipotermia moderada en la fase aguda del ictus es factible y que puede ser beneficiosa^{45,46}.

termia disminuye el daño por isquemia porque se produce una disminución de los requerimientos energéticos y se inhibe la producción de radicales libres y aminoácidos neuroexcitadores⁴⁴. En algún estudio realizado en pacientes se ha demostrado que la hipotermia moderada en la fase aguda del ictus es factible y que puede ser beneficiosa^{45,46}.

Tratamiento preventivo

Las estrategias para prevenir recurrencias de ictus se pueden subdividir en dos grandes grupos: las particulares según el subtipo de ictus y el mecanismo subyacente, y las generales sobre los factores de riesgo vascular.

Varios factores de riesgo aumentan la posibilidad de recurrencias. En la tabla 3 se presentan los factores más frecuentes y aceptados, su prevalencia y el riesgo relativo.

El tratamiento óptimo de estos factores reducirá notablemente el riesgo de recurrencias ictales y también de otras complicaciones vasculares.

Las principales estrategias para la prevención de recurrencias son:

1. Antiagregantes plaquetarios para el ictus isquémico de causa no cardioembólica (aterotrombótico, lacunar e indeterminado).
2. Anticoagulación en los ictus isquémicos cardioembólicos.
3. Cirugía de la estenosis carotídea sintomática.
4. Control de la hipertensión.
5. Control de la hiperlipemia.
6. Control de la diabetes mellitus.
7. Modificación de los hábitos (tabaquismo, consumo de alcohol, ejercicio físico y control de la obesidad).
8. Tratamiento de enfermedades sistémicas hematólogicas, causantes de ictus en los factores de causa inusual.

Agentes antiplaquetarios

Los antiagregantes plaquetarios son los fármacos más utilizados para la prevención secundaria del ictus

TABLA 3. Riesgo relativo de recurrencia de ictus y prevalencia

	Riesgo relativo	Prevalencia
Hipertensión	3,0-5,0	25-56
Cardiopatía	2,0-4,0	10-20
Fibrilación auricular	5,0-18,0	1-2
Diabetes mellitus	1,5-3,0	4-8
Tabaquismo	1,5-3,0	20-40
Abuso alcohol	1,0-4,0	5-30

Tomada de Feinberg⁴⁷.

isquémico, excepto el de causa cardioembólica y algunos subtipos poco frecuentes, como la disección arterial y otras enfermedades sistémicas.

El ácido acetilsalicílico (AAS) ha demostrado ser eficaz en la prevención de ictus/AIT, el IAM o la muerte de causa vascular, con una reducción del riesgo relativo del 25% respecto a placebo⁴⁸. En pacientes con antecedentes de ictus, la reducción es del 23%.

No se han encontrado diferencias en la efectividad a distintas dosis, pero sí mayor riesgo de complicaciones hemorrágicas con dosis más altas⁴⁹⁻⁵¹.

Actualmente constituye el tratamiento de primera elección en dosis de 100-300 mg/día^{2,52,53}.

Clopidogrel

El clopidogrel está indicado en pacientes con elevado riesgo vascular o intolerancia al AAS. Ha demostrado una reducción del riesgo relativo de ictus, IAM y muerte vascular del 8,7% frente al AAS, con menos hemorragias digestivas, y el beneficio absoluto frente a AAS es mucho mayor al analizar el subgrupo de pacientes con historia previa de enfermedad vascular (ictus o IAM)^{54,55}.

Hay otros antiagregantes, como la ticlopidina, el triflusal o el dipiridamol, mucho menos usados y con indicaciones más restringidas.

Combinación de clopidogrel y ácido acetilsalicílico

Los estudios MATCHL y CHARISMA no han mostrado beneficio en la prevención de recurrencias cerebrovasculares y sí un riesgo excesivo de hemorragias. Actualmente no se recomienda la asociación en pacientes con ictus⁵⁶.

Anticoagulantes

La anticoagulación con anticoagulantes orales es el tratamiento de elección para la prevención del ictus de causa cardioembólica. El European Atrial Fibrillation Trial y el Stroke Prevention in Atrial Fibrillation han demostrado la superioridad de la warfarina con INR 2-3 frente a AAS, con una reducción del riesgo relativo del 8 y el 48% frente a AAS en la prevención de ictus recurrente en la fibrilación auricular^{57,58}.

Mención aparte merece el tratamiento del ictus por una comunicación derecha-izquierda (*shunt* DI) secundaria a un FOP. No disponemos de estudios específicos diseñados para evaluar las distintas posibilidades terapéuticas. En la prevención secundaria del ictus asociado con un FOP con aneurisma del septo interauricular asociado o no, se han utilizado la antiagregación, la anticoagulación y el cierre endovascular. Actualmente se desconoce el riesgo de recidiva de estos pacientes. Datos preliminares del estudio cooperativo

español CODICIA muestran una tasa de recurrencias baja y con ictus de buen pronóstico (European Stroke Conference 2006). Los resultados del subestudio PICSS del WARSS⁵⁹ tampoco han mostrado que la anticoagulación sea superior al tratamiento antiagregante, y no se dispone de otros estudios que hayan comparado la eficacia de la antiagregación frente a la anticoagulación o el cierre percutáneo del FOP⁶⁰. En varios trabajos se indica que el cierre endovascular constituiría la mejor opción terapéutica, aunque la implantación de estos sistemas no está exenta de riesgos, los estudios son retrospectivos y no hay estudios a largo plazo ni ensayos clínicos que demuestren su superioridad frente al tratamiento médico⁶¹. Las recomendaciones actuales aceptan el uso de anticoagulantes o el cierre percutáneo en casos recidivantes en los que el tratamiento antiagregante haya fracasado^{2,52,53}. Dados los efectos secundarios del tratamiento anticoagulante, su efecto acumulativo y la falta de pruebas científicas acerca de su superioridad en relación con el tratamiento antiagregante, su utilización debería evitarse y plantear el cierre percutáneo en pacientes jóvenes seleccionados con recurrencia de ictus y coexistencia de FOP y aneurisma del septo interauricular (ASA).

Hipertensión arterial

La HTA es el factor de riesgo de ictus más importante. No debe reducirse la presión arterial de manera brusca en las primeras 48 h del ictus, excepto si hay insuficiencia cardíaca o renal, pues un descenso agudo en las primeras horas puede empeorar el ictus.

El factor más importante asociado con la disminución del riesgo de recurrencias de ictus es el control de la presión arterial. La relación dosis-respuesta entre HTA y riesgo de ictus es continua^{62,63}. El valor deseable es de 130/80 mmHg, aunque con valores inferiores se logrará una mayor prevención.

El tratamiento adecuado de la presión arterial parece ser mucho más determinante que la elección del fármaco, aunque estudios recientes parecen demostrar la eficacia de los inhibidores del enzima de conversión de la angiotensina (IECA) asociados o no con diuréticos, así como de los antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA-II). Estos fármacos mostrarían efectos beneficiosos más allá del debido al control tensional, posiblemente por sus efectos endoteliales. En el estudio HOPE, con ramipril 10 mg/día⁶⁴, se demostró una reducción mayor de los eventos cerebrovasculares, tanto en prevención primaria como secundaria, en pacientes de elevado riesgo vascular. El estudio PROGRESS muestra resultados favorables, tanto en pacientes hipertensos como normotensos en prevención secundaria con la asociación perindopril 4 mg e indapamida 2,5 mg/día frente a perindopril solo y placebo⁶⁵. Los ARA-II también parecen desempeñar un papel importante en la prevención más allá del control

tensional, como muestra el estudio LIFE, con losartán frente a atenolol en pacientes hipertensos con hipertrofia del ventrículo izquierdo con resultados favorables en la prevención primaria de eventos cerebrovasculares⁶⁶, y el estudio MOSES, con resultados favorables de eprosartán 600 mg frente a nitrendipino 10 mg en pacientes hipertensos con antecedentes de episodios cerebrovasculares⁶⁷.

Hipercolesterolemia

Aunque la hipercolesterolemia es un factor de riesgo demostrado de cardiopatía isquémica, su asociación con el ictus isquémico ha sido controvertida y confusa. Sin embargo, en estudios recientes se indica la asociación entre las concentraciones elevadas de colesterol y el ictus isquémico, por lo que se aconseja seguir las recomendaciones del National Cholesterol Education Program III (NCEPIII)⁶⁸ en las que, según el grado de riesgo vascular de los pacientes (determinado en función de la presencia de los siguientes factores: hábito tabáquico, HTA, colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad [cHDL] < 40 mg/dl, historia familiar de cardiopatía isquémica prematura, y edad de los varones \geq 45 años y de las mujeres \geq 55 años), se establece el valor de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) que se debe tratar. El tratamiento se realizará con estatinas. Las pruebas científicas procedentes de ensayos clínicos con estatinas en pacientes con cardiopatía isquémica, así como el metaanálisis de éstos, muestran una reducción significativa del riesgo de ictus^{69,70}. Estos resultados han llevado a la FDA americana a aprobar la utilización de pravastatina y simvastatina en la prevención de ictus en pacientes con cardiopatía isquémica coexistente⁷¹. Globalmente, la utilización de estos fármacos no incrementa el riesgo de hemorragia cerebral.

Siguiendo recomendaciones recientes, el objetivo en pacientes con enfermedad coronaria o equivalente será mantener cifras de cLDL \leq 100 mg/dl; la presencia de una estenosis carotídea ateromatosa sintomática es uno de estos equivalentes.

El estudio SPARCL (Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels)⁷² ha sido diseñado para evaluar, en pacientes con ictus previo sin cardiopatía isquémica, la capacidad de atorvastatina en prevención secundaria de recurrencias de ictus, y es el único ensayo clínico realizado de manera específica en prevención secundaria de ictus. Los resultados recientemente publicados del SPARCL muestran una reducción del riesgo de ictus del 16% (*odds ratio* [OR] = 0,84; intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,71-0,99; $p = 0,03$), del riesgo de ictus isquémico del 23% (OR = 0,78; IC del 95%; 0,66-0,94; $p = 0,007$) y de la enfermedad coronaria del 43% (OR = 0,57; IC del 95%, 0,35-0,95; $p = 0,003$) frente a placebo, con atorvastatina en dosis de 80 mg/día.

Tratamiento de la estenosis carotídea aterotrombótica

Los resultados finales de los estudios ECST⁷³ y NASCET⁷⁴ han demostrado la eficacia de la endarterectomía carotídea, en determinadas condiciones, en la prevención de recurrencias en pacientes con estenosis carotídea sintomática > 70% que han experimentado un AIT o un ictus menor (grado de recomendación A, basado en evidencias de tipo I).

Siguiendo los resultados finales del estudio NASCET, está indicado el tratamiento quirúrgico de la estenosis carotídea sintomática cuando ésta es del 70% o superior y probablemente de la estenosis del 60% o superior si consideramos los resultados del estudio europeo ECST. En la figura 5 se muestra la equivalencia entre ambos estudios.

Angioplastia o endarterectomía en la estenosis carotídea: situación actual

Los estudios NASCET y ECST, en los que se basa la indicación de endarterectomía carotídea, han sido criticados y cuestionados en cuanto a la capacidad de reproducir sus resultados en la práctica clínica diaria. Los centros y los cirujanos fueron seleccionados de forma escrupulosa, lo que cuestiona la generalización de los resultados a otros centros y cirujanos con una experiencia y estándares de calidad probablemente inferiores. La angioplastia transluminal percutánea surge como alternativa a la endarterectomía carotídea, considerando que la morbilidad quirúrgica no es despreciable (5,8%) y el margen riesgo/beneficio respecto al tratamiento médico es muy estrecho. El estudio CAVATAS⁷⁵ (Carotid and Vertebral Artery Transluminal Angioplasty Study) mostró que la morbilidad de la endarterectomía carotídea y la angioplastia transluminal percutánea es similar y que el beneficio obtenido a los 3 años no difiere significativamente del conseguido en los estudios NASCET y ECST. Por tanto, la angioplastia carotídea no ha mostrado un mayor beneficio en sus resultados finales respecto a la endarterectomía y, aunque debería reservarse para casos en los que la endarterectomía esté contraindicada, sería una opción excelente en equipos con experiencia y baja morbilidad. Los estudios en marcha muestran una cada vez menor tasa de complicaciones, por lo que es muy posible que en un futuro próximo su espectro de aplicación se amplíe. Este descenso en la morbilidad se debe, por un lado, a la curva de aprendizaje, pero especialmente a la introducción de modificaciones de la técnica, como la colocación de una endoprótesis metálica (*stent*). El *stent* tiene una configuración de malla que evita la disección de la íntima, lo que disminuye la tasa de reestenosis y los embolismos distales tras dilatación del balón de angioplastia. Otro elemento

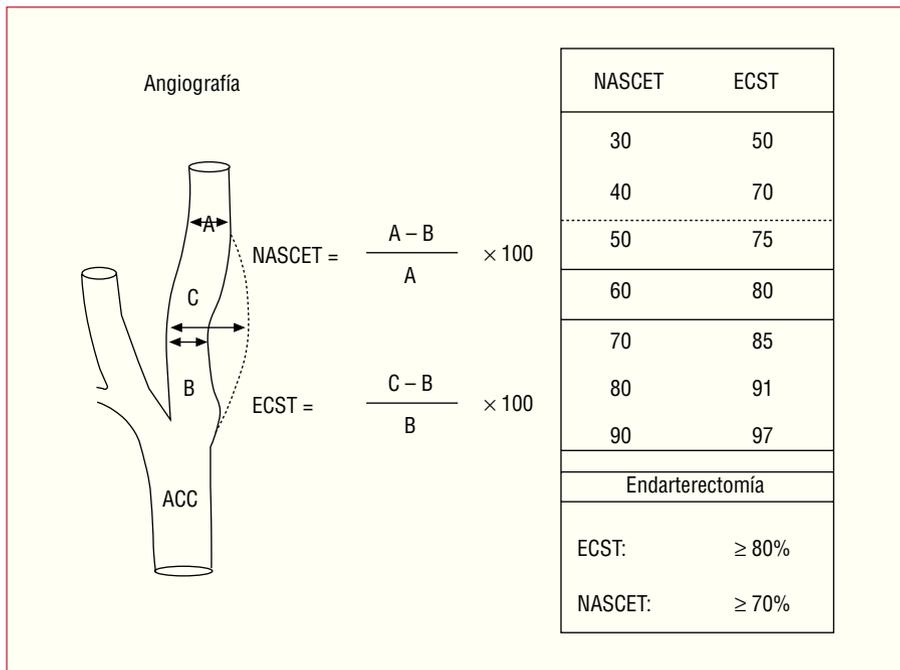


Fig. 5. Cuantificación del grado de estenosis carotídea. Correlación entre los métodos NASCET y ECST. ACC: arteria carótida común.

que ha permitido un descenso de las complicaciones embólicas distales ha sido la colocación de «paraguas de protección» que, situados distalmente durante la dilatación, actúan como filtro de posibles fragmentos desprendidos de la placa.

En la tabla 4 se recogen las indicaciones actuales de la angioplastia carotídea. A día de hoy, la angioplastia debe considerarse una técnica experimental y su utili-

zación debería hacerse en el contexto de estudios o ensayos clínicos. Pese a todo, debemos considerar su utilización en pacientes rechazados para la cirugía por motivos anatómicos, por coexistencia de múltiples factores de riesgo que hagan prever un incremento de morbimortalidad en la endarterectomía (factores de riesgo vascular acumulados, estenosis/oclusión contralateral, estenosis distales) o que no pueden recibir anestesia general.

Por otro lado, la angioplastia puede estar contraindicada igualmente por factores anatómicos (estenosis muy calcificadas o vasos muy tortuosos) o por elementos que incrementen el riesgo de ictus, como es el caso de estenosis preoclusivas/seudooclusiones o las estenosis críticas con trombos no organizados, en donde el catéter que debe pasar por la estenosis puede desprenderlos y provocar embolismos distales.

Indicación quirúrgica en estenosis asintomáticas: prevención primaria

Uno de los capítulos más controvertidos es la realización de endarterectomía carotídea en pacientes con una estenosis carotídea asintomática. El estudio ACAS⁷⁷, y recientemente los resultados del estudio ACST⁷⁸, demuestran la superioridad de la endarterectomía frente a tratamiento médico en pacientes con estenosis carotídea asintomática > 70% (criterios NASCET). Sin embargo, pese a la significación estadística obtenida, la diferencia absoluta respecto a los eventos primarios en 5 años fue de un 5,8%, lo que requiere la realización de cerca de 85 endarte-

TABLA 4. Indicaciones actuales de la angioplastia transluminal percutánea en estenosis arteriales sintomáticas

Indicaciones actuales	Estenosis de vasos intracraneales cuando falla el tratamiento médico Estenosis de la arteria carótida común en su origen Estenosis/oclusión del tronco innominado Estenosis/oclusión de la arteria subclavia Estenosis de la arteria vertebral en su origen y trayecto cervical Estenosis carotídea (≥ 70%) Pacientes con contraindicación/riesgo quirúrgico elevado Postendarterectomía Posradioterapia Displasia fibrosa/disección Otras a criterio del cirujano vascular
Indicaciones pendientes de confirmación (en investigación)	Estenosis carotídea ateromatosa sintomática > 70% Estenosis carotídea ateromatosa asintomática

Tomada de Gil-Peralta⁷⁶.

TABLA 5. Tratamientos clásicos y nuevos tratamientos con relevancia en el ictus aterotrombótico: número de pacientes que es necesario tratar para evitar un ictus

I. Tratamiento estándar en prevención primaria y secundaria	
A. Antiagregantes frente a AAS	NNT
1. AAS 50 mg + dipiridamol 400 mg/día frente a AAS 50 mg/d	33 para evitar un ictus en 2 años
2. Ticlopidina 500 mg/día frente a AAS 1.300 mg/día	40 para evitar un ictus en 2 años
3. Clopidogrel 75 mg/día frente a AAS 325 mg/día	125 para evitar un ictus en 2 años
B. Endarterectomía carotídea + tratamiento médico frente a tratamiento médico: pacientes sintomáticos	
1. Estenosis carotídea del 70 al 99%	8 para evitar un ictus en 2 años
2. Estenosis carotídea del 50 al 69%	20 para evitar un ictus en 2 años
3. Estenosis carotídea < 50%	67 para evitar un ictus en 2 años
C. Endarterectomía carotídea + tratamiento médico frente a tratamiento médico: pacientes asintomáticos	
1. Estenosis carotídea ≥ 50%	48 para evitar un ictus en 2 años
2. Estenosis carotídea ≥ 60%	83 para evitar un ictus en 2 años
II. Nuevos tratamientos en prevención primaria y secundaria	
A. Tratamiento con IECA	
Tratamiento con perindopril	
1. Global	23 para evitar un ictus en 5 años (reducción cerca de un 1% anual)
2. Combinación perindopril + indapamida	14 para evitar un ictus en 5 años
Tratamiento con ramipril	67 para evitar un ictus en 5 años
B. Tratamiento con estatinas	
1. Pravastatina frente a placebo tras infarto de miocardio	83 para evitar un ictus en 5 años
2. Atorvastatina 80 mg/día tras ictus isquémico	29 para evitar un ictus en 5 años

AAS: ácido acetilsalicílico; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina; NNT: número que es necesario tratar. Tomada de Gorelick⁷⁹.

rectomías para prevenir un ictus en 2 años, siempre que la morbimortalidad del equipo quirúrgico sea < 3%. Estas cifras, con la morbimortalidad exigida, en un ensayo realizado por equipos quirúrgicos seleccionados con criterios muy estrictos en los que se exigía una experiencia y eficiencia elevadas, dificultan enormemente la generalización de estos resultados en la clínica diaria, motivo por el que se debe ser muy estricto en la indicación de endarterectomía en la estenosis carotídea asintomática. Este aspecto es más evidente si consideramos que, en pacientes sintomáticos, el número que es necesario tratar (NNT) es de 7-8 endarterectomías para evitar un ictus (tabla 5).

Uno de los aspectos actualmente en desarrollo es la aplicación técnicas que permitan la identificación de los pacientes de mayor riesgo. Esto posibilitaría en un futuro próximo la identificación y la clasificación de pacientes con estenosis carotídea en 2 grupos: de bajo riesgo (tratamiento médico) y de alto riesgo (endarterectomía/angioplastia).

ICTUS HEMORRÁGICO

El ictus hemorrágico constituye el 15-20% del total, con un tasa de mortalidad a los 30 días del 35-52% y con la mitad de las muertes producidas en los 2 primeros días^{80,81}. El diagnóstico temprano, el tratamiento adecuado y la prevención determinarán su pronóstico evolutivo.

El ictus hemorrágico comprende la hemorragia intracerebral (HIC), colección de sangre dentro del parénquima cerebral producida por una rotura vascular espontánea no traumática, y la hemorragia subaracnoidea (HSA), definida como una sangrado en el espacio subaracnoideo.

El ictus hemorrágico es el ictus más frecuente en pacientes menores de 40 años de edad, y es 2-3 veces más habitual en la raza negra y también en la asiática⁸².

La HTA es la causa más frecuente de HIC no traumática (60%)⁸³. La HIC puede ser secundaria a una coagulopatía, a tratamientos trombolíticos y a anti-

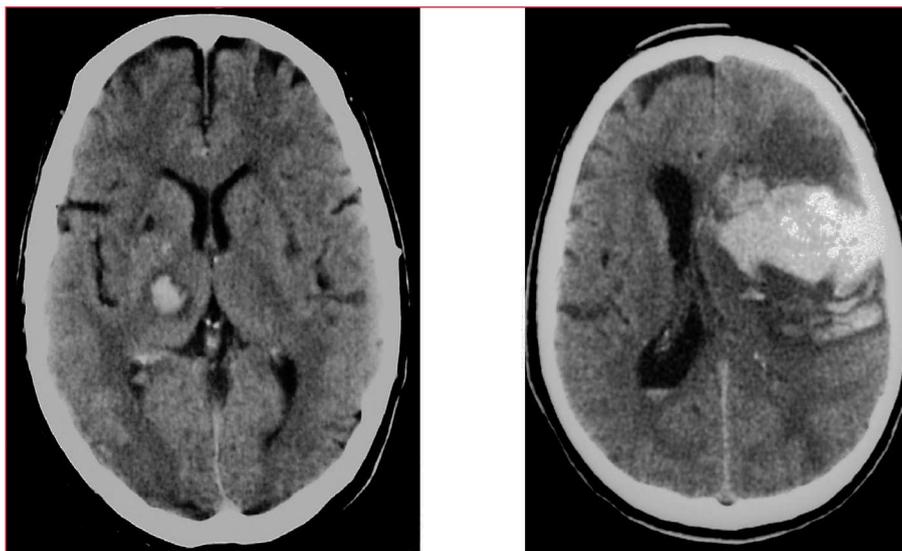


Fig. 6. Hemorragia intracerebral. A la izquierda: hemorragia intracerebral profunda (cápsulo-talámica) hipertensiva. A la derecha: hemorragia intracerebral lobar.

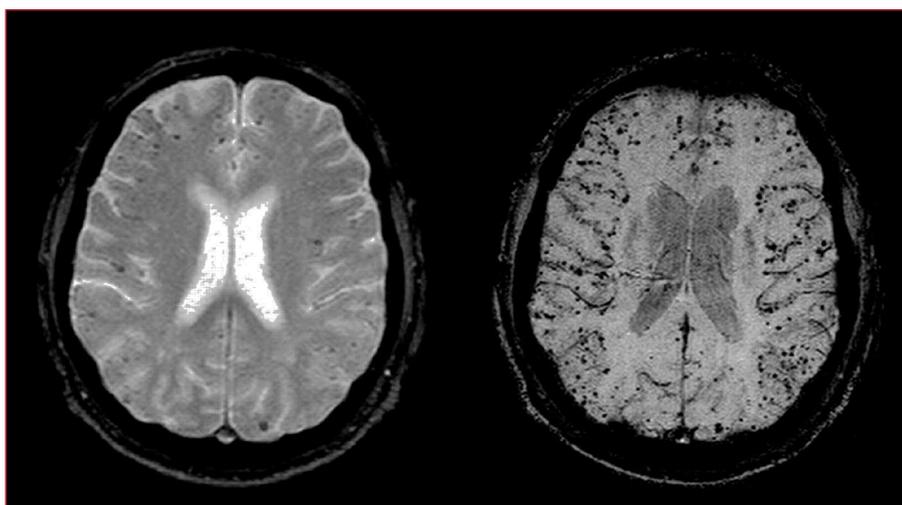


Fig. 7. Microsangrados. Imagen por resonancia magnética con secuencias de eco-gradiente que muestra micro-sangrados (*microbleeds*) corticales compatibles con angiopatía amiloide cerebral.

coagulantes en un 6-10%. La antiagregación plaquetaria se ha asociado con una mayor tendencia no estadísticamente significativa de HIC. La angiopatía cerebral amiloidea es causa de un 5-10% de las HIC, y es más frecuente en pacientes ancianos y con deterioro cognitivo. El diagnóstico es neuropatológico y se sospecha ante hemorragias recidivantes en pacientes ancianos con deterioro cognitivo. Las malformaciones arteriovenosas y los aneurismas también pueden ser causa de HIC. Los tumores cerebrales más vascularizados, como las metástasis de melanoma, el hipernefoma y el coriocarcinoma, pueden ser causa de HIC.

En el 90% de los casos, la HSA es secundaria a la rotura de una aneurisma cerebral.

Otras causas menos frecuentes incluyen vasculitis, infartos venosos secundarios a trombosis de los senos venosos cerebrales, infecciones del sistema nervioso central (SNC) y consumo de cocaína y anfetaminas.

El 50% de las HIC son de localización profunda a los hemisferios cerebrales, en los ganglios de la base (putamen, cápsula interna, caudado y tálamo). La HTA es el factor implicado en la mayoría de ellas.

El 40% de las HIC son de localización lobar, la mayoría en los lóbulos parietal y occipital. En la HIC de localización lobar, aparte de la HTA, deben tenerse en cuenta otras etiologías, como malformaciones vasculares en pacientes jóvenes, metástasis, y la angiopatía amiloidea en pacientes ancianos (fig. 6).

El 10% restante es infratentorial, cerebeloso y protuberancial.

Para el diagnóstico del ictus hemorrágico es esencial la práctica de la neuroimagen. Se sospecha ante la clínica de focalidad neurológica aguda, y la TC-C o la RM detectarán el sangrado. Secuencias específicas de RM de gradiente eco que detectan el efecto paramagnético de la desoxihemoglobina y la metahemoglobina permiten detectar sangrados crónicos parenquimatosos (*microbleeds*) (fig. 7).

La arteriografía cerebral está indicada en la HSA y ante la sospecha de malformaciones vasculares.

En los últimos años se han realizado avances importantes, con un mejor conocimiento de la fisiopatología y los factores implicados en el crecimiento de la HIC y el deterioro neurológico⁸⁴⁻⁸⁷, tratamientos médicos para limitar el crecimiento del hematoma⁸⁸ y técnicas quirúrgicas nuevas que aportan expectativas esperanzadoras para el futuro de esta enfermedad.

El ictus hemorrágico debe considerarse una emergencia médica y requiere un traslado urgente a un centro hospitalario con los recursos adecuados para el tratamiento de esta enfermedad⁸⁹.

El control de las constantes (como en el ictus isquémico), la estabilización de la respiración, la hipoxia, el control de la presión arterial, la glucemia y la temperatura, la prevención y el tratamiento de complicaciones, la prevención secundaria y la rehabilitación precoz son fundamentales para evitar mayor daño neurológico. Se recomienda el seguimiento neurológico en la fase aguda en unidades especializadas⁸⁹.

El aumento de la HIC puede contribuir a un deterioro neurológico precoz, por lo que debe corregirse rápidamente cualquier trastorno de la coagulación. En los pacientes sin trastorno de la coagulación, un tratamiento hemostático precoz contribuiría a minimizar el aumento de volumen del hematoma y mejorar el pronóstico⁹⁰. El Factor VII recombinante activado administrado en las primeras 4 h del inicio de la clínica es el único tratamiento que ha demostrado seguridad y eficacia. En un estudio prospectivo, aleatorizado con placebo, con 400 pacientes, se ha demostrado la limitación del crecimiento del hematoma, una disminución de la mortalidad y un mejor pronóstico funcional respecto a placebo⁸⁸.

El tratamiento quirúrgico aún está por definir y solamente está aceptado en determinados casos^{8,89}. En la hemorragia cerebelosa > 3 cm con compresión del tronco e hidrocefalia se recomienda realizar un drenaje quirúrgico precoz. Se recomienda la colocación de un drenaje ventricular en los casos de HIC con hidrocefalia secundaria. En la HSA, la colocación de *coils* para reparar el aneurisma roto se recomienda de manera temprana.

En la HIC espontánea, los resultados de la cirugía en hemorragias profundas de los ganglios basales no son concluyentes. En la hemorragia lobar, según la localización, el estado del paciente y el tamaño de la hemorragia, puede ser una opción que cabe considerar, aunque no hay suficientes pruebas científicas. En el estudio STICH⁹¹ se comparó una intervención quirúrgica temprana con el tratamiento inicial conservador, sin que se encontraran diferencias considerables. Los pacientes jóvenes con hemorragia lobar que presentan deterioro neurológico por crecimiento de la hemorragia pueden ser considerados para un drenaje quirúrgico^{8,89}.

Las técnicas quirúrgicas están avanzando y nuevos procedimientos, como pequeñas craneotomías guiadas por sistemas de neuronavegación, técnicas microquirúrgicas o evacuaciones endoscópicas, pueden aportar resultados prometedores⁸⁹.

BIBLIOGRAFÍA

1. Arboix A, Álvarez-Sabín J, Soler L, en nombre del Comité de redacción ad hoc del Grupo de estudio de Enfermedades Cerebrovasculares de la SEN. Ictus. Tipos etiológicos y criterios diagnósticos. *Neurología*. 1998;13 Suppl 3:4-10.
2. Arboix A, Díaz J, Pérez-Sempere A, Álvarez-Sabín J, en nombre del Comité de redacción ad hoc del Grupo de estudio de Enfermedades Cerebrovasculares de la SEN. Ictus. Tipos etiológicos y criterios diagnósticos. *Neurología*. 2002;17 Suppl 3:3-12.
3. Álvarez-Sabín J. Etiopatogenia de la isquemia cerebral focal. En: Castillo J, Martínez-Vila E, editores. *Trombosis, fármacos antitrombóticos y enfermedad cerebrovascular*. Barcelona: Uriach & Cia., 1995. p. 381-409.
4. Hankey GJ, Warlow CP. Treatment and secondary prevention of stroke: evidence, costs, and effects on individuals and populations. *Lancet*. 1999;354:1457-63.
5. Rothwell PM, Warlow CP. Timing of TIAs preceding stroke: time window for prevention is very short. *Neurology*. 2005;64:817-20.
6. Johnston SC, Gress DR, Browner WS, Sidney S. Short term prognosis after emergency department diagnosis of TIA. *JAMA*. 2000;284:2901-6.
7. Albers GW, Caplan LR, Easton JD, Fayad PB, Mohr JP, Saver JL, et al for the TIA working group. Transient ischemic attack-proposal for a new definition. *N Eng J Med*. 2002;347:1713-6.
8. Comité ad hoc del Grupo de Estudio de Enfermedades Cerebrovasculares. Guía para el diagnóstico y tratamiento del ictus. Guías oficiales de la Sociedad Española de Neurología No 3. Barcelona: Prous Science, S.A.; 2006.
9. Adams HP Jr, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke: definitions for use in a multicenter clinical trial: TOAST: Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke*. 1993;24:35-41.
10. Ay H, Furie KL, Singhal A, Smith WS, Sorensen AG, Koroshetz WJ. An evidence-based causative classification system for acute ischemic stroke. *Ann Neurol*. 2005;58:688-97.
11. Dávalos A, Castillo J, Martínez-Vila E, for the Cerebrovascular Disease Study Group of the Spanish Society of Neurology. Delay in neurological attention and stroke outcome. *Stroke*. 1995;26:2233-7.
12. Powers WJ. Acute hypertension after stroke: the scientific basis for treatment decisions. *Neurology*. 1993;43:461-7.
13. Castillo J, Leira R, García MM, Serena J, Blanco M, Dávalos A. Blood pressure decrease during the acute phase of ischemic stroke is associated with brain injury and poor stroke outcome. *Stroke*. 2004;35:520-7.
14. 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.
15. Castillo J, Dávalos A, Marrugat J, Noya M. Timing for fever related brain damage in acute ischemic stroke. *Stroke*. 1998;29:2455-60.
16. 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.
17. Dávalos A, Ricart W, González-Huix F, Soler S, Marrugat J, Molins A, et al. Effect of malnutrition after acute stroke on clinical outcome. *Stroke*. 1996;27:1028-32.

18. Strand T, Asplund K, Eriksson S, Hagg E, Lithner F, Wester PO, et al. A non intensive stroke unit reduces functional disability and the need for long term hospitalization. *Stroke*. 1985;16:29-34.
19. Strand T, Asplund K, Eriksson S, Haag E, Lithner F, Wester PO, et al. Stroke unit care. Who benefits? Comparisons with general medical care in relation to prognostic indicators on admission. *Stroke*. 1986;17:377-81.
20. Indredavik B, Bakke F, Solberg R, Rokseth R, Haaheim LL, Holme I. Benefit of stroke unit: a randomized controlled trial. *Stroke*. 1991;22:1026-31.
21. Hommel M, Memin B, Besson G, Perret J. Hospital admission and acute stroke unit. *Cerebrovasc Dis*. 1991;1 Suppl 1:50-3.
22. Langhorne P, Williams BO, Gilchrist W, Howie K. Do stroke units save lives? *Lancet*. 1993;342:395-8.
23. Silva Y, Puigdemont M, Castellanos M, Serena J, Suñer RM, García MM, et al. A semi-intensive monitoring in acute stroke and long-term outcome. *Cerebrovasc Dis*. 2005;19:23-30.
24. Stroke Unit Trialists' Collaboration. Organised inpatient (stroke unit) care for stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002;(1):CD000197.
25. Wahlgren N, Ahmed N, Dávalos A, Ford GA, Grund M, Hacke W, et al. Thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke in the Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study (SITS-MOST): an observational study. *Lancet*. 2007;369:275-82.
26. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rtPA Study Group (NINDS). Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 1995;333:1581-7.
27. 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.
28. Dávalos A, Álvarez-Sabín J, Martí-Vilalta JL, Castillo J, por el Registro de Trombólisis del Grupo de Estudio de las Enfermedades Cerebrovasculares de la Sociedad Española de Neurología. Proyecto ICTUS. Tratamiento intravenoso con activador del plasminógeno tisular en la isquemia cerebral aguda. *Med Clin (Barc)*. 2003;120:1-5.
29. 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.
30. The Multicenter Acute Stroke Trial-Europe Study Group. Thrombolytic therapy with streptokinase in acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 1996;335:145-50.
31. Furlan A, Higashida R, Wechsler L, Gent M, Rowley H, Kase C, et al. Intra-arterial prourokinase for acute ischemic stroke. The PROACT II study: a randomized controlled trial. *Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism*. *JAMA*. 1999;282:2003-11.
32. Lewandowski CA, Frankel M, Tomsick TA, Broderick J, Frey J, Clark W, et al. Combined intravenous and intra-arterial r-TPA versus intra-arterial therapy of acute ischemic stroke: Emergency Management of Stroke (EMS) Bridging Trial. *Stroke*. 1999;30:2598-605.
33. International Stroke Trial Collaborative Group. The International Stroke Trial (IST): a randomised trial of aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19,435 patients with acute ischaemic stroke. *Lancet*. 1997;349:1569-81.
34. Chinese Acute Stroke Trial (CAST). randomised placebo-controlled trial of early aspirin use in 20,000 patients with acute ischaemic stroke. *Lancet*. 1999;349:1641-9.
35. Mohr JP, Thompson JL, Lazar RM, Levin B, Sacco RL, Furie KL, et al. A comparison of warfarin and aspirin for the prevention of recurrent ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2001;345:1444-51.
36. Butenas S, Cawthern KM, Van't Veer C. Antiplatelet agents in tissue factor-induced blood coagulation. *Blood*. 2001;97:2314-22.
37. Abciximab Emergent Stroke Treatment Trial (AbESTT) 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.
38. Hacke W, Albers G, Al-Rawi Y, Bogousslavsky J, Davalos A, Eliasziw M, et al; DIAS Study Group. The Desmoteplase in Acute Ischemic Stroke Trial (DIAS): a phase II MRI-based 9-hour window acute stroke thrombolysis trial with intravenous desmoteplase. *Stroke*. 2005;36:66-73.
39. Smith WS, Sung S, Starkman S, Saber JL, Kidwell CS, Gobin YP, et al. Safety and efficacy of mechanical embolectomy in acute ischemic stroke: results of the MERCI Trial. *Stroke*. 2005;36:1432-8.
40. Smith WS. Safety of mechanical thrombectomy and intravenous tissue plasminogen activator in acute ischemic stroke. Results of the Multi Mechanical Embolus Removal in Cerebral Ischemia (MERCI) trial, part I. *Am J Neuroradiol*. 2006;27:1177-82.
41. Flint AC, Duckwiler GR, Budzik RF, Liebeskind DS, Smith WS, for the MERCI and Multi Merci writing committee. Mechanical Thrombectomy of Intracranial carotid occlusion. Pooled results of the MERCI and multiMERCI Part I trials. *Stroke*. 2007. En prensa.
42. Alexandrov AV, Molina CA, Grotta JC, Garami Z, Ford SR, Álvarez-Sabín J, et al. For the CLOTBUST investigators. Ultrasound-enhanced systemic thrombolysis for acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2004;351:2170-8.
43. Dávalos A, Castillo J, Álvarez-Sabín J, Secades JJ, Mercader J, López S, et al. Oral citicoline in acute ischemic stroke: an individual patient data pooling analysis of clinical trials. *Stroke*. 2002;33:2850-7.
44. The Hypothermia After Cardiac Arrest Study Group. Mild therapeutic hypothermia to improve neurological outcome after cardiac arrest. *N Engl J Med*. 2002;346:549-56.
45. Krieger D, De Georgia M, Abou-Chebl A. Cooling for acute ischemic brain damage (COOLAID). *Stroke*. 2001;32:1847-54.
46. Giordadis D, Schwarz S, Kollmar R, Schwab S. Endovascular cooling for moderate hypothermia in patients with acute stroke: first results of a novel approach. *Stroke*. 2001;32:2550-3.
47. Feinberg WM. Primary and secondary stroke prevention. *Curr Opin Neurol*. 1996;9:46-52.
48. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke at high risk patients. *BMJ*. 2002;324:71-86.
49. Algra A, Van Gijn J. Cumulative meta-analysis of aspirin efficacy after cerebral ischemia of arterial origin. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1999;66:255.
50. The Dutch TIA study group: a comparison of two doses of aspirin (30mg vs 283mg a day) in patients after transient ischaemic attack or minor stroke. *N Engl J Med*. 1991;34:1044-54.
51. UK-TIA Study Group. United Kingdom transient ischaemic attack (UK-TIA) aspirin trial: final results. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1991;54:1044-54.
52. Sacco RL, Adams R, Albers G, Alberts MJ, Benavente O, Furie K, et al. Guidelines for Prevention of Stroke in Patients with ischaemic stroke or transient ischaemic attack: A statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Council on Stroke. *Stroke*. 2006;37:577-617.
53. Hacke W, Kaste M, Bogousslavsky J, Brainin M, Chamorro A, Lees K, et al; European Stroke Initiative Executive Committee and the EUSI Writing Committee. European Stroke Initiative Recommendations for stroke management-update 2003. *Cerebrovasc Dis*. 2003;16:311-37.
54. CAPRIE Steering Committee. A randomised blinded trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events. (CAPRIE). *Lancet*. 1996;348:1329-39.
55. Ringleb PA, Bhatt DL, Hirsch AT, Topol EJ, Hacke W, for the CAPRIE investigators. Benefit of clopidogrel over aspirin is amplified in patients with a history of ischemic events. *Stroke*. 2004;35:528-32.
56. Diener HC, Bogousslavsky J, Brass LM, Cimminiello C, Csiba L, Kaste M, et al; MATCH investigators. Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or

- transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH): randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2004; 364:331-7.
57. Secondary prevention in non-rheumatic atrial fibrillation after transient ischaemic attack or minor stroke: EAFT (European Atrial Fibrillation Trial) Study Group. *Lancet*. 1993;342:1255-62.
 58. Adjusted-dose warfarin versus low-intensity, fixed dose warfarin plus aspirin for high risk patients with atrial fibrillation: Stroke Prevention in Atrial Fibrillation III randomised clinical trial. *Lancet*. 1996;348:633-8.
 59. Homma S, Sacco RL, Di Tullio MR, Sciacca RR, Mohr JP, PFO in Cryptogenic Stroke Study (PICSS) Investigators. Effect of medical treatment in stroke patients with patent foramen ovale: patent foramen ovale in Cryptogenic Stroke Study. *Circulation*. 2002;105:2625-31.
 60. Serena J. Patent foramen ovale. What is it and what does it indicate? *Neurologia*. 2006;21:689-94.
 61. Khairy P, O'Donnell CP, Landzberg MJ. Transcatheter closure versus medical therapy of patent foramen ovale and presumed paradoxical thromboembolism: a systematic review. *Ann Intern Med*. 2003;139:753-60.
 62. Rashid P, Leonardi-Bee J, Bath P. Blood pressure reduction and secondary prevention of stroke and other vascular events: a systematic review. *Stroke*. 2003;34:2741-9.
 63. Lawes CM, Bennett DA, Feigin VL, Rodgers A. Blood pressure and stroke: an overview of published reviews. *Stroke*. 2004; 35:776-85.
 64. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2000;342:144-53.
 65. PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of perindopril-based blood pressure lowering regimen among 6,105 patients with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet*. 2001;358:1033-41.
 66. Dahlöf B, Devereux R, 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.
 67. Schrader J, Luders S, Kulschewski A, Hammersen F, Plate K, Berger J, et al. for the MOSES Study Group. Morbidity and Mortality After Stroke, Eprosartan compared with nifedipine for Secondary prevention (MOSES). *Stroke*. 2005;36:1218-26.
 68. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults: Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*. 2001;285:2486-97.
 69. Crouse JR III, Byington RP, Furberg CD. HMG-CoA reductase inhibitor therapy and stroke risk reduction: an analysis of clinical trial data. *Atherosclerosis*. 1998;138:11-24.
 70. Ross SD, Allen IE, Connelly JE, Korenblatt BM, Smith ME, Bishop D, et al. Clinical outcomes in statin treatment trials: a meta-analysis. *Arch Intern Med*. 1999;159:1793-802.
 71. Gorelick PB, Sacco RL, Smith DB, Alberts M, Mustone-Alexander L, Rader D, et al. Prevention of a first stroke: a review of guidelines and a multidisciplinary consensus statement from the National Stroke Association. *JAMA*. 1999;281:1112-20.
 72. 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.
 73. European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group. Randomised trial of endarterectomy for recently symptomatic carotid stenosis: final results of the MRC European Carotid Surgery Trial (ECST). *Lancet*. 1998;351:1379-87.
 74. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trialists' Collaborative Group. The final results of the NASCET trial. *N Engl J Med*. 1998;339:1415-25.
 75. CAVATAS investigators. 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.
 76. Gil-Peralta A. Utilidad de la endarterectomía carotídea y de la angioplastia transluminal percutánea en el tratamiento de las estenosis arteriales. *Neurología*. 2001;16 Supl 3:119-23.
 77. Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study. Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. *JAMA*. 1995;273:1421-8.
 78. Halliday A, Mansfield A, Marro J, Peto C, Peto R, Potter J, et al, for the 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;363:1491-502.
 79. Gorelick PB. Stroke prevention therapy beyond antithrombotics: unifying mechanisms in ischemic stroke pathogenesis and implications for therapy. An invited review. *Stroke*. 2002;33:862-75.
 80. Anderson CS, Chakera TM, Stewart-Wynne EG, Jamrozik KD. Spectrum of primary intracerebral haemorrhage in Perth, Western Australia, 1989-90: incidence and outcome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1994;57:936-40.
 81. Counsell C, Boonyakarnkul S, Dennis M, Sandercock P, Bamford J, Burn J, et al. Primary intracerebral haemorrhage in the Oxfordshire Community Stroke Project, 2: prognosis. *Cerebrovasc Dis*. 1995;5:26-34.
 82. Foulkes MA, Wolf PA, Price TR, Mohr JP, Hier DB. The stroke data bank: design, methods and baseline characteristics. *Stroke*. 1988;19:547-54.
 83. Brott N, Thalinger K, Hertzberg V. Hypertension as a risk factor for spontaneous intracerebral hemorrhage. *Stroke*. 1986;17:1078-83.
 84. Kazui S, Naritomi H, Yamamoto H, Sawada T, Yamaguchi T. Enlargement of spontaneous intracerebral hemorrhage: incidence and time course. *Stroke*. 1996;27:1783-7.
 85. Brott T, Broderick J, Kothari R, Barsan W, Tomsick T, Sauerbeck L, et al. Early hemorrhage growth in patients with intracerebral hemorrhage. *Stroke*. 1997;28:1-5.
 86. Castillo J, Davalos A, Álvarez-Sabin J, Pumar JM, Leira R, Silva Y, et al. Molecular signatures of brain injury after cerebral hemorrhage. *Neurology*. 2002;58:624-9.
 87. Leira R, Davalos A, Silva Y, Gil-Peralta A, Tejada J, García M, et al; Stroke Project, Cerebrovascular Diseases Group of the Spanish Neurological Society. Early neurological deterioration in intracerebral hemorrhage: predictors and associated factors. *Neurology*. 2004;63:461-7.
 88. Mayer S, Brun N, Broderick J, Davis S, Diringer M, Skolnick B, et al. Europe/Australasian NovoSeven ICH Trial Investigators: recombinant activated factor VII for acute intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med*. 2005;352:777-85.
 89. Broderick J, Connolly S, Feldmann E, Hanley D, Kase C, Krieger D, et al. 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. En prensa.
 90. Mayer SA. Ultra-early hemostatic therapy for intracerebral hemorrhage. *Stroke*. 2003;34:224-9.
 91. Mendelow AD, Gregson BA, Fernandes HM, Murray GD, Teasdale GM, Hope DT, et al. Early surgery versus initial conservative treatment in patients with spontaneous supratentorial intracerebral haematomas in the International Surgical Trial in Intracerebral Haemorrhage (STITCH): a randomised trial. *Lancet*. 2005;365:387-97.