

**UNIVERSIDAD DE ALCALÁ**  
**FACULTAD DE MEDICINA**  
**DEPARTAMENTO DE MEDICINA**



**Universidad  
de Alcalá**

**TESIS DOCTORAL**

**REGISTRO PROSPECTIVO DE  
ICTUS INTRAHOSPITALARIOS**

**ROCÍO VERA LECHUGA**

**Alcalá de Henares, 2012**

**UNIVERSIDAD DE ALCALÁ**  
**FACULTAD DE MEDICINA**  
**DEPARTAMENTO DE MEDICINA**



**Universidad  
de Alcalá**

**TESIS DOCTORAL**

**REGISTRO PROSPECTIVO DE  
ICTUS INTRAHOSPITALARIOS**

ROCÍO VERA LECHUGA

Alcalá de Henares, 2012

**DIRECTOR DE TESIS:**

DR. JAIME MASJUAN VALLEJO

*A mi madre*

---

## **AGRADECIMIENTOS**

En primer lugar, me gustaría agradecer a mi director de tesis, el Dr. Jaime Masjuan, su iniciativa, dedicación y paciencia en la realización de esta tesis, así como su capacidad de trabajo y organización, su constante disponibilidad y su habilidad para transmitir motivación e ilusión a los que le rodeamos en cuantos proyectos participa.

Al Dr. Fernández Ruiz y a mis compañeros del Servicio de Neurología del Hospital Ramón y Cajal, que fueron mi guía y me ayudaron durante la residencia y con los que ahora comparto el trabajo. Es un honor seguir aprendiendo de ellos cada día. Gracias al Dr. Martínez Castrillo por sus consejos.

A todos mis compañeros de residencia, por hacer más fácil el trabajo diario y por ayudarme a realizar la recogida de datos teniéndome en cuenta cada vez que atendían un ictus intrahospitalario durante las guardias. Especialmente a Susana Estévez, Beatriz Zarza, Francisco Navacerrada y José Luis López-Sendón por los buenos momentos que seguimos compartiendo.

A mi familia y amigos por su cariño y apoyo en los buenos y malos momentos. A mi hermano David, por todo lo que le admiro. A mi padre, por su bondad, su alegría ante mis logros y por hacernos sentir orgullosos de él. A Antonio, por estar a mi lado siempre para apoyarme con esta tesis y en todo.

---

---

## **SUMMARY**

**Background and purpose:** in-hospital strokes (IHS) are relatively frequent. Previous studies have shown that 4.4% to 15% of all strokes occur in patients who are already admitted to hospitals. IHS have higher mortality and medical complications, poorer functional status at discharge and increased need for post-discharge rehabilitation care than out-hospital strokes (OHS). Associated comorbidities, higher rate of cardioembolic strokes and greater stroke severity may explain their worse prognosis. Avoidable delays in neurological assessment have been demonstrated and may become a significant disadvantage for these patients. We study the clinical characteristics, quality of neurological care, delays in assessment, rate of thrombolysis, mortality and functional outcome of IHS. On the other hand, we analyzed time to treatment intervals, safety and efficacy of intravenous thrombolysis with tPA in IHS compared with OHS.

**Material and method:** prospective registry of patients with consecutive IHS during their admission in our hospital within the period 7/2007 – 6/2009. Demographic and clinical characteristics, admission diagnosis, patient location, stroke mechanism, quality of care, thrombolytic therapy, in-hospital mortality and three month mortality and functional outcome were recorded. IHS incidence in our hospital has been also determined. Besides, we have compared IHS and OHS thrombolysed patients since 2004 (when treatment with intravenous tPA in acute ischemic stroke was first used in our hospital) until 2010, using our stroke unit thrombolysis registry.

---

---

## Results:

Annual incidence of IHS in our hospital was 236 cases /100.000 hospitalized patients /year. Eleven percent of the patients who were treated for a stroke in the hospital during the registry, had had an IHS. We included 155 IHS patients (109 ischemic strokes, 28 transient ischemic attacks and 18 cerebral haemorrhages). Mean age was  $73\pm 13.1$  years. Cardiac sources of embolism were present in 90 (58 %), withdrawal of antithrombotic drugs in 54 (34.8%) and active cancers in 19 (12.3%).

Cardioembolic stroke was the most common subtype of IS (55.9%). Forty three (27.7%) patients were admitted to Cardiology or Cardiac Surgery departments. Only 67 patients (43.2%) were evaluated by a neurologist within three hours of stroke onset. Sixteen patients received treatment with tPA (14.7%). On the other hand, 17 patients could not be treated because of a delay in contacting the neurologist (15.6%). Recent major surgical procedures (32.2%) and treatment with anticoagulants and  $INR > 1.7$  (19.4%) were the most frequent exclusion criteria for intravenous thrombolysis in patients with ischemic stroke, apart from time window. Only one patient (0.9%) was treated with interventional neuroradiology procedures. During hospitalization, 34 patients died (21.9%), 30 of them (88%) because of the stroke or its complications. After three months, only 54 (38.4%) patients were functionally independent.

Intravenous thrombolytic registry analysis showed no significant differences in treatment safety and efficacy in IHS compared to OHS. Twenty four (51.1%) of IHS and only 25 (5.2%) of OHS were treated within 90 minutes from stroke onset ( $p < 0.001$ ). In-hospital delays were significantly longer in IHS for door-to-computed tomography time ( $45\pm 25$  vs  $27\pm 18$ ,  $p < 0.001$ ) and computer tomography-to-treatment time ( $41\pm 25$  vs  $33\pm 29$ ,  $p < 0.001$ ).

---

---

## **Conclusions:**

Cardioembolic IS was the most frequent subtype of IHS. Cardiac sources of embolism, active cancers and withdrawal of antithrombotic drugs constituted especial risk factors for IHS. A significant proportion of patients were treated with thrombolysis. However, delays in contacting the neurologist excluded a proportion of patients from treatment. Recent surgery and anticoagulant therapies exclude many patients with IHS from thrombolysis with intravenous tPA. Interventional neuroradiology procedures could compensate this disadvantage. IHS mortality was high, mostly due to stroke.

Thrombolysis is safe and effective in IHS. However, in-hospital procedures for thrombolysis are slower in IHS than in OHS. Stroke training programs for medical staffs, especially in cardiovascular departments, might improve the detection of candidates for revascularization therapies.

---

## **ÍNDICE**

ABREVIATURAS .....	1
INTRODUCCIÓN .....	4
1. DEFINICIONES.....	5
2. EPIDEMIOLOGÍA DEL ICTUS .....	5
2.1. El ictus en el mundo.....	5
2.2. El ictus en España .....	7
3. ETIOLOGÍA Y CLASIFICACIÓN .....	9
3.1. Ataque isquémico transitorio (AIT) .....	9
3.2. Infarto cerebral (IC).....	10
3.2.1. Infarto aterotrombótico. Arteriosclerosis de grandes vasos.....	10
3.2.2. Infarto cardioembólico .....	11
3.2.3. Enfermedad oclusiva de pequeño vaso arterial. Infarto lacunar.....	12
3.2.4. Infarto cerebral de causa rara o inhabitual.....	12
3.2.5. Infarto cerebral de origen indeterminado .....	14
3.3. Hemorragia intracerebral .....	14
3.3.1. Hemorragia intracerebral primaria .....	15
3.3.2. Hemorragia intracerebral secundaria.....	15
4. TRATAMIENTO DEL ICTUS AGUDO .....	16
4.1. Sistemática asistencial. Unidades de Ictus. Código Ictus .....	16
4.2. Ictus isquémico: tratamientos de reperfusión en el infarto cerebral agudo. ....	20
4.2.1. Trombolisis intravenosa.....	20
4.2.2. Intervencionismo Neurovascular (INV) .....	24

## ÍNDICE

---

4.3. Tratamiento del AIT .....	30
4.4. Tratamiento de la hemorragia intracerebral.....	30
5. ICTUS INTRAHOSPITALARIOS (IIH) .....	32
5.1. Epidemiología de los IIH .....	32
5.2. Particularidades de los IIH .....	32
5.3. Etiología y factores de riesgo de los IIH .....	34
5.4. Fisiopatología de los IIH.....	43
5.5. Diagnóstico y atención a los IIH .....	45
5.6. Tratamiento de los IIH.....	47
OBJETIVOS .....	49
MATERIAL Y MÉTODO.....	51
1. REGISTRO PROSPECTIVO DE IIH.....	52
1.1 Selección de los pacientes.....	52
1.2. Cálculo de incidencia y proporción de IIH .....	52
1.3. Aviso al Servicio de Neurología y atención inicial de los enfermos .....	54
1.4. Recogida de datos y variables analizadas .....	55
2. COMPARACIÓN DEL TRATAMIENTO TROMBOLÍTICO ENTRE PACIENTES CON ICTUS ISQUÉMICO INTRAHOSPITALARIO Y EXTRAHOSPITALARIO .....	64
3. ANÁLISIS ESTADÍSTICO .....	66
RESULTADOS .....	68
1. REGISTRO PROSPECTIVO DE IIH.....	69
1.1. Incidencia y proporción de IIH.....	69
1.2. Características basales y factores de riesgo cerebrovascular .....	69

## ÍNDICE

---

1.3. Ubicación del paciente en el hospital, motivos de ingreso y cirugía o intervencionismo durante el ingreso.....	73
1.4. Subtipos etiológicos de ictus.....	75
1.5. Atención inicial del paciente. Tiempos de actuación .....	77
1.6. Tratamiento de recanalización con trombolisis en IC intrahospitalarios.....	78
1.7. Mortalidad y pronóstico funcional.....	80
1.8. El IC intrahospitalario en el Área Cardiológica (ICAC) .....	81
1.9. El IC intrahospitalario en los pacientes sometidos a cirugía o intervencionismo vascular durante el ingreso.....	88
1.10. El IIH en los pacientes oncológicos.....	93
2. COMPARACIÓN DEL TRATAMIENTO TROMBOLÍTICO ENTRE PACIENTES CON ICTUS ISQUÉMICO INTRAHOSPITALARIO Y EXTRAHOSPITALARIO .....	96
2.1. Características basales de los pacientes, factores de riesgo cerebrovascular y etiología del ictus.....	96
2.2. Tiempos de actuación.....	99
2.3. Transformación hemorrágica, pronóstico funcional y mortalidad.....	100
DISCUSIÓN.....	101
1. GENERALIDADES.....	102
2. MORTALIDAD Y DEPENDENCIA FUNCIONAL.....	103
3. ATENCIÓN NEUROLÓGICA Y FUNCIONAMIENTO DEL HOSPITAL.....	104
4. SUBTIPOS DE ICTUS.....	107
5. UBICACIONES DE RIESGO. EL ÁREA CARDIOLÓGICA.....	108
6. FACTORES DE RIESGO ESPECIALES PARA IIH.....	112
7. TRATAMIENTOS DE REPERFUSIÓN EN EL IIH.....	118

## ÍNDICE

---

7.1. Trombolisis intravenosa con tPA.....	118
7.2. Intervencionismo neurovascular.....	120
8. PROGRAMAS FORMATIVOS EN IIH .....	122
CONCLUSIONES .....	125
ANEXOS.....	128
BIBLIOGRAFÍA.....	132

## **ABREVIATURAS**

AAS: ácido acetil-salicílico

AC: Área Cardiológica

ACM: arteria cerebral media

AHA/ASA: American Heart Association/American Stroke Association

AIT: ataque isquémico transitorio

DE: desviación estándar

d: días

eRm: escala de Rankin modificada

FA: fibrilación auricular

FANV: fibrilación auricular no valvular

GEECV: Grupo de Estudio de Enfermedades Cerebrovasculares

GRD: grupos relacionados de diagnósticos

h: horas

HBPM: heparina de bajo peso molecular

HC: hemorragia cerebral

HP-2: hematoma parenquimatoso tipo 2

HPr-2: hematoma parenquimatoso remoto tipo 2

IC: infarto cerebral

## ABREVIATURAS

---

ICAC: infarto cerebral en el Área Cardiológica

ICnoAC: infarto cerebral fuera del Área Cardiológica

IEH: ictus extrahospitalario

IH-1: infarto hemorrágico tipo 1

IH-2: infarto hemorrágico tipo 2

IIH: ictus intrahospitalario

INV: intervencionismo neurovascular

iv: intravenoso

m: media

min: minutos

NA: no aplicable

NS: no significativo

NEDICES: Neurologic Disorders in Central Spain

NIHSS: National Institutes of Health and Stroke Scale

OR: odds ratio

PA: presión arterial

PAD: presión arterial diastólica

PAS: presión arterial sistólica

PASI: Plan de Asistencia Sanitaria al Ictus

R: rango

## ABREVIATURAS

---

RM: resonancia magnética

RR: riesgo relativo

SCA: síndrome coronario agudo

SEDAR: Sociedad Española de Anestesia y Reanimación

SEN: Sociedad Española de Neurología

SITS-MOST: Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study

TAC: tomografía axial computarizada

TEA: tromboendarterectomía

tPA: activador tisular del plasminógeno

TTPA: tiempo de tromboplastina parcial activado

UI: unidad de Ictus

UVI: unidad de vigilancia intensiva

# **INTRODUCCIÓN**

### 1. DEFINICIONES

El ictus se define como un trastorno brusco del flujo sanguíneo cerebral que altera de forma transitoria o permanente la función de una determinada región cerebral. Es un término procedente del latín que significa “golpe”, y su utilización fue propuesta por el Grupo de Estudio de las Enfermedades Cerebrovasculares (GEECV) de la Sociedad Española de Neurología (SEN) para referirse de forma genérica al infarto cerebral (IC) y a la hemorragia intracerebral o subaracnoidea<sup>1</sup>.

El ictus intrahospitalario (IIH) es aquel que se presenta en un paciente hospitalizado por cualquier patología<sup>2,3</sup>. El término abarca todos aquellos pacientes que se encuentran ingresados en las distintas plantas de hospitalización (médicas o quirúrgicas), en la unidad de vigilancia intensiva (UVI), ó que estén siendo sometidos a una intervención quirúrgica u otro tipo de procedimiento invasivo (endoscopias, técnicas de intervencionismo endovascular, etc.) en las dependencias del hospital. Así mismo, se incluyen aquellos enfermos que se encuentran en el hospital transitoriamente para realizarse cualquier tipo de prueba diagnóstica, en el área de urgencias o en el hospital de día. No se consideran IIH aquellos acaecidos en personas de paso, trabajadores del hospital o en pacientes que acuden a consultas externas.

En contraposición, se utiliza el término ictus extrahospitalario (IEH) para referirse a los ictus acontecidos fuera del hospital.

### 2. EPIDEMIOLOGÍA DEL ICTUS

#### 2.1. *El ictus en el mundo*

La enfermedad cerebrovascular es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en el mundo.

La incidencia mundial del ictus en personas mayores de 55 años es muy variable, con cifras que oscilan entre 420 y 1.170 casos por cada 100.000 personas/año, según un metanálisis realizado en 2003<sup>4</sup>. En Europa, la incidencia anual del ictus en individuos entre los 65 y 84 años alcanza los 872 casos por cada 100.000 habitantes, siendo ésta mayor en hombres (1.034 por 100.000) que en mujeres (775 por 100.000)<sup>5</sup>.

Existen factores geográficos que influyen en la incidencia del ictus. Así, según una revisión de estudios epidemiológicos sobre ictus en el siglo XX, la incidencia anual de ictus fue más del doble en la población de Oyabe (Japón) que en Londres (Reino Unido) en el intervalo de edad de 65 a 84 años<sup>4</sup>. También se han observado diferencias llamativas entre diferentes países dentro del propio continente europeo, detectándose una mayor incidencia en los países nórdicos como Finlandia, donde se presentan 270 casos nuevos por 100.000 habitantes/año, a diferencia de los 100 casos nuevos por 100.000 habitantes/año que se contabilizan en Italia o Portugal<sup>6</sup>.

La edad media de los individuos que sufren un ictus es de 70 años en los varones y 75 en las mujeres. La incidencia aumenta progresivamente con la edad, de manera que más de la mitad de los ictus afectan a personas mayores de 75 años<sup>4</sup>. Por el contrario, la incidencia de ictus disminuye a 7-15 casos por 100.000 habitantes/año en sujetos menores de 45 años<sup>7</sup>.

La prevalencia mundial del ictus en individuos mayores de 65 años oscila entre 46 y 72 casos por 1.000 habitantes. Como sucede con la incidencia, la prevalencia también es mayor en varones (59 a 93 casos por 1.000 habitantes) que en mujeres (32 a 61 casos por 1.000 habitantes).

La mortalidad global por ictus durante el primer mes es del 23%, siendo mayor en las hemorragias cerebrales intraparenquimatosas (30-42%) y menor en el IC (16%)<sup>4,8</sup>. Según los cálculos de la *Organización Mundial de la Salud*, el ictus constituye la tercera

causa de muerte a nivel mundial (10%) después de la enfermedad coronaria y el cáncer. Además, es la segunda causa de muerte más prevalente por encima de los 60 años. Tres millones de mujeres y dos millones y medio de hombres fallecen cada año por un ictus en el mundo<sup>9</sup>. Sin embargo, según los datos aportados por el “*Laussane Stroke Registry*” en un estudio prospectivo realizado recientemente, la mortalidad del ictus isquémico y hemorrágico ha disminuido en todos los grupos de edad desde el año 1979 hasta la actualidad<sup>10</sup>. Este descenso se atribuye probablemente a la mejora en el control de los factores de riesgo cerebrovascular y a las terapias para el tratamiento del ictus en fase aguda que se han incorporado en los últimos años a la práctica clínica habitual.

El ictus, además, constituye la primera causa de dependencia y la segunda de demencia en adultos<sup>11</sup>.

Como consecuencia de su alta prevalencia y de la dependencia que genera, el ictus consume el 4% de los gastos sanitarios en los países industrializados<sup>11,12</sup>.

### **2.2. El ictus en España**

El estudio *NEDICES (Neurologic Disorders in Central Spain)*, un estudio de cohortes prospectivo, calculó la incidencia del ictus en tres poblaciones del centro de España desde 1994 hasta 1998. Las tasas de incidencia registradas fueron de 4.1 casos por 1.000 habitantes/año entre los 64 y los 69 años, hasta 10.7 casos por 1.000 habitantes/año entre los mayores de 85 años. Se detectaron así mismo, variaciones de la incidencia en función del sexo, de manera que en personas con edades comprendidas entre los 70 y 74 años, la incidencia en varones fue de 3.5 casos por 1.000 habitantes/año y en mujeres fue de 1.2 casos por 1.000 habitantes/año<sup>13</sup>.

Más recientemente, el estudio *Iberictus*, coordinado desde el *Proyecto Ictus del GEECV de la SEN*, revisa la incidencia del ictus en España. En 2009 se publicaron los

resultados del estudio piloto, con unas tasas de incidencia de 166.9 casos por 100.000 habitantes /año. Se objetivaron así mismo diferencia entre sexos, con 181.3 casos por 100.000 habitantes /año en varones y 152.81 casos por 100.000 habitantes/año en mujeres. El estudio mostró unas tasas similares a la mayoría de los países europeos, con un aumento de incidencia con la edad, que concuerda con el resto de estudios publicados con anterioridad<sup>14,15</sup>.

Un estudio realizado en Cantabria, analizó la incidencia de ictus en pacientes jóvenes y estimó que la tasa cruda de incidencia anual de ictus en el grupo de edad de 16 a 45 años es de 12 casos por 100.000 habitantes<sup>16</sup>.

Por su parte, la incidencia de AIT en España asciende a 35 casos por 100.000 habitantes/año<sup>17</sup>.

La prevalencia del ictus en España en la población mayor de 64 años oscila entre el 3.1 y el 8.5%<sup>18,19</sup>. Según el estudio *NEDICES*, la prevalencia de la enfermedad cerebrovascular en mayores de 65 años es más elevada en hombres (5.2%) que en mujeres (4.9%) y la prevalencia edad y sexo-específica aumenta con la edad, aunque el incremento era más sostenido en las mujeres<sup>15</sup>.

Según los datos facilitados por el Instituto Nacional de Estadística, las enfermedades cerebrovasculares fueron la segunda causa de mortalidad global (31.143 defunciones) y la primera en las mujeres (17.933 fallecidas) en el año 2009 en nuestro país<sup>20</sup>. Las tasas de mortalidad aumentan de forma exponencial con la edad, de modo que la mortalidad es 1.000 veces superior entre los mayores de 85 años que en el grupo de edad entre los 30 y 34 años. También existen diferencias interprovinciales en lo referido a la mortalidad por ictus en España. Así, en el sur del país (Sevilla, Málaga, Ciudad Real y Huelva) se detectan tasas más elevadas y en las provincias centrales (Segovia, Madrid, Ávila, Guadalajara) más reducidas. Por otro lado, las tasas de mortalidad por enfermedad cerebrovascular en España están descendiendo de forma paralela en ambos sexos. El de-

cremento promedio anual de la mortalidad controlando el efecto de la edad durante el periodo 1974-1995 fue de un 4.36% en hombres y un 6.07% en mujeres<sup>19</sup>.

El ictus es la primera causa de discapacidad y dependencia en el adulto. Según la SEN, más de 300.000 españoles presentan actualmente alguna limitación en su capacidad funcional tras haber sufrido un ictus. Las tres cuartas partes de los ictus afectan a mayores de 65 años y se prevé que la incidencia en España aumente, dado el envejecimiento progresivo de nuestro país. Se calcula que 1.200.000 españoles habrán sobrevivido a un ictus en el año 2.025, de los cuales, 500.000 tendrán alguna discapacidad<sup>21</sup>.

### **3. ETIOLOGÍA Y CLASIFICACIÓN**

#### ***3.1. Ataque isquémico transitorio (AIT)***

El AIT es una disfunción neurológica focal con un perfil temporal definido y con características etiopatogénicas similares al infarto cerebral<sup>22</sup>. La duración clásica, aceptada de forma arbitraria, era de 24 horas<sup>23</sup>. Sin embargo, desde hace unos años se ha consolidado la nueva definición propuesta por el “*TIA Working Group*” que considera el AIT como un episodio breve de disfunción focal cerebral o retiniana, cuyos síntomas suelen durar menos de una hora y sin evidencia de infarto cerebral en las técnicas de neuroimagen<sup>24,25</sup>.

Se estima que el 15-20% de los ictus vienen precedidos por un ataque isquémico transitorio (AIT). El riesgo de sufrir un ictus tras un AIT es del 8% la primera semana, 11.5% el primer mes y de hasta el 17.3% en los primeros 3 meses<sup>26,27</sup>.

Según el territorio vascular afectado, se pueden clasificar los AIT en:

- a) AIT carotídeo
- b) AIT vértebrobasilar

- c) AIT de localización indeterminada (cuando los síntomas no son localizadores y pueden corresponder a uno u otro territorio indistintamente)

Según las manifestaciones clínicas diferenciamos los siguientes subtipos de AIT<sup>22</sup>:

- a) AIT retiniano (amaurosis fugax)
- b) AIT hemisférico cortical
- c) AIT subcortical o lacunar
- d) AIT atípico

### **3.2. Infarto cerebral (IC)**

Según la clasificación etiológica establecida por el *GEECV de la SEN*, distinguimos los siguientes subtipos de infarto cerebral<sup>28</sup>:

#### **3.2.1. Infarto aterotrombótico. Arteriosclerosis de grandes vasos**

Infarto generalmente de tamaño medio o grande, de topografía cortical o subcortical y localización carotídea o vertebrobasilar, en un paciente con uno o varios factores de riesgo cerebrovascular. Es imprescindible la presencia de arteriosclerosis clínicamente generalizada (coexistencia de cardiopatía isquémica y/o enfermedad vascular periférica) o la demostración de oclusión o estenosis en las arterias cerebrales. Se distinguen dos subtipos según el grado de estenosis:

- A. Aterosclerosis con estenosis: estenosis del 50% del diámetro luminal u oclusión de la arteria extracraneal correspondiente o de la arteria intracraneal de gran calibre (cerebral media, cerebral posterior o tronco basilar), en ausencia de otra etiología.
- B. Aterosclerosis sin estenosis: presencia de placas o de estenosis menor del 50% en la arteria cerebral media, cerebral posterior o basilar, en ausencia de

otra etiología y en presencia de más de dos de los siguientes factores de riesgo vascular cerebral: edad mayor de 50 años, hipertensión arterial, diabetes mellitus, tabaquismo o hipercolesterolemia.

3.2.2. Infarto cardioembólico

Infarto generalmente de tamaño medio (1.5 a 3 cm) o grande (mayor de 3 cm), de topografía habitualmente cortical, de presentación instantánea y con la máxima intensidad de los síntomas en las primeras fases de la enfermedad. Se produce por la oclusión de una arteria cerebral por un émbolo cardiaco. Es necesario evidenciar la presencia de una cardiopatía embolígena en ausencia de oclusión o estenosis arterial significativa de forma concomitante. El riesgo de ictus es diferente según la cardiopatía embolígena. Éstas se dividen en mayores y menores (tabla 1) <sup>29,30</sup>:

<b>Tabla 1. Fuentes cardioembólicas</b>	
<b>Mayores</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Fibrilación auricular</li> <li>✓ Flutter auricular</li> <li>✓ Estenosis mitral</li> <li>✓ Prótesis valvulares aórtica o mitral</li> <li>✓ Aneurisma o acinesia ventricular izquierda</li> <li>✓ Miocardiopatía dilatada con hipocinesia global</li> <li>✓ Trombos intracardiacos</li> <li>✓ Tumores intracardiacos</li> <li>✓ Endocarditis infecciosa</li> <li>✓ Enfermedad del seno</li> <li>✓ Infarto agudo de miocardio reciente (&lt; 4 semanas)</li> </ul>
<b>Menores</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Calcificación del anillo mitral</li> <li>✓ Prolapso mitral</li> <li>✓ Foramen oval permeable</li> <li>✓ Aneurisma del septo interauricular</li> <li>✓ Estenosis aórtica calcificada</li> </ul>

### 3.2.3. Enfermedad oclusiva de pequeño vaso arterial. Infarto lacunar

Infarto de pequeño tamaño (<1,5 cm de diámetro) en el territorio de una arteria perforante cerebral, que clínicamente suele ocasionar un síndrome lacunar en un paciente con antecedente de hipertensión arterial u otros factores de riesgo vascular cerebral, en ausencia de otra etiología.

Habitualmente, está producido por lipohialinosis o ateromatosis de las arterias perforantes, también son posibles otras etiologías como la embolia cardiaca, la embolia arterio-arterial, la arteritis infecciosa o el estado protrombótico.

Los síndromes clínicos lacunares que definen esta entidad son:

- ✓ Síndrome motor puro: hemiparesia
- ✓ Síndrome sensitivo puro: hemihipoestesia
- ✓ Síndrome sensitivo motor: hemiparesia e hemihipoestesia
- ✓ Hemiparesia atáxica
- ✓ Disartria mano torpe

### 3.2.4. Infarto cerebral de causa rara o inhabitual

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

Se suele producir por trastornos sistémicos (conectivopatía, infección, neoplasia, síndrome mieloproliferativo, alteraciones metabólicas, de la coagulación, etc.) o por un arteriopatía distinta a la arteriosclerótica como la disección arterial, displasia fibromuscular, aneurisma sacular, malformación arteriovenosa, trombosis venosa cerebral, angeítis, migraña, etc. (tabla 2)<sup>31</sup>.

**Tabla 2. Causas de infarto cerebral de etiología inusual**

<p><b><u>Vasculopatías no inflamatorias</u></b></p> <p>Disección arterial</p> <p>Displasia fibromuscular</p> <p>Enfermedad de Moyamoya</p> <p>Síndrome de Sneddon</p> <p>Síndromes de vasoconstricción cerebral</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Idiopático</li> <li>- Secundario: drogas, hemorragia subaracnoidea, trombosis de senos venosos, apoplejía pituitaria, disección arterial, encefalopatía hipertensiva, arteriopatía traumática, migraña, etc.</li> </ul> <p>Drogas y fármacos (cocaína, anfetaminas)</p> <p>Arteriopatía por radioterapia</p> <p>Angiopatia amilode</p> <p><b><u>Vasculopatías inflamatorias infecciosas</u></b></p> <p>Neurosífilis vascular</p> <p>Virus de la inmunodeficiencia humana</p> <p>Neurocisticercosis</p> <p>Micosis cerebrales: candida, aspergillus, mucormicosis.</p> <p>Herpes zóster</p> <p>Brucelosis</p> <p>Rickettsiosis</p> <p>Listeriosis</p> <p>Tuberculosis cerebral</p> <p>Meningitis bacteriana</p> <p>Bacteriemia y endocarditis</p> <p><b><u>Enfermedades hereditarias</u></b></p> <p>Síndrome MELAS</p> <p>Homocisteinemia</p> <p>Síndrome CADASIL</p> <p>Síndrome HERNs</p> <p>Enfermedad de Fabry</p> <p>Síndrome de Marfan</p> <p>Síndrome de Ehlers-Danlos</p> <p>Enfermedad de Rendu-Osler-Weber</p> <p>Neurofibromatosis</p> <p>Seudoxantoma elástico</p>	<p><b><u>Vasculitis inflamatorias</u></b></p> <p>Vasculitis aislada del sistema nervioso central</p> <p>Arteritis de la arteria temporal</p> <p>Arteritis de Takayasu</p> <p>Vasculitis necrotizantes:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Panarteritis nodosa</li> <li>- Enfermedad de Churg-Strauss</li> <li>- Granulomatosis de Wegener</li> </ul> <p>Vasculitis por hipersensibilidad asociada a drogas</p> <p>Lupus eritematoso sistémico</p> <p>Artritis reumatoide</p> <p>Síndrome de Sjögren</p> <p>Esclerodermia</p> <p>Enfermedad de Behcet</p> <p><b><u>Estados protrombóticos</u></b></p> <p>Síndrome antifosfolípido primario</p> <p>Deficiencia de antitrombina III</p> <p>Deficiencia de proteína C y S</p> <p>Mutación del gen del factor V ( Leiden)</p> <p>Embarazo y puerperio</p> <p>Cáncer</p> <p>Anticonceptivos orales</p> <p><b><u>Síndromes de hiperviscosidad y enfermedades hematológicas</u></b></p> <p>Poliglobulias</p> <p>Paraproteinemias y mielomas</p> <p>Macroglobulinemia de Waldeström</p> <p>Crioglobulinemia</p> <p>Policitemia vera</p> <p>Trombocitopenia por heparina</p> <p>Púrpura trombótica trombocitopénica</p> <p>Trombocitemia esencial</p> <p>Leucemia</p> <p>Linfoma</p> <p>Drepanocitosis</p>
--	--

### 3.2.5. Infarto cerebral de origen indeterminado

Infarto de tamaño medio o grande, de localización cortical o subcortical, en el territorio carotídeo o vertebrobasilar, en el cual, tras un exhaustivo estudio diagnóstico, se han descartado los subtipos aterotrombótico, cardioembólico, lacunar y de causa rara, o bien coexistía más de una posible etiología. Dentro de esta etiología indeterminada se establecen tres subtipos:

- ✓ *Por estudio incompleto*: si por circunstancias diversas, no se han realizado las pruebas complementarias necesarias para estudiar la etiología del ictus.
- ✓ *Por coexistencia de dos o más posibles etiologías*
- ✓ *Etiología desconocida o criptogénico*: si tras un estudio completo no se puede atribuir el ictus a ninguna de las otras categorías. Constituyen del 11 al 39.9% de los ictus y son más frecuentes en pacientes jóvenes<sup>32,33</sup>.

### **3.3. Hemorragia intracerebral**

La hemorragia intracerebral es la extravasación brusca de sangre en una zona del parénquima cerebral como consecuencia de una alteración en el árbol vascular.

Su incidencia en Europa es de 15 casos por cada 100.000 habitantes/año. Constituye el 10-15% de todos los ictus<sup>25,34,35</sup> y condiciona un peor pronóstico, con unas tasas más elevadas de morbi-mortalidad que los ictus isquémicos, de manera que el 40.4% de los pacientes fallecen en el primer mes y solo un 20% son funcionalmente independientes al cabo de 6 meses<sup>36-38</sup>.

Según su etiología, en las guías de actuación clínica en la hemorragia intracerebral elaboradas recientemente por el GEECV de la SEN<sup>36</sup>, se distinguen los siguientes subtipos:

### 3.3.1. Hemorragia intracerebral primaria

Debidas a la rotura de un vaso de la red vascular normal del encéfalo, cuya pared se ha debilitado por un proceso degenerativo. Existen 2 tipos:

- A. Hipertensiva: es la causa más frecuente. La hipertensión es el factor de riesgo más importante en todos los grupos de edad y sexo. Está presente en el 60% de los casos.
- B. Angiopatía amiloide: es la causa más frecuente de hemorragia lobar en el anciano. Se trata de un proceso degenerativo que afecta a pequeñas arterias y arteriolas situadas en las leptomeninges y en la corteza cerebral<sup>39</sup>.

### 3.3.2. Hemorragia intracerebral secundaria

Se distinguen las siguientes causas:

#### A. Fármacos

- ✓ Anticoagulantes: antagonistas de la vitamina K, heparina, nuevos anticoagulantes.
- ✓ Trombolíticos: estreptoquinasa, uroquinasa, activador tisular del plasminógeno.

B. Coagulopatías y enfermedades hematológicas: déficit de factor de von Willebrand, hemofilia, afibrinogenemia, coagulación intravascular diseminada, púrpura

trombótica trombocitopénica idiopática, coagulopatía y trombopenia en la hepatopatía, trombopenia, trombocitemia, mieloma múltiple.

C. Tumor intracraneal: primarios o metástasis.

D. Malformación vascular: aneurismas, malformaciones arteriovenosas, angiomas venosos, cavernomas, telangiectasias.

E. Otras: enfermedad de Moyamoya, arteriopatías inflamatorias (vasculitis), arteriopatías infecciosas (aneurismas micóticos), drogas (cocaína, anfetaminas, crack, descongestionantes nasales, etc.).

## 4. TRATAMIENTO DEL ICTUS AGUDO

### 4.1. **Sistemática asistencial. Unidades de Ictus. Código Ictus.**

El ictus es una emergencia médica, que requiere atención neurológica inmediata.

La asistencia neurológica especializada precoz mejora el pronóstico e influye en la efectividad del tratamiento<sup>22,40</sup>. Un estudio realizado en 18 hospitales españoles demostró que la evaluación por un neurólogo en las primeras 6 horas desde el inicio del ictus se asocia a un riesgo cinco veces menor de mala evolución<sup>41</sup>. El estudio *PRACTIC*, que fue realizado en 2005 y en el que participaron 88 hospitales españoles, confirmó que la atención neurológica reduce de forma significativa la mortalidad y las complicaciones intrahospitalarias de los pacientes con ictus, aumenta el porcentaje de pacientes independientes y disminuye la probabilidad de sufrir una recurrencia vascular<sup>42</sup>.

El *GEECV* de la SEN publicó en el año 2006 el *Plan de Atención Sanitaria del Ictus (PASI)*<sup>43</sup>, con el objetivo de elaborar un sistema organizativo de atención al ictus que

diese respuesta a las necesidades de cada enfermo y optimizase la utilización de los recursos sanitarios. Posteriormente, la “*Estrategia Nacional en Ictus del Sistema Nacional de Salud*”<sup>44</sup> aprobada en el año 2008 recogió en gran medida el tipo de modelo organizativo sanitario del PASI. Recientemente se ha publicado el *Plan de Asistencia Sanitaria al Ictus II.10*<sup>45</sup>, que actualiza los protocolos de actuación en el tratamiento del ictus agudo, dados los avances acontecidos en los últimos años. En este plan, se establecen diferentes niveles asistenciales en el tratamiento del ictus y se subraya la importancia de las unidades de ictus como el recurso más eficiente para el tratamiento de su fase aguda.

La unidad de ictus (UI) se define como aquella estructura geográficamente delimitada dentro del hospital, para el cuidado de pacientes con ictus, que tiene personal entrenado y servicios diagnósticos disponibles las 24 horas del día. Debe estar adscrita al servicio de Neurología.

Las UI han demostrado reducir la mortalidad (3%), la dependencia (5%) y la necesidad de atención institucionalizada (2%) en los pacientes con ictus con un nivel de evidencia I<sup>46-51</sup>. Además, este beneficio es independiente de la edad, sexo o gravedad del ictus al ingreso y es similar en los distintos subtipos etiológicos de ictus<sup>52-54</sup>.

En base a lo anterior, diferentes estamentos y comités de consenso como el *European Stroke Council* en 1996 con la “*Declaración de Helsinborg*”<sup>55</sup>, la *American Heart Association*<sup>56,57</sup> y la *SEN*<sup>45,48</sup>, recomiendan que todos los pacientes con un ictus en fase aguda sean tratados en una UI. Las razones obedecen a una mayor adherencia a los protocolos médicos, un diagnóstico etiológico precoz, así como a la detección y tratamiento precoz de las complicaciones, por lo que se recomienda que la UI disponga de monitorización continua respiratoria y cardíaca<sup>41,59</sup>.

Los componentes imprescindibles de una UI, según una encuesta a expertos elaborada por el *GEECV*, se exponen en la tabla 3<sup>45</sup>.

Además de las UI, existen otros dos niveles asistenciales para la atención del ictus agudo, en función de las características de cada centro hospitalario:

➤ Equipo de Ictus

Representa el nivel básico de atención a los pacientes con ictus. Es un equipo multidisciplinar de especialistas que colaboran en el diagnóstico y tratamiento protocolizados del ictus, coordinado por un neurólogo. Es una alternativa a la UI para aquellos centros hospitalarios que tengan entre sus servicios la atención de pacientes con ictus, tanto en la fase aguda como en su hospitalización<sup>60</sup>. Precisan de circuitos de derivación establecidos a los hospitales con UI u hospitales de referencia.

➤ Hospitales de Referencia de Ictus

Son centros de máximo nivel en la atención al ictus, donde pueden ser tratados aquellos pacientes que por su complejidad o gravedad, precisan técnicas avanzadas de monitorización, estudio o tratamiento. Las características de estos centros fueron establecidas por la *Brain Attack Coalition*<sup>61</sup>. Disponen de UI y de un neurólogo con experiencia en ictus disponible 24 horas. Además, cuentan con neurocirugía, cirugía vascular, unidad de cuidados intensivos con experiencia en ictus e intervencionismo neurovascular disponibles las 24 horas del día.

**Tabla 3. Componentes imprescindibles de una Unidad de Ictus**

**Recursos de personal**

- ✓ *En la Unidad de Ictus:*
  - Neurólogo coordinador (miembro del Servicio de Neurología experto en ictus)
  - Neurólogo de guardia de presencia física 24h/7d
  - Enfermería (ratio 1 enfermera/4-6 camas; 8h por turno)
- ✓ *En el Hospital:*
  - Neurorradiólogos (diagnóstico)
  - Neurocirujano accesible
  - Intensivistas
  - Servicio de Rehabilitación
  - Trabajadores sociales

**Infraestructuras**

- ✓ Servicio de Urgencias
- ✓ Existencia de camas específicas para ictus con monitorización multiparamétrica no invasiva (ECG, oximetría, presión arterial)
- ✓ Monitorización neurológica
- ✓ Unidad de Cuidados Intensivos

**Protocolos**

- ✓ Programa de trabajo coordinado con otros especialistas
- ✓ Vías clínicas y protocolos diagnóstico-terapéuticos
- ✓ Protocolos de enfermería
- ✓ Protocolos de acceso rápido y preferente a los hospitales de alta tecnología para la aplicación de técnicas diagnósticas y/o terapéuticas muy específicas

**Técnicas diagnósticas**

- ✓ Tomografía computarizada cerebral 24 h/7d
- ✓ Ultrasonografía 24 h/7 d
- ✓ Servicio de laboratorio de urgencias 24 h/7d
- ✓ Ecocardiografía

**Técnicas terapéuticas**

- ✓ Trombolisis intravenosa 24 h/7 d
- ✓ Drenaje ventricular 24 h/7 d
- ✓ Cirugía de la hipertensión intracraneal 24 h/7d
- ✓ Fisioterapia

Según las características y necesidades de cada paciente, se debe organizar su atención neurológica en el nivel asistencial pertinente según lo marque el protocolo inter-hospitalario establecido, que determinará la utilización conjunta y ordenada de los recur-

sanitarios, así como el procedimiento de intercambio de pacientes entre hospitales cuando estuviera indicado<sup>45</sup>.

Con el fin de conseguir una atención neurológica óptima y precoz en los pacientes con ictus agudo, se ha establecido un sistema denominado Código Ictus. Se trata de un procedimiento de actuación prehospitalaria, consensuado con los Servicios de Emergencias Extrahospitalarias y basado en el reconocimiento precoz de los síntomas y signos del ictus y traslado inmediato a un hospital con UI, de aquellos pacientes candidatos a terapia de reperusión y/o a beneficiarse de cuidados en una UI<sup>62</sup>.

En la Comunidad Autónoma de Madrid, el Código Ictus se puso en funcionamiento en 2003 y actualmente funciona con éxito gracias a la colaboración conjunta del SAMUR, SUMMA y las UI de los hospitales universitarios La Princesa, Gregorio Marañón, Clínico San Carlos, La Paz, 12 de Octubre y Ramón y Cajal.

El objetivo principal del Código Ictus es conseguir que el paciente sea estabilizado y trasladado en el menor tiempo posible a un centro adecuado para su tratamiento. Diferentes estudios han demostrado los beneficios del Código Ictus en cuanto a la mejora en el tiempo al tratamiento y en el número de pacientes que se benefician de tratamiento con trombolisis<sup>63-65</sup>. La activación del Código Ictus se debe realizar en todo paciente previamente independiente (capaz de caminar, asearse y vestirse) que presente clínica neurológica focal sugestiva de ictus y que se encuentre en las primeras 8 horas desde el inicio de los síntomas<sup>45</sup>.

### **4.2. Ictus isquémico: tratamientos de reperusión en el infarto cerebral agudo.**

#### 4.2.1. Trombolisis intravenosa

##### A. Aspectos generales

Los primeros estudios sobre tratamiento trombolítico intravenoso (iv) se realizaron con estreptoquinasa y fueron interrumpidos debido a la elevada tasa de hemorragias cerebrales y al aumento de la mortalidad en los pacientes tratados<sup>66</sup>.

Posteriormente, se realizaron ensayos clínicos aleatorizados (*NINDS*<sup>67</sup>, *ECASS*<sup>68</sup>, *ATLANTIS*<sup>69,70</sup>), metanálisis<sup>71</sup> y estudios de práctica clínica<sup>72</sup>, que demostraron que el tratamiento con activador tisular del plasminógeno intravenoso (tPA iv) en las 3 primeras horas del infarto cerebral agudo aumenta la probabilidad de independencia funcional a los 3 meses del ictus hasta en un 30%. Por otro lado, el aumento del riesgo de sangrado no se asocia a mayor mortalidad global.

Para la aprobación definitiva del tratamiento trombolítico con tPA iv en el ictus isquémico agudo, la Agencia Europea del Medicamento impuso la condición de realizar el registro *SITS-MOST* (*Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study*), un estudio observacional durante los tres primeros años de aplicación del tratamiento. Los resultados se publicaron en el año 2007 y confirmaron la seguridad y eficacia del tratamiento en la práctica clínica habitual<sup>73</sup>.

En 2008 finalizó el estudio *ECASS III*, que demostró la eficacia y seguridad del tratamiento con tPA iv cuando se aplica entre las 3 y 4.5 horas tras el inicio del ictus, si bien, la disminución del riesgo de dependencia a los tres meses es menor en esta franja de tiempo (7.2%)<sup>74</sup>.

La eficacia de la trombolisis iv es tiempo-dependiente y ha demostrado ser más efectiva cuanto antes sea administrada, de manera que la probabilidad de recuperación es significativamente superior si se inicia en los primeros 90 minutos desde el inicio de los síntomas<sup>45</sup>. Así, la *odds-ratio* de la independencia funcional a los tres meses es de 2.81 si se trata en el intervalo de 0 a 90 minutos, de 1.55 de 91 a 180 minutos y de 1.4 de 181 a 270 minutos desde el inicio del ictus<sup>71,74,75</sup>.

Algunas de las limitaciones que se impusieron inicialmente para el uso del tratamiento con tPA iv se han modificado en los últimos años en base a diversos estudios publicados sobre esta materia. De esta manera, se ha comprobado que la trombolisis en pacientes mayores de 80 años es tan segura como en pacientes menores de 80 años. Otros criterios de exclusión iniciales como el tratamiento de pacientes anticoagulados con

INR de <1.7 o el antecedente de diabetes e ictus previo, están muy cuestionadas hoy en día, tras haberse comprobado que la aplicación del tratamiento trombolítico en estos pacientes, por parte de neurólogos expertos, es segura y eficaz <sup>76,77</sup>.

### B. Aplicación del tratamiento. Criterios de inclusión y exclusión (tabla 4)<sup>22</sup>

Algunos estudios han investigado las causas de exclusión más frecuentes para tratamiento con trombolisis iv en los enfermos con ictus isquémico. Se ha descrito que el motivo más común es el retraso en alcanzar el hospital (32.9%), seguido de la poca gravedad o mejoría significativa inicial de los síntomas (31%)<sup>78</sup>.

**Tabla 4. Criterios de inclusión y exclusión para trombolisis iv en el infarto cerebral agudo**

**Criterios de inclusión**

- ✓ Pacientes con ictus isquémico agudo de menos de 4.5 horas de evolución en los que no concurra alguno de los siguientes criterios de exclusión

**Criterios de exclusión**

- ✓ Hemorragia intracraneal en TAC craneal
- ✓ Evolución de los síntomas superior a 4.5 horas o desconocimiento de la hora de inicio
- ✓ Ictus grave según criterios clínicos (escala NIHSS>25)
- ✓ Crisis comiciales al inicio del ictus
- ✓ Síntomas indicativos de hemorragia subaracnoidea aunque la TC sea normal
- ✓ Tratamiento con heparina en las 48 horas previas y TTPA elevado
- ✓ Ictus en los 3 meses previos
- ✓ Recuento de plaquetas por debajo de 100.000/mm<sup>3</sup>
- ✓ Glucemia por debajo de 50 mg/dl o por encima de 400 mg/dl
- ✓ PAS > 185 mmHg, PAD > 110 mmHg o necesidad de medidas drásticas para bajar la PA a estos límites
- ✓ Diátesis hemorrágica conocida
- ✓ Tratamiento con anticoagulantes orales si INR > 1,7
- ✓ Hemorragia grave reciente o manifiesta
- ✓ Historia de hemorragia intracraneal
- ✓ Antecedentes de hemorragia subaracnoidea por rotura aneurismática
- ✓ Historia de lesión del sistema nervioso central (aneurismas, neoplasias, cirugía intracraneal o espinal)
- ✓ Retinopatía hemorrágica (p. ej., retinopatía diabética)
- ✓ Antecedentes de masaje cardíaco, parto o punción en vaso sanguíneo no accesible en los 10 días previos
- ✓ Endocarditis bacteriana y pericarditis
- ✓ Pancreatitis aguda
- ✓ Enfermedad ulcerativa gastrointestinal documentada en los 3 meses previos
- ✓ Varices esofágicas. Malformaciones vasculares intestinales conocidas
- ✓ Neoplasia con aumento del riesgo de hemorragia
- ✓ Enfermedad hepática grave (insuficiencia hepática, cirrosis, hipertensión portal, hepatitis activa)
- ✓ Cirugía mayor o traumatismo significativo en los 3 meses previos

**C. Pauta de administración del tratamiento**

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

### D. Hemorragia intracerebral por tPA

A pesar de que el tPA tiene una vida media corta en sangre, se considera que toda hemorragia cerebral en las primeras 36 horas desde la aplicación del tratamiento, es secundaria al mismo.

La transformación hemorrágica del infarto puede ser sintomática o no. Así, se define transformación hemorrágica sintomática, según el protocolo SIST-MOST, como un hematoma parenquimatoso que ocupa más del 30% del área del infarto y tiene importante efecto masa (tipo HP-2) o un hematoma situado fuera del área infartada (tipo HPr-2) en las 22 a 36 horas post-tratamiento y que produce un deterioro neurológico mayor a 4 puntos en la escala NIHSS o lleva a la muerte<sup>73</sup>. Se ha comprobado, así mismo, que las hemorragias por tPA que aumentan el riesgo de deterioro neurológico precoz y la mortalidad a los tres meses, son aquellas que ocupan un área mayor o igual del 30% del área infartada<sup>79,80</sup>.

Esta es, sin duda, la complicación más grave del tratamiento con trombolisis iv y los pacientes tratados tienen un riesgo entre el 2.5 y el 6% de padecerla.

Existen algunos factores que aumentan el riesgo de padecer una hemorragia cerebral tras la administración de tPA iv, aunque ninguno de ellos anula el beneficio general del tratamiento. Estos son: la hiperglucemia, la gravedad basal del ictus, el retraso en el tratamiento, los tratamientos con antitrombóticos previos, las violaciones del protocolo NINDS, la reoclusión arterial, el edema y efecto masa precoces en el TAC craneal y los antecedentes de insuficiencia cardiaca congestiva<sup>81-84</sup>.

#### 4.2.2. Intervencionismo Neurovascular (INV)

Existe un porcentaje amplio de pacientes con infarto cerebral, en los que la trombolisis iv no es eficaz o está contraindicada. Esto hace que solo el 5-15% de los pacientes con IC sean tratados con ella<sup>85</sup>.

Una de las limitaciones fundamentales de la trombolisis iv es la estrecha ventana terapéutica de 4.5 horas, ya que en muchos pacientes no se consigue diagnosticar y tratar el ictus en ese tiempo. Actualmente disponemos de técnicas radiológicas multiparamétricas de TC o RM, que nos permiten evaluar la proporción de tejido cerebral isquémico que no ha experimentado un daño irreversible (potencialmente salvable) en aquellos pacientes con infarto cerebral agudo que hayan superado las 4.5 horas iniciales<sup>86</sup>.

Por otro lado, numerosos enfermos presentan contraindicaciones para el tratamiento con tPA iv (cirugía reciente, hemorragias, tratamiento anticoagulante, etc).

Además, entre los pacientes tratados con tPA iv no siempre se consigue la recanalización arterial completa precoz, necesaria para salvar el tejido cerebral amenazado por la isquemia<sup>45</sup>. Sabemos que las posibilidades de recanalización arterial son menores en vasos de gran calibre como la arteria carótida interna (10%), el origen de la ACM (30%) o el tronco de la arteria basilar (10%)<sup>87</sup>.

Estas han sido algunas de las razones por las que el tratamiento endovascular en la fase aguda del ictus isquémico está adquiriendo cada vez más importancia como complemento o alternativa a la trombolisis iv cuando ésta esté contraindicada o sea ineficaz<sup>88</sup>.

El INV incluye técnicas de trombolisis intrarterial, angioplastia con implantación de stent, disrupción y extracción mecánica del trombo<sup>89,90</sup>. Estas técnicas han demostrado, en amplias series de pacientes, su eficacia y seguridad.

La recanalización arterial precoz se asocia a un mejor pronóstico del infarto cerebral ya que reduce la mortalidad y el porcentaje de pacientes dependientes a los 3 meses del ictus. Esto adquiere una relevancia especial en situaciones tan graves como la trombosis de la arteria basilar, cuya mortalidad alcanza el 90% y en la mayoría de los casos no mejora con trombolisis iv. Un estudio reciente de INV en la Comunidad de Madrid revela unas tasas de recanalización del 78.9% en pacientes con trombosis basilar, con un 53.4% de pacientes independientes a los 3 meses y una mortalidad del 36.9%<sup>88</sup>.

### A. Trombolisis intra-arterial:

Esta técnica consiste en la administración local con un microcatéter de agentes trombolíticos a nivel de la oclusión vascular con el objetivo de aumentar la concentración del agente trombolítico en el trombo. En algunos trabajos, la trombolisis intra-arterial ha conseguido mayores tasas de recanalización que el tratamiento intravenoso (50-80% vs 30-50%), especialmente cuando se evalúan grandes vasos intracraneales<sup>91-93</sup>.

Inicialmente, los estudios *PROACT (Prolyse in Acute Cerebral Embolism)* y *PROACT II* demostraron la eficacia y seguridad de la trombolisis intra-arterial en las oclusiones de la ACM dentro de las 6 primeras horas desde el inicio de los síntomas<sup>94,95</sup>. Se utilizó prouroquinasa en asociación con heparina y se obtuvo una elevada tasa de recanalización arterial (66% vs 18%), con un 40% (frente a 25% del grupo control) de pacientes independientes a los 3 meses. La tasa de transformación hemorrágica sintomática alcanzó el 10%. Este incremento del riesgo de transformación hemorrágica puede ser atribuible a la mayor gravedad del ictus y al mayor tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas hasta la aplicación del tratamiento<sup>45</sup>.

Además de la mayor tasa de recanalización arterial, la fibrinólisis intra-arterial ofrece como ventaja fundamental una ventana terapéutica más prolongada de hasta 6 horas, que se puede extender hasta 12 a 48 horas en la trombosis de la arteria basilar, según sea la aparición de los síntomas brusca o progresiva. Sin embargo, es un procedimiento complicado, que precisa un estudio angiográfico previo y la colocación del microcatéter a nivel de la oclusión arterial, lo que supone un retraso mayor hasta la aplicación del tratamiento que en la trombolisis iv.

Con el fin de unir la rapidez de la trombolisis iv con la eficacia de la intrarterial, se han desarrollado estudios de terapia combinada de reperfusión o terapias puente<sup>96</sup>. Así surgió el estudio *EMS (Emergency Management of Stroke) Bridging Trial*, que comparaba la aplicación de ambas terapias con la aplicación aislada de trombolisis intra-arterial<sup>97</sup>. Se consiguió una mayor tasa de recanalización en el grupo de terapia combinada sin un au-

mento significativo del riesgo de transformación hemorrágica. A pesar de esto, no se observaron diferencias significativas en la recuperación funcional de los pacientes a los tres meses del ictus.

Posteriormente, los estudios *IMS I* e *IMS II* (*Interventional Management of Stroke*) comprobaron la eficacia y seguridad de la administración combinada de alteplasa iv a dosis bajas (0.6 mg/kg) con alteplasa intra-arterial posterior<sup>98,99</sup>. Se obtuvo así mismo, una tasa de recanalización superior en el grupo de terapia combinada respecto al grupo con tratamiento iv aislado. El porcentaje de transformaciones hemorrágicas fue similar al obtenido en el estudio NINDS. Por otro lado se observó una disminución de la mortalidad y una discreta tendencia a un mejor pronóstico funcional a los tres meses.

Un estudio español reciente sobre terapia combinada de reperfusión, incide en el beneficio de esta modalidad terapéutica. Se consiguió un mejor pronóstico funcional a los 3 meses en el grupo de pacientes con tratamiento combinado (40% vs 14.9%), sin un aumento en la tasa de transformación hemorrágica<sup>100</sup>.

Actualmente se encuentra en desarrollo el estudio *IMS III*, que se diferencia de los previos en que incluye la posibilidad de utilizar dispositivos de extracción mecánica tras la trombolisis intra-arterial en el grupo de pacientes en los que se realiza terapia puente.

### B. Técnicas de revascularización mecánica

Estas técnicas se han convertido en las más utilizadas actualmente, por su rapidez, su eficacia y porque pueden ser aplicadas en pacientes en los que está contraindicado el uso de tPA, como aquellos que hayan sido sometidos a cirugía recientemente, estén con tratamiento anticoagulante, o se encuentren en situaciones clínicas de alto riesgo hemorrágico por otros motivos (plaquetopenia, coagulopatías, hemorragias activas, etc). En ellos, las técnicas de revascularización mecánica, en las que no se utilizan fármacos fibrinolíticos, son, a veces, la única opción posible.

Según el mecanismo empleado se distinguen diferentes técnicas:

➤ Disrupción mecánica

Consiste en la fragmentación del trombo mediante el paso repetido del microcatéter a su través. Hoy en día está en desuso, sólo se utiliza en casos de obstrucción distal o cuando no se puede acceder a la arteria trombosada con los dispositivos de extracción mecánica.

➤ Angioplastia y colocación de stent

En los casos con oclusión aterotrombótica y estenosis grave arterial, se realiza angioplastia con balón y posterior implantación de stent en el segmento arterial estenosado. En estos pacientes será necesario utilizar doble antiagregación tras el procedimiento, lo que en ocasiones puede suponer un inconveniente.

En las oclusiones carotídeas en tándem (arteria carótida interna y arteria cerebral media), la angioplastia con colocación de stent inicial a nivel carotídeo, facilita el acceso y posterior tratamiento de la oclusión distal posteriormente. En estos casos, el INV mejora significativamente el pronóstico respecto a la trombolisis iv, con la que solo el 18% de los pacientes son funcionalmente independientes a los 3 meses<sup>101</sup>.

➤ Trombectomía mecánica

Trata de conseguir la extracción del trombo mediante dispositivos intraarteriales. Existen varios tipos de dispositivos.

Los estudios *MERCI* y *Multi-MERCI* alcanzaron tasas de recanalización de hasta el 69% y demostraron que la revascularización mecánica en las primeras 8 horas, en pacientes resistentes a tPA iv o con contraindicaciones para el mismo, multiplica por 20 la probabilidad de independencia funcional a los tres meses y reduce en un 72% la mortalidad<sup>102-104</sup>. La trombectomía mecánica con dispositivo *MERCI* tras la administración de trombolisis sistémica fue tan segura como la trombectomía mecánica aislada.

En el estudio *PENUMBRA* se utilizó un dispositivo cuyo mecanismo de acción consiste en la aspiración del trombo<sup>105</sup>. La tasa de recanalización fue superior a todos los estudios realizados hasta la fecha (82%), sin embargo, el porcentaje de pacientes independientes a los 3 meses fue menor que en los ensayos *MERCI* y *Multi-MERCI*, con una mortalidad del 33% y un 11% de hemorragias intracraneales sintomáticas.

Recientemente se han desarrollado los “*stent extraíbles o stentriever*” cuya eficacia y seguridad se está probando en varios estudios. Se trata de dispositivos que actúan desplegándose inicialmente como lo haría un stent, y por lo tanto, restaurando de forma inmediata el flujo. Posteriormente extraen el trombo. Uno de los más utilizados es el dispositivo *Solitaire AB*, que en un estudio piloto, ha demostrado ser rápido, seguro y eficaz en la extracción de trombos a nivel de la ACM proximal o carótida interna distal<sup>106</sup>. En el estudio TREVO (*Thrombectomy Revascularization of Large Vessel Occlusions in Acute Ischemic Stroke*) se está probando un nuevo dispositivo de características similares. Los stent extraíbles ofrecen la ventaja de la rapidez en la restauración del flujo en comparación con el *MERCI* debido a su mejor “navegabilidad”. Además, no es necesario dejarlos implantados y logran una alta tasa de recanalización<sup>107</sup>.

En definitiva, disponemos de diferentes técnicas para facilitar la revascularización arterial en un paciente con infarto cerebral agudo. La aplicación de una u otra viene determinada por múltiples circunstancias clínicas y de carácter asistencial. En cualquier caso, el tiempo hasta la reperfusión es un factor de radical importancia que determina el pronóstico funcional del paciente, independientemente de la técnica utilizada<sup>108</sup>.

Sobre la base de los estudios realizados hasta la fecha, diversas sociedades científicas (*GEECV de la SEN*<sup>45</sup>, *European Stroke Organization*<sup>109,110</sup>, *American Heart Association*, *Stroke Council*<sup>111</sup>) recomiendan la trombolisis farmacológica intra-arterial como

una opción en pacientes con oclusión de la ACM en la ventana de 6 horas, o en los pacientes con contraindicaciones para la trombolisis iv. La trombectomía mecánica se considera una intervención razonable para la extracción de trombos intra-arteriales en pacientes seleccionados hasta 8 horas<sup>22</sup>.

### **4.3. Tratamiento del AIT**

El AIT es una auténtica urgencia médica por el elevado riesgo de ictus precoz.

Las guías de la AHA/ASA (*American Stroke Association/American Stroke Association*) distinguen entre AIT de alto y bajo riesgo. En todos los casos se recomienda una valoración neurológica urgente incluyendo estudio analítico, de neuroimagen (preferentemente con RM que incluya secuencia de difusión), neurovascular y cardiaco, cuando se considere necesario y en las primeras veinticuatro horas de ingreso en los casos de alto riesgo<sup>112,113</sup>. En nuestro medio, dada la necesidad de realizar en un plazo corto los estudios complementarios, instaurar un tratamiento preventivo de forma inmediata y garantizar una vigilancia neurológica estrecha en el plazo de riesgo máximo de ictus (48 horas), el ingreso hospitalario se tiende a considerar la opción más adecuada<sup>22</sup>.

En definitiva, disponemos de múltiples abordajes terapéuticos adaptados a cada subtipo etiológico y a las características del paciente. La detección precoz de la causa subyacente y la aplicación racional de terapias adecuadas a la misma es fundamental para la prevención eficaz del ictus y otros eventos vasculares<sup>27</sup>.

### **4.4. Tratamiento de la hemorragia intracerebral**

La hemorragia intracerebral se considera una emergencia neurológica. Además, su pronóstico es significativamente peor que el de los infartos cerebrales. Tiene una mortalidad de hasta el 40.4% en el primer mes y solo el 20% de los pacientes son independientes al cabo de 6 meses tras la hemorragia<sup>114,115</sup>.

Por todo lo anterior, añadido a la alta frecuencia de deterioro neurológico en las primeras horas de evolución, su diagnóstico y manejo precoz es fundamental.

Las “*Guías de actuación clínica en la hemorragia intracerebral*”, actualizadas recientemente por el *GEECV de la SEN*<sup>36</sup>, recomiendan las siguientes medidas (tabla 5):

<b>Tabla 5. Tratamiento de la hemorragia intracerebral</b>	
<b>A. <u>Cuidados generales</u></b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Soporte vital y oxigenoterapia</li><li>- Monitorización neurológica estrecha, sobre todo en las primeras 72 horas</li><li>- Control estricto de presión arterial, glucemia y temperatura</li></ul>
<b>B. <u>Manejo de la hemostasia</u></b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Factores de la coagulación o plaquetas en aquellos enfermos con deficiencia de los mismos</li><li>- Pacientes anticoagulados con fármacos antivitaminas K e INR elevado: corrección del mismo de forma inmediata, con complejo protrombínico, vitamina K y si fuera necesario, plasma fresco</li><li>- Pacientes tratados con heparina intravenosa con TTPA prolongado: sulfato de protamina</li><li>- Pacientes con hemorragia intracerebral secundaria a tratamiento con tPA: antifibrinolíticos o plasma fresco y plaquetas</li><li>- Pacientes en tratamiento con nuevos anticoagulantes: concentrados de protrombina</li></ul>
<b>C. <u>Prevención de las complicaciones</u></b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Medidas de prevención de trombosis venosa profunda y embolia pulmonar</li><li>- Fármacos antiepilépticos en caso de crisis comiciales</li><li>- Control de la presión intracraneal (incluyendo tratamiento con drenaje ventricular en caso de hidrocefalia)</li></ul>
<b>D. <u>Tratamiento quirúrgico</u></b>	<p>Se recomienda considerarlo en situaciones con balance riesgo-beneficio favorable<sup>116</sup>:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>✓ Hemorragias cerebelosas con deterioro neurológico, compresión del tronco cerebral o hidrocefalia</li><li>✓ Hemorragias lobares con deterioro neurológico, de más de 30 ml de volumen, situadas a menos de 1 cm de la corteza cerebral</li></ul>

## **5. ICTUS INTRAHOSPITALARIOS (IIH)**

### **5.1. *Epidemiología de los IIH***

Los estudios realizados hasta la fecha indican que entre el 4.4% y el 15% de los ictus afectan a pacientes previamente hospitalizados<sup>2,117</sup>. Algunos investigadores han estimado que se dan de 35.000 a 75.000 IIH al año en Estados Unidos<sup>118</sup>.

En 1994, un estudio italiano detectó una incidencia de IIH cinco veces superior a la de IEH (1.100 casos de IIH/100.000 habitantes/año frente 200 casos de IEH/100.000 habitantes/año)<sup>119</sup>.

Álvaro *et al*, en otro estudio reciente sobre IIH, registraron 183 casos en tres años, y se contabilizó que el 2.3% de los AIT, el 8.7% de los IC y el 1.4% de las HC acontecidos en ese tiempo fueron intrahospitalarios<sup>3</sup>.

En lo referente a los subtipos etiológicos, los ictus isquémicos destacan frente a los demás. En un estudio multicéntrico sobre IIH, en el que participaron 15 hospitales estadounidenses, se observó que el 78.5% fueron IC, el 14.2% fueron HC y el 7.3 % fueron AIT<sup>117</sup>. Recientemente, se ha desarrollado un estudio multicéntrico y prospectivo anual sobre IIH, en el seno del *Proyecto Ictus del GEECV de la SEN* y conducido desde la UI del Hospital Ramón y Cajal. Han participado 13 hospitales españoles y los resultados obtenidos son similares a los descritos y se registraron 210 (77%) IC, 37 (13.5%) AIT y 26 (9.5%) HC<sup>120</sup>.

### **5.2. *Particularidades de los IIH***

Los IIH tienen algunas particularidades que les diferencian de los IEH.

En primer lugar, su mayor gravedad<sup>121</sup>. En estudios comparativos de IIH e IEH se ha observado como la puntuación en la escala NIHSS (*National Institutes of Health and Stroke Scale*<sup>122</sup>, anexo 2) basal es significativamente mayor en pacientes con IIH<sup>2,123</sup>.

Además de ser más graves inicialmente, el pronóstico funcional de estos enfermos es peor. Así, el riesgo de dependencia grave en el momento del alta hospitalaria es el doble en los IIH (61%) en comparación con los IEH.

La mortalidad de los IIH es también mayor que la de los IEH. En estudios comparativos entre IIH e IEH se han observado diferencias claras en la mortalidad intrahospitalaria (14.6% IIH frente a 6.9% en IEH)<sup>117</sup>. *Park et al*, en un estudio reciente sobre IIH obtuvieron un mortalidad intrahospitalaria 10 veces mayor en el grupo de pacientes con IIH (19% en IIH frente al 2% en IEH)<sup>124</sup>. La mortalidad en el primer mes también se ha descrito como significativamente mayor en estos pacientes (12.1% en IIH frente a 4.8% en IEH)<sup>2</sup>. En series más antiguas de IC intrahospitalarios, la mortalidad al mes alcanzó cifras variables entre el 19% y el 38%<sup>119,125</sup>.

Existen varias explicaciones para la mayor gravedad y el peor pronóstico de los IIH. Una de ellas es la comorbilidad asociada de estos pacientes. Presentan enfermedades médicas o quirúrgicas que han motivado su ingreso, y que, además de poder ser un factor de riesgo para ictus, pueden agravar su estado o limitar sus opciones terapéuticas. Se ha comprobado, por ejemplo, como algunas complicaciones importantes como la trombosis venosa profunda, el tromboembolismo pulmonar o la neumonía afectan con mayor frecuencia a estos enfermos.

Otra explicación posible es la elevada incidencia de ictus cardioembólico entre los pacientes hospitalizados, lo que supone mayor gravedad (ver más adelante)<sup>117</sup>.

Al no existir demora prehospitalaria, los pacientes con IIH son, en principio, candidatos excelentes para recibir atención neurológica precoz. Como se ha comentado con anterioridad, los tratamientos de recanalización son más eficaces cuanto antes sean aplicados, así, la trombolisis iv alcanza mayores beneficios cuando se aplica en los primeros 90 minutos<sup>71</sup>. En un estudio reciente que comparaba pacientes con IIH e IEH tratados con tPA iv, la proporción de pacientes que alcanzó un pronóstico favorable fue similar en

ambos grupos, sin diferencias entre ellos en lo que se refiere a transformación hemorrágica y mortalidad<sup>119</sup>.

Sin embargo, la atención de estos pacientes parece ser mejorable. Algunos estudios señalan que existen retrasos en la realización del TAC y en la atención neurológica de estos enfermos que podrían ser evitados<sup>118</sup>. Así, a pesar que la demora prehospitalaria queda anulada, los tiempos de actuación intrahospitalaria se alargan en los pacientes con IIH respecto a los IEH. Las demoras desde el ictus hasta la realización del TAC, desde el TAC hasta el inicio del tratamiento y desde el ictus hasta el inicio del tratamiento, son mayores en estos pacientes en comparación con los tiempos intrahospitalarios equivalentes en pacientes con IEH (tiempo puerta - TAC, tiempo TAC - aguja y tiempo puerta - aguja)<sup>126</sup>. Las posibles explicaciones a estos retrasos serán discutidas más adelante.

Además, por diversas circunstancias, estos pacientes suelen presentar con más frecuencia contraindicaciones para tratamiento con trombolisis iv, lo que conlleva una limitación importante de sus opciones terapéuticas. Estos obstáculos son variados entre los pacientes con IIH. Destacan las cirugías o procedimientos de intervencionismo endoscópico o vascular en los días de ingreso previos al ictus, el tratamiento con fármacos anticoagulantes, las hemorragias activas, trombopenias o coagulopatías secundarias a enfermedades hepáticas o hematológicas, etc. En estos casos, las técnicas de INV pueden ser una opción<sup>126</sup>.

### **5.3. Etiología y factores de riesgo de IIH**

Como se ha comentado previamente, la incidencia de ictus entre los pacientes ingresados en hospitales es mayor que en la población extrahospitalaria. Por consiguiente, la hospitalización aumenta el riesgo de ictus en sí misma.

Además de los factores de riesgo cerebrovascular convencionales, que son bastante frecuentes entre los pacientes hospitalizados, existen otros factores precipitantes que les hacen más susceptibles<sup>120</sup>. Estos son<sup>127</sup>:

A. Cirugías

Hasta el 45.8% de los IIH afectan a pacientes sometidos a algún tipo de procedimiento quirúrgico<sup>120</sup>.

Existen diversos factores de riesgo que aumentan la probabilidad de sufrir un ictus perioperatorio<sup>128-130</sup>. Estos se representan a continuación en la tabla 6:

<b>Tabla 6. Factores de riesgo de IIH perioperatorio</b>	
✓	<p><u>Factores relacionados con el paciente</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Edad avanzada (mayor de 70 años)</li> <li>- Sexo femenino</li> <li>- Ictus previo</li> <li>- Historia previa de: hipertensión arterial, diabetes, insuficiencia renal, tabaquismo, EPOC, arteriopatía periférica, cardiopatía (enfermedad coronaria, arritmias, insuficiencia cardiaca) y disfunción sistólica (fracción de eyección menor del 40%)</li> <li>- Estenosis carotídea (especialmente si es sintomática)</li> <li>- Arteriosclerosis en la aorta ascendente (en cirugía cardiaca)</li> <li>- Suspensión de medicación antitrombótica previa a la cirugía</li> </ul>
✓	<p><u>Factores relacionados con la intervención quirúrgica</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Tipo de procedimiento (cirugía cardiovascular, neurocirugía)</li> <li>- Tipo de anestesia (mayor riesgo en la general que en la local o regional)</li> <li>- Duración de la cirugía.</li> <li>- Tiempo prolongado con circulación extracorpórea (en cirugía cardiaca)</li> <li>- Manipulación de la aorta proximal</li> <li>- Arritmias, hiperglucemia, hipotensión o hipertensión</li> </ul>
✓	<p><u>Factores postoperatorios</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Insuficiencia cardiaca, baja fracción de eyección, infarto de miocardio o arritmias postquirúrgicas</li> <li>- Deshidratación y anemización</li> <li>- Hiperglucemia</li> <li>- Tiempo sin tratamiento antitrombótico habitual hasta su restablecimiento</li> </ul>

Uno de los factores de riesgo más importante es el tipo de cirugía realizada. En este sentido, conviene diferenciar las siguientes:

- Cirugía cardíaca: en general, es la cirugía que tiene mayor riesgo de ictus. Este riesgo oscila entre el 3.8% en la cirugía de revascularización coronaria y el 8.8% en cirugía de recambio valvular<sup>131</sup>.

En un estudio sobre cirugía de revascularización coronaria se observó como el mecanismo embólico explica la mayoría de estos IC (62%)<sup>132</sup>. La cronología de los IC embólicos tras cirugía cardíaca sigue una distribución bimodal. El 45% de ellos ocurren en las primeras 24 horas y son secundarios a la manipulación del corazón o de la aorta o a la liberación de material trombótico desde el circuito de circulación extracorpórea. El 55% restante ocurre a partir del segundo día tras la intervención y se relaciona con cardiopatías como la fibrilación auricular o el infarto agudo de miocardio postquirúrgicos, con la implantación de prótesis valvulares y con la coagulopatía secundaria al acto quirúrgico<sup>129</sup>.

La estenosis carotídea concomitante es una cuestión importante a considerar a la hora de valorar el riesgo de IHH en cirugía cardíaca. En pacientes con estenosis carotídea sintomática en los 6 meses previos a la cirugía, el riesgo es alto y por lo tanto, se recomienda la corrección de la misma antes de realizar cirugía cardíaca u otro tipo de cirugía mayor<sup>133</sup>. Sin embargo, en el caso de la estenosis carotídea asintomática, la recomendación no es tan clara dado que el balance riesgo-beneficio puede ser desfavorable. En estos casos, se considera la corrección de la estenosis de forma individualizada teniendo en cuenta la situación del paciente, el grado de la estenosis y si es uni o bilateral. Las lesiones silentes en estudios de imagen con TAC o RM y los estudios neurosonológicos de reserva hemodinámica o de detección de microembolias facilitan la evaluación del riesgo en estos pacientes. Estos estudios ayudan en la identificación de aquellos pacientes

con mayor riesgo, que se podrían beneficiar de revascularización carotídea previa a la cirugía<sup>129,134</sup>.

- Tromboendarterectomía (TEA) carotídea: el riesgo de ictus durante la TEA es del 5.5 - 6.1%<sup>135-137</sup>.

En los pacientes intervenidos por estenosis carotídea grave sintomática, el riesgo de ictus está determinado por dos factores fundamentales: el tiempo desde el ictus hasta la cirugía y la situación clínica del paciente.

Se ha observado que en enfermos con ictus progresivo o AITs de repetición intervenidos con TEA carotídea urgente, el riesgo de ictus y muerte perioperatoria ascienden hasta el 20.2% y 11.4% respectivamente. Sin embargo, en los pacientes neurológicamente estables tras un AIT o un ictus menor, el riesgo de ictus perioperatorio no se modifica sustancialmente en relación con el tiempo hasta la cirugía al comparar los intervenidos en la primera semana, con los intervenidos más allá de la sexta semana (OR=1.6 en ambos grupos)<sup>138</sup>. Por otro lado, la oclusión de la carótida contralateral es un factor predictor del riesgo de ictus o muerte en el primer mes tras la TEA carotídea y obliga a considerar otras opciones<sup>139</sup>. Además, el riesgo de recurrencia precoz de ictus en pacientes con estenosis carotídea significativa antes de la TEA puede llegar hasta el 5% a la semana<sup>140</sup>.

Por todo lo anterior, el riesgo de ictus perioperatorio en los pacientes sometidos a TEA carotídea se valora de forma conjunta con el riesgo de recidiva del IC previo a la intervención. Según un análisis de los estudios realizados hasta el momento, la recomendación actual es la de realizar la TEA en los casos indicados en las primeras 2 semanas desde el IC o AIT, dado que la seguridad y eficacia es máxima en ese momento y el beneficio en la reducción del riesgo disminuye a partir de entonces<sup>141,147</sup>.

- En la cirugía de resección tumoral de cabeza y cuello el riesgo asciende hasta el 4.8% <sup>142</sup>.
- La cirugía general tiene un riesgo menor, aunque también considerable, de ictus perioperatorio (0.08-2.9%) <sup>143,144</sup>.

### B. Técnicas endovasculares

Los procedimientos diagnósticos o terapéuticos de intervencionismo vascular son cada vez más utilizados, por tanto, los ictus intraprocedimiento son cada vez más frecuentes. Entre las técnicas intervencionistas, hay que destacar el INV (angioplastias carotídeas, embolización de aneurismas y malformaciones arteriovenosas, INV en el ictus agudo, etc) y los estudios cardiacos (angiografías coronarias diagnósticas o terapéuticas con angioplastia y colocación de stent, estudios electrofisiológicos, ablaciones, valvuloplastias, etc).

El riesgo de ictus periprocedimiento ha sido especialmente estudiado en el caso del INV, concretamente en la angioplastia carotídea con colocación de stent. Según el estudio *EVA-3S (Endarterectomy Versus Angioplasty in Patients With Symptomatic Severe Carotid Stenosis)*, el riesgo de ictus en el primer mes tras la angioplastia se sitúa en el 9.2 %. De los pacientes que lo sufrieron, el 70% lo tuvo el mismo día de la intervención <sup>145</sup>. Como éste, se han publicado numerosos estudios comparativos entre angioplastia y TEA carotídeas en los que se ha valorado el riesgo de ictus periprocedimiento de forma exhaustiva. El último de ellos es el ensayo *ICSS (International Carotid Stenting Study)* que concluye que el riesgo de ictus tras el procedimiento asciende casi al doble en la angioplastia con stent comparándola con la TEA carotídea <sup>146</sup>. Según un metanálisis reciente de 13 estudios randomizados, el riesgo de ictus periprocedimiento en la angio-

plastia con stent es un 67% mayor que en la TEA a cambio de un aumento del riesgo del 122% de infarto agudo de miocardio en la segunda<sup>147</sup>.

Se han descrito varios factores que modifican el riesgo de ictus tras la angioplastia carotídea<sup>148</sup>:

- Factores anatómicos: el riesgo aumenta en las siguientes situaciones:
  - Angulación entre arteria carótida común y arteria carótida interna mayor de 60° (RR de 3.41).
  - Estenosis de más de 1 cm de longitud (RR de 2.59).
  - Estenosis calcificada (RR 1.67).
- Factores técnicos: la utilización de un dispositivo de protección distal se asocia a una disminución significativa del riesgo (RR 0.55).

### C. Cardiopatías

Las cardiopatías son la principal causa de los IC intrahospitalarios, de hecho, son más frecuentes entre los pacientes con IIH que en los IEH. En el estudio de *Park et al*, los IC cardioembólicos fueron el doble en el grupo de IIH (41% en IIH vs 21% en IEH)<sup>124</sup>. Otros estudios han detectado porcentajes mayores, de hasta el 50%<sup>120</sup>.

### D. Enfermedades médicas

Distintos estudios sitúan en las plantas médicas de hospitalización, un porcentaje importante de IIH (22.7%- 41%)<sup>3,120</sup>.

Son especialmente importantes las enfermedades que cursan con episodios de hipotensión (shock, sepsis, embolismo pulmonar, hemorragias, etc) o de hipertensión arterial (nefropatías, eclampsia, etc). Además, numerosas patologías médicas producen estados de hipercoagulabilidad por fiebre y deshidratación<sup>149</sup>.

Los pacientes con cáncer tienen un elevado riesgo de ictus. El 12.8% de los pacientes con IIH tienen un neoplasia activa<sup>120</sup>. Diferentes circunstancias explican esta ma-

yor susceptibilidad: causas directamente relacionadas con el tumor (tumores de cabeza y cuello), estados de hipercoagulabilidad e hiperviscosidad, infecciones graves por inmunodepresión, síndromes paraneoplásicos, vasculitis, estenosis carotídea post-radioterapia, factores derivados del tratamiento con quimioterapia (trombopenia, toxicidad vascular directa, coagulopatías, etc)<sup>150-152</sup>.

En una serie de autopsias de pacientes con cáncer, *Graus et al*, objetivaron infartos cerebrales en el 15% de los casos, la mitad de los cuales habían sido sintomáticos<sup>153</sup>.

El cáncer de pulmón y los tumores de cabeza y cuello son los que con más frecuencia se asocian a IC<sup>154</sup>. En estos últimos, la radioterapia aumenta al doble el riesgo relativo de sufrir un IC o un AIT<sup>155</sup>.

Por su parte, las HC aparecen sobretodo en pacientes con neoplasias hematológicas o en relación con metástasis cerebrales de tumores sólidos.

### E. Enfermedades cerebrovasculares:

Los pacientes ingresados en neurología por ictus, tienen un riesgo especial de nuevos eventos durante su periodo de hospitalización.

Como se ha dicho anteriormente, el riesgo de sufrir un ictus precoz tras un AIT se estima en torno al 5.5% en las primeras 48 horas, al 8-11% en la primera semana y llega hasta al 17.3% en los tres primeros meses<sup>22,26,27,156</sup>. Por ello, diversos estudios prospectivos han estudiado cuál es el manejo óptimo del AIT. En general, se recomienda una valoración urgente por un neurólogo para establecer el diagnóstico, estratificar el riesgo y establecer un plan terapéutico. Este tipo de manejo se ha asociado significativamente a un riesgo menor de ictus precoz<sup>157-160</sup>.

En los pacientes que han sufrido un IC el riesgo de recidiva es alto en las primeras semanas y está directamente relacionado con la patología subyacente y el mecanismo causal<sup>34</sup>. De esta forma, este riesgo varía en función del subtipo etiológico de IC. Según un metanálisis de 1.713 pacientes, el subtipo con mayor riesgo es el IC por ateroste-

clerosis de gran vaso (4% en la primera semana, 12.6% en el primer mes y 19.2% los 3 en los primeros meses), seguido del cardioembólico (2.5%, 4.6% y 11.9% respectivamente). El IC lacunar cuenta con un menor riesgo de recurrencia precoz (0%, 2% y 3.4%)<sup>161</sup>.

Para minimizar las recurrencias, son fundamentales el diagnóstico y tratamiento precoces en los pacientes ingresados por IC. De igual forma que con el AIT, en el IC con déficit neurológico menor, la valoración neurológica urgente disminuye el riesgo de recurrencia en la primera semana desde el 11% hasta el 3%<sup>156</sup>.

Por su parte, la transformación hemorrágica de un IC también puede ser motivo de IIH. Este riesgo varía según multitud de factores. En series antiguas de pacientes con IC que no recibieron tratamiento trombolítico ni antitrombótico, el riesgo de transformación hemorrágica espontánea (incluyendo las asintomáticas) se describía de hasta el 6% en los primeros 3 días, el 17 al 26% en la primera semana y el 43 % en el primer mes<sup>162-164</sup>.

Los tratamientos con fármacos anticoagulantes en el IC cardioembólico aumentan el riesgo de transformación hemorrágica. Un estudio sobre IC en pacientes con fibrilación auricular (de los cuales dos tercios fueron anticoagulados en las primera semana tras el IC) el 4.6% de los enfermos presentó transformación hemorrágica sintomática. La extensión del infarto, las hemorragias cerebrales previas, la plaquetopenia y los niveles elevados de proteína C reactiva se relacionaron directamente con un aumento de este riesgo<sup>165</sup>.

Las terapias de recanalización han generado una especial preocupación por el riesgo de transformación hemorrágica en los pacientes con IC. En los ensayos clínicos de tratamiento con tPA iv el riesgo de transformación hemorrágica es significativamente mayor entre los pacientes tratados (5.9% con tPA Vs 1.1% con placebo,  $p < 0.0001$ )<sup>166</sup>. Concretamente, el ensayo con *ECASS-3* reveló una la tasa de transformación hemorrágica sintomática del 2.4%<sup>74</sup>. Por su parte, las técnicas de INV tienen un riesgo nada

despreciable de transformación hemorrágica sintomática, que oscila desde el 6.3 al 9.9% según los estudios<sup>98,99,102,103</sup>.

En los pacientes sometidos a tratamientos de reperfusión se han descrito algunos factores predictores del riesgo de transformación hemorrágica: las dosis elevadas de tPA, la extensión del IC, el edema y el efecto masa precoces en el TAC craneal, la hiperglucemia, el tratamiento concomitante con heparina (en el INV) y un tiempo prolongado hasta la recanalización eficaz<sup>84</sup>. Con respecto a la edad avanzada, que en algún momento planteó dudas a este respecto, el análisis de los pacientes mayores de 80 años tratados con tPA iv ha aclarado que el riesgo de transformación hemorrágica en éstos no es significativamente mayor<sup>167</sup>.

### F. Tratamientos antitrombóticos

La relación entre los fármacos antitrombóticos y los IIH se establece de dos maneras. Por una parte, la prescripción durante el ingreso de heparina sódica, heparina de bajo peso molecular, anticoagulantes orales, trombolíticos o antiagregantes puede facilitar la aparición de HC intrahospitalaria. Por otro lado, la retirada del tratamiento antitrombótico habitual del paciente durante los ingresos hospitalarios conlleva un aumento del riesgo de IC ó AIT intrahospitalario. Un estudio estadounidense concluyó que el 4% de los IC ocurren en pacientes que han suspendido su tratamiento antitrombótico habitual en los dos meses previos<sup>168</sup>.

A veces, la suspensión es inevitable dado que viene derivada de la enfermedad que motiva el ingreso (hemorragias, enfermedades hematológicas con riesgo de sangrado importante, etc).

En otras ocasiones, la retirada del tratamiento antitrombótico se programa como preparación para cirugías o procedimientos de intervencionismo no urgentes. Dado el incremento de la prevalencia de patología vascular y el aumento de la esperanza de vida en nuestra población, cada vez encontramos con más frecuencia que pacientes con tra-

tamiento antiagregante requieren una intervención quirúrgica. En un estudio prospectivo observacional reciente, el 17.5% de los pacientes de edad superior a 40 años que se intervienen de cirugía mayor no cardíaca toman tratamiento antiagregante preoperatoriamente (72.3% aspirina, 17.7% clopidogrel y el 9.8% ambos)<sup>169</sup>.

Las *Sociedad Española de Anestesiología y Reanimación (SEDAR)* recomienda valorar el riesgo de sangrado y trombosis de forma conjunta en los pacientes antiagregados que van a ser sometidos a cirugía mayor, y establece protocolos de actuación a este respecto, con la intención de minimizar el riesgo de IC perioperatorio. En pacientes antiagregados en prevención secundaria, incluso con alto riesgo hemorrágico, recomienda mantener tratamiento con AAS a dosis de 100 mg en los días previos a la cirugía a no ser que sea estrictamente necesaria su suspensión. Por otro lado recomienda reiniciar el tratamiento antiagregante habitual en las primeras 6-48 horas tras la intervención en todos los pacientes una vez asegurada la hemostasia<sup>170</sup>.

Respecto a los pacientes anticoagulados, con motivo de reducir el riesgo de ictus perioperatorio, se recomienda minimizar al máximo el tiempo de retirada de fármacos anticoagulantes en pacientes con alto riesgo de tromboembolismo (fibrilación auricular, prótesis valvulares, etc), así como realizar terapias puente con heparina en los días previos e inmediatamente posteriores a la cirugía<sup>129,130,171,172</sup>. La reciente aparición de nuevos fármacos anticoagulantes facilitará estas terapias puente probablemente gracias a la mayor previsibilidad que ofrecen en su acción anticoagulante<sup>173-175</sup>.

### **5.4. Fisiopatología de los IIH**

Los mecanismos fisiopatológicos por los que se producen los IIH son variados<sup>127,128</sup>.

1. Embolismos: son el mecanismo más frecuente de IIH. Distinguimos 3 tipos:

- ✓ Embolia arterial: con diferencia, la más frecuente. Puede ser de origen cardiaco o arterial. Las embolias cardiacas son la causa más frecuente de IHH y ocurren en pacientes con cardiopatías agudas (síndrome coronario agudo, fibrilación auricular, endocarditis, insuficiencia cardiaca, etc) o en pacientes con cardiopatías embolígenas en los que se ha suspendido o modificado el tratamiento anticoagulante habitual durante el ingreso. Los embolismos del arco aórtico son frecuentes durante técnicas endovasculares como cateterismos cardiacos o procedimientos de INV al desprenderse placas de ateroma de esa región. Los IC secundarios a arteriosclerosis de grandes vasos (p. e. troncos supraórticos) también son frecuentes durante las técnicas endovasculares.
  - ✓ Embolia paradójica: Las trombosis venosas de miembros inferiores son muy frecuentes en pacientes hospitalizados, por lo que, en presencia de un foramen oval permeable se puede producir un IC por embolismo paradójico.
  - ✓ Embolia grasa: En pacientes con fractura de huesos largos o cirugía ortopédica.
2. Hipoperfusión cerebral: los cuadros de anemia grave secundarios a sangrado o de shock (hemodinámico, séptico o cardiogénico) con hipotensión arterial prolongada pueden condicionar isquemia cerebral por hipoperfusión. Ésta puede ser global en aquellos casos de hipotensión grave, o focal en aquellos enfermos que presenten estenosis de arterias extracraneales (arterias carótidas internas) o intracraneales. En estos pacientes son frecuentes los infartos en territorio frontera.
3. Trastornos hematológicos: pueden ser causa de ictus isquémicos o hemorrágicos. La presencia de factores inflamatorios procoagulantes en pacientes oncológicos, postquirúrgicos o con procesos infecciosos favorece el riesgo de IC. Además, la

trombopenia y las coagulopatías en pacientes oncológicos, hematológicos o hepáticas favorecen la aparición de HC.

#### 4. Iatrogenia:

- ✓ Ajustes del tratamiento antitrombótico: tal y como se comenta en el apartado anterior, el inicio, modificación o suspensión de fármacos antitrombóticos durante el ingreso, incrementa el riesgo de HC o IC respectivamente.
- ✓ Secundarios a actuaciones médicas: las cirugías cardíacas, carotídeas, o la neurocirugía, junto a los procedimientos de intervencionismo vascular, son los más frecuentes.

### **5.5. Diagnóstico y atención a los IIH**

La mayoría de los pacientes con IEH tardan 3 horas aproximadamente en llegar a urgencias<sup>176,177</sup>. En las series de trombolisis iv, la demora pre-hospitalaria suele ser menor, aunque se mantiene por encima de los 70 minutos<sup>126,178</sup>. Este retraso suele suponer más de la mitad del tiempo desde el inicio del ictus hasta la aplicación del tratamiento de reperusión.

En los IIH, el retraso pre-hospitalario no existe y eso convierte a estos pacientes en candidatos excelentes para tratamientos de reperusión ya que, tal y como se ha comentado previamente, la trombolisis iv alcanza su máxima eficacia en los primeros 90 minutos, con una mayor probabilidad de independencia funcional posterior para el paciente en ese periodo (OR=2.4 en 0 - 90 minutos Vs OR=1.4 en 3 - 4.5 horas)<sup>71,75</sup>.

De este modo, la atención neurológica inmediata debería ser la norma en los IIH. Sin embargo, varios estudios han comprobado como la atención de estos enfermos no es tan rápida porque existen retrasos evitables en el diagnóstico y tratamiento de estos enfermos. Un estudio sobre tiempos en la atención de los IIH, apuntaba como menos del 30% de los enfermos son atendidos en los primeros 90 minutos<sup>118</sup>.

Evitar estos retrasos es fundamental para lograr una mejor atención de estos enfermos, organizar su ingreso precoz en una UI y facilitarles la atención neurológica especializada que precisan. En caso de ser candidatos a tratamientos de reperfusión con trombolisis iv o con INV, los enfermos con IIH pierden posibilidades conforme avanza el tiempo. Además, se ha comprobado que entre los pacientes con IC intrahospitalario tratados con tPA iv, los tiempos intrahospitalarios (puerta-TAC y puerta-aguja) son significativamente mayores que en los pacientes con IEH<sup>126</sup>.

Los motivos que explican estos retrasos son variados. Por un lado, el personal sanitario de referencia del paciente (médicos, cirujanos, personal de enfermería), en servicios ajenos a Neurología, puede no estar suficientemente entrenado en el reconocimiento de los síntomas y signos del ictus, lo que condiciona un retraso en el diagnóstico inicial y en el aviso al neurólogo. *Alberts et al.* observaron como la respuesta del personal de neurología ante una llamada de otro especialista por “confusión” suele ser más lenta que en las llamadas por “sospecha de ictus”. Sin embargo, es frecuente que se confunda la afasia con confusión o desorientación, sobre todo por personal poco entrenado<sup>118</sup>. En muchas ocasiones, el personal sanitario en contacto con estos pacientes, no es consciente de la urgencia vital que el ictus supone, de las opciones terapéuticas disponibles en la actualidad, y sobre todo, de la importancia de minimizar el tiempo al tratamiento.

Además, en pacientes con IIH y bajo nivel de conciencia, como por ejemplo, en los ictus de tronco, se pueden malinterpretar o confundir los síntomas como secundarios al efecto de fármacos sedantes o anestésicos que se hayan administrado previamente al enfermo. En estos casos, el uso de antagonistas opiáceos o benzodiazepínicos y una exploración neurológica exhaustiva atendiendo especialmente a los signos de disfunción troncoencefálica junto a las pruebas de imagen pertinentes, puede facilitar el diagnóstico.

En enfermos críticos o con politraumatismo, el diagnóstico del ictus puede ser complicado, sobre todo cuando los síntomas afectan a extremidades fracturadas o inmovilizadas.

Finalmente, la complejidad organizativa de la práctica hospitalaria puede dificultar los trámites y retrasar los desplazamientos del paciente en el hospital (traslado a la UI, realización de las pruebas de imagen, etc) a diferencia de los IEH, que son atendidos en urgencias, donde los protocolos de atención al ictus están más consolidados y la propia organización del personal y el departamento de radiología suelen facilitar la atención y tratamiento inmediatos de los enfermos.

### **5.6. Tratamiento de los IIH**

Como los demás, los pacientes con IIH se benefician de los cuidados facilitados en la UI. Así, deben ser trasladados allí durante la fase aguda, siempre que su patología previa no requiera cuidados más específicos en otros departamentos. En esos casos puede que el traslado a la UI no sea la mejor opción.

La trombolisis en los IC intrahospitalarios IIH es segura y eficaz<sup>126</sup>, aunque con frecuencia encontramos limitaciones para el tratamiento.

La estrecha ventana terapéutica es uno de los factores limitantes más importantes en el tratamiento del ictus agudo<sup>179</sup>. De ahí la importancia de establecer un código ictus intrahospitalario, con la intención de reducir los tiempos de actuación neurológica y aumentar el número de enfermos tratados con terapias de reperfusión, lo que condicionaría un mejor pronóstico de los pacientes con IIH<sup>127,180</sup>.

En pacientes médicos con IC intrahospitalarios, no deberían existir restricciones en la aplicación del tratamiento trombolítico más allá de las habituales: hemorragias activas, tratamientos anticoagulantes, etc.

Los pacientes postquirúrgicos tienen más limitaciones. Un ejemplo representativo son los enfermos sometidos a cirugía cardiaca, que tienen un elevado riesgo de IIH tal y

como se ha comentado en apartados anteriores. Por otro lado, en un estudio reciente realizado en el Hospital Ramón y Cajal, que ha comparado los pacientes tratados con tPA iv “fuera de indicación” (*Off-label*) con el resto de casos, se observa como de los 13 enfermos tratados con trombolisis iv tras cirugía mayor o traumatológica reciente (incluyendo cirugía de rodilla, brazo, cadera, ocular, absceso perianal, implantación de marcapasos y traumatismo craneal), 3 tuvieron hemorragias sistémicas en relación con la cirugía y requirieron transfusión sanguínea. Sin embargo, estos pacientes no experimentaron un empeoramiento neurológico ni tuvieron peor pronóstico que el resto. Los autores proponen una reflexión para la futura eliminación de algunos de los criterios de exclusión actuales para trombolisis iv, por ejemplo, la cirugía reciente en determinados casos, teniendo en cuenta la necesidad de estar preparados para realizar transfusiones sanguíneas cuando se presenten sangrados graves que lo requieran<sup>181</sup>.

En los casos de IIH en los que la contraindicación para trombolisis iv es absoluta, el INV es la mejor opción<sup>88,123</sup>.

## **OBJETIVOS**

## OBJETIVOS

---

1. Estudiar la incidencia de IIH entre los pacientes ingresados en el Hospital Universitario Ramón y Cajal.
2. Estudiar las características basales de los pacientes con IIH, la prevalencia de factores de riesgo cerebrovascular y factores desencadenantes entre ellos.
3. Determinar los subtipos etiológicos de IIH más frecuentes.
4. Evaluar la atención neurológica urgente que reciben los pacientes con IIH.
5. Analizar los IIH tratados con trombolisis intravenosa así como las contraindicaciones para su aplicación.
6. Estudiar el pronóstico de los pacientes con IIH evaluando la dependencia y la mortalidad a los 3 meses.
7. Evaluar los tiempos de actuación, la eficacia y la seguridad del tratamiento trombolítico del infarto cerebral en el IIH frente al IEH.

## **MATERIAL Y MÉTODO**

## **1. REGISTRO PROSPECTIVO DE ICTUS INTRAHOSPITALARIOS**

### ***1.1 Selección de los pacientes***

Se realizó un registro prospectivo de pacientes que, de forma consecutiva, sufrieron un IIH durante su estancia en el Hospital Universitario Ramón y Cajal a lo largo de 2 años (desde el 1 Julio de 2007 hasta el 30 Junio de 2009).

Se definió ictus intrahospitalario como todo aquel ictus (incluyendo infarto cerebral, hemorragia cerebral parenquimatosa o ataque isquémico transitorio) que afectase a un paciente atendido en el hospital por otro motivo.

Se consideró como paciente atendido en el hospital a todo aquel que permaneciese hospitalizado en cualquier departamento médico o quirúrgico, ó que se encontrase en las instalaciones del centro para la realización de cualquier tipo de procedimiento diagnóstico o terapéutico de carácter ambulatorio.

En el caso de que un mismo paciente presentase varios ictus a lo largo un mismo ingreso, solo se recogieron los datos del primero de ellos.

### ***1.2. Cálculo de incidencia y proporción de ictus intrahospitalarios***

Para realizar el cálculo de la incidencia de ictus entre los pacientes ingresados en el hospital, se obtuvo información sobre los ingresos y los diagnósticos al alta hospitalaria a través de los Sistemas de Información y Gestión de Pacientes del Hospital Ramón y Cajal. Se estimó la incidencia anual en 2008 teniendo en cuenta el número total de ingresos en el hospital y el número de pacientes registrados en el estudio, que sufrieron un IIH desde Enero de 2008 hasta Diciembre de 2008, ambos inclusive. Se eligió este año porque fue el único periodo anual completo durante el cual se registraron casos, ya que el estudio se inició en Julio 2007 y finalizó en Junio de 2009.

Así mismo, para calcular la proporción de ictus diagnosticados en el hospital que habían sido IIH, se solicitó la cifra de enfermos con diagnóstico de ictus al alta hospitalaria según los sistemas de codificación de informes en ese mismo año 2008. Fueron considerados como diagnóstico de ictus todas las modalidades equivalentes a este término existentes en los sistemas de codificación del hospital. Se incluyeron los *grupos relacionados de diagnóstico* (GRD): 431 (hemorragia intracerebral), 432.9 (hemorragia intracranial), 435.9 (isquemia cerebral transitoria), 435.3 (síndrome de la arteria vertebrobasilar), 434.10 (embolia cerebral), 434.90 (oclusión de arteria cerebral), 434.91 (oclusión de arteria cerebral con infarto cerebral), 434.11 (embolia cerebral con infarto cerebral), 435.8 (otras isquemias cerebrales transitorias), 436 (enfermedad cerebrovascular aguda), 437.1 (otra enfermedad cerebrovascular isquémica), 434.01 (trombosis cerebral con infarto cerebral), 437.9 (otras enfermedades cerebrovasculares) y 434.00 (trombosis cerebral).

En estos cálculos, se consideraron todos los pacientes ingresados, a los que se realiza un informe de alta posteriormente codificado. Entre ellos se incluyen a todos aquellos enfermos ingresados en las plantas médicas y quirúrgicas, unidades de cuidados intensivos, quirófanos y aquellos que acuden para estancias cortas de cara a la realización de pruebas invasivas. Sin embargo, se excluyeron los que consultaban en urgencias o se encontraban en el hospital de día. Al ser un grupo muy minoritario, y registrarse en entornos en los que, la contabilización exacta de las visitas es muy complicada de obtener y alcanza cifras desproporcionadas respecto al número de ingresos, estos enfermos no se han considerado para el estudio de incidencia y proporción de IIH entre el total de ictus ingresados. Por otro lado, sí han sido incluidos en el resto del trabajo de cara al estudio pormenorizado del total de IIH.

### **1.3. Aviso al Servicio de Neurología y atención inicial de los enfermos**

La UI, el neurólogo de guardia y el equipo de neurólogos encargados de atender las interconsultas de otros servicios en horario de mañana son los especialistas de referencia para la atención al ictus agudo en el hospital, de manera que fueron éstos los profesionales requeridos en primera instancia para la valoración y tratamiento de todos los pacientes incluidos en el registro. Todos los pacientes que presentaron sospecha clínica de ictus fueron atendidos por ellos tras el aviso por parte del personal sanitario a cargo del paciente.

Posteriormente, y tras la confirmación clínica de la sospecha de ictus por parte del neurólogo, se realizó el procedimiento diagnóstico urgente pertinente en cada caso, que en todos los pacientes incluía las siguientes pruebas complementarias:

- Medida de glucemia capilar y constantes vitales
- Análisis de sangre que incluyera iones, glucemia, creatinina, función hepática, hemograma y hemostasia
- Electrocardiograma
- Radiografía antero-posterior de tórax
- TAC craneal

En algunos pacientes fue necesario completar este estudio inicial con otras pruebas diagnósticas de cara a una mejor aproximación diagnóstica y terapéutica. Así, algunos enfermos también requirieron la realización urgente de una RM craneal, una angio-RM, un angio-TAC, un ecocardiograma o un estudio neurosonológico con doppler transcraneal y/o dúplex de troncos supraórticos.

Posteriormente, la mayoría de los pacientes fueron trasladados a la UI para su posterior tratamiento y observación, exceptuando aquellos en los que por sus circunstancias clínicas, fuese más apropiado su manejo en el servicio donde estuvieran ingresados previamente, por ejemplo, aquellos pacientes que requiriesen ventilación mecánica en

una unidad de cuidados intensivos, o no cumplían criterios de ingreso en la unidad de ictus,

En el caso de que los pacientes fueran subsidiarios de tratamiento con trombolisis intravenosa, éste se realizó mayoritariamente en la UI.

### **1.4. Recogida de datos y variables analizadas**

Durante su ingreso, se recogió la información necesaria sobre las características demográficas y clínicas de los enfermos para su posterior análisis:

- a) Aspectos demográficos: edad y sexo.
  
- b) Factores de riesgo cerebrovascular: antecedentes de hipertensión arterial, tabaquismo, dislipemia, diabetes mellitus y cardiopatías embolígenas. Entre los pacientes con cardiopatía se distinguieron las siguientes fuentes cardioembólicas mayores: fibrilación auricular valvular, fibrilación auricular no valvular, infarto agudo de miocardio reciente (4 semanas previas), valvulopatía (incluyendo estenosis mitral y prótesis valvular mitral o aórtica), cardiopatía isquémica crónica con acinesia segmentaria ventricular y endocarditis/miocarditis aguda.

También se incluyeron como circunstancias especiales causantes de embolia cardiaca: la cirugía cardiaca de recambio valvular, la cirugía de revascularización coronaria o la implantación de marcapasos, la coronariografía y el estudio electrofisiológico cardiaco para ablación de vía accesoria.

Se recogió como un factor de riesgo añadido la presencia de enfermedad oncológica activa. Se definió como enfermo oncológico activo a aquel que se encontraba en tratamiento por una neoplasia que no se consideraba en remisión completa en el momento del ictus.

- c) Tratamientos antitrombóticos previos: se recogió información acerca de los fármacos antiagregantes o anticoagulantes que los enfermos tomaban durante el ingreso en el momento del ictus. Además se anotó en que pacientes se había suspendido la medicación antitrombótica previa. Se definió “suspensión de la medicación antitrombótica previa” como la interrupción o cambio del tratamiento antiagregante o anticoagulante que el paciente tomase antes del ingreso debido a la enfermedad que motivase la hospitalización (hemorragias, enfermedades con especial riesgo de sangrado, etc.) o como preparación para un procedimiento quirúrgico o intervencionista.
- d) Situación clínica basal previa al ictus: se evaluó la situación funcional previa al ictus de los pacientes por medio de la escala de Rankin modificada (ERm), anexo 1<sup>182</sup>.
- e) Gravedad del ictus: para determinar la gravedad del ictus en el momento inicial, se utilizó la escala NIHSS (National Institutes Health Stroke Scale), anexo 2<sup>122</sup>.
- f) Subtipo etiológico del ictus: según la evolución clínica y el estudio con las pruebas complementarias pertinentes a lo largo del ingreso, se clasificaron los pacientes en los subgrupos etiológicos que se exponen a continuación:

### **I. Ataque isquémico transitorio (AIT)**

Se utilizó la definición clásica de AIT<sup>23</sup>, que lo define como una disfunción neurológica focal de causa vascular de menos de 24 horas de duración.

### **II. Infarto cerebral (IC)**

Se clasificaron los subtipos etiológicos de ictus isquémico según la “Clasificación de los infartos cerebrales en diferentes subtipos etiológicos

del comité *ad hoc* del Grupo de Estudio de Enfermedades Cerebrovasculares de la Sociedad Española de Neurología”<sup>22,28</sup>, que divide a los IC en los siguientes tipos (ver introducción):

- Infarto aterotrombótico: aterosclerosis de arteria grande
  - Aterosclerosis con estenosis
  - Aterosclerosis sin estenosis
- Infarto cardioembólico
- Enfermedad oclusiva de pequeño vaso arterial. Infarto lacunar
- Infarto cerebral de causa rara o inhabitual
- Infarto cerebral de origen indeterminado
  - Por estudio incompleto
  - Por coexistencia de dos causas
  - Etiología desconocida

### III. Hemorragia intracerebral (HC)

Se clasificaron según su etiología:

- Hemorragia primaria hipertensiva
- Hemorragias secundarias a:
  - Tratamiento trombolítico con tPA iv
  - Tratamiento con anticoagulantes (acenocumarol, heparina)
  - Discrasias sanguíneas por enfermedades hematológicas o sus tratamientos (aplasia medular, leucemias, etc)
  - Coagulopatías secundarias a enfermedades hepáticas
  - Tumor cerebral
  - Intervención neuroquirúrgica
  - Síndrome de reperfusión tras técnica de recanalización carotídea.
  - Transformación hemorrágica de infarto cerebral

- Otras causas (hemorragia primaria por angiopatía amiloide, secundaria a malformaciones vasculares, secundaria a arteriopatías inflamatorias/infecciosas, secundaria a drogas, etc.)
- g) Ubicación del paciente en el hospital: los servicios o departamentos en los que los pacientes se encontraban hospitalizados fueron clasificados en los siguientes subgrupos:
- Planta de Neurología
  - Unidad de Ictus
  - Cardiología (incluyendo la unidad coronaria)
  - Unidades de cuidados intensivos (incluyendo la UVI médica, UVI de cirugía cardiaca, UVI de neurocirugía y UVI de cirugía general)
  - Plantas de hospitalización del resto de servicios médicos
  - Planta de Cirugía Cardiaca
  - Planta de Cirugía Vasculat
  - Planta de Neurocirugía
  - Laboratorio de Hemodinamia
  - Plantas de hospitalización del resto de servicios quirúrgicos y Traumatología
  - Urgencias
  - Otros (hospital de día, sala de diálisis, etc)
- h) Motivos de ingreso: se registraron los diagnósticos de ingreso y/o motivos por los que los pacientes habían acudido al hospital o permanecían ingresados, que a su vez, se dividieron en las siguientes categorías:
- AIT
  - Ictus (isquémico o hemorrágico)
  - Cardiopatía
  - Otras enfermedades de carácter médico

- Ingreso para cirugía cardíaca programada
  - Ingreso para tromboendarterectomía carotídea programada
  - Ingreso para coronariografía diagnóstica programada
  - Ingreso para procedimiento de INV programado (arteriografía, angioplastia carotídea con colocación de stent, embolización de aneurisma o malformación arteriovenosa, etc)
  - Cirugías urgentes
  - Otras cirugías programadas
- i) Procedimientos quirúrgicos o de intervencionismo vascular previos: se recogió información acerca de las técnicas invasivas a las que habían sido sometidos los pacientes durante los días de ingreso hospitalario previos al ictus, considerando las intervenciones quirúrgicas, los procedimientos de intervencionismo cardiovascular en el laboratorio de Hemodinamia, las técnicas de INV y los estudios angiográficos. Además, se contabilizaron los días transcurridos desde la intervención hasta el inicio de los síntomas neurológicos.
- j) Presencia de testigos e ictus del despertar: ante cada IIH se preguntó al personal sanitario de referencia del paciente y a los familiares acompañantes si el momento de inicio de los síntomas había sido presenciado por alguno de ellos y/o si la clínica neurológica se había detectado al despertar tras un periodo de sueño más o menos prolongado.
- k) Tiempos de actuación: se midió el tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas neurológicos hasta el aviso a Neurología, considerando como momento de aviso la llamada al busca del neurólogo de guardia o cuando se recibió en neurología la interconsulta por escrito desde el servicio donde el paciente se encontraba ingresado con motivo de la sospecha de un IIH. También se midió el tiempo desde

la detección del ictus hasta la realización del TAC craneal. Estos tiempos se agruparon en 4 intervalos: menor de 3 horas, de 3 a 6 horas, de 6 a 24 horas y más de 24 horas.

- l) Tratamientos de recanalización: se registró si los pacientes con infarto cerebral recibieron tratamiento con trombolisis intravenosa o se beneficiaron de alguna técnica de INV como parte de su tratamiento en la fase aguda. La aplicación de una u otra técnica de recanalización dependió tanto de las indicaciones realizadas por el neurólogo que atendía al paciente como de la disponibilidad de las mismas. En este sentido hay que señalar, que en el hospital no había disponibilidad de INV las 24 horas durante el tiempo que duró el registro. El INV era posible exclusivamente en horario de mañana de lunes a viernes.

Por otro lado, en caso de no ser candidatos a trombolisis intravenosa, se anotaron los criterios de exclusión. Se consideraron los siguientes:

1. *Ventana terapéutica excedida*: se consideró que se había sobrepasado la misma cuando el tiempo desde el inicio de los síntomas del ictus era mayor al margen aceptado en ese momento para la aplicación del tratamiento trombolítico según los ensayos clínicos vigentes. La ventana terapéutica para trombolisis intravenosa de tres horas aceptada inicialmente, se amplió a cuatro horas y media tras la publicación del ensayo clínico ECASS-3 en Septiembre 2008<sup>74</sup>. Así, desde el inicio del estudio en Julio de 2007 hasta Septiembre 2008 se consideró la ventana terapéutica de 3 horas, y entre Octubre 2008 y Junio 2009 se tomó en cuenta la nueva ventana de 4 horas y media.
2. *Déficit neurológico menor*: se consideró que el déficit era menor cuando los síntomas que presentaba el paciente eran leves, no suponían discapacidad y por tanto no se consideraba que existiese un balance riesgo beneficio favorable para la aplicación del tratamiento trombolítico.

3. *Anticoagulación en rango terapéutico (INR > 1.7)*
4. *Cirugía mayor en los últimos 3 meses:* cirugía digestiva, torácica, neurocirugía, cirugía traumatológica, urológica, cardíaca, vascular, maxilofacial u otorrinolaringológica en los tres meses previos al ictus que condicionase un riesgo de hemorragia mayor ante el posible tratamiento con trombolisis intravenosa.
5. *Hemorragia sistémica reciente o activa:* hemorragia no intracraneal acontecida en las semanas previas o sangrado activo en el momento del ictus cuyo empeoramiento por el tratamiento trombolítico supusiese un riesgo significativo para el paciente. El balance riesgo beneficio del tratamiento con trombolisis intravenosa es considerado desfavorable.
6. *Infarto cerebral en los tres meses previos*
7. *Otros*

A todos los pacientes tratados con tPA se les realizó un TAC craneal de control a las 24 horas de la fibrinólisis o antes si se producía un deterioro neurológico mayor o igual a 4 puntos en la escala NIHSS. Se registraron los casos de transformación hemorrágica por tPA, y si ésta era sintomática o no. Se definió la transformación hemorrágica sintomática según el protocolo SIST-MOST<sup>73</sup>, como un hematoma parenquimatoso tipo HP-2 (que ocupa más del 30% del área del infarto y tiene importante efecto masa) o tipo HPr-2 (situado fuera del área infartada y que produce síntomas) en las 22 a 36 horas post-tratamiento y que produce un deterioro neurológico mayor a 4 puntos en la escala NIHSS o lleva a la muerte.

### m) Evolución

- Mortalidad intrahospitalaria: durante los días de hospitalización se registraron las muertes intrahospitalarias, el tiempo transcurrido desde el ictus hasta el fallecimiento y la causa de la muerte. Respecto a la causa se

identificaron dos grupos: pacientes que habían fallecido por motivos derivados de su enfermedad basal y pacientes cuya muerte fue secundaria al ictus o derivada de sus complicaciones. Éstas se agruparon en las siguientes categorías:

- Deterioro neurológico por el ictus
  - Infección respiratoria
  - Otras (estatus epiléptico, Íleo paralítico secundario al encamamiento prolongado, tromboembolismo pulmonar, etc)
- Dependencia y mortalidad a los 3 meses: se realizó un seguimiento de los pacientes tras el alta hospitalaria y se evaluó su situación pasados 3 meses del ictus. Para ello, se utilizó la ERm (anexo1). Distinguimos tres grupos:
    - De 0 a 2: pacientes independientes
    - De 3 a 5: pacientes dependientes
    - 6: Muerte

En el caso de que el paciente no acudiera al hospital para revisión en consultas pasados tres meses, se contactó telefónicamente con ellos o sus familias para el cálculo de la puntuación en la ERm a los tres meses.

n) Análisis de subgrupos de pacientes: todas las variables referidas se estudiaron en el grupo total de pacientes registrados, pero además, se realizó un subanálisis en distintos grupos de pacientes según la etiología y la enfermedad de base:

- *Subgrupos etiológicos*: se estudiaron por separado los tres tipos etiológicos fundamentales de ictus:
  - AIT
  - Infarto cerebral

- Hemorragia cerebral
- *Subgrupos con especial riesgo de ictus intrahospitalario:*
  - Pacientes ingresados en el Área Cardiológica (que incluye a Cardiología, Unidad Coronaria, Cirugía Cardíaca y sala de Hemodinamia), por su alta frecuencia de factores de riesgo y la alta prevalencia de ictus entre ellos. Los IC en esta área se han analizado por separado, comparándolos con los IC acontecidos fuera de la misma.
  - Pacientes que habían sido sometidos a cirugía o procedimientos de intervencionismo vascular durante el ingreso, por el riesgo especial que pudiera suponer para ellos estas intervenciones y/o la retirada de su tratamiento antitrombótico habitual. De igual forma, los IC en estos casos se han estudiado aparte y comparado con el resto de IC.
  - Pacientes oncológicos: Fueron estudiados de forma individual por el riesgo de eventos tromboembólicos que tienen debido al cáncer. En este caso, no se ha realizado la comparación entre los IC en este grupo de pacientes con el resto, porque el grupo de pacientes oncológicos es reducido y no se ha considerado pertinente desde el punto de vista estadístico. Sin embargo, se analizarán algunos aspectos particulares de estos enfermos.

## **2. COMPARACIÓN DEL TRATAMIENTO TROMBOLÍTICO ENTRE PACIENTES CON ICTUS ISQUÉMICO INTRAHOSPITALARIO Y EXTRAHOSPITALARIO**

El tratamiento trombolítico con tPA iv del ictus isquémico agudo se empezó a utilizar en el Hospital Ramón y Cajal en Enero de 2004. Desde entonces hasta ahora, se ha realizado un registro prospectivo, mediante base de datos, de todos los pacientes con IC que han sido tratados, incluyendo los IIH. Con los datos recogidos en este registro, ha sido posible realizar la comparación entre pacientes con IIH tratados con trombolisis intravenosa y el resto de pacientes con IEH tratados desde el año 2004 hasta el año 2010, ambos inclusive.

Las variables recogidas en dicho registro son:

1. Datos demográficos: edad y sexo.
2. Factores de riesgo cerebrovascular: presencia de hipertensión arterial, diabetes mellitus, dislipemia, fibrilación auricular, insuficiencia cardiaca y tabaquismo.
3. Glucemia capilar (mg/dl) y presión arterial sistólica previa al inicio del tratamiento trombolítico.
4. Gravedad del ictus: cuantificada según la puntuación basal o pre-tratamiento en la escala NIHSS (anexo 2).
5. Tratamientos antitrombóticos previos: existencia o no de tratamiento habitual con fármacos antiagregantes o anticoagulantes previos al ictus.

6. Etiología del ictus: se utilizó la clasificación del GEECV de la SEN<sup>22</sup>:

- Aterotrombótico con estenosis significativa
- Aterotrombótico sin estenosis significativa
- Cardioembólico
- Lacunar
- De etiología inusual
- De etiología indeterminada

7. Tiempos de actuación extra e intrahospitalarios (en minutos)

- *Tiempo de llegada al hospital*: desde el inicio de los síntomas hasta la llegada al hospital (sólo medido en IEH).
- *Tiempo ictus-TAC*: desde el inicio de los síntomas hasta la realización del TAC craneal.
- *Tiempo puerta-TAC*: desde la llegada al hospital hasta la realización del TAC craneal.
- *Tiempo TAC-aguja*: desde la realización del TAC craneal hasta el inicio del tratamiento trombolítico intravenoso.
- *Tiempo puerta-aguja*: desde la llegada al hospital hasta el inicio del tratamiento.
- *Tiempo al tratamiento*: desde el inicio de los síntomas al inicio del tratamiento.

A aquellos pacientes que sufrieron un IIH se les asignó un *tiempo de llegada al hospital* de 0 minutos y por lo tanto, el *tiempo al tratamiento* es equivalente al *tiempo puerta-aguja* y el *tiempo ictus-TAC* igual al *tiempo puerta-TAC*.

Así mismo, se cuantificó el porcentaje de pacientes que recibió tratamiento trombolítico en un tiempo menor a 90 minutos desde el inicio del ictus. Es conoci-

do, que el máximo beneficio del tPA se consigue cuando se aplica en este periodo.

### 8. Variables de seguridad del tratamiento

- Transformación hemorrágica: sintomática o no.
- Mortalidad a los 3 meses del tratamiento.

### 9. Variables de eficacia del tratamiento y pronóstico funcional de los pacientes

- Mejoría significativa precoz, definida como la disminución de 4 puntos o más en la escala NIHSS a las 24 horas y de 8 puntos o más al séptimo día post-tratamiento<sup>73</sup>.
- Situación funcional a los 3 meses del tratamiento, según la ERm (anexo 1).

## 3. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Las variables cuantitativas se expresan como media  $\pm$  desviación estándar ( $m \pm DE$ ), con la excepción de la puntuación en la escala NIHSS, los días hasta la muerte y la puntuación de la escala de Rankin modificada, que se expresan según la mediana y el rango.

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

Para realizar el análisis comparativo de las variables cuantitativas, que siguen una distribución normal, se utiliza la  $t$  de Student o ANOVA de un factor, con el test de Scheffer como test post-hoc. Para el análisis de las variables cuantitativas que no se ajustan a una distribución normal se utiliza el test no paramétrico de Kruskal-Wallis. Para variables

cuantitativas se ha usado el test de chi cuadrado y, cuando ha sido preciso, el test exacto de Fisher. Se ha utilizado la aplicación estadística SPSS 15.0 para Windows.

## **RESULTADOS**

## **1. REGISTRO PROSPECTIVO DE IIH**

Desde Junio de 2007 hasta Julio de 2009 se registraron 155 pacientes con IIH de los cuales 109 tuvieron un IC, 28 un AIT y 18 una HC (tabla 1).

### **1.1. *Incidencia y proporción de ictus intrahospitalarios***

El departamento de *Sistemas de Información y Gestión de Pacientes* del Hospital Universitario Ramón y Cajal facilitó los siguientes datos:

- Número de pacientes ingresados en el hospital en el año 2008: 33.789.
- Número de pacientes que fueron dados de alta con diagnóstico de ictus en el año 2008: 744.

El número de IIH registrados en nuestro estudio fue 155. De ellos, 80 acontecieron en el año 2008.

Según estos datos podemos estimar lo siguiente:

- La incidencia anual de ictus entre los ingresados en el Hospital Ramón y Cajal en el año 2008 fue de: 236 casos por cada 100.000 ingresados/año. Expresado de otra forma; 2.4 de cada 1.000 pacientes atendidos en el Hospital Ramón y Cajal padece un IIH cada año.
- El 11% de ictus que estuvieron ingresados en 2008 fueron IIH.

### **1.2. *Características basales y factores de riesgo cerebrovascular***

Las características basales de los pacientes incluidos se recogen en la tabla 7.

### 1.2.1. Edad y sexo

La edad media del total de pacientes fue de  $73 \pm 13.1$  años. Los pacientes con IC tenían  $73 \pm 13.6$  años de media. La edad media de los pacientes con AIT fue ligeramente mayor ( $76 \pm 10.2$  años) y la de los pacientes con HC, menor ( $68 \pm 13.6$  años), aunque estas diferencias no fueron significativas.

Hubo un ligero predominio masculino en todos los grupos (54% varones vs 45.8% mujeres), salvo en el grupo de AITs, donde la proporción de varones tendió a ser mayor (71%) sin que tampoco existiese diferencia significativa.

### 1.2.2. Situación funcional basal y gravedad del ictus

La mediana de la puntuación en la ERm previa al ictus fue de 1 en el grupo total de pacientes (síntomas leves sin discapacidad, anexo 1) y sin diferencias entre los grupos.

La gravedad del ictus fue moderada, con una mediana en la puntuación NIHSS de 7.5 (rango 1-30). En el grupo de las HC, la gravedad fue significativamente mayor que en los otros grupos, con una puntuación NIHSS de 15 (rango = 1-30,  $p < 0.01$ ).

### 1.2.3. Ictus del despertar y presencia de testigo

Veintisiete pacientes (17.4%) tuvieron un ictus del despertar siendo más frecuente entre los pacientes con IC (24 pacientes) que en los otros grupos ( $p < 0.05$ ).

En 93 casos (60%), el inicio del ictus fue presenciado por un testigo (familiar o personal sanitario).

### 1.2.4. Factores de riesgo cerebrovascular:

Los factores de riesgo cerebrovascular más frecuentes fueron la hipertensión arterial (69%), las fuentes cardioembólicas mayores (58%), la diabetes (38.7%) y la dislipemia (34.2%). El 10.3% eran fumadores activos.

El 12.3% tenían una neoplasia activa, proporción que asciende al 22% en el subgrupo de la HC.

Respecto a la prevalencia de factores de riesgo entre los distintos subgrupos etiológicos de IIH, cabe destacar la hipertensión arterial, más frecuente entre pacientes con IC y AIT que en aquellos con HC (IC: 71.5%, AIT: 78.6%, HC: 39%,  $p=0.01$ ). Ocurrió lo mismo con la dislipemia (IC: 38.5%, AIT: 35.7%, HC: 5.5%,  $p<0.05$ ). Se observó una tendencia similar al analizar las cardiopatías embolígenas (IC: 63.3%, AIT: 50%, HC: 39%) y la diabetes mellitus (IC: 40.4%, AIT: 42.8%, HC: 22%) aunque en estos casos, la diferencia no fue significativa.

### 1.2.5. Fármacos antitrombóticos

#### a) *Tratamiento previo con antitrombóticos*

Ciento siete pacientes (69%) tomaban fármacos antitrombóticos de forma habitual antes de ingresar en el hospital. Esta proporción fue mayor en los grupos de IC y AIT que en las HC (IC: 67.8%, AIT: 85.7%, HC: 50%,  $p < 0.05$ ).

La proporción de pacientes con tratamiento antiagregante fue mayor a la de pacientes anticoagulados en el global de IIH y en los subgrupos etiológicos de pacientes con IC y con AIT. Sin embargo el grupo de pacientes anticoagulados fue más numeroso entre los casos de HC (44%).

#### b) *Modificación del tratamiento antitrombótico*

En 54 casos (34.8%) se había modificado la medicación antitrombótica en los días previos al ictus debido a la realización de procedimientos quirúrgicos programados o por circunstancias de carácter médico que motivasen el ingreso o surgiesen durante el mismo. El porcentaje de pacientes que habían suspendido este tipo de fármacos fue el doble entre los que sufrieron un IC

## RESULTADOS

(38.5%) o un AIT (32.1%) que en los pacientes con HC (16.6%) aunque esta diferencia no fue significativa.

<b>Tabla 7. Datos demográficos, situación clínica basal, factores de riesgo cerebrovascular y tratamientos previos.</b>					
	<b>TOTAL</b>	<b>Infarto Cerebral</b>	<b>AIT</b>	<b>Hemorragia Cerebral</b>	<b>p</b>
<b>N (%)</b>	<b>155</b>	<b>109(70.3)</b>	<b>28(18.1)</b>	<b>18(11.6)</b>	
Edad, años (m ± DE)	73±13.1	73±13.6	76±10.2	68±13.6	N.S.
Sexo: varón / mujer (%)	54.2/45.8	49.5/50.5	71/29	55.6/44.4	N.S.
Ictus del despertar, n (%)	27(17.4)	24(22)	1(3.6)	2(11)	<b>&lt; 0.05</b>
Presencia de testigo, n (%)	93(60)	62(56.8)	21(75)	10(55.5)	N.S.
Puntuación NIHSS basal, (mediana, R)	7.5(1-30)	8(1-30)	NA	15(1-30)	<b>&lt; 0.01</b>
Puntuación ERm previa al ictus (mediana, R)	1(0-5)	1(0-5)	0(0-4)	2(0-5)	N.S.
Factores de riesgo cerebrovascular, n (%)					
• Hipertensión arterial	107(69)	78(71.5)	22(78.6)	7(39)	<b>0.01</b>
• Cardiopatía embolígena	90(58)	69(63.3)	14(50)	7(39)	N.S.
• Diabetes mellitus	60 (38.7)	44(40.4)	12(42.8)	4(22)	N.S.
• Dislipemia	53(34.2)	42(38.5)	10(35.7)	1(5.5)	<b>&lt; 0.05</b>
• Tabaquismo activo	16(10.3)	11(10.1)	4(14.3)	1(5.5)	N.S.
• Cáncer	19(12.3)	10(9.2)	5(17.8)	4(22.2)	N.S.
Tratamientos antitrombóticos previos, n (%)					
• Cualquier antitrombótico	107(69)	74(67.8)	24 (85.7)	9(50)	<b>&lt; 0.05</b>
• Anticoagulantes	56(36.1)	39(35.7)	9(32.1)	8(44.4)	N.S.
• Antiagregantes	74(47.7)	53(48.6)	17(60.7)	4(22.2)	N.S.
• Modificación en días previos al ictus	54(34.8)	42(38.5)	9(32.1)	3(16.6)	N.S.

### **1.3. Ubicación del paciente en el hospital, motivos de ingreso y cirugía o intervencionismo durante el ingreso**

La ubicación de los pacientes en el hospital cuando sufrieron el IIH y los motivos por los que habían ingresado se exponen en la tabla 8.

Los servicios en los que ocurrieron más IIH fueron las plantas médicas (excluyendo Neurología y Cardiología) con 40 casos (25.8%). Así mismo, en los servicios quirúrgicos generales se dio una proporción importante de casos (20.6%).

Cabe destacar el grupo de pacientes que presentó un ictus durante su estancia en servicios del Área Cardiológica, incluyendo la planta de Cardiología y la Unidad Coronaria (20%), la planta y UVI de Cirugía Cardíaca (7.1%) y la sala de Hemodinamia (0.6%). La suma de todos ellos conforma un grupo mayoritario de 43 pacientes (27.7%), que llega al 32.1% en el caso de los IC.

Los pacientes con HC se encontraban con mayor frecuencia en las plantas médicas (33.4%) de forma similar al resto de grupos, pero en segundo lugar se igualaron los pacientes ingresados en cirugía con los que se hallaban en la unidad de ictus (3 casos, 16.7%).

Los motivos de ingreso de los pacientes fueron múltiples. Destacan como más frecuentes las cardiopatías (23.2%) u otras enfermedades médicas (28.4%). Veintidós pacientes (14.2%) habían ingresado por patología quirúrgica urgente y 21 (14.5%) pacientes estaban en el hospital por un procedimiento quirúrgico programado. Trece pacientes (8.4%) habían ingresado tras haber sufrido un IC y 4 (2.6%) un AIT.

De nuevo, el grupo de enfermos con HC se diferencia del registro global y de los otros dos subgrupos etiológicos en lo referido a las causas de ingreso. Tras las patologías médicas (33.3%), la segunda causa más frecuente de hospitalización en estos enfermos fue el ictus en 4 pacientes (22.2% de las HC).

## RESULTADOS

<b>Tabla 8. Ubicación de los pacientes, motivos de ingreso y procedimientos quirúrgicos o de intervencionismo recientes</b>				
	TOTAL	Infarto Cerebral	AIT	Hemorragia Cerebral
<b>Ubicación del paciente, n (%)</b>				
• Planta de Neurología	7(4.5)	5(4.6)	1(3.6)	1(5.5)
• Unidad de Ictus	5(3.2)	2(1.8)	0	3(16.7)
• Laboratorio de Hemodinamia	1(0.6)	1(0.9)	0	0
• Urgencias	3(2)	2(1.8)	1(3.6)	0
• Cardiología y Unidad Coronaria	31(20)	25(23)	5(17.7)	1(5.5)
• Cirugía Cardíaca	11(7.1)	9(8.3)	1(3.6)	1(5.5)
• Cirugía Vasculár	11(7.1)	10(9.2)	1(3.6)	0
• Neurocirugía	10(6.5)	8(7.3)	0	2(11.1)
• Unidad de Cuidados Intensivos	2(1.3)	1(0.9)	0	1(5.5)
• Otras plantas de hospitalización de servicios médicos	40(25.8)	24(22)	10(35.7)	6(33.4)
• Otras plantas de hospitalización de servicios quirúrgicos	32(20.6)	21(19.3)	8(28.6)	3(16.7)
• Otros	2(1.3)	1(0.9)	1(3.6)	0
<b>Motivo de ingreso, n (%)</b>				
• AIT	4(2.6)	3(2.7)	1(3.6)	0
• Infarto cerebral	13(8.4)	9(8.3)	0	4(22.2)
• Cardiopatía	36(23.2)	28(25.7)	6(21.4)	2(11.1)
• Otras patologías médicas	44(28.4)	27(24.8)	11(39.3)	6(33.3)
• Cirugía cardíaca	10(6.5)	8(7.3)	1(3.6)	1(5.5)
• Tromboendarterectomía carotídea	1(0.6)	1(0.9)	0	0
• Coronariografía diagnóstica	1(0.6)	1(0.9)	0	0
• Intervencionismo neurovascular programado	3(2)	3(2.7)	0	0
• Otras cirugías urgentes	22(14.2)	16(14.7)	4(14.3)	2(11.1)
• Otras cirugías programadas	21(13.5)	13(12)	5(17.8)	3(16.7)
Cirugía o intervencionismo vascular en días previos, n (%)	63(40.6)	50(46)	8(28.6)	5(27.8)
Días desde la intervención hasta el ictus, (m ± DE)	5.2±5.9	5.2±5.9	6±2.1	3.5±3.5

Durante los días de ingreso, 63 enfermos (40.6%) fueron sometidos a algún tipo de intervención quirúrgica o endovascular, proporción que se hace aún mayor en el subgrupo de los infartos cerebrales (46%). La mediana del tiempo desde la intervención hasta el ictus fue de 2.5 (0-30) días, sin diferencias significativas entre los grupos.

### **1.4. Subtipos etiológicos de ictus**

Entre los IC destacaron los de origen cardioembólico (61 casos, 55.9%) como el subgrupo más frecuente, seguidos de los infartos de origen aterotrombótico (18 casos, 16.5%) y los de etiología inusual (14 casos, 12.8%), tabla 9.

Las HC más frecuentes fueron secundarias a la transformación hemorrágica sintomática de un IC (22.3%), seguidas por las provocadas por tratamientos anticoagulantes (16.7%), las secundarias a coagulopatías por enfermedad hepática (11.1%) y las hipertensivas (11.1%).

<b>Tabla 9. Subtipos etiológicos de ictus</b>	
	<b>N (%)</b>
<b>Infarto Cerebral:</b>	<b>109(70.3)</b>
Aterotrombótico con estenosis significativa	8(7.3)
Aterotrombótico sin estenosis significativa	10(9.2)
Cardioembólico	61(55.9)
Lacunar	6(5.5)
De causa inusual	14(12.8)
De causa indeterminada	10(9.2)
<b>AIT</b>	<b>28(18.1)</b>
<b>Hemorragia cerebral:</b>	<b>18(11.6)</b>
Transformación hemorrágica sintomática de un infarto cerebral	4(22.3)
Secundaria a tratamiento con anticoagulantes	3(16.7)
Hipertensiva	2(11.1)
Coagulopatías secundarias a enfermedades hepáticas	2(11.1)
Tumor cerebral	1(5.5)
Secundaria a tratamiento con tPA intravenoso	1(5.5)
Discrasias sanguíneas por enfermedades hematológicas o a sus tratamientos	1(5.5)
Tras intervención neuroquirúrgica	1(5.5)
Por síndrome de reperfusión tras angioplastia carotídea	1(5.5)
Otras	2(11.1)

**1.5. Atención inicial del paciente. Tiempos de actuación**

Los tiempos de actuación se exponen en la tabla 10.

<b>Tabla 10. Tiempos de actuación: aviso al neurólogo y realización de TAC craneal</b>					
<b>Intervalos (horas)</b>	<b>TOTAL</b>	<b>Infarto Cerebral</b>	<b>AIT</b>	<b>Hemorragia Cerebral</b>	<b>p</b>
<b>Aviso al neurólogo, n (%)</b>					
< 3 h	67(43.2)	49(45)	11(39.3)	7(38.9)	N.S.
3-6 h	31(20)	19(17.4)	9(32.2)	3(16.7)	N.S.
6-24 h	31(20)	22(20.2)	5(17.8)	4(22.2)	N.S.
> 24 h	26(16.8)	19(17.4)	3(10.7)	4(22.2)	N.S.
<b>TAC craneal, n (%)</b>					
< 3 h	84(54.2)	58(53.2)	18(64.3)	8(44.4)	N.S.
3-6 h	20(13)	13(12)	5(17.8)	2(11.1)	N.S.
6-24 h	30(19.4)	22(20.1)	3(10.7)	5(27.8)	N.S.
> 24 h	21(13.4)	16(14.7)	2(7.2)	3(16.7)	N.S.

- Tiempo de contacto con el neurólogo: en 67 casos (43.2%) se avisó al neurólogo en menos de 3 horas desde el inicio de los síntomas, en 31 (20%) se tardó entre 3 y 6 horas, y 26 pacientes (16.8%) no recibieron atención neurológica hasta pasadas 24 horas (tabla 10). En los pacientes con HC, la proporción de pacientes en los que se tardó más de un día en avisar al neurólogo ascendió hasta el 22.2%, sin embargo no se encontraron diferencias significativas entre los grupos.
- Tiempo a la realización del TAC: se realizó en menos de 3 horas desde el inicio de la clínica en 84 pacientes (54.2%), entre 3 y 6 horas en 20 (19.4%), y de 6 a 24 horas en 30 (19.4%). Se tardó más de 24 horas en realizar el TAC en 21 enfermos (13.4%). De forma paralela a lo ocurrido con el aviso a Neurología, en el grupo de HC, los tiempos

al TAC están más alargados respecto al grupo total. Así, el porcentaje de pacientes que tenían el TAC en menos de 3 horas era un 10% menor (44.4%). A pesar de ello, estas diferencias no fueron significativas.

### **1.6. Tratamiento de recanalización con trombolisis en IC intrahospitalarios**

Dieciséis pacientes (14.7% de los IC) pudieron recibir tratamiento recanalizador. En 15 casos se practicó trombolisis iv con tPA y sólo en un caso se realizó INV, concretamente disrupción mecánica y trombolisis intra-arterial con tPA. Ver tabla 11.

Entre los enfermos tratados, uno tuvo una transformación hemorrágica asintomática por tPA iv (6.2%). No hubo transformaciones hemorrágicas sintomáticas.

Noventa y tres pacientes (85.3%) con IC no pudieron ser tratados con trombolisis iv. Las causas de exclusión del tratamiento más frecuentes fueron: la ventana terapéutica excedida (67.7%), la cirugía mayor reciente (32.2%), un déficit neurológico menor (20.4%) y estar bajo tratamiento anticoagulante antes del ictus teniendo un INR >1.7 (19.4%).

De los pacientes que sufrieron un IC, 33 (30.3%) de ellos cumplían todos los criterios requeridos para recibir tratamiento con trombolisis iv. Sin embargo, el retraso en avisar a Neurología hizo que 17 de estos pacientes rebasaran la ventana terapéutica de 4.5 horas y no pudiesen recibir tPA iv. Esto supuso que el 15.6% del total de IC, no pudo ser tratado con trombolisis iv exclusivamente por el retraso en avisar al neurólogo.

<b>Tabla 11. Infartos cerebrales: tratamiento trombolítico, criterios de exclusión y complicaciones</b>	
	<b>N (%)</b>
<b>Tratados con trombolisis</b>	16(14.7)
• tPA iv	15(13.7)
• INV	1(0.9)
<b>Transformación hemorrágica asintomática por tPA</b>	1(6.2)
<b>Transformación hemorrágica sintomática por tPA</b>	0
<b>No tratados con trombolisis</b>	93(85.3)
<b>Cumplían criterios para trombolisis iv (sin atender a ventana terapéutica)</b>	33(30.3)
<b>Excluidos de tratamiento con tPA únicamente por ventana terapéutica excedida</b>	17(15.6)
<b>Criterios de exclusión entre los no tratados con trombolisis iv:</b>	
• Ventana terapéutica excedida	63(67.7)
• Déficit neurológico menor	19(20.4)
• Anticoagulación con INR>1.7	18(19.4)
• Cirugía mayor reciente	30(32.2)
• Hemorragia sistémica activa o reciente	13(14)
• Infarto cerebral reciente	6(6.4)
• Otras	10(10.7)

### **1.7. Mortalidad y pronóstico funcional**

Treinta y cuatro pacientes (21.9%) murieron durante el ingreso (tabla 12). El 88% de las muertes fueron motivadas por el ictus o sus complicaciones (29% por neumonía aspirativa y 53% por deterioro neurológico). Solo 4 pacientes (12%) murieron por otras patologías.

Existen diferencias relevantes entre los subgrupos etiológicos a este respecto. Así, la mortalidad entre los pacientes con HC fue significativamente mayor que en los IC y en ambos mayor que en los AIT (HC: 61.1%, IC: 19.3%, AIT: 7.2%,  $p < 0.001$ ). En el grupo de los AIT, las muertes fueron producidas por causas ajenas al ictus, a diferencia de los pacientes con IC y HC que fallecieron en su mayoría por causas relacionadas con el ictus (IC: 95.2%, HC: 91%, AIT: 0%,  $p < 0.001$ ).

La mediana del tiempo hasta la muerte fue de 5.5 días. Los pacientes con HC murieron antes (3 días).

La situación funcional a los tres meses en general fue de dependencia moderada con una puntuación ERm mediana de 3 (0-6) y significativamente mayor en el grupo de IC y HC que en los pacientes con AIT (IC: 4(0-6), HC: 4(0-6), AIT: 0(0-6),  $p < 0.001$ ).

Cincuenta y cuatro pacientes (34.8%) eran independientes a los 3 meses del ictus, 66 (42.6%) presentaban dependencia funcional y 35 (22.6%) habían fallecido en ese tiempo. Se encontraron diferencias significativas entre los grupos etiológicos en este sentido. La mortalidad a los 3 meses fue mayor en las HC (IC: 19.3%, HC: 66.7%, AIT: 7.2%,  $p < 0.001$ ). Por otro lado, la proporción de pacientes dependientes a los 3 meses fue mayor entre los IC (IC: 52.3%, HC: 22.2%, AIT: 17.8%,  $p < 0.001$ ).

<b>Tabla 12. Mortalidad intrahospitalaria y sus causas Pronóstico funcional y mortalidad a los 3 meses del ictus</b>					
	<b>TOTAL</b>	<b>Infarto Cerebral</b>	<b>AIT</b>	<b>Hemorragia cerebral</b>	<b>p</b>
<b>Mortalidad intrahospitalaria, n (%)</b>	34(21.9)	21(19.3)	2(7.2)	11(61.1)	<b>&lt; 0.001</b>
- Muertes secundarias al ictus, n (%)	30(88)	20(95.2)	0	10(91)	<b>&lt; 0.001</b>
• Neumonía aspirativa, n (%)	10(29)	10(47.6)	0	0	-
• Deterioro neurológico por el ictus, n (%)	18(53)	9(42.8)	0	9(82)	-
• Otras, n (%)	2(6)	1(4.8)	0	1(9)	-
- Muertes secundarias a otras patologías, n (%)	4(12)	1(4.8)	2(100)	1(9)	<b>0.01</b>
<b>Días hasta la muerte, mediana (R)</b>	5.5 (1-30)	6 (1-30)	7 (5-9)	3 (1-15)	N.S.
<b>Puntuación ERm a los 3 meses del ictus, mediana(R)</b>	3(0-6)	4(0-6)	0(0-6)	4(0-6)	<b>&lt; 0.001</b>
• INDEPENDENCIA: ERm 0-2, n (%)	54(34.8)	31(28.4)	21(75)	2(11.1)	<b>&lt; 0.001</b>
• DEPENDENCIA: ERm 3-5, n (%)	66(42.6)	57(52.3)	5(17.8)	4(22.2)	<b>&lt; 0.001</b>
• FALLECIDOS: ERm 6, n (%)	35(22.6)	21(19.3)	2(7.2)	12(66.7)	<b>&lt; 0.001</b>

### 1.8. El IC intrahospitalario en el Área Cardiológica (ICAC)

El AC incluye a Cardiología, la Unidad Coronaria, Cirugía Cardíaca y a la sala de Hemodinamia.

Los pacientes ingresados en el AC constituyeron el 27.7% (43 enfermos) del grupo total de IIH. Los IC fueron el subgrupo etiológico más frecuente en el AC, con 35 enfermos (81.4%). A continuación se exponen los resultados del análisis comparativo entre los IC del AC (ICAC) y los del resto de IC del registro (ICnoAC).

La tabla 13 muestra los datos demográficos, clínicos, tratamientos previos e intervencionismo durante el ingreso. No se observaron diferencias significativas en la edad, el sexo, la situación funcional previa, la proporción de ictus del despertar y presenciados por testigo, ni en el número de pacientes sometidos a intervencionismo o cirugía en los días

previos. Respecto a la gravedad del ictus se observó cierta tendencia a una mayor puntuación en la escala de NIHSS entre los ICnoAC (mediana 9.5 frente a 5), aunque esta diferencia no alcanzó significación estadística.

Los factores de riesgo cerebrovascular fueron similares en ambos grupos a excepción de la cardiopatía embolígena, que fue más frecuente entre los ICAC (ICAC 97%, ICnoAC 47%,  $p < 0.001$ ) y la presencia de cáncer, más prevalente entre los ICnoAC (ICAC 0%, IC no AC 13.5%,  $p < 0.05$ ).

Los pacientes con ICAC tomaban previamente antitrombóticos con mayor frecuencia (ICAC 83%, IC no AC 61%,  $p < 0.05$ ), a costa de un mayor consumo de anticoagulantes (ICAC 46%, IC no AC 35%,  $p < 0.05$ ). No hubo diferencias en los tratados con antiagregantes ni en la proporción de enfermos en los que se modificó el tratamiento en los días previos al IC.

## RESULTADOS

<b>Tabla 13. Comparación de ICAC / ICnoAC</b>			
<b>Datos demográficos, situación clínica basal, factores de riesgo, tratamientos previos e intervencionismo</b>			
	ICAC	ICnoAC	p
<b>N (%)</b>	<b>35 (32.1)</b>	<b>74 (67.9)</b>	
Edad, años (m ± DE)	72±12	73±14	N.S.
Sexo: varón / mujer (%)	48.6/51.4	50/50	N.S.
Ictus del despertar, n (%)	8 (22.5)	16 (24.6)	N.S.
Presencia de testigo, n (%)	18 (51.4)	44 (64.7)	N.S.
Puntuación NIHSS basal, (mediana, R)	5 (1-30)	9.5 (1-30)	N.S.
Puntuación ERm previa al ictus (mediana, R)	0 (0-5)	2 (0-5)	N.S.
Factores de riesgo cerebrovascular, n (%)			
• Hipertensión arterial	25 (71)	53 (72)	N.S.
• Cardiopatía embolígena	34 (97)	35 (47)	<b>&lt;0.001</b>
• Diabetes mellitus	16 (47)	28 (38)	N.S.
• Dislipemia	13 (37)	29 (39)	N.S.
• Tabaquismo activo	2 (6)	9 (12)	N.S.
• Cáncer	0	10(13.5)	<b>&lt;0.05</b>
Tratamientos antitrombóticos previos, n (%)			
• Cualquier antitrombótico	29(83)	45(61)	<b>&lt;0.05</b>
• Anticoagulantes	18(51)	21(28)	<b>&lt;0.05</b>
• Antiagregantes	16(48)	26(35)	N.S.
• Retirada en días previos al ictus	11(31)	31(42)	N.S.
Cirugía o intervencionismo vascular en días previos, n (%)	16(45.7)	34 (45.9)	N.S.
Días cirugía/intervencionismo vascular - ictus, mediana (R)	2(0-13)	3(0-30)	N.S.

Las cardiopatías embolígenas de los ICAC se exponen en la tabla 14. La más frecuente fue la fibrilación auricular (35% FA no valvular y 23% FA valvular). A continuación, destacaron los SCA (18%), la cirugía de recambio valvular (18%) y la acinesia segmentaria ventricular (15%).

<b>Tabla 14. IC en el Área Cardiológica. Cardiopatías embolígenas</b>	
<b>N</b>	<b>34</b>
FA no valvular, n (%)	12(35)
FA valvular, n (%)	8(23)
SCA en 4 semanas previas, n (%)	6(18)
Acinesia segmentaria ventricular, n (%)	5(15)
Valvulopatía, n (%)	1(3)
Miocarditis/Endocarditis, n (%)	1(3)
Durante o después de cirugía, n (%):	
• Recambio valvular	6(18)
• Revascularización coronaria	2(6)
• Implante de marcapasos	1(3)
Durante intervencionismo, n (%)	
• Coronariografía	2(6)
• Ablación de vía accesoria	1(3)

Respecto a la etiología de los IC, se detectaron diferencias entre los dos grupos, así, el IC de origen cardioembólico fue más frecuente en el AC (85.7% de ICAC frente al 41.9% de ICnoAC,  $p < 0.001$ ) y el IC de causa inhabitual fue más prevalente fuera del AC (2.8% de ICAC frente al 17.6% de ICnoAC,  $p < 0.05$ ). En el resto de subtipos no hubo diferencias significativas, tabla 15.

<b>Tabla 15. Comparación de ICAC / ICnoAC</b>			
<b>Subtipos etiológicos</b>			
	<b>ICAC</b>	<b>ICnoAC</b>	<b>p</b>
<b>Infarto Cerebral:</b>	<b>35 (32.1)</b>	<b>74 (67.9)</b>	
Aterotrombótico con estenosis significativa	1(2.8)	7(9.5)	N.S.
Aterotrombótico sin estenosis significativa	0	9(12.1)	N.S.
Cardioembólico	30(85.7)	31(41.9)	<b>&lt;0.001</b>
Lacunar	1(2.8)	5(6.8)	N.S.
De causa inusual	1(2.8)	13 (17.6)	<b>&lt;0.05</b>
De causa indeterminada	2(5.7)	9(12.1)	N.S.

Los tiempos de actuación entre los ICAC fueron similares a los del resto de registro de IIH. Además, cumplían criterios para trombolisis iv en similar proporción que el resto de IC, y se beneficiaron por igual del tratamiento. Entre los pacientes no tratados, el tratamiento con anticoagulación oral supuso un motivo de exclusión más frecuente que en los ICnoAC (31% en ICAC frente a 13.2% en ICnoC,  $p < 0.05$ ), tabla 16.

<p align="center"><b>Tabla 16. Comparación de ICAC / ICnoAC</b></p> <p align="center"><b>Tratamiento trombolítico, criterios de exclusión y complicaciones</b></p>			
	ICAC	ICnoAC	p
<b>Tratados con trombolisis</b>	6(17.2)	10(13.5)	N.S.
• tPA iv	6(17.2)	9(12.2)	N.S.
• INV	0	1(1.3)	N.S.
<b>Transformación hemorrágica asintomática por tPA</b>	0	1(10)	N.S.
<b>Transformación hemorrágica sintomática por tPA</b>	0	0	N.S.
<b>Cumplían criterios para trombolisis iv (sin atender a ventana terapéutica)</b>	10(28.6)	23(31)	N.S.
<b>Excluidos de tratamiento con tPA únicamente por ventana terapéutica excedida</b>	4(11.4)	13(18.8)	N.S.
<b>Criterios de exclusión entre los no tratados con trombolisis iv:</b>			
• Ventana terapéutica excedida	20(69)	43(65.2)	N.S.
• Déficit neurológico menor	8(27.6)	11(16.2)	N.S.
• Anticoagulación con INR>1.7	9(31)	9(13.2)	<b>&lt;0.05</b>
• Cirugía mayor reciente	7(24.2)	23(33.8)	N.S.
• Hemorragia sistémica activa o reciente	1(3.4)	12(17.6)	N.S.
• Infarto cerebral reciente	1(3.4)	5(7.4)	N.S.
• Otras	4(13.8)	6(8.8)	N.,S.

En la tabla 17 se reflejan los datos de mortalidad y pronóstico funcional. La proporción de pacientes que fallecieron fue similar en los dos grupos, así como las causas de la muerte y el tiempo hasta la misma. Sin embargo, entre los supervivientes, existen diferencias significativas en la situación funcional a los 3 meses del ictus. Así, los ICAC presentaban una puntuación mediana menor en la ERm (2 en ICAC frente a 4 en ICno-AC,  $p<0.001$ ), con el triple de pacientes independientes (51.4% de ICAC frente al 17.6% de los ICnoAC,  $p<0.001$ ).

<p align="center"><b>Tabla 17. Comparación de IC AC / ICnoAC</b></p> <p align="center"><b>Mortalidad intrahospitalaria y sus causas. Pronóstico funcional</b></p>			
	ICAC	ICnoAC	p
<b>Mortalidad intrahospitalaria, n (%)</b>	4(11.4)	17(23)	N.S.
- Muertes secundarias al ictus, n (%)	4(100)	16(94)	N.S.
• Neumonía aspirativa, n (%)	3(75)	7(41)	<b>N.S</b>
• Deterioro neurológico por el ictus, n (%)	0	9(53)	N.S.
• Otras, n (%)	1(25)	0	N.S.
- Muertes secundarias a otras patologías, n (%)	0	1(6)	N.S.
<b>Días hasta la muerte, mediana (R)</b>	9(3-13)	6(1-30)	N.S.
<b>Puntuación ERm a los 3 meses del ictus, mediana(R)</b>	2(0-6)	4(0-6)	<b>&lt; 0.001</b>
• INDEPENDENCIA: ERm 0-2, n (%)	18(51.4)	13(17.6)	<b>&lt; 0.001</b>
• DEPENDENCIA: ERm 3-5, n (%)	13(37.2)	44(59.5)	<b>&lt; 0.05</b>
• FALLECIDOS: ERm 6, n (%)	4(11.4)	17(23)	N.S.

**1.9. El IC intrahospitalario en los pacientes sometidos a cirugía o intervencionismo vascular durante el ingreso**

<b>Tabla 18. IC en pacientes intervenidos</b> Datos demográficos, situación clínica basal, factores de riesgo cerebrovascular y tratamientos previos			
	Intervenidos	No intervenidos	p
<b>N (%)</b>	<b>50(46)</b>	<b>59(54)</b>	
Edad (m ± DE)	68 ± 15	78 ± 10	<b>&lt; 0.001</b>
Sexo: varón / mujer (%)	56/44	44/56	N.S.
Ictus del despertar, n (%)	13(26)	11(19)	N.S.
Presencia de testigo, n (%)	26(52)	36(61)	N.S.
Puntuación NIHSS basal, mediana (R)	5(1-30)	9.5 (1-30)	N.S.
Puntuación ERm previa al ictus, mediana (R)	0(0-5)	2 (0-5)	<b>&lt; 0.05</b>
Factores de riesgo cerebrovascular, n (%)			
• Hipertensión arterial	35(70)	43(73)	N.S.
• Cardiopatía embolígena	26(52)	43(73)	<b>&lt;0.05</b>
• Diabetes mellitus	20(40)	24(41)	N.S.
• Dislipemia	17(34)	25(42)	N.S.
• Tabaquismo activo	5(10)	6(10)	N.S.
• Cáncer	5(10)	5(8.5)	N.S.
Tratamientos antitrombóticos previos, n (%)			
• Cualquier antitrombótico	32(64)	42(71)	N.S.
• Anticoagulantes	17(34)	22(37)	N.S.
• Antiagregantes	18(36)	25(42)	N.S.
• Retirada en días previos al ictus	21(42)	21(36)	N.S.

Entre los pacientes con IC intrahospitalario, 50 enfermos (46%) habían sido sometidos a cirugía o intervencionismo vascular en los días previos al ictus. A continuación se comparan las características de estos pacientes con el resto de IC del registro.

En la tabla 18 se reflejan los datos demográficos, la situación clínica basal, los factores de riesgo y los tratamientos previos de estos enfermos. Se observa como los pacientes con IC que habían sido intervenidos tenían una edad menor ( $68 \pm 15$  años en intervenidos previamente frente a  $78 \pm 10$  años en no intervenidos,  $p < 0.001$ ) y un mejor estado funcional previo (ERm 0 en intervenidos frente a eRm 2 en no intervenidos,  $p < 0.05$ ). Además, entre los pacientes intervenidos, las cardiopatías embolígenas eran menos frecuentes (52% de intervenidos frente al 73% de no intervenidos,  $p < 0.05$ ). No hubo diferencias entre los grupos en los tratamientos antitrombóticos previos ni en la proporción de pacientes que lo habían suspendido en los días previos al ictus.

Los procedimientos quirúrgicos o de intervencionismo vascular a los que fueron sometidos los pacientes fueron múltiples (tabla 19). La cirugía más frecuente fue la vascular (22.2%), seguida del intervencionismo cardíaco (15.9%) y la cirugía cardíaca (12.8%). El tiempo medio desde la intervención hasta el ictus fue de  $5.2 \pm 5.9$  días.

Los subtipos etiológicos se presentaron en igual proporción entre los pacientes intervenidos y los que no lo fueron. Así mismo, en los tiempos hasta la realización del TAC y hasta el aviso a neurología tampoco hubo diferencias.

Respecto al tratamiento trombolítico (Tabla 20), los pacientes intervenidos fueron tratados con tPA iv en la misma proporción que los no intervenidos. En un paciente intervenido se utilizó el INV para tratamiento del IC en fase aguda. De forma similar que en el registro global de IIH, casi la mitad de los pacientes intervenidos con IC, no pudieron ser tratados con tPA exclusivamente por la ventana terapéutica excedida. Las causas de exclusión para trombolisis se distribuyeron por igual en ambos grupos, con excepción de la cirugía mayor reciente.

Los pacientes intervenidos tuvieron menor mortalidad (8% en intervenidos frente al 29% en no intervenidos,  $p < 0.01$ ). Además, el porcentaje de pacientes independientes

a los tres meses fue significativamente mayor entre ellos (40 % en intervenidos frente al 19% en no intervenidos,  $p < 0.05$ ), tabla 21.

<b>Tabla 19. IC en pacientes intervenidos</b>	
<b>Tipos de intervención</b>	
Cirugía cardiaca, n (%)	8 (12.8)
Cirugía vascular, n (%)	14(22.2)
Intervencionismo (angiografía diagnóstica con/sin procedimiento terapéutico), n (%)	
• Cardíaco	10(15.9)
• Vascular	2(3.2)
• Neurovascular	6(9.5)
Neurocirugía, n (%)	5(7.9)
Traumatología, n (%)	6(9.5)
Cirugía general / urológica / maxilofacial, n (%)	
• Tumores	6(9.5)
• Otras patologías	5(7.9)
Colonoscopia, n (%)	1(1.6)

<p align="center"><b>Tabla 20. IC en pacientes intervenidos</b></p> <p align="center"><b>Tratamiento trombolítico, complicaciones y criterios de exclusión</b></p>			
	Intervenidos	No intervenidos	p
<b>Tratados con trombolisis</b>	7(14)	9(15)	N.S.
• tPA iv	7(14)	8 (13.5)	N.S.
• INV	1(2)	0	N.S.
<b>Transformación hemorrágica asintomática por tPA</b>	1(14.3)	0	N.S.
<b>Transformación hemorrágica sintomática por tPA</b>	0	0	N.S.
<b>No tratados con trombolisis</b>	43(86)	50(85)	N.S.
<b>Cumplían criterios para trombolisis iv (sin atender a ventana terapéutica)</b>	12(24)	21(36)	N.S.
<b>Excluidos de tratamiento con tPA únicamente por ventana terapéutica excedida</b>	5(10)	12(20)	N.S.
<b>Criterios de exclusión entre los no tratados:</b>			
• Ventana terapéutica excedida	31(73)	32(64)	N.S.
• Déficit neurológico menor	9(21)	10(20)	N.S.
• Anticoagulación con INR>1.7	8(19)	10(20)	N.S.
• Cirugía mayor reciente	30(70)	0	<b>&lt; 0.001</b>
• Hemorragia sistémica activa o reciente	8(19)	5(10)	N.S.
• Infarto cerebral reciente	2(4.6)	4(8)	N.S.
• Otras	2(4.6)	8(16)	N.S.

<p align="center"><b>Tabla 21. IC en pacientes intervenidos</b> <b>Mortalidad y pronóstico funcional</b></p>			
	Intervenidos	No intervenidos	p
<b>Mortalidad intrahospitalaria, n (%)</b>	4(8)	17(29)	<b>&lt;0.01</b>
- Muertes secundarias al ictus, n (%)	4(100)	16(94)	N.S.
• Neumonía aspirativa, n (%)	2(50)	8(47)	N.S.
• Deterioro neurológico por el ictus, n (%)	2(50)	7(41)	N.S.
- Muertes secundarias a otras patologías, n (%)	0	1(6)	N.S.
<b>Días hasta la muerte, mediana (R)</b>	4.5(1-21)	6(1-30)	N.S.
<b>Puntuación ERm a los 3 meses del ictus, mediana(R)</b>	3(0-6)	4(0-6)	<b>&lt; 0.01</b>
• INDEPENDENCIA: ERm 0-2, n (%)	20(40)	11(19)	<b>&lt;0.05.</b>
• DEPENDENCIA: ERm 3-5, n (%)	26(52)	31(52)	N.S.
• FALLECIDOS: ERm 6, n (%)	4(8)	17(29)	<b>&lt;0.01</b>

### **1.10. El IIH en los pacientes oncológicos**

El 12.3% de los pacientes con IIH tenían una neoplasia activa en el momento del ictus. El cáncer estaba presente en 10 pacientes con IC (10%), 5 con AIT (17.8%) y 4 con HC (22.2%).

La proporción de varones fue casi el triple a la de mujeres entre los pacientes oncológicos (74% frente al 26%). La gravedad del ictus fue moderada (NIHSS de 8) en general y de mayor gravedad en el grupo de las HC (NIHSS de 13). Los pacientes oncológicos se encontraban en una buena situación funcional basal previa al ictus, con una mediana en la puntuación en la ERm de 0.

El factor de riesgo cerebrovascular más frecuente fue la hipertensión arterial con el 47.4% de los casos, sin embargo, todos los factores de riesgo excepto el tabaquismo activo (10.5%), fueron menos frecuentes en este subgrupo que en la totalidad de los pacientes del registro, de modo que sólo un paciente presentaba una cardiopatía embolígena (5.3%) y ningún paciente con HC tenía ninguno de los factores de riesgo registrados en el estudio.

Durante su ingreso, 8 pacientes (42.1%) se habían sometido a un procedimiento quirúrgico o intervencionista.

Los distintos tipos de cáncer que padecían los pacientes están representados en la tabla 22. Destacan en frecuencia los de cabeza y cuello (21% del total y 40% de los IC), los tumores cerebrales (15.8%), el adenocarcinoma de colon (15.8%) y la leucemia (10.5%).

<b>Tabla 22. IIH en pacientes oncológicos</b>	
<b>Tipos de cáncer.</b>	
Tumores de cabeza y cuello, n (%)	4(21)
Adenocarcinoma de colon, n (%)	3(15.8)
Cáncer de pulmón, n (%)	2(10.5)
Adenocarcinoma gástrico, n (%)	2(10.5)
Leucemia, n (%)	2(10.5)
Hepatocarcinoma, n (%)	1(5.3)
Cáncer de vejiga, n (%)	1(5.3)
Adenocarcinoma de próstata, n (%)	1(5.3)

El subtipo etiológico más frecuente fue el IC (10 pacientes, 52.6%), seguido de 5 AITs (26.3%) y 4 HC (21%). Entre los IC, la etiologías mayoritarias fueron la causa inusual (40%) y la causa indeterminada (30%). No hubo ninguna HC hipertensiva entre los enfermos oncológicos (tabla 23).

Los pacientes oncológicos fueron atendidos algo más tarde que el grupo total, de manera que el 37% fue evaluado por Neurología en menos de 3 horas, el 21% de 3 a 6 horas, el 21% de 6 a 24 horas y otro 21 % tardó más de un día en recibir dicha atención.

El único enfermo con IC que cumplía criterios para recibir tratamiento trombolítico con tPA iv (10%) fue tratado sin complicaciones. Entre los 9 enfermos con IC no tratados, las causas de exclusión más frecuentes fueron la cirugía reciente (6 pacientes) y la ventana terapéutica excedida (5 pacientes).

Tres pacientes murieron durante el ingreso (15.8%), dos por el ictus y uno por el cáncer. Respecto al pronóstico funcional a los 3 meses del ictus, no hubo diferencias relevantes respecto al global de los IIH. Nueve enfermos (47.4%) eran independientes, 6 (31.6%) dependientes y 4 (21%) habían fallecido.

<b>Tabla 23. IIH en pacientes oncológicos</b>	
<b>Subtipos etiológicos</b>	
	<b>N (%)</b>
<b>Infarto cerebral:</b>	<b>10(52.6)</b>
Aterotrombótico con estenosis significativa	0
Aterotrombótico sin estenosis significativa	2(20)
Cardioembólico	0
Lacunar	1(10)
De causa inhabitual	4(40)
De causa indeterminada	3(30)
<b>AIT</b>	<b>5(26.3)</b>
<b>Hemorragia cerebral:</b>	<b>4(21)</b>
Secundaria a tratamiento con tPA intravenoso	0
Secundaria a tratamiento con anticoagulantes	0
Discrasias sanguíneas por enfermedades hematológicas o sus tratamientos	1(25)
Coagulopatías secundarias a enfermedades hepáticas	0
Tumor cerebral	1(25)
Transformación hemorrágica de infarto cerebral	1(25)
Hipertensiva	0
Tras intervención neuroquirúrgica	1(25)

## **2. COMPARACIÓN DEL TRATAMIENTO TROMBOLÍTICO ENTRE PACIENTES CON ICTUS ISQUÉMICO INTRAHOSPITALARIO Y EXTRAHOSPITALARIO**

En el periodo 2004 - 2010 se trataron con trombolisis iv 532 pacientes con IC en el Hospital Ramón y Cajal, de los cuales 47 (8.8%) habían sufrido un IIH y 485 (91.2%), un IEH.

### ***2.1. Características basales de los pacientes, factores de riesgo cerebrovascular y etiología del ictus***

No se encontraron diferencias significativas en las características basales de los pacientes ni en la gravedad del ictus entre los dos grupos (tabla 24). Los pacientes con IIH tenían una peor situación funcional previa al ictus, medida por la puntuación basal en la ERm (1 frente a 0,  $p < 0.001$ ). Por otro lado, en el grupo de IIH la tensión arterial sistólica basal fue menor que en los pacientes con IEH ( $139 \pm 25$  mmHg frente a  $148 \pm 25$  mmHg,  $p < 0.05$ ).

En ambos grupos se encontró una alta frecuencia de factores de riesgo cerebrovascular. El más prevalente fue la HTA, que afectaba a más del 65% de pacientes sin diferencia entre los grupos. Sin embargo, se observa como determinados factores de riesgo son más prevalentes en los enfermos del grupo de IIH, como la fibrilación auricular (49% frente al 23.5%,  $p < 0.001$ ), la diabetes mellitus (42.5% frente al 23.3%,  $p < 0.01$ ) y la insuficiencia cardiaca congestiva (27.6% frente al 8.2%,  $p < 0.001$ ). La dislipemia y el tabaquismo se distribuyen de forma similar en ambos grupos.

El 29.8% de los enfermos con IIH y el 25.9% de los IEH tomaban un antitrombótico de forma habitual antes del ictus, sin que esta diferencia alcanzase significación esta-

dística. El antiagregante más utilizado fue el ácido acetil-salicílico. Respecto al tratamiento previo con fármacos anticoagulantes, cabe destacar que en el grupo de IIH fue más prevalente que en el de IEH (23.4% frente al 7.2%,  $p < 0.001$ ). Esta diferencia se establece fundamentalmente por el tratamiento con heparina de bajo peso molecular y heparina sódica que los pacientes con IIH recibían durante los días de ingreso previos al ictus. La proporción de pacientes con tratamiento anticoagulante oral fue similar en ambos grupos.

El subtipo etiológico de ictus más frecuente en ambos grupos fue el de origen cardioembólico, si bien, la prevalencia del mismo fue significativamente mayor en el grupo de IIH (70.2% frente a 43.7%,  $p < 0.001$ ).

## RESULTADOS

<b>Tabla 24. Tratamiento trombolítico en IIH e IEH</b>			
<b>Características basales, factores de riesgo y etiología del ictus</b>			
	<b>IIH</b>	<b>IEH</b>	<b>p</b>
<b>N (%)</b>	47(8.8)	485(91.2)	
<b>Edad (m ± DE)</b>	72.7±14.5	71±14.6	N.S.
<b>Sexo: varón / mujer (%)</b>	49/51	48.7/51.3	N.S.
<b>Puntuación NIHSS basal, (mediana, R)</b>	15 (3-26)	13 (2-28)	N.S.
<b>Puntuación ERm previa al ictus (mediana, R)</b>	1(0-3)	0 (0-5)	<b>&lt; 0.001</b>
<b>Glucemia, mg/dL (m±DE)</b>	132±43.6	134.6±32.5	N.S.
<b>Presión arterial sistólica, mmHg (m±DE)</b>	139 ± 25	148 ± 25	<b>&lt; 0.05</b>
<b>Factores de riesgo cerebrovascular, n (%)</b>			
- Hipertensión arterial	32 (68.1)	322 (66.4)	N.S.
- Fibrilación auricular	23 (49)	114 (23.5)	<b>&lt;0.001</b>
- Diabetes mellitus	20(42.5)	113(23.3)	<b>&lt;0.01</b>
- Dislipemia	16(34)	148(30.5)	N.S.
- Tabaquismo activo	11(23.4)	83(17.1)	N.S.
- Insuficiencia cardiaca congestiva	13(27.6)	40(8.2)	<b>&lt;0.001</b>
<b>Tratamientos antitrombóticos previos, n (%)</b>			
- Antiagregantes	14(29.8)	126(25.9)	N.S.
o AAS	11(23.4)	131(27)	N.S.
o Clopidogrel	7(14.9)	45(9.3)	N.S.
- Anticoagulantes	11(23.4)	35(7.2)	<b>&lt;0.001</b>
o Acenocumarol	7(14.9)	35(7.2)	N.S.
o HBPM	4(8.5)	2(0.4)	<b>&lt;0.001</b>
o Heparina sódica	3(6.4)	0	<b>&lt;0.001</b>
<b>Etiología del ictus, n (%)</b>			
- Aterotrombótico con estenosis significativa	3(6.4)	64(13.2)	N.S.
- Aterotrombótico sin estenosis significativa	7(14.9)	98(20.2)	N.S.
- Cardioembólico	33(70.2)	212(43.7)	<b>0.001</b>
- Lacunar	0	12(2.5)	N.S.
- De causa inhabitual	0	20(4.1)	N.S.
- De causa indeterminada	4(8.5)	79(16.3)	N.S.

**2.2 Tiempos de actuación**

Los tiempos de actuación quedan reflejados en la tabla 25.

La media del tiempo ictus-puerta en el grupo de IEH fue de  $104.5 \pm 56$  min. Se encontraron diferencias significativas a favor de los pacientes con IEH en los tiempos de asistencia puerta-TAC ( $27 \pm 18$  min frente a  $45 \pm 25$  min,  $p < 0.001$ ), TAC-aguja ( $33 \pm 29$  min frente a  $41 \pm 25$  min,  $p < 0.001$ ) y puerta-aguja ( $60 \pm 34$  min frente a  $84 \pm 36$  min,  $p < 0.001$ ). El tiempo al tratamiento fue menor en los casos de IIH ( $95 \pm 41$  min frente a  $158 \pm 60$  min,  $p < 0.001$ ). El porcentaje de enfermos tratados en menos de 90 minutos fue diez veces mayor entre los IIH (51.1% frente a 5.2%,  $p < 0.001$ ).

<b>Tabla 25. Tratamiento trombolítico en IIH e IEH</b>			
<b>Tiempos de actuación</b>			
	<b>IIH</b>	<b>IEH</b>	<b>p</b>
Tiempo ictus-puerta, min, m $\pm$ DE	0	$104.5 \pm 56$	–
Tiempo puerta-TAC, min, m $\pm$ DE	$45 \pm 25$	$27 \pm 18$	<b>&lt; 0.001</b>
Tiempo TAC-aguja, min, m $\pm$ DE	$41 \pm 25$	$33 \pm 29$	<b>&lt;0.001</b>
Tiempo puerta-aguja, min, m $\pm$ DE	$84 \pm 36$	$60 \pm 34$	<b>&lt; 0.001</b>
Tiempo al tratamiento, min, m $\pm$ DE	$95 \pm 41$	$158 \pm 60$	<b>&lt; 0.001</b>
Pacientes tratados en los primeros 90 min, n (%)	24 (51.1)	25 (5.2)	<b>&lt;0.001</b>

**2.3. Transformación hemorrágica, pronóstico funcional y mortalidad**

En lo referido a evolución clínica, pronóstico funcional y mortalidad no existieron diferencias significativas entre los dos grupos (tabla 26). El 48.9% de los IIH y el 52.6% de los IEH presentaron una mejoría en las puntuaciones NIHSS de 4 o más puntos en las primeras 24 horas y el 42.5% de IIH y el 48% de IEH presentó una mejoría en la escala NIHSS de 8 o más puntos en la primera semana. El porcentaje de pacientes dependientes (31.9% frente a 27%) y la mortalidad a los 3 meses (21.3% frente a 15%) fueron ligeramente mayores en los IIH, aunque no se encontraron diferencias significativas entre los grupos.

<b>Tabla 26. Tratamiento trombolítico en IIH e IEH Transformación hemorrágica, pronóstico funcional y mortalidad</b>			
	<b>IIH</b>	<b>IEH</b>	<b>p</b>
Puntuación NIHSS a las 2 h, mediana (R)	13 (1-25)	9 (0-27)	N.S.
Puntuación NIHSS a las 24 h, mediana (R)	10 (0-23)	5 (0-27)	N.S.
Puntuación NIHSS a los 7 d, mediana (R)	3 (0-26)	2 (0-30)	N.S.
Pacientes con mejoría en la puntuación NIHSS $\geq 4$ a las 24 h, n (%)	23(48.9)	255(52.6)	N.S.
Pacientes con mejoría en la puntuación NIHSS $\geq 8$ a los 7 d, n (%)	20(42.5)	233(48)	N.S.
Pacientes independientes: ERm 0-2 a los 3 meses, n (%)	22(46.8)	281(58)	N.S.
Pacientes dependientes: ERm 3-5 a los 3 meses, n (%)	15(31.9)	131(27)	N.S.
Mortalidad a los 3 meses, n (%)	10(21.3)	73(15)	N.S.
Tiempo hasta la muerte, d, mediana (R)	6 (0-120)	10 (1- 45)	N.S.
Transformación hemorrágica, n (%)	4(8.5)	64(13.2)	N.S.
Transformación hemorrágica sintomática, n (%)	3(6.4)	11(2.2)	N.S.

## **DISCUSIÓN**

## 1. GENERALIDADES

El ictus constituye un importante problema socio-sanitario, dada su elevada incidencia y gravedad. Actualmente, es la segunda causa de mortalidad global y la primera en mujeres en nuestro país<sup>20</sup>. Sin embargo, en la última década se han sucedido numerosos avances diagnósticos y terapéuticos que están cambiando de forma sustancial la realidad diaria de los pacientes que lo sufren.

Desde que en el año 2003, la Agencia Europea del Medicamento aprobó la trombolisis iv en el IC agudo, se desencadenó una revolución en el tratamiento del ictus en nuestro medio. La aplicación en la práctica diaria del tratamiento con tPA en el IC agudo, con la posterior ampliación de la ventana terapéutica hasta 4.5 horas tras la publicación del ensayo ECASS-3<sup>74</sup>, la puesta en marcha de las UI y el desarrollo de las técnicas de INV han cambiado radicalmente el manejo de los pacientes con enfermedad cerebrovascular aguda.

El IIH alcanza una elevada incidencia en nuestro medio. El 11% de los pacientes atendidos por ictus en nuestro hospital durante el registro habían sufrido un IIH. Por su elevada frecuencia y por sus particularidades, los IIH adquieren una especial importancia. Por un lado afectan a pacientes ingresados, que *a priori* se podrían beneficiar de un diagnóstico y atención neurológica precoz. Por otro lado y según estudios previos han demostrado, se trata de ictus más graves, con peor pronóstico funcional y mayor mortalidad que los IEH<sup>119,120,123</sup>. Todo ello en parte relacionado con la comorbilidad que presentan los sujetos hospitalizados.

Este trabajo prospectivo ha pretendido un acercamiento a los enfermos con IIH para conocer los factores desencadenantes, estudiar las circunstancias que les rodean, analizar la atención neurológica y el tratamiento que reciben, y evaluar la mortalidad y dependencia funcional que producen.

## 2. MORTALIDAD Y DEPENDENCIA FUNCIONAL

Se sabe que los enfermos con IIH tienen peor pronóstico en comparación con aquellos que sufren un ictus en el medio extrahospitalario. Las cifras de mortalidad intrahospitalaria de pacientes con IIH en las series publicadas son variables y oscilan entre el 6.8% y el 33%<sup>3,124</sup>. En nuestro hospital, hemos detectado una mortalidad intrahospitalaria global del 21.9%, variable según el subtipo etiológico. Así, fue del 19.3% en los IC, del 0% en los AIT, y del 61.1% en las HC. Estas cifras de mortalidad son mayores a las que habitualmente presentan los ictus<sup>2,4,117</sup>.

Por otro lado, entre los supervivientes, el pronóstico funcional es desfavorable. A los tres meses del ictus sólo el 34.8% de los IC y el 11.1% de la HC eran independientes para las actividades de la vida diaria. Aún así, otros estudios han descrito pronósticos peores. En el trabajo de Farooq *et al*, sólo el 26.5% de los pacientes eran independientes a los 3 meses (con un 14.6% de mortalidad)<sup>117</sup>.

El mal pronóstico de los IIH puede deberse a diversos motivos. En primer lugar, el hecho de que sean pacientes previamente enfermos, contribuye a una peor evolución del ictus. Las patologías previas pueden facilitar que el ictus presente complicaciones o evolucione más desfavorablemente. En este sentido, existen ciertos factores predisponentes como las situaciones de inmunodepresión, que aumentan la susceptibilidad de tener complicaciones infecciosas graves tras el ictus. Además, el riesgo de sufrir una neumonía es mayor en pacientes ingresados por patología respiratoria o en aquellos ingresados en una UVI con ventilación mecánica. Y añadido a esto, las infecciones nosocomiales son más graves de por sí y los pacientes que las sufren tienen peor evolución. Así mismo, aquellos casos en los que el IIH se presentó en pacientes con inestabilidad hemodinámica (por afectación cardíaca, hemorragias, sepsis, etc.) pueden tener una evolución más complicada.

Respecto a las causas de la muerte de los pacientes, el ictus es el responsable en la mayoría de los casos y solo el 12% de los enfermos murió por motivos derivados de la enfermedad causante de su ingreso.

Como era previsible, y dada la mayor gravedad inicial en el caso de las HC, estos pacientes fallecieron fundamentalmente por el deterioro neurológico derivado de las mismas. Entre los fallecidos por IC, las neumonías aspirativas jugaron un papel importante y fueron responsables del 47.6% de las muertes. En este sentido conviene destacar la importancia de los cuidados médicos básicos (cuidados dietéticos, control de la capacidad de deglución, colocación de sonda nasogástrica, medidas posturales, antibioterapia precoz ante la sospecha de broncoaspiración, etc), para los cuales, el personal de enfermería de la unidad de ictus y la planta de Neurología está entrenado especialmente. Estas medidas básicas, pueden condicionar finalmente la supervivencia de los pacientes con ictus. Por eso, es recomendable el traslado de los pacientes desde su ubicación inicial en el hospital hasta la UI o a la planta de Neurología, siempre que no lo impidan las circunstancias del enfermo o los cuidados que este necesite para el tratamiento de su enfermedad de base.

### **3. ATENCIÓN NEUROLÓGICA Y FUNCIONAMIENTO DEL HOSPITAL**

Hemos comprobado como la atención neurológica que reciben los IIH es claramente mejorable, especialmente, en lo que a los tiempos de actuación se refiere. A pesar de que los pacientes se encontraban hospitalizados y no existía la demora habitual hasta su llegada al hospital, los IIH fueron atendidos por neurología tras un periodo excesivamente largo desde el inicio de los síntomas. Sólo el 43% de los pacientes fueron atendidos en las primeras 3 horas y hasta un 16.8 % tardó más de un día en recibir atención por parte de Neurología. Estas demoras fueron debidas a que el personal sanitario responsable de

los pacientes no detectó los ictus a tiempo o tardó en avisar al neurólogo tras haberlos detectado.

Por otro lado, el análisis de los tiempos revela una tendencia a la realización del TAC craneal antes del aviso a neurología, lo que supone una deficiencia clara en el funcionamiento del código ictus intrahospitalario que probablemente está contribuyendo al retraso global en el tratamiento del paciente. Para optimizar la atención y evitar demoras innecesarias, debe ser el neurólogo quién indique el estudio de imagen una vez valorados los síntomas y las características del caso, y así, solicitará el tipo de estudio que cada enfermo requiera.

El retraso en la llamada a neurología supone una barrera fundamental en el manejo del IIH, en el que el tiempo es un factor limitante fundamental. Sobre todo en los IC, en los que el beneficio de la trombolisis iv disminuye progresivamente con el avance del tiempo.

Los motivos que pueden explicar estos retrasos son variados, y la mayoría de ellos, pueden combatirse de algún modo.

En primer lugar, para el personal sanitario que está en contacto con el enfermo que sufre un IIH fuera del servicio de neurología, la detección del IIH puede resultar una tarea complicada. La falta de entrenamiento en el reconocimiento de los síntomas y signos del ictus, sumado al desconocimiento de las opciones terapéuticas disponibles, retrasan la alarma inicial. Aunque entre la comunidad neurológica, tras los avances sucedidos en los últimos años, se ha establecido el concepto de ictus como una emergencia tiempo-dependiente, el resto de profesionales sanitarios tienen aún parte de este camino por recorrer.

Por otra parte, el diagnóstico de un IIH puede ser en ocasiones más complicado que el de un IEH. Entre los pacientes ingresados hay casos en los que la sedación, la inmovilidad, el reposo en cama u otras circunstancias clínicas relacionadas con la patología

previa, pueden enmascarar la clínica neurológica y retrasar la alerta del personal sanitario.

Además, la distribución organizativa del hospital puede ejercer cierta influencia en los tiempos. Los pacientes con IIH se encuentran con frecuencia alejados de la sala de radiología de urgencias, y a su vez, tienen que ser trasladados a la UI o a la UVI para poderse aplicar tratamientos de reperfusión. Estos circuitos suelen estar peor coordinados que los establecidos en urgencias para los IEH, donde las distancias son menores, la disponibilidad de personal para realizar traslados con rapidez es mayor, y al tratarse de un circuito habitual en el funcionamiento hospitalario es, de por sí, más fluido.

El elevado porcentaje de IIH del despertar (17.4 %) o que aconteció en ausencia de testigo (40%) también resulta llamativo. *A priori*, por el hecho de que los enfermos están ingresados, se presupone que están sometidos a una vigilancia estrecha. Sin embargo, son muchos los casos en los que no se advierte el ictus de forma inmediata, y es que, nuestros enfermos no parecen estar suficientemente vigilados, sobre todo, durante el descanso nocturno. Este retraso puede convertirse en una dificultad añadida para establecer la hora de inicio de los síntomas con precisión y por consiguiente, una limitación para aplicar el tratamiento de reperfusión lo antes posible.

En definitiva, el tiempo parece ser una de las limitaciones fundamentales. O al menos, la más importante de las “evitables”. Un mejor funcionamiento del código ictus intrahospitalario conseguiría que estos pacientes se beneficiasen de una atención neurológica precoz. En el caso de los IC, la reducción al máximo del tiempo hasta el inicio del tratamiento de recanalización aumentaría la supervivencia y mejoraría el pronóstico funcional de nuestros enfermos. Además, la vigilancia más estrecha (especialmente durante la noche) de los pacientes hospitalizados con alto riesgo tromboembólico podría contribuir también a esta mejoría.

#### 4. SUBTIPOS DE ICTUS

Entre los enfermos con IIH pudimos encontrar un amplio abanico de causas. Se detectaron un 70.3% de IC, un 18.1% de AIT y un 11.6% de HC, proporciones que se asemejan a las descritas en estudios similares<sup>117</sup>.

Entre los IC, destacaron especialmente los de origen cardioembólico. La elevada frecuencia de cardiopatías embolígenas entre los pacientes con IC (63.3%) y AIT (50%), se tradujo en una elevada proporción de IC cardioembólicos (55.9%), constituyendo el subtipo etiológico más frecuente de IIH. De este modo, el IC cardioembólico alcanzó cifras aún mayores a las obtenidas en otras series de IIH (41% en la serie de Park *et al*<sup>124</sup>, 40% en la serie de Álvaro *et al*<sup>3</sup>). De forma paralela al resto de estudios, en nuestro centro comprobamos como el IC cardioembólico es más frecuente en el medio intrahospitalario que en la población general, en la que este subtipo constituye del 20 al 30% del total de IC<sup>29,30</sup>.

A parte de las diferencias de carácter fisiopatológico, los subtipos se distinguen además por el curso evolutivo y el pronóstico de los pacientes. El hecho de que los pacientes con HC presentaran una gravedad inicial del ictus significativamente superior, se traduce posteriormente en una peor evolución clínica, con mayor mortalidad y peor pronóstico funcional a los tres meses. La evolución catastrófica de las HC intrahospitalarias, puede estar favorecida por las causas que las motivaron. Así, la etiología hipertensiva fue menos frecuente que habitualmente y sin embargo, jugaron un papel importante otros subtipos de HC como las secundarias a fármacos anticoagulantes, a tumores cerebrales o intervenciones neuroquirúrgicas y las producidas por coagulopatías derivadas de enfermedades hematológicas o hepáticas.

## **5. UBICACIONES DE RIESGO. EL ÁREA CARDIOLÓGICA**

Los IHH se distribuyen prácticamente por todos los servicios del hospital, aunque destaca una localización en particular: el AC, que albergó al 27.7% de los IHH y al 32.1% de los IC del registro.

El especial riesgo de IC de los enfermos en esta área radica en que la prevalencia de cardiopatías embolígenas es mayor del doble que en el resto de casos. Entre ellas, la más frecuente con diferencia: la fibrilación auricular no valvular (FANV).

Según el estudio PREV-ICTUS, la prevalencia de FA en la población general es del 8.5% por encima de los 60 años y se incrementa con la edad, de manera que asciende hasta el 16.5% por encima de los 84 años<sup>184</sup>. Además, se ha observado un aumento de la prevalencia en las últimas décadas hasta alcanzar dimensiones epidémicas. Este aumento en la prevalencia de la FA se atribuye al incremento progresivo de la esperanza de vida de la población, cada vez más anciana, con mayor enfermedad valvular, más insuficiencia cardíaca y cardiopatía isquémica. Todos ellos, factores predisponentes de FA<sup>185,186</sup>.

Por otro lado, la FANV es la cardiopatía embolígena por excelencia y causa el 50% de los IC cardioembólicos<sup>187</sup>. Los pacientes con IC por FA tienen ictus más graves, con mayor discapacidad, mayor estancia media hospitalaria y mayor necesidad de institucionalización posterior al ingreso que los enfermos con IC de otras etiologías<sup>188</sup>.

Entre los enfermos con ICAC, la prevalencia de FA asciende significativamente y alcanza el 58%. En base a esto, podríamos predecir una peor evolución clínica en los enfermos con ICAC respecto al resto. Sin embargo, otros factores parecen influir en este sentido, dado que la mortalidad y el pronóstico funcional de los IC en este servicio, sorprendentemente, no fueron más desfavorables.

Uno de estos factores que puede condicionar la mejor evolución de los enfermos del AC respecto al resto, es la elevada proporción de pacientes con tratamiento antitrombótico (sobre todo a costa de fármacos anticoagulantes), así como la tendencia a una menor suspensión del mismo durante el ingreso. Todo ello, a pesar de contar con una elevada proporción de enfermos sometidos a cirugía o intervencionismo durante la hospitalización.

De modo que nos encontramos una población distinta, con más patología cardiaca de riesgo embólico y con la mitad de los pacientes anticoagulados.

A pesar de un mayor número de enfermos con contraindicación para trombolisis iv por el tratamiento anticoagulante, la proporción de casos tratados con tPA se mantuvo. Este hecho revela las deficiencias de los tratamientos anticoagulantes con fármacos anti-vitamina K en los enfermos hospitalizados, que con frecuencia tienen rangos infraterapéuticos ( $INR < 1.7$ ).

Por otra parte, puede ser que la contraindicación por tratamiento anticoagulante en rango se viese contrarrestada por la menor proporción de pacientes que no fue tratado por el retraso en avisar al neurólogo. De manera que en el AC, los casos en los que la trombolisis con tPA es una opción viable, el personal sanitario parece actuar con mayor rapidez y eso contrarresta las limitaciones en el tratamiento que tienen los pacientes cardiopatas anticoagulados. Otro aspecto relevante en lo referido al tratamiento de estos enfermos, es que ninguno de los ICAC se benefició de INV, que habría sido la mejor opción en aquellos pacientes en los que se desestimó la opción del tPA iv por estar anticoagulados o recientemente intervenidos. Comprobamos de nuevo, como el INV podría haber aportado soluciones a casos de IC intrahospitalario si hubiese estado a nuestro alcance durante los años que duró el registro.

Como se ha comentado previamente, el IC cardioembólico es más grave, produce mayor dependencia al alta hospitalaria y tiene una mortalidad mayor (hasta 4 veces ma-

yor en el primer mes que los ictus aterotrombóticos)<sup>29,188-190</sup>. Sin embargo, en nuestro registro, los ICAC no tuvieron una gravedad mayor inicial, incluso detectamos una tendencia a que la puntuación NIHSS sea menor en esta área. Por otro lado, y aunque no se establezcan diferencias significativas entre los grupos, la mortalidad asciende al doble entre los ICnoAC. Además, el pronóstico funcional de los ICAC fue significativamente más favorable que el de los ICnoAC, con una puntuación mediana en la ERm de 2 y un porcentaje de pacientes independientes a los tres meses significativamente mayor (51.4% en ICAC, 17.6% en ICnoAC,  $p < 0.001$ ). Estos resultados son llamativos y probablemente obedecen a varios motivos. Una posible explicación a este fenómeno sea que, al contar con una mayor proporción de enfermos anticoagulados, con un probable mejor ajuste del tratamiento gracias a una monitorización frecuente durante el ingreso, los IC evolucionen mejor por la contribución a una recanalización arterial precoz que el tratamiento anticoagulante pueda estar realizando.

La reciente incorporación de los nuevos anticoagulantes facilitará probablemente el control de estos pacientes. El dabigatrán, un inhibidor de la trombina, ha demostrado ser más seguro que warfarina en el estudio RE-LY. Así, a dosis altas (150 mg / 12 h) es más eficaz en la prevención del IC cardioembólico con igual riesgo de hemorragia, y a dosis bajas (110 mg / 12h) provoca menos hemorragias que warfarina con el mismo grado de protección frente a eventos tromboembólicos<sup>173</sup>. Por otro lado, es un fármaco de fácil administración, acción rápida, dosis fija y que no requiere monitorización. Las guías del GEECV de la SEN, europeas y de la AHA, equiparan el dabigatrán a la warfarina en la prevención del IC en pacientes con FA<sup>191</sup>. Por otro lado, los fármacos inhibidores del factor X activado también ofrecen resultados favorables respecto a los antagonistas de la vitamina K dependientes. El estudio ROCKET he demostrado la no inferioridad de ribaxaban frente a warfarina en la prevención de ictus y embolias periféricas sin incrementar el riesgo de hemorragias<sup>174</sup>. Así mismo, el estudio ARISTOTLE ha tenido resultados favorables con apixaban en pacientes con FA. El fármaco ha demostrado una reducción

en el riesgo de ictus similar a warfarina, con una tasa inferior de hemorragias mayores y una reducción significativa de la mortalidad<sup>175</sup>.

La mayor estabilidad en el efecto anticoagulante que ofrecen los nuevos fármacos, añadida a su mayor rapidez de acción y a que no requieren ajuste monitorizado de la dosis, suponen nuevas facilidades en el manejo del tratamiento respecto a los antagonistas de la vitamina K. Es probable que así, contribuyan a una mejor prevención del IC cardioembólico, también en los enfermos hospitalizados. Por otro lado, disminuyen en un 50% el riesgo de HC secundaria a la terapia anticoagulante.

Por su parte, las plantas médicas (excluyendo a Neurología y Cardiología), fueron la segunda ubicación más frecuente con el 25.8% de los IIH. Las enfermedades que estos pacientes sufren pueden precipitar el IIH por diversos mecanismos. Así, circunstancias como las infecciones, la fiebre, la leucocitosis, la hipertensión arterial, la inestabilidad hemodinámica, la anemia y la deshidratación, han sido identificadas en otros estudios como precipitantes de IIH<sup>149</sup>.

Dado el conocido riesgo de recidiva precoz del ictus, se podría suponer que la planta de Neurología y la UI albergarían un amplio volumen de casos. Sin embargo, en nuestro servicio se produjeron sólo el 7.7% de los IIH. En comparación con el AC y las plantas médicas o quirúrgicas, supone una baja proporción de pacientes. Probablemente esto se deba a que los esfuerzos en la prevención del ictus en nuestros enfermos sean una prioridad fundamental. Por otro lado, nuestros pacientes no están expuestos a los riesgos que ofrecen las cirugías, procedimientos intervencionistas o a las patologías con elevado riesgo tromboembólico que sufren muchos enfermos durante su periodo de hospitalización en otros servicios.

## **6. FACTORES DE RIESGO ESPECIALES PARA IIH**

Los factores de riesgo vascular clásicos (diabetes, hipertensión arterial, dislipemia, cardiopatías embolígenas) son frecuentes entre los pacientes con IIH. Pero además, el estudio revela otras circunstancias comunes a una proporción importante de pacientes, a las que hemos denominado “factores de riesgo especiales para IIH”.

La suspensión de la medicación antitrombótica habitual es una de estas circunstancias. Se produce durante los días de ingreso, debido a diferentes circunstancias médicas o quirúrgicas o en los días anteriores al ingreso, de cara a procedimientos programados.

Un 69% de los enfermos tomaba fármacos antitrombóticos habitualmente. De éstos, la mitad había suspendido su tratamiento en los días previos al ictus, por motivos relacionados con el ingreso (34.8%). Aunque la retirada de estas medicaciones es necesaria en algunas situaciones clínicas como las hemorragias graves o en la preparación para algunas intervenciones quirúrgicas, para procedimientos de intervencionismo vascular o para otro tipo de técnicas invasivas, conviene destacar la importancia de minimizar los tiempos de retirada de estos fármacos lo máximo posible, sobretodo en pacientes con alto riesgo tromboembólico.

A este respecto se han publicado diferentes trabajos. En un estudio prospectivo reciente, Sibon *et al*, encontraron que el 4.5% de los pacientes que ingresaban en la UI con diagnóstico de ictus isquémico, había abandonado su tratamiento antiagregante en el mes previo<sup>192</sup>. Otro estudio de casos control demostró que la probabilidad de padecer un ictus isquémico era significativamente mayor en los días posteriores a la suspensión del tratamiento con AAS (OR=3.4)<sup>193</sup>.

Por un lado, existen circunstancias en las que el riesgo de mantener los tratamientos antitrombóticos durante la hospitalización no es asumible. Por ejemplo, en pacientes ingresados por hemorragias graves activas o con coagulopatías graves, no caben dudas

sobre la conveniencia de su retirada. Sin embargo, en los casos en los que la suspensión de la medicación se realiza con carácter preventivo por el riesgo hemorrágico que conllevan ciertas cirugías o procedimientos invasivos, hay muchos matices a considerar. A este respecto, es fundamental establecer un balance equilibrado entre el riesgo hemorrágico del procedimiento y el riesgo tromboembólico que presentan los pacientes<sup>172</sup>.

La *Sociedad Española de Anestesiología y Reanimación* (SEDAR) ha publicado en 2011 sus guías de práctica clínica sobre el manejo de antiagregantes en cirugía no cardíaca, en las que recuerda como en pacientes con alto riesgo tromboembólico en los que se suspende el tratamiento, el riesgo de sufrir complicaciones vasculares durante o tras la cirugía, puede superar significativamente al riesgo de complicaciones por hemorragia. Se proponen varias cuestiones a evaluar en cada caso:

- La indicación del fármaco antiagregante.
- La valoración del riesgo vascular según el tipo de paciente y de cirugía.
- La evaluación específica del riesgo trombótico.
- La evaluación del riesgo hemorrágico del procedimiento.

Según estas valoraciones, la SEDAR establece los protocolos de actuación. De manera que en los pacientes con alto riesgo trombótico, sólo recomiendan la suspensión completa del antiagregante en los casos de alto riesgo de sangrado y si es estrictamente necesario. Si no lo fuese, se recomienda mantener al menos 100 mg de AAS en el periodo perioperatorio. Por otro lado, incluso en enfermos con bajo o moderado riesgo trombótico y alto riesgo hemorrágico no se considera la suspensión del antiagregante más allá de 5 días antes de la intervención, que es el tiempo estimado de recuperación completa de la función plaquetar tras la retirada de aspirina o clopidogrel<sup>194</sup>.

Por otro lado, a la desaparición del efecto protector antiagregante y el riesgo por interrupción reciente del fármaco, se añade el riesgo trombótico debido al estado de hipercoagulabilidad característico de todo proceso quirúrgico<sup>195</sup>.

En los casos en los que la retirada del fármaco antitrombótico es completamente necesaria, se han propuesto las llamadas “terapias puente”. En el caso de los antiagregantes, se ha probado la sustitución de la AAS o clopidogrel por otros fármacos con efecto antiagregante reversible y de corta duración, como algunos antiinflamatorios no esteroideos. La sulfipirazona, el indulfén y el flurbiprofeno han sido estudiados en el contexto de patología coronaria<sup>196,197</sup>. También se ha utilizado y recomendado como terapia puente la heparina a dosis bajas (no fraccionada o de bajo peso molecular) para prevención de patología coronaria<sup>198</sup>, sin embargo, no existen suficientes estudios que avalen estos tratamientos. En el ámbito de la patología coronaria, la utilización de un fármaco anti-GIIb/IIa de corta duración (epifibatide, tirofiban) como terapia puente en pacientes con stent coronario, parece estar emergiendo como la alternativa más plausible, aunque tampoco existen suficientes estudios que la apoyen teniendo en cuenta, además, que obliga a un ingreso hospitalario previo<sup>199</sup>. En patología cerebrovascular no existen evidencias al respecto.

Los pacientes anticoagulados, de forma similar a lo que ocurre con los tratamientos antiagregantes, tienen mayor o menor riesgo trombótico perioperatorio en función de cuál sea la indicación del tratamiento. Se consideran pacientes de alto riesgo a aquellos con prótesis valvular mecánica mitral, con FA e ictus previo y/o presencia de múltiples factores de riesgo cerebrovascular, con trombosis venosa profunda en el mes previo o con estados de hipercoagulabilidad y antecedente de trombosis reciente y/o historia previa de trombosis grave. Las indicaciones consideradas de bajo riesgo son: las válvulas protésicas aórticas de segunda generación, la FA sin otros factores de riesgo cerebrovascular y la trombosis venosa profunda tratada hace más de un mes. El riesgo tromboembólico perioperatorio es del 0.012 al 0.3% en pacientes con FA, del 0.08 al 0.36% en pacientes

con válvulas mecánicas protésicas y del 4 al 6% en pacientes con una trombosis venosa profunda en el mes previo<sup>200</sup>.

En general, los estudios y revisiones sobre el tema apuntan que mantener el tratamiento anticoagulante en el ámbito perioperatorio es seguro en cirugía dermatológica, extracciones dentales y algunos procedimientos limitados a la cavidad oral, endoscopias diagnósticas y cirugía de cataratas. Por otro lado, cuando el riesgo de sangrado obliga a retirar el tratamiento anticoagulante, la suspensión del mismo se puede hacer 5 días antes del procedimiento<sup>172</sup>. En los pacientes con alto riesgo trombótico, se recomiendan terapias puente con heparina de bajo peso molecular<sup>201,202</sup>. Este registro aporta cierta evidencia en este sentido y nos recuerda la necesidad de tomar conciencia del peligro de suspender los antitrombóticos, especialmente, en enfermos de alto riesgo vascular (trombótico y embólico).

Independientemente de los tratamientos antitrombóticos suspendidos, las cirugías y procedimientos de intervencionismo vascular, contribuyen en sí mismas, al riesgo de IIH. De hecho, el 46% de los pacientes con IC del registro, habían sido sometidos a alguna intervención en los días previos.

Sabemos que la respuesta endocrina e inflamatoria al estrés quirúrgico en cualquier tipo de procedimiento, puede indirectamente contribuir a la aparición de eventos adversos vasculares en el perioperatorio: aumenta la reactividad vascular (vasoespasmo), la activación plaquetar y aumenta los factores de coagulación en plasma mientras que disminuye la fibrinólisis<sup>195</sup>. Además, tal y como se comentó en la introducción, se han identificado varios factores que contribuyen a aumentar el riesgo de ictus perioperatorio. Estos, pueden estar relacionados con el paciente (edad avanzada, ictus previo, estenosis carotídea concomitante, diabetes, insuficiencia renal, hipertensión, etc), con la intervención en sí (duración, tiempo en circulación extracorpórea, tipo de anestesia, manipulación de la aor-

ta, hiper/hipotensión, etc) o con el postoperatorio (IAM postquirúrgico, arritmias, anemización, hiperglucemia, insuficiencia cardiaca, etc)<sup>129</sup>.

Un dato curioso al respecto de los pacientes intervenidos en el registro, es que su mortalidad fue significativamente menor (8% frente a 29%,  $p < 0.01$ ) y el pronóstico funcional de los enfermos que sobrevivieron fue mejor, con el doble de pacientes independientes a los tres meses del ictus. La explicación a este fenómeno puede ser, por un lado, que el grupo de pacientes intervenidos en los días previos al IIH era más joven y por otro, que tenían una situación funcional basal significativamente mejor. En definitiva, parece tratarse de un grupo de pacientes en “mejor condición basal” que la media de pacientes que sufrieron un IIH.

A pesar de la restricción que supone la cirugía reciente de cara al tratamiento con tPA iv, los pacientes intervenidos fueron tratados en la misma proporción que el resto de IIH. Incluso, hubo un 10% de casos que podría haberse beneficiado de tratamiento si no hubiese existido retraso en al avisar al neurólogo.

Los pacientes intervenidos que fueron tratados con tPA iv habían sido sometidos a cirugías menores o a procedimientos de intervencionismo vascular (coronariografías, angioplastia con colocación de stent, etc). Un estudio reciente sobre pacientes tratados con tPA iv fuera de las indicaciones de ficha técnica aporta datos en este sentido. Los autores analizan varios casos de pacientes tratados con tPA tras intervenciones quirúrgicas. Estos pacientes tuvieron complicaciones hemorrágicas locales, con anemización y necesidad de transfusión sanguínea. Sin embargo, esto no se tradujo en un empeoramiento neurológico de los pacientes<sup>181</sup>.

Por otro lado, los enfermos de este registro que habían sido sometidos a cirugías de mayor envergadura, en las que la trombolisis iv está completamente contraindicada, hubiesen sido excelentes candidatos a INV, del cual solo se benefició un enfermo.

Por último, otra circunstancia especial y común a un grupo llamativo de pacientes fue el cáncer, que afectaba al 12.3% de los IIH (9.2% de los IC, 17.8% de los AIT y 22.2% de las HC).

Entre los enfermos oncológicos, el ictus es una complicación neurológica frecuente, que según algunos estudios publicados, empeora significativamente el pronóstico inmediato de los pacientes<sup>153,203</sup>. La estrecha relación entre cáncer e ictus puede obedecer a diferentes mecanismos como el estado de hiperviscosidad, la deshidratación o las coagulopatías derivadas de la propia enfermedad, así como las infecciones, discrasias sanguíneas y otras circunstancias derivadas de los tratamientos quimio o radioterápicos que reciben los enfermos oncológicos<sup>150</sup>.

Aunque se haya señalado al cáncer de pulmón como el más frecuente entre los pacientes con ictus<sup>204</sup>, en nuestro registro, los tumores de cabeza y cuello y el adenocarcinoma de colon lo superaron en frecuencia.

Entre los enfermos oncológicos hubo un alto porcentaje de casos que habían sido operados en los días previos al ictus (42.1%), lo que probablemente supuso una limitación añadida para el tratamiento. Además, en el periodo postoperatorio, los ictus pueden ser interpretados como cuadros confusionales o reacciones a la anestesia. A pesar de todo, el único enfermo que era candidato a tratamiento con tPA fue tratado sin complicaciones y la mortalidad y discapacidad a los tres meses en este grupo de enfermos fueron similares a las globales.

Conviene incidir en que el cáncer en sí no supone una contraindicación para el tratamiento con tPA iv. Por otro lado, las técnicas de INV pueden ser una opción viable en los enfermos oncológicos con coagulopatías o cirugías recientes. Solamente estaría contraindicado en caso de neoplasia con alto riesgo de sangrado, esperanza de vida limitada o alteraciones importantes de la coagulación (INR > 3, plaquetas < 60.000/mm<sup>3</sup>).

## **7. TRATAMIENTOS DE REPERFUSIÓN DEL IIH**

### ***7.1. Trombolisis intravenosa con tPA***

Uno de los objetivos fundamentales de este trabajo ha sido analizar la atención neurológica que estamos facilitando a los enfermos con IIH en nuestro hospital. Para ello se estudio de forma pormenorizada la aplicación de trombolisis iv en los pacientes que se pudieron tratar, los tiempos de actuación y las contraindicaciones para el mismo.

Quince enfermos (14.7%) con IC fueron tratados con trombolisis iv. Nuestras cifras superan a las obtenidas en estudios previos. En la serie de Farooq *et al*/ por ejemplo, sólo el 8.6% recibieron tratamiento con tPA iv<sup>117</sup>.

Sin embargo, de nuestros datos se deduce que la atención que facilitamos a los enfermos con IIH no fue óptima. La mitad de los pacientes con IC intrahospitalario que eran candidatos a ser tratados con tPA iv no lo fueron, sólo y exclusivamente porque se rebasó la ventana terapéutica por el retraso en avisar al neurólogo. Los retrasos en avisar a neurología, ya comentados anteriormente, impidieron el tratamiento con tPA en el 15.6% de los IC.

La trombolisis iv en el IC intrahospitalario ha demostrado ser segura y eficaz en estudios previos comparativos<sup>121</sup>. En este registro, se detectó solamente un caso de transformación hemorrágica secundaria a tPA y fue asintomática. Resultado que apoya la seguridad del tratamiento, a pesar de que al aplicarse a sujetos ingresados, con mayor patología concomitante, se pudiera pensar que tendría un riesgo mayor de complicaciones hemorrágicas cerebrales y sistémicas.

Con el fin de analizar a un grupo mayor de pacientes con IC intrahospitalarios tratados y para poder realizar un estudio comparativo con los IEH más pormenorizado, se realizó el análisis de todos los pacientes tratados con trombolisis iv en el hospital desde el año 2004.

Los pacientes con IIH muestran algunas diferencias en las características basales que podrían tener influencia en la evolución clínica y en el pronóstico funcional tras el tratamiento. En primer lugar, los IIH tuvieron una puntuación basal en la escala modificada de Rankin discretamente peor. Además, tenían un mayor porcentaje de fibrilación auricular, diabetes e insuficiencia cardiaca congestiva y contaron con una mayor proporción de pacientes en tratamiento con heparina.

Por otro lado, entre los pacientes hospitalizados, el ictus cardioembólico fue casi el doble de frecuente que en los IEH. Tal y como se ha discutido previamente, el IC cardioembólico es especialmente frecuente en la población hospitalaria dada la alta prevalencia de cardiopatías embolígenas y la elevada tasa de interrupción de tratamientos anticoagulantes durante el ingreso de los enfermos.

El análisis de los tiempos de actuación resulta especialmente interesante. Se detectaron diferencias significativas en los tiempos de atención a los pacientes de ambos grupos. Por un lado observamos, tal y como se podía esperar, que los IIH son tratados una hora antes que los IEH. Al carecer del retraso prehospitalario con el que cuentan los IEH ( $104 \pm 56$  minutos), el tiempo al tratamiento se ve reducido. Además, el porcentaje de pacientes tratados en los primeros 90 minutos entre los IIH ascendió hasta el 51.1%, cifra muy superior a la obtenida en los IEH (5.2%) y a los resultados del registro SITS-MOST (10.6%)<sup>73</sup>.

Sin embargo, el tiempo al tratamiento fue el único favorable en los IIH. Los tiempos intrahospitalarios (puerta-TAC, TAC-aguja y puerta-aguja) fueron significativamente mayores entre los IIH. La instauración del código ictus extrahospitalario ha supuesto una reducción de estos tiempos en los pacientes que llegan a urgencias, tal y como otros trabajos ya han constatado<sup>166,205,206</sup>. Así, el hecho de que el neurólogo de guardia esté preavisado, reduce los tiempos de actuación en urgencias y acelera la realización de las pruebas de imagen en los IEH frente a los IIH. La prolongación de los tiempos intrahospita-

talarios en los IIH puede estar en relación con el ya mencionado retraso en el aviso al neurólogo, lo que alarga el tiempo ictus-TAC en un primer momento. Posteriormente, el tiempo TAC-aguja puede estar alargado en los pacientes con IIH por la distancia existente entre la sala de Radiología donde se realiza el TAC (habitualmente en el servicio de urgencias) y la UI o con la demora que puede a veces suponer la búsqueda de un lugar para iniciar el tratamiento con tPA en los momentos en los que la UI no disponga de camas libres<sup>126</sup>.

La mejora del código ictus intrahospitalario podría reducir estos retrasos y optimizar la organización del tiempo en el tratamiento de los IIH. Esto se traduciría en un porcentaje aún mayor de enfermos tratados con tPA en los primeros 90 minutos y en definitiva, mayor eficacia en el tratamiento y mejor pronóstico para nuestros pacientes.

Finalmente, la tasa de transformación hemorrágica sintomática, el pronóstico funcional y la mortalidad de los pacientes fueron similares en ambos grupos. En todo caso, y a pesar de que recibieron el tratamiento con tPA más tarde, detectamos una tendencia a cifras más favorables en los IEH. La explicación a esta circunstancia puede tener relación con la peor situación basal de los pacientes ingresados, sobretudo en relación con las enfermedades que habían motivado sus ingresos hospitalarios. Por un lado, los pacientes con IIH pueden tener una evolución más tórpida en relación con la comorbilidad que presentan, pero podrían estar contrarrestando este inconveniente gracias a que son tratados antes que los IEH.

### **7.2. Intervencionismo neurovascular**

Independientemente de la ventana terapéutica, los criterios de exclusión que con más frecuencia impidieron el tratamiento con trombolisis iv entre los IIH fueron: el tratamiento anticoagulante con INR > 7 (19.4%), la cirugía mayor reciente (32.2%) y la hemorragia sistémica activa o reciente (14%). De todos los pacientes que no fueron candidatos

a tratamiento sistémico, solo uno fue tratado con INV (0.9%), a pesar de ser la única opción terapéutica para ellos.

Investigar la eficacia y seguridad del tratamiento endovascular en los pacientes con contraindicación para trombolisis sistémica ha sido el motivo de estudio de numerosos trabajos. En pacientes recientemente sometidos a cirugía, el INV ha demostrado ser más seguro que la trombolisis iv, incluso utilizando trombolisis intra-arterial. La serie más amplia incluyó 36 pacientes con ictus de diferentes territorios arteriales entre 1 y 120 horas después de ser operados. La trombolisis intra-arterial consiguió la recanalización completa o parcial en el 44% de los casos, con un 25% de pacientes con hemorragia en el lugar de la cirugía, 3 de ellas fatales. La mortalidad de la serie fue del 25%, y un 38% de los pacientes obtuvo una buena recuperación funcional<sup>207</sup>. Por otro lado, otros estudios han probado la seguridad del tratamiento con trombolisis intrarterial en enfermos anticoagulados<sup>208,209</sup>. Sin embargo, en situaciones clínicas de alto riesgo hemorrágico, como por ejemplo en pacientes con INR >1.9, recuento plaquetar < 100.000/mm<sup>3</sup>, craneotomía reciente o hemorragia sistémica activa, la trombolisis mecánica constituye la única opción terapéutica<sup>45,104</sup>.

Probablemente, la limitada disponibilidad de técnicas de INV en nuestro hospital durante el tiempo que duró el registro, explica que la mayoría de los pacientes candidatos no se beneficiaran de estos tratamientos. En este tiempo no existían las guardias de INV de 24 horas. Por otro lado, en el horario de mañana, la posibilidad de aplicar estos tratamientos quedaba en cierto modo supeditada a la disponibilidad del neuro-radiólogo y de la sala de intervencionismo en el momento en el que el paciente candidato lo requiriese. Corregir este déficit ha sido una asignatura pendiente durante los últimos años.

Afortunadamente, las cosas están cambiando. El GEECV de la SEN publicó en 2010 el "*Plan de Atención Sanitaria al Ictus II. 10*" donde se incide especialmente en cómo debe ser la organización del INV. En éste, se describe la figura del hospital de referencia

de ictus, como centros que cuentan con la infraestructura necesaria para atender los casos que por su gravedad, complejidad o requerimiento de técnicas avanzadas de monitorización, estudio o tratamiento, no pudieran ser atendidos en los centros con UI exclusivamente. Una de las principales características que marcan la diferencia de los hospitales de referencia respecto al resto, es la disponibilidad de INV 24 horas 7 días a la semana. De manera, que los pacientes con IC candidatos a INV (oclusión de arteria basilar, oclusión de arteria carótida intracraneal, contraindicación para trombolisis sistémica o indicación de recanalización tras fracaso de la anterior), pueden ser trasladados a estos centros desde niveles inferiores para abordar su tratamiento. Este plan organizativo, propone que sería recomendable contar con un hospital de referencia por cada área cuyos hospitales atiendan a más de 1.000 ictus al año o en su defecto, que debiera existir al menos un hospital de referencia en cada Comunidad Autónoma <sup>45</sup>.

Avanzando en este sentido, desde la *Red de Ictus Madrid*, se ha elaborado recientemente el nuevo "*Protocolo para el Tratamiento Endovascular en el Ictus Isquémico Agudo*" en la Comunidad de Madrid. En éste, se establecen los protocolos de actuación y derivación de pacientes a centros de referencia. De esta forma, y gracias al acuerdo entre varios hospitales madrileños, se dispone en la actualidad de 2 centros (establecidos con sistema rotatorio) con posibilidad de aplicar técnicas de INV 24 horas al día 7 días a la semana. Este nuevo sistema organizativo ha iniciado su andadura en Enero de 2012 y plantea un futuro optimista con nuevas soluciones para los pacientes con IC agudo.

### **8. PROGRAMAS FORMATIVOS EN IIH**

Tras el análisis de los resultados de este registro, parece claro que el manejo actual de los pacientes con IIH es mejorable en dos cuestiones fundamentales. Por un lado, el aumento de la disponibilidad de técnicas de INV para aquellos enfermos con IC y contra-

indicaciones para trombolisis sistémica. Por el otro, conseguir una reducción de los tiempos de atención a los enfermos.

Tal y como se ha comentado en apartados anteriores, existen retrasos importantes en el diagnóstico del ictus y llamada al neurólogo, que están condicionando demoras en el tratamiento de los IIH (traslados a UI de aquellos que sean candidatos, medidas terapéuticas básicas, prevención de complicaciones, etc) y por otro lado, limitando el tratamiento con trombolisis iv de los enfermos con IC. En algunos, impidiendo su aplicación por la superación de la ventana terapéutica y en otros, retrasándolo, con la consiguiente disminución de la eficacia del tratamiento.

La solución a estos retrasos está en nuestras manos.

Para mejorar la prevención del IIH y aumentar las posibilidades terapéuticas de los enfermos que los sufren, es recomendable la realización de programas de entrenamiento y divulgación del código ictus intrahospitalario entre el personal sanitario (médico y de enfermería).

Estos programas deben incidir en varios aspectos fundamentales<sup>126,127</sup>:

- ✓ Entrenamiento en el reconocimiento precoz de los síntomas y signos sugestivos de ictus
- ✓ Conocimiento de las opciones terapéuticas actuales para el tratamiento del ictus
- ✓ Concepto de ictus como emergencia médica tiempo-dependiente con activación inmediata del código ictus intrahospitalario
- ✓ Necesidad de restringir al máximo los periodos pre y postquirúrgicos en los que los pacientes están sin su tratamiento antitrombótico habitual y plantear la posibilidad de utilización de terapias puente durante la suspensión de los antitrombóticos
- ✓ Importancia de los controles de anticoagulación en los enfermos ingresados

## DISCUSIÓN

---

Este sistema de formación en ictus debería iniciarse en los servicios que integran el AC, donde se producen casi un tercio de los casos, y posteriormente extenderse al resto de departamentos del hospital<sup>127</sup>.

## **CONCLUSIONES**

1. La incidencia de Ictus Intrahospitalarios en el Hospital Universitario Ramón y Cajal es elevada y similar a la publicada en la literatura.
2. Los Ictus Intrahospitalarios constituyen un importante problema socio-sanitario dado que producen una elevada tasa de mortalidad y dependencia funcional.
3. Entre los Ictus Intrahospitalarios encontramos los siguientes subtipos: ataque isquémico transitorio, infarto cerebral y hemorragia cerebral. El infarto cerebral de origen cardioembólico es el subtipo etiológico más prevalente. Las hemorragias cerebrales son secundarias a etiologías graves y su mortalidad es muy elevada.
4. Los Servicios de Cardiología y Cirugía Cardíaca albergan a un grupo mayoritario de infartos cerebrales.
5. La modificación del tratamiento antitrombótico habitual, la cirugía o intervencionismo vascular durante el ingreso y las neoplasias son factores de riesgo característicos de los Ictus Intrahospitalarios.
6. La trombolisis intravenosa con tPA es un tratamiento seguro y eficaz en los infartos cerebrales intrahospitalarios. Su eficacia es similar a la obtenida en los ictus extrahospitalarios porque la mayor comorbilidad de los enfermos ingresados se compensa con una aplicación más rápida del tratamiento.

7. Las técnicas de intervencionismo neurovascular pueden ser una opción terapéutica útil en los pacientes con infarto cerebral intrahospitalario dada la alta proporción de enfermos con contraindicaciones para trombolisis sistémica por tratamientos anticoagulantes o cirugía reciente.
  
8. La atención neurológica recibida por los pacientes con Ictus Intrahospitalarios es mejorable. El retraso en el diagnóstico y en el aviso al neurólogo limita el tratamiento específico de cada subtipo de ictus e impide la aplicación de tratamientos de reperfusión en el infarto cerebral agudo
  
9. La realización de programas formativos dirigidos al personal sanitario del hospital podría mejorar la atención neurológica de los pacientes con Ictus Intrahospitalarios. Deben estar enfocados en el entrenamiento para la detección de los síntomas y signos del ictus, en mostrar las opciones actuales para el tratamiento del ictus, en la idea de ictus como emergencia médica tiempo-dependiente y en la importancia de la activación inmediata del código ictus intrahospitalario.

**ANEXOS**

**ANEXO 1:** *Escala de Rankin Modificada (ERm)*<sup>182</sup>

ESCALA DE RANKIN MODIFICADA	
0	<b>Asintomático</b>
1	<b>Sin incapacidad significativa:</b> síntomas leves que no impiden desarrollar sus actividades y obligaciones habituales.
2	<b>Incapacidad leve:</b> incapaz de realizar algunas de sus actividades previas pero puede valerse por sí mismo sin necesidad de ayuda.
3	<b>Incapacidad moderada:</b> requiere ayuda para las actividades básicas pero puede caminar por sí solo.
4	<b>Incapacidad moderadamente grave:</b> dependiente para las actividades básicas, necesita ayuda para caminar, pero no requiere supervisión continua
5	<b>Incapacidad grave:</b> totalmente dependiente, necesita asistencia continua.
6	<b>Muerte.</b>

**ANEXO 2: National Institutes Health Stroke Scale (NIHSS)<sup>122</sup>**

<b>1a. Nivel de conciencia</b>	<p>0: alerta.</p> <p>1: responde a mínimos estímulos verbales.</p> <p>2: requiere estímulos repetidos o dolorosos para realizar movimientos.</p> <p>3: solo respuestas reflejas o falta de respuesta. Coma.</p>
<b>1b. Preguntas orales.</b>  Preguntar al paciente el mes y su edad.	<p>0: ambas respuestas son correctas.</p> <p>1: una respuesta correcta.</p> <p>2: ninguna respuesta correcta.</p>
<b>1c. Órdenes motoras.</b>  Ordenar cerrar/abrir los ojos y puño.	<p>0: ambas órdenes con correctas.</p> <p>1: una respuesta correcta.</p> <p>2: ninguna respuesta correcta.</p>
<b>2. Movimiento ocular.</b>	<p>0: normal.</p> <p>1: paresia parcial de la mirada. Ausencia de paresia total o desviación forzada.</p> <p>2: paresia total o desviación forzada de la mirada conjugada.</p>
<b>3. Test de Campo Visual.</b>	<p>0: no alteración visual.</p> <p>1: hemianopsia parcial.</p> <p>2: hemianopsia completa.</p> <p>3: ceguera total</p>
<b>4. Paresia facial.</b>	<p>0: movimiento normal y simétrico</p> <p>1: borramiento del surco nasogeniano o mínima alteración al sonreír.</p> <p>2: parálisis total o casi total de la zona inferior de la hemicara.</p> <p>3: parálisis completa con ausencia de movimiento en la zona superior e inferior de la hemicara o bilateral.</p>
<b>5. Paresia del brazo.</b>  Ordenar levantar y extender el brazo parético.	<p>0: mantiene la posición durante 10 segundos.</p> <p>1: caída progresiva durante 10 segundos sin llegar a caer del todo.</p> <p>2: cae del todo pero se observa un cierto esfuerzo contra gravedad.</p> <p>3: cae del todo sin evidencia de esfuerzo contra gravedad.</p> <p>4: ausencia total de movimiento.</p>

## ANEXOS

<b>6. Paresia de la pierna.</b> Ordenar levantar la pierna extendida y mantenerla a 30°.	0: mantiene la posición 5 segundos. 1: caída progresiva durante 5 segundos sin llegar a caer del todo. 2: cae del todo pero se observa un esfuerzo contra gravedad. 3: cae del todo sin evidencia de esfuerzo contra gravedad. 4: ausencia total de movimiento.
<b>7. Ataxia de miembros.</b>	0: no hay ataxia. 1: ataxia en un miembro. 2: ataxia en ambos miembros
<b>8. Sensibilidad.</b>	0: normal. 1: leve o moderada hipoestesia. 2: anestesia total
<b>9. Lenguaje.</b>	0: normal. 1: afasia leve o moderada. 2: afasia grave (imposible entenderse con el interlocutor). 3: mutismo o comprensión nula.
<b>10. Disartria.</b>	0: articulación normal. 1: leve o moderada, puede ser entendido aunque con dificultad. 2: grave, ininteligible o mudo / anártrico
<b>11. Extinción-Negligencia-Inatención.</b>	0: sin alteraciones. 1: inatención o extinción en una de la modalidades visual, táctil, espacial o corporal. 2: hemi-extinción grave o negligencia frente a más de un estímulo.

## **BIBLIOGRAFÍA**

1. Lacruz F, Herrera M, Bujanda M, *et al.* Clasificación del ictus. ANALES Sis San Navarra 2000; 23(3):59-65.
2. Kimura K, Minematsu K, Yamaguchi T, *et al.* Characteristics of In-Hospital Onset Ischemic Stroke. Eur Neurol 2006; 55:155-159.
3. Álvaro LC, Timiraos J, Sábada F. Accidentes cerebrovasculares intrahospitalarios: perfil clínico y expectativas terapéuticas. Neurología 2008; 23:4-9.
4. Feigin VL, Lawes CM, Bennett DA *et al.* Stroke epidemiology: a review of population-based studies of incidence, prevalence, and case-fatality in the late 20th century. Lancet Neurology 2003; 2:43-53.
5. Di Carlo A, Launer LJ, Breteler MMB *et al.* Frequency of stroke in Europe: a collaborative study of population-based cohorts. Neurology 2000; 54:28-33.
6. Díaz-Guzmán J, Egido-Herrero JA, Gabriel-Sánchez R *et al.*; Proyecto Ictus del Grupo de Estudio de Enfermedades Cerebrovasculares de la Sociedad Española de Neurología. Incidence of strokes in Spain. Methodological foundations of the Iberictus study. Rev Neurol. 2008; 47:617-23.
7. Griffiths D, Sturm J. Epidemiology and etiology of young stroke. Stroke Res Treat 2011; Epub 2011 Jul 18. doi: 10.4061/2011/209370
8. Foulkes MA, Wolf PA, Price TR, *et al.* The Stroke Data Bank: Design, Methods, and Baseline Characteristics. Stroke 1988;19:547-554.

9. World Health Organization. The atlas of heart disease and stroke. <https://www.who.int/cardiovascular diseases/resources/atlas/en/>
10. Carrera E, Maeder-Ingvar M, Rossetti AO, *et al.* Trends in Risk Factors, Patterns and Causes in Hospitalized Strokes over 25 Years: The Lausanne Stroke Registry. *Cerebrovasc Dis* 2007; 24:97-103.
11. Donnan GA, Fisher M, Macleod M, *et al.* Stroke. *Lancet* 2008; 371:1612-1623.
12. Rothwell PM, Algra A, Amarenco P. Medical treatment in acute and long-term secondary after transient ischaemic attack and ischaemic stroke. *Lancet* 2011; 377:1681-1692.
13. Martínez-Salio A, Benito-León J, Díaz-Guzmán J, *et al.* Cerebrovascular disease incidence in central Spain (NEDICES): A population-based prospective study. *J Neurol Sci* 2010; 298:85–90.
14. Díaz-Guzmán J, Egido-Herrero JA, Fuentes B, *et al.* Incidencia de ictus en España: estudio Iberictus. Datos del estudio piloto. *Rev Neurol* 2009; 48:61-65.
15. Díaz Guzmán J. Estudios NEDICES e IBERICTUS. *Revista del Grupo de Estudio de Enfermedades Cerebrovasculares de la Sociedad Española de Neurología* 2009; 6:9-13.
16. Leno C, Berciano J, Combarros O, *et al.* A prospective study of Stroke in Young adults in Cantabria, Spain. *Stroke* 1993; 24:792-795.

17. Sempere AP, Duarte J, Cabezas C, *et al.* Incidence of transient ischemic attacks and minor ischemic strokes in Segovia, Spain. *Stroke* 1996; 27:667-671.
18. López-Pousa S, Vilalta J, Llinás J. Prevalencia de la enfermedad cerebrovascular en España: estudio en un área rural de Girona. *Rev Neurol* 1995; 23:1081-6.
19. Pérez Sempere A, Díaz-Guzmán J. Enfermedades vasculares cerebrales: epidemiología. *Continua Neurológica*. Publicación oficial de la Sociedad Española de Neurología 2005:3-15.
20. Instituto Nacional de Estadística. Defunciones según la causa de muerte, año 2009. Disponible en URL: <http://www.ine.es>.
21. Masjuan J, Vera R. Ictus Intrahospitalario. *Trombosis update* 2010; 3:17-22.
22. Comité *ad hoc* del Grupo de Enfermedades Cerebrovasculares de la Sociedad Española de Neurología. Díez Tejedor E, editor. Guía para el diagnóstico y tratamiento del Ictus. Barcelona: Prous Science 2006.
23. National Institutes of Neurological Disorders and Stroke Ad Hoc Committee. Classification of Cerebrovascular Diseases III. *Stroke* 1990; 21:637-676.
24. Albers GW, Caplan LR, Easton JD, *et al.* Transient Ischemic Attack. Proposal for a new definition. *N Engl J Med* 2002; 347:1713-1716.
25. Easton JD, Albers GW, Caplan LR, *et al.*, for the TIA Working Group. Discussion: reconsideration for TIA terminology and definitions. *Neurology* 2004; 62:29-34.

26. Coull AJ, Lovett JK, Rothwell PM. Population based study of early risk of stroke after transient ischemic attack or minor stroke: implications for public education and organization of services. *BMJ* 2004; 328:326.
27. Alonso Cánovas A, Masjuan J. Tratamiento médico en la prevención secundaria del AIT. Ataque isquémico transitorio. Editor: Joan Montaner. Marge Books 2009. p 89-106.
28. Arboix A, Díaz J, Pérez-Sempere A, *et al*, en nombre del comité de redacción ad hoc del Grupo de Enfermedades Cerebrovasculares de la Sociedad Española de Neurología. Ictus. Tipos etiológicos y criterios diagnósticos. *Neurología* 2002; 17(supl 3):3-12.
29. Masjuan Vallejo J. Ictus cardioembólico: gravedad, mortalidad y dependencia. *Ictus cardioembólico en números* 2010:12-14.
30. Adams HP, Bendixen BH, Kappelle LJ, *et al*. Classification of subtype of acute ischemic stroke: definitions for use in a multicenter clinical trial. *Stroke* 1993; 24:35-41.
31. García García J, Segura Martín T. En: Pascual Gómez J, editor. *Tratado de Neurología Clínica*. Barcelona. Ars Médica; 2008. p 249-273.
32. Adams H, Bendixen B, Kappelle L, *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.
33. Arauz A, Merlos-Benítez M, Roa LF, *et al*. Infarto cerebral criptogénico en pacientes jóvenes. Pronóstico y recurrencia a largo plazo. *Neurología* 2011;26:279-284.

34. Bamford J, Sandercock P, Dennis M, *et al.* A prospective study of acute cerebrovascular disease in the community: the Oxfordshire Community Stroke Project-1981-86. *JNNP* 1990; 53:16-22.
35. Special report from the National Institute of Neurological Disorders and Stroke. Classification of cerebrovascular diseases III. *Stroke* 1990; 21:637-676.
36. Rodríguez-Yáñez M, Castellanos M, Freijo MM, *et al.*, en representación del comité ad hoc del Grupo de estudio de Enfermedades Cerebrovasculares de la Sociedad Española de Neurología. Guías de actuación clínica en la hemorragia intracerebral. *Neurología* 2011.doi:10.1016/j.nbrl.2011.03.010.
37. Van Asch CJ, Luitse MJ, Rinkel GJ, *et al.* Incidence, case fatality and functional outcome of intracerebral haemorrhage over time, according to age, sex and ethnic origin: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol* 2010; 9:167-176.
38. Giroud M, Gras P, Chadan N, *et al.* Cerebral haemorrhage in a French prospective population study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991; 54:595-598.
39. Gilbert JJ, Vinters HV. Cerebral amyloid angiopathy: incidence and complications in the aging brain. I. Cerebral haemorrhage. *Stroke* 1983; 14: 915-923.
40. Goldstein LB, Matchar DB, Hoff-Lindquist J, *et al.* VA Stroke Study: Neurologist care is associated with increased testing but improved outcomes. *Neurology* 2003; 61:792-796.
41. Dávalos A, Castillo J, Martínez –Vila E. Delay in Neurological Attention and Stroke Outcome. *Stroke* 1995; 26:2233-2237.

42. Álvarez Sabin J, Ribó M, Quintana M, *et al.* In-hospital care of Stroke patients: importance of expert neurological care. *Stroke* 2006; 37:711.
43. Álvarez-Sabín J, Alonso de Leciñana M, Gállego J, *et al.* Plan de atención al ictus. *Neurología* 2006; 21:717-726.
44. Estrategia en Ictus del Sistema Nacional de Salud. Sanidad 2008. Ministerio de Sanidad y Consumo. Disponible en: [www.semg.es](http://www.semg.es).
45. Masjuan J, Álvarez-Sabín J, Arenillas J, *et al.* Plan de atención sanitaria al ICTUS II.2010. *Neurología* 2011;26:383-396.
46. Indreadavik B, Fjærtøft H, Ekeberg G, *et al.* Benefit of an Extended Stroke Unit Service With Early Supported Discharge: A Randomized, Controlled Trial. *Stroke* 2000; 31:2989-2994.
47. Rudd AG, Hoffman A, Irwin P, *et al.* Stroke Unit Care and Outcome: Results from the 2001 National Sentinel Audit of Stroke (England, Wales, and Northern Ireland). *Stroke* 2005; 36:103-106.
48. Lara M, Díez-Tejedor E, Tatay J, *et al.* Duration and objectives of hospital admission to Stroke units. *Rev Neurol* 1997; 25:1113-1115.
49. Strand T, Asplund K, Eriksson S, *et al.* A non invasive stroke unit reduces functional disability and the need for long term hospitalization. *Stroke* 1985; 16:29-34.
50. Seenan P, Long M, Langhorne P. Stroke Units in their natural habitat. Systematic review of observational studies. *Stroke* 2007; 36:299-305.

51. European Stroke Organization (ESO) Executive Committee and the ESO writing Committee. Guidelines for Management of Ischaemic Stroke and Transient Ischaemic Attack 2008. *Cerebrovasc Dis* 2008; 25:457-507.
52. Organized inpatient (Stroke unit) care for Stroke. En: *Cochrane Database Syst Rev*. 2007; 4.
53. Fuentes B, Díez-Tejedor E. Stroke Units. Many questions, some answers. *Int J Stroke* 2009; 4:28-37.
54. Fuentes B, Díez-Tejedor E, Lara A, *et al*. Organización asistencial en el cuidado agudo del ictus. Las unidades de ictus marcan la diferencia. *Rev Neurol* 2001; 32(2):101-106.
55. Kjellström T, Norrving B, Shatchkute A. Helsingborg Declaration 2006 on European Stroke Strategies. *Cerebrovasc Dis* 2007; 23:229-241.
56. Schwamm LE, Pancioli A, Acker JE, *et al*. Task Force Members. Recommendations for the establishment of Stroke systems of care: Recommendations from the American Stroke Association's Task Force on the development of Stroke Systems. *Stroke* 2005; 36:690-703
57. Summers D, Leonard A, Wentworth D, *et al.*, on the behalf of the American Heart Association Council on Cardiovascular Nursing and the Stroke Council. Comprehensive Overview of Nursing and Interdisciplinary Care of the Acute Ischemic Stroke Patient: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Stroke* 2009; 40:2911-2944.

58. Díez-Tejedor E, Egido JA, Arboix A. Unidades de ictus. En: Gil-Núñez A, editor. Organización de la asistencia en fase aguda del ictus. Recomendaciones 2003 del Grupo de Estudio de Enfermedades Cerebrovasculares de la Sociedad Española de Neurología. Madrid: Emisa; 2003. p 41-51.
59. Cavallini A, Micieli G, Marchesi S, *et al.* Role of monitoring in management of acute stroke patients. *Stroke* 2004; 35:1035-1040.
60. Castillo J, Chamorro A, Dávalos A, *et al.* Atención multidisciplinaria al ictus cerebral agudo. *Med Clin (Barc)* 2000; 114:101-106.
61. Alberts MJ, Latchaw RE, Selman WR, *et al.* For the Brain Attack Coalition. Recommendations for Comprehensive Stroke Centers: A Consensus Statement from the Brain Attack Coalition. *Stroke* 2005; 36:1597-1616.
62. Protocolo de consenso para la atención al Ictus en fase aguda de la Comunidad de Madrid. Samur - Protección Civil. Servicio de Urgencias Médicas de Madrid-SUMMA 112 - Sociedad Española de Medicina de Urgencias y Emergencias, Agrupación de Madrid. Foro de Ictus de Madrid: Asociación Madrileña de Neurología; 2006.
63. Zarza B, Alonso de Leciñana M, García-Barragán N, *et al.* Influencia de la curva de aprendizaje y del código ictus extrahospitalario en el tratamiento trombolítico del ictus agudo. *Neurología* 2008; 23:349-355.
64. Belvis R, Cocho D, Martí-Fábregas J, *et al.* Benefits of prehospital stroke code system. Feasibility and efficacy in the first year clinical practice in Barcelona, Spain. *Cerebrovascular Dis* 2005; 19:96-101.

65. Álvarez-Sabín J, Molina CA, Abileira S, *et al.* Impacto del código ictus en la eficacia del tratamiento trombolítico. *Med Clin (Barc)* 2003; 120:47-51.
66. *The Multicenter Acute Stroke Trial. Europe Study Group.* Thrombolytic therapy with Streptokinase in acute ischemic stroke.. *N Engl J Med* 1996; 335:145-50.
67. 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; 333:1581-1587.
68. 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.
69. Clark WM, Wissman S, Albers GW, *et al.* Recombinant Tissue-Type Plasminogen Activator ( Alteplasa) for Ischemic Stroke 3 to 5 hours After Symptom Onset. The ATLANTIS Study: A Randomized Controlled Trial. *JAMA* 1999; 282:2019-2026.
70. Albers GW, Clark WM, Madden KP, *et al.* ATLANTIS Trial: Results for Patients Treated Within 3 Hours of Stroke Onset. *Stroke* 2002; 33:493-496.
71. Hacke W, Donan G, Fieschi C, *et al.* Association of outcome with early Stroke treatment: pooled análisis of ATLANTIS, ECASS and NINDS rt-PA Stroke trials. *Lancet* 2004; 363:768-774.
72. Graham GD. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke in clinical practice: a meta-analysis of safety data. *Stroke* 2003; 34:2847-2850.

73. Wahlgren N, Ahmed N, Dávalos A *et al.* Thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke in the Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study (SITS-MOST): an observational study. *Lancet* 2007; 369:275-282.
74. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, *et al.* for the ECASS Investigators. Thrombolysis with Alteplase 3 to 4.5 hours after Acute Ischemic Stroke. *N Engl J Med* 2008; 359:1317-1329.
75. Lees, K. R. *et al.* Time to treatment with intravenous alteplase and outcome in stroke: an updated pooled analysis of ECASS, ATLANTIS, NINDS, and EPITHET trials. *Lancet* 2010;375:1695-1703.
76. De Keyser J, Gdovinova Z, Uyttenboogaart M, *et al.* Intravenous alteplase for stroke. Beyond the guidelines and in particular clinical situations. *Stroke* 2007; 38:2612-2618.
77. Rubiera M, Ribo M, Santamarina E, *et al.* Is it time to reassess the SITS-MOST criteria for thrombolysis?: A comparison of patients with and without SITS-MOST exclusion criteria. *Stroke*. 2009; 40:2568-2571.
78. Barber PA, Zhang J, Demchuk AM, *et al.* Why are stroke patients excluded from TPA therapy? An analysis of patient eligibility. *Neurology* 2001; 56:1015-1020.
79. Fiorelli M, Bastianello S, von Kummer R, del Zoppo GJ, Larrue V, Lesaffre E, Ringleb AP, Lorenzano S, Manelfe C, Bozzao L. Hemorrhagic transformation within 36 hours of a cerebral infarct: relationships with early clinical deterioration and 3-month outcome in the European Cooperative Acute Stroke Study I (ECASS I) cohort. *Stroke*. 1999; 30:2280–2284.

80. Berger C, Fiorelli M, Steiner T *et al.* Hemorrhagic transformation of ischemic brain tissue: asymptomatic or symptomatic? *Stroke* 2001; 32:1330-1335.
81. Lansberg MG, Albers GW, Wijman CA. Symptomatic intracerebral hemorrhage following thrombolytic therapy for acute ischemic stroke: a review of the risk factors. *Cerebrovasc Dis* 2007; 24:1-10.
82. Saqqur M, Tsivgoulis G, Molina CA *et al.* Symptomatic intracerebral hemorrhage and recanalization after IV rt-PA: a multicenter study. *Neurology* 2008; 71:1304-12.
83. Lansberg MG, Thijs VN, Bammer R *et al.* Risk factors of symptomatic intracerebral hemorrhage after tPA therapy for acute stroke. *Stroke* 2007; 38:2275-8.
84. Khatri P, Wechsler LR, Broderick JP, *et al.* Intracranial Hemorrhage Associated With Revascularization Therapies. *Stroke* 2007;38:431-440.
85. Masjuan J. Unidades de Ictus: el mejor tratamiento para los pacientes con ictus. *Neurología* 2009; 24:285-287.
86. Janjua N, El-Gengaihy A, Pile-Spellman J, *et al.* Late Endovascular revascularization in Acute ischemic Stroke Based on Clinical-Diffusion Mismatch. *Am J Neuroradiol* 2009; 30:1024-1027.
87. Saqqur M, Uchino K, Demchuk AM, *et al.* Site of arterial occlusion identified by transcranial Doppler predicts the response to intravenous thrombolysis for stroke. *Stroke* 2007; 38:948-954.

88. Cruz Culebras A, García-Pastor A, Reig G, *et al.* Intervencionismo neurovascular en la fase aguda del infarto cerebral. *Neurología* 2010; 25(5):279-286.
89. Stead LG, Gilmore RM, Bellolio F, *et al.* Percutaneous Clot removal devices in the acute ischemic stroke. A systematic review and meta-analysis. *Arch Neurol* 2008; 65:1024-30.
90. Nakano S, Iseda T, Yoneyama T, *et al.* Direct percutaneous transluminal angioplasty for acute middle cerebral artery trunk occlusion. An alternative option to intrarterial thrombolysis. *Stroke* 2002; 33:2872-2876.
91. Lisboa RC, Jovanovic BD, Alberts MJ. Analysis of the safety and efficacy of intra-arterial thrombolytic therapy in ischemic stroke. *Stroke* 2002; 33:2866-2871.
92. Molina CA, Saver JL. Extending reperfusion therapy for acute ischemic stroke: emerging pharmacological, mechanical, and imaging strategies. *Stroke* 2005; 36:2311-2320.
93. Mattle HP, Arnold M, Georgiadis D, *et al.* Comparison of intraarterial and intravenous thrombolysis for ischemic stroke. *J Vasc Interv Radiol* 2003; 14:S493-494.
94. Del Zoppo GJ, Higashida RT, Furlan AJ *et al.* PROACT: a phase II randomized trial of recombinant pro-urokinase by direct arterial delivery in acute middle cerebral artery stroke. *Stroke* 1998; 29:4-11.
95. Furlan A, Higashida R, Wechsler L, *et al.* Intra-arterial prourokinase for acute ischemic stroke. The PROACT II study: a randomized controlled trial. *Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism*. *JAMA* 1999; 282:2003-2011.

96. Mazighi M, Labreuche J. Bridging Therapy in Acute Ischemic Stroke. Are we ready for a New Standard of Care. *Stroke* 2011;42(4):880-881.
97. Lewandowski CA, Frankel M, Tomsick TA *et al.* Combined intravenous and intra-arterial r-TPA versus intra-arterial therapy of acute ischemic stroke: Emergency Management of Stroke (EMS) Bridging Trial. *Stroke* 1999; 30:2598-2605.
98. IMS Study Investigators. Combined intravenous and intraarterial recanalization for acute ischemic stroke: the Interventional Management of Stroke Study. *Stroke* 2004; 35:904-911.
99. The Interventional Management of Stroke (IMS) II Study. *Stroke* 2007; 38:2127-5.
100. Rubiera M, Ribo M, Pagola J, *et al.* Bridging Intravenous-Intra-Arterial Rescue Strategy Increases Recanalization and the Likelihood of a Good Outcome in Nonresponder Intravenous Tissue Plasminogen Activator-Treated Patients. A Case –Control Study. *Stroke* 2011; 42:993-997.
101. Rubiera M, Ribo M, Delgado-Mederos R, *et al.* Tandem internal carotid artery middle cerebral artery occlusion: an independent predictor of poor outcome after systemic thrombolysis. *Stroke* 2006;37(9):2301-2305.
102. 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; 36:1432-1438.
103. Smith WS, Sung G, Saver J, *et al.* Mechanical thrombectomy for acute ischemic stroke: final results of the Multi MERCI trial. *Stroke* 2008; 39:1205-1212.

104. Nogueira RG, Liebeskind DS, Sung G. Predictors of good clinical outcomes, mortality, and successful revascularization in patients with acute ischemic stroke undergoing thrombectomy: pooled analysis of the Mechanical Embolus Removal in Cerebral Ischemia (MERCI) and Multi MERCI Trials. *Stroke* 2009; 40:3777-3783.
105. The penumbra pivotal stroke trial: safety and effectiveness of a new generation of mechanical devices for clot removal in intracranial large vessel occlusive disease. *Stroke*. 2009; 40:2761-2768.
106. Castaño C, Dorado L, Guerrero C, *et al.* Mechanical thrombectomy with the Solitaire AB device in large artery occlusions of the anterior circulation: a pilot study. *Stroke* 2010;41:1836-1840.
107. Aleu Bonaut A. Nuevas técnicas de reperusión y avances en tratamiento endovascular del ictus. *Revista del Grupo de Estudio de Enfermedades Cerebrovasculares de la Sociedad española de Neurología* 2011; 9:35-41.
108. Broderick JP. Endovascular Therapy for Acute Ischemic Stroke. *Stroke* 2009; 40:S103-S106.
109. Ringleb P, Schellinger PD, Hacke W. European Stroke Organisation 2008 guidelines for managing acute cerebral infarction or transient ischemic attack. Part 1. *Nervenarzt* 2008; 79:936-957.
110. Schellinger PD, Ringleb P, Hacke W. European Stroke Organisation 2008 guidelines for managing acute cerebral infarction or transient ischemic attack: part 2. *Nervenarzt* 2008; 79:1180-1188.

111. Meyers PM, Schumacher HC, Higashida RT, *et al.* Indications for the performance of intracranial endovascular neurointerventional procedures: a scientific statement from the American Heart Association Council on Cardiovascular Radiology and Intervention, Stroke Council, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia. Interdisciplinary Council on Peripheral Vascular Disease, and Interdisciplinary Council on Quality of Care and Outcomes Research. *Circulation* 2009; 28(119):2235-2249.
112. Easton JD, Saver JL, Albers GW *et al.* Definition and evaluation of transient ischemic attack. A Scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Cardiovascular Nursing; and the Interdisciplinary Council on Peripheral Vascular Disease. *Stroke* 2009;40(6):2276-2293.
113. Arsava EM, Furie KL, Schwamm LH, *et al.* Prediction of early stroke risk in transient symptoms with infarction: relevance to the new tissue-based definition. *Stroke* 2011;42(8):2186-2190.
114. Van Asch CJ, Luitse MJ, Rinkel GJ, *et al.* Incidence, case fatality, and functional outcome of intracerebral haemorrhage over time, according to age, sex, and ethnic origin: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol* 2010; 9:167-76.
115. Broderick J. Intracerebral hemorrhage. En: Gorelick PB, Alter M, editores. *Handbook of neuroepidemiology*. Nueva York: NY Marcek Dekker, Inc; 1994. p. 141-67.
116. Mendelow AD, Gregson BA, Fernandes HM, *et al.* Early surgery versus initial conservative treatment in patients with spontaneous supratentorial intracerebral haema-

- tomas in the International Surgical Trial in Intracerebral Haemorrhage (STICH): a randomised trial. *Lancet*. 2005;365:387-397.
117. Farooq MU, Reeves MJ, Gargano J, *et al*. In-Hospital Stroke in a Statewide Stroke Registry. *Cerebrovasc Dis* 2008; 25:12-20.
118. Alberts M, Brass L, Perry A, *et al*. Evaluation times for patients with in-hospital strokes. *Stroke* 1993; 24: 1817-1822.
119. Azzimondi G, Nonino F, Fiorani L, *et al*. Incidence of Stroke Among Inpatients in a Large Italian Hospital. *Stroke* 1994; 25:1752-1754.
120. Vera R, Lago A, Fuentes B, *et al*. In-hospital Stroke: a multi-centre prospective registry. *Eur J Neurol* 2011 18(1):170-176.
121. Dulli D, Samaniego EA. Inpatient and community ischemic strokes in a university hospital. *Neuroepidemiology* 2007; 28(2):86-92.
122. Lyden P, Brott T, Tilley B, *et al*. Improved reliability of the NIH stroke scale using video training. *Stroke* 1994; 25:2220-2226.
123. Cumbler E, Murphy P, Jones WJ, *et al*. Quality of Care for In-Hospital Stroke. Análisis of a Statewide Registry. *Stroke* 2011; 42:207-210.
124. Park HJ, Cho HJ, Kim YD, *et al*. Comparison of the characteristics for in-hospital and out-of-hospital ischaemic strokes. *European Journal of Neurology* 2009; 16:582-588.

125. Kelley RE, Kovacs AG. Mechanism of In-Hospital Cerebral Ischemia. *Stroke* 1986; 17:430-433.
126. Masjuan J, Vera R. In-hospital stroke. *Eur J Neurol* 2009; 16: 549-550.
127. Masjuan J, Vera R. Ictus intrahospitalario. *Trombosis update* 2010; 3(6):17-22.
128. Blacker DJ. In-hospital stroke. *Lancet Neurol* 2003; 2:741-746.
129. Selim M. Perioperative Stroke. *N Engl J Med* 2007; 356:706-713.
130. Bateman BT, Schumacher HC, Wang S, *et al.* Perioperative Acute Ischemic Stroke in Noncardiac and Nonvascular Surgery. Incidence, Risk Factors, and Outcomes. *Anesthesiology* 2009; 110:231-238.
131. Bucerius J, Gummert JF, Borger MA, *et al.* Stroke after cardiac surgery: a risk factor analysis of 16.184 consecutive adult patients. *Ann Thorac Surg* 2003; 75:472-478.
132. Likosky DS, Marrin CA, Caplan LR, *et al.* Determination of etiologic mechanism of strokes secondary to coronary artery bypass graft surgery. *Stroke* 2003;34:2830-2834.
133. Chatuverdi S, Bruno A, Feasby T, *et al.* Carotid endarterectomy - an evidence-based review: report of the therapeutics and technology assessment subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2005;65:794-801.
134. Soenne L, Helenius J, Tatlisumak T, *et al.* Cerebral hemodynamics in asymptomatic and symptomatic patients with high-grade stenosis undergoing carotid endarterectomy. *Stroke* 2003;34:1655-1661.

135. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high grade carotid stenosis. *N Engl J Med* 1991;325:445-453.
136. Kam PC, Calcroft RM. Peri-operative stroke in general surgical patients. *Anesthesia* 1997; 52:879-883.
137. Bond R, Rerkasem K, Shearman CP, *et al.* Time trends in the published risks of stroke and death due to endarterectomy for symptomatic carotid stenosis. *Cerebrovasc Dis* 2004;18:37-46.
138. Rerkasem K, Rothwell PM. Systematic review of the operative risks of carotid endarterectomy for recently symptomatic stenosis in relation to the timing of surgery. *Stroke* 2009;40:e564-e572.
139. Rothwell PM, Eliasziw M, Gutnikov SA, *et al.* Endarterectomy for symptomatic carotid stenosis in relation to clinical subgroups and timing of surgery. *Lancet* 2004;363:915-924.
140. Blaser T, Hofmann K, Buerger T, *et al.* Risk of stroke, transient ischemic attack, and vessel occlusion before endarterectomy in patients with symptomatic severe carotid stenosis. *Stroke* 2002;33:1057-1062.
141. Rerkasem K, Rothwell PM. Carotid endarterectomy for symptomatic carotid stenosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2011 Apr 13;(4):CD001081.
142. Nosan DK, Gomez CR, Maves MD. Perioperative Stroke in patients undergoing head and neck surgery. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1993; 102:717-723.

143. Kam PC, Calcroft RM. Peri-operative stroke in general surgical patients. *Anesthesia* 1997; 52:879-883.
144. Limburg M, Wijdicks EFM, Li H. Ischemic stroke after surgical procedures. *Neurology* 1998; 50:895-901.
145. Mas JL, Chatellier G, Beyssen B, *et al.* Endarterectomy versus stenting in patients with symptomatic severe carotid stenosis. *N Engl J Med* 2006;355:1660-1671.
146. Ederle J, Dobson J, Featherstone RL, *et al.*; International Carotid Stenting Study Investigators. Carotid artery stenting compared with endarterectomy in patients with symptomatic carotid stenosis (International Carotid Stenting Study): an interim analysis of a randomized controlled trial. *Lancet* 2010; 375(9719):985-997.
147. Rothwell PM, Eliasziw M, Gutnikov SA, *et al.* Endarterectomy for symptomatic carotid stenosis in relation to clinical subgroups and timing of surgery. *Lancet* 2004;363:915-924.
148. Naggara O, Touzé E, Beyssen B, *et al.* Anatomical and technical factors associated with stroke or death during carotid angioplasty and stenting: results from the Endarterectomy Versus Angioplasty in Patients With Symptomatic Severe Carotid Stenosis (EVA-3S) Trial and systematic review. *Stroke* 2011;42:380-388.
149. Nadav L, Gur AY, Korczyn AD, *et al.* Stroke in hospitalized patients:are there special risk factors?. *Cerebrovasc Dis* 2002;13:127-131.
150. Grisold W, Oberndorfer S, Struhal W. Stroke; a review. *Acta Neurol Scand* 2009; 119:1-16.

151. Rogers LR. Cerebrovascular complications in patients with cancer. *Semin Neurol* 2010; 30(3):311-319.
152. Rogers LR. Cerebrovascular complications in cancer patients. *Neurol Clin* 2003; 21(1):167-192.
153. Graus F, Rogers LR, Posner JB. Cerebrovascular complications in patients with cancer. *Medicine (Baltimore)* 1985; 64:16-35.
154. Arboix A. Enfermedad cerebrovascular en el paciente con cáncer. *Rev Neurol* 2000; 31:1250-1252.
155. Plummer C, Henderson RD, O'Sullivan JD, *et al.* Ischemic stroke and transient ischemic attack after head and neck radiotherapy. A review. *Stroke* 2011;42:2410-2418.
156. Pendlebury ST, Rothwell PM. Risk of Recurrent Stroke, Other Vascular Events and Dementia after Transient Ischaemic Attack and Stroke. *Cerebrovasc Dis* 2009;27:1-11.
157. Rothwell PM, Giles MF, Chandratheva A, *et al.* Effect of urgent treatment of transient ischaemic attack and minor stroke on early recurrent stroke (EXPRESS study): a prospective population-based sequential comparison. *Lancet* 2007;370:1432-1442.
158. Lavallée PC, Meseguer E, Abboud H *et al.* A transient ischaemic attack clinic with round-the-clock access (SOS-TIA): feasibility and effects. *Lancet Neurol* 2007;6: 953-60.

159. Lindsay P, Bayley M, Hellings C *et al.* Canadian stroke strategy best practices and standards writing group on behalf of the Canadian Stroke Strategy, a joint initiative of the Canadian Stroke Network and the Heart and Stroke Foundation of Canada. Canadian best practice recommendations for stroke care (updated 2008). *CMAJ* 2008;179(12).
160. Giles MF, Rothwell PM. Risk of stroke early after transient ischaemic attack: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol* 2007;6:1063-1072.
161. Lovett JK, Coull AJ, Rothwell PM, *et al.* Early risk of recurrence by subtype of ischemic stroke in population-based incidence studies. *Neurology* 2004;62:569-573.
162. Toni D, Fiorelli M, Bastianello S, *et al.* Hemorrhagic transformation of brain infarct: predictability in the first 5 hours from stroke onset and influence on clinical outcome. *Neurology* 1996;46:341-345.
163. Horowitz SH, Zito JL, Donnarumma R, Patel M, Alvir J. Clinical-radiographic correlations within the first five hours of cerebral infarction. *Acta Neurol Scand* 1992;86:207-214.
164. Hornig CR, Dorndorf W, Agnoli AL. Hemorrhagic cerebral infarction - a prospective study. *Stroke* 1986;17:179-185.
165. Lee JH, Park KY, Shin JH, *et al.* Symptomatic hemorrhagic transformation and its predictors in acute ischemic stroke with atrial fibrillation. *Eur Neurol* 2010;64:193-200.
166. Hacke W, Donnan G, Fieschi C, *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;363:768-774.
167. Bhatnagar P, Sinha D, Parker RA, *et al.* Intravenous thrombolysis in acute ischaemic stroke: a systematic review and meta-analysis to aid decision making in patients over 80 years of age. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011;82:712-717.
168. Bonomo J, Alwell K, Moomaw C, *et al.* Withdrawal of antithrombotic medication and its impact on stroke occurrence. *Stroke* 2009;40:e142.
169. P Sierra, J Castillo, S Sabaté, *et al.* Continuous perioperative aspirin has not been associated with postoperative adverse events in noncardiac surgery. *Eur J Anaesthesiol* 2009; 26:4.
170. Sierra P, Gómez-Luque A, Castillo J; Sociedad Española de Anestesiología y Reanimación 2011;58:243-250.
171. Szeder V, Torbey MT. Prevention and treatment of perioperative Stroke. *Neurologist* 2008; 14:30-36.
172. Armstrong MJ, Schneck MJ, Biller J. Discontinuation of preoperative Antiplatelet and Anticoagulant Therapy in Stroke Patients. *Neurol Clin* 2006; 24:607-630.
173. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Phil D, *et al.* Dabigatran versus Warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361:1139-1151.

174. Patel MR, Mahaffey KW, Garg JG, *et al.* Riviroxaban versus Warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:883-891.
175. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, *et al.* Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:981-992.
176. Evendson KR, Rosamond WD, Morris DL. Prehospital and in-hospital delays in acute stroke care. *Neuroepidemiology* 2001;20:65-76.
177. Agyeman O, Nedeltchev K, Arnold M, *et al.* Time to admission in acute ischemic stroke and transient ischemic attack. *Stroke* 2006;37:963-966.
178. Puolakka T, Väyrynen T, Häppölä O, *et al.* Sequential analysis of pretreatment delays in stroke thrombolysis. *Acad Emer Med* 2010;17:965-969.
179. Boode B, Welzen V, Franke C, *et al.* Estimating the number of stroke patients eligible for thrombolytic treatment if delay could be avoided. *Cerebrovasc Dis* 2007;23:294-298.
180. Clumber E, Anderson T, Neumann R, *et al.* Stroke alert program improves recognition and evaluation time of in-hospital ischemic stroke. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases* 2010;19:494-496.
181. Guillán M, Alonso-Cánovas A, García Caldentey J, *et al.* Off-Label in intravenous thrombolysis in acute stroke. *Eur J Neurol* 2012;19:390-394.
182. Bonita R, Beaglehole R. Modification of Rankin Scale: recovery of motor function after stroke. *Stroke* 1988; 19:1497-1500.

183. Lyden P, Brott T, Tilley B, *et al.* Improved reliability of the NIH stroke scale using video training. *Stroke* 1994; 25:2220-2226.
184. Cea Calvo L, Redón J, Lozano JV *et al.*: en representación de los investigadores del estudio PREV-ICTUS. *Rev Esp Cardiol* 2007;60:616-624.
185. Kannel WB, Benjamin EJ. Status of the epidemiology of Atrial Fibrillation. *Med Clin N Am* 2008;92:17-40.
186. Misayaka Y, Barnes ME, Gersh BJ. Secular trends in incidence of atrial fibrillation in Olmsted County, Minnesota, 1980 to 2000, and implications on the projections for the future prevalence. *Circulation* 2006;114:119-125.
187. Wattigney WA, Mensah GA, Croft JB. Increased atrial fibrillation mortality: United States, 1980-1998. *Am J Epidemiol* 2002;155:819-826.
188. Jorguesen HS, Nakayama H, Reith J, *et al.* Acute stroke with atrial fibrillation. The Copenhagen Stroke Study. *Stroke* 1996;27:1765-1769.
189. Petty GW, Brown RD, Whisnant JP, *et al.* Ischemic stroke subtypes: A population-based study of functional outcome, survival, and recurrence. *Stroke* 2000;31:1062-1068.
190. Vera R, Lago A, Fuentes B, *et al.* Infartos Cerebrales Intrahospitalarios: Registro Multicéntrico de pacientes con Infarto Cerebral ingresados en Cardiología y Cirugía Cardíaca. *Med Clin* 2011;137:479-483.

191. Fuentes B, *et al.* Guía para el tratamiento preventivo de ictus isquémico y AIT (II). Recomendaciones según subtipo etiológico. Neurología 2011. Doi:10.1016/j.nrl.2011.06.003.
192. Sibon I, Orgogozo JM. Antiplatelet drug discontinuation is a risk factor for ischemic Stroke. Neurology 2004;62:1187-1189.
193. Maulaz AB, Bezerra D, Michel P, *et al.* Effect of discontinuing aspirin therapy on the risk of brain ischemic Stroke. Arch Neurol 2005;62:1217-1220.
194. Sierra P, Gómez-Luqu A, Castillo J, *et al.* Clinical practice guidelines for the perioperative management of antiplatelet therapy in noncardiac surgery (Sociedad Española de Anestesiología y Reanimación). Rev Esp Anesthesiol Reanim 2011;58:243-50.
195. Samama CM, Thiry D, Elalamy I, *et al.* Perioperative activation of hemostasis in vascular surgery patients. Anesthesiology. 2001 Jan;94:74-78.
196. Patrono C, Baigent C, Hirsh J, *et al.* Antiplatelet drugs: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest. 2008 Jun;133(6 Suppl):199S-233S.
197. Brochier ML. Evaluation of flurbiprofen for prevention of reinfarction and reocclusion after successful thrombolysis or angioplasty in acute myocardial infarction. The Flurbiprofen French Trial. Eur Heart J. 1993 Jul;14:951-7.
198. Vicenzi MN, Meislitzer T, Heitzinger B, *et al.* Coronary artery stenting and non-cardiac surgery--a prospective outcome study. Br J Anaesth. 2006 Jun;96:686-693.

199. May AE, Geisler T, Gawaz M. Individualized antithrombotic therapy in high risk patients after coronary stenting. A double-edged sword between thrombosis and bleeding. *Thromb Haemost.* 2008 Mar;99:487-493.
200. Spandorfer J. The management of anticoagulation before and after procedures. *Med Clin North Am* 2001;85:1109-1911.
201. Spandorfer J, Lynch S, Weith HH, *et al.* Use of enoxaparin for the chronically anticoagulated patient before and after procedures. *Am J Cardiol* 1999;84:478-480.
202. Douketis JD, Johnson JA, Turpie AG. Low-molecular-weight heparin as bridging anticoagulation during interruption of warfarin: assessment of a standardized periprocedural anticoagulation regimen. *Arch Intern Med* 2004;164:1319-1326.
203. Zhang YY, Chan DKY, Cordato D, *et al.* Stroke risk factor, pattern and outcome in patients with cancer. *Acta Neurol Scand* 2006;114:378-383.
204. Chen PC, Muo CH, Lee YT, *et al.* Lung cancer and incidence of stroke. *Stroke* 2011;42:3034-3039.
205. Grotta J, Burgin S, El-Mitwalli A, *et al.* Intravenous tissue-type plasminogen activator therapy for ischemic stroke: Houston experience 1996-2000. *Arch Neurol* 2001;58:2009-2013.
206. Wein TH, Staub L, Felberg R, *et al.* Activation of emergency medical services for acute stroke in a non-urban population: the T.T.L. Temple Foundation Stroke Project. *Stroke* 2000;31:1925-1928.

207. Chalela JA, Katzan I, Liebeskind Ds, *et al.* Safety of intra-arterial thrombolysis ins the postoperative period. *Stroke* 2001; 32:1365-1369.
208. Linfante I, Reddy AS, Andreone V, *et al.* Intra-arterial thrombolysis in patients treated with warfarin. *Cerebrovasc Dis* 2005;19:133-135.
209. Janjua N, Alwaki A, Georgiadis A, *et al.* Fesaibility of IA thrombolysis for acute ischemic stroke among anticoagulated patients. *Neurocritic Care* 2007;7:152-155.