



Ferrer grupo

Ferrer Internacional, S.A.

Edifici L'Illa · Av. Diagonal, 549 · 08029 Barcelona · Tel.: +34 93 600 37 00 / Fax: +34 93 490 70 78
medicaldepartment@ferrergrupo.com



PROTOCOLO DE CONSENSO PARA LA
ATENCIÓN AL ICTUS
EN FASE AGUDA
EN LA COMUNIDAD DE MADRID

20g IV

18g IV

16g IV

COR SE

SCTIME 1.45

205x256

NSA 2 M

TR 409

SAMUR - PROTECCIÓN CIVIL SERVICIO DE URGENCIAS
MEDICAS DE MADRID SUMMA - 112 - SOCIEDAD
ESPAÑOLA DE MEDICINA DE URGENCIAS Y EMER-
GENCIAS. AGRUPACION MADRID FORO DE ICTUS DE
MADRID ASOCIACIÓN MADRILEÑA DE NEUROLOGÍA

THK 5.0/ 1.0

SLICE 9/ 15

ANT 9.6

COORDINADORES DEL PROYECTO

José Vivancos Mora. Hospital Universitario de la Princesa
Antonio Gil Núñez. Hospital General Universitario Gregorio Marañón

COMITÉ DE REDACCIÓN

Servicios de Urgencias Extrahospitalarios

SAMUR-Protección Civil

- Ervigio Corral Torres
- Isabel Casado Florez

Servicio de Urgencias Médicas de Madrid. SUMMA 112

- Ana Caravaca Caballero
- José Gilberto González Antón

Servicios de Urgencias Hospitalarios

- Tomás Isasia Muñoz. Hospital Universitario de la Princesa
- Manuel Moya Mir. Hospital Universitario Puerta de Hierro

Asociación Madrileña de Neurología. Foro de Ictus Madrid

- Exuperio Díez Tejedor. Hospital Universitario La Paz
- José Antonio Egido Herrero. Hospital Clínico Universitario San Carlos
- Antonio Gil Núñez. Hospital General Universitario Gregorio Marañón
- José Vivancos Mora. Hospital Universitario de la Princesa

COMITÉ ASESOR

Servicios de Urgencias Extrahospitalarios

SAMUR-Protección Civil

- Teresa Fernández González
- José María García de Buen

Servicio de Urgencias Médicas de Madrid. SUMMA 112

- María José Fernández Campos
- Pedro Huertas Alcazar

Servicios de Urgencias Hospitalarios

- Francisco Arnalich Fernández. Hospital Universitario La Paz
- Carmen Concejo Badorrey. Hospital Universitario Ramón y Cajal
- Salvador Mateo Álvarez. Hospital Universitario 12 de Octubre
- José Francisco Perianes Matesanz. Hospital de Móstoles
- Pedro Villarroel González-Elipe. Hospital Clínico Universitario San Carlos
- Javier Muñoz González. Hospital General Universitario Gregorio Marañón

Asociación Madrileña de Neurología. Foro de Ictus Madrid

- María Alonso de Leciñana. Hospital Universitario Ramón y Cajal
- Jaime Díaz Guzmán. Hospital Universitario 12 de Octubre
- Jaime Masjuan Vallejo. Hospital Universitario Ramón y Cajal
- Carmen Sánchez Sánchez. Hospital Fundación de Alcorcón

El ictus, en sus dos variedades de presentación, isquémica y hemorrágica, es una tragedia personal y una carga social, sanitaria y económica. Aunque durante mucho tiempo se le ha relegado a un segundo plano debido en gran medida al extendido nihilismo terapéutico que ha rodeado al concepto de enfermedad cerebrovascular, en los últimos años se ha configurado como un importante problema epidemiológico a nivel mundial. Se estima que es el responsable de hasta el 10% de las muertes en los países industrializados, siendo desde 1980 la primera causa de muerte en mujeres en España y desde 1989 la segunda en varones. Pero además, produce una gran carga de incapacidad, tanto por el grado variable de dependencia funcional que genera en los supervivientes (con una prevalencia de recuperación incompleta de 460/1.000 supervivientes), como porque además afecta a muchas personas en situación laboral activa con la consiguiente pérdida de años de vida laboral¹⁻⁴. A todo esto se añade una importante demanda de cuidados que han de ser suplidos por miembros de la familia del paciente o por instituciones públicas o privadas, lo que conlleva una importante inversión económica, sin olvidar la repercusión sobre la calidad de vida del paciente y sus cuidadores.

Es evidente, dada la magnitud del problema, la necesidad no sólo de establecer una adecuada política de prevención, sino de buscar modelos organizativos de asistencia al ictus agudo con los objetivos de disminuir la mortalidad y además reducir sus secuelas.

En este sentido, el ictus se ha configurado como un claro ejemplo de que la atención coordinada multidisciplinar, tanto en la fase aguda como en el proceso de recuperación posterior, puede modificar el pronóstico de los pacientes. Surge aquí el concepto de cadena asistencial, entendida como un proceso de atención urgente al ictus, ya desde la aparición de los primeros síntomas, por parte de los servicios de urgencias extrahospitalarias y médicos de atención primaria, pasando por los servicios de urgencias hospitalarias, hasta llegar a las unidades de ictus donde los pacientes son atendidos por neurólogos especializados en esta enfermedad. En este proceso de identificación de los síntomas y traslado urgente al hospital son fundamentales los cuidados generales iniciales en el lugar del inicio de los síntomas y durante su traslado, teniendo siempre presente que el “Tiempo es Cerebro” y que no se debe demorar su llegada al hospital. Una vez aquí, la activación de sistemas de alerta y coordinación urgencias-unidad de ictus como es el código ictus, permitirá reducir al mínimo los tiempos empleados en el proceso diagnóstico y terapéutico inicial, y su traslado a la unidad de ictus donde se aplicará el tratamiento específico, según el tipo de ictus, y se completarán las pruebas diagnósticas de segundo nivel. Es importante señalar además, que estas unidades de ictus han demostrado reducir la mortalidad de los pacientes y especialmente las necesidades de institucionalización crónica, consiguiendo

además una mejor recuperación neurológica y funcional⁵⁻⁸.

Según la Encuesta de Hospitales del Proyecto Ictus del Grupo de Estudio de Enfermedades Cerebrovasculares de la Sociedad Española de Neurología (GEECV-SEN)⁹, en nuestra Comunidad, la estructura asistencial necesaria para una adecuada atención al ictus se sitúa por encima de la media de España, aunque aún existen graves carencias. El neurólogo no atiende habitualmente al ictus en la urgencia en 1 de cada 4 hospitales, y no hay guardia neurológica en un 50% de nuestros hospitales. Sin embargo, aunque sólo el 26% de los hospitales dispone de unidad de ictus, el 70% de los profesionales encuestados estimaban que en sus centros podría estar operativa a medio plazo. Es necesario por tanto una labor doble, que además de ir mejorando las deficiencias, coordine los elementos asistenciales para obtener una mejor asistencia y rendimiento de los recursos existentes. En esta línea se enmarca el objetivo fundamental de este documento.

Pero todo el esfuerzo no acaba una vez pasada la fase aguda, sino que comienza un lento proceso de recuperación de los pacientes que incluye tanto tareas de rehabilitación como de reintegración en la vida social, familiar y laboral. Nuevamente aquí, es fundamental la actuación coordinada tanto del médico de familia como de los especialistas en geriatría y en rehabilitación, así como la colaboración de asistentes y trabajadores sociales, psicólogos, logopedas,

etc, siendo también de gran ayuda las asociaciones de enfermos y familiares que favorecen los mecanismos de autoayuda y colaboran a incrementar los recursos para sus cuidados.

Por último, no sólo es importante un adecuado sistema de atención al paciente que ha sufrido un ictus, sino también establecer programas de prevención secundaria para evitar las recurrencias, jugando un papel fundamental la actuación coordinada de los médicos de atención primaria y de los neurólogos, con la unificación de protocolos terapéuticos y elaboración de campañas informativas. Por todo ello, El ictus debe ser considerado hoy en día una emergencia médica que precisa asistencia hospitalaria inmediata. Para alcanzar estos objetivos se precisa de un alto grado de organización y coordinación entre los diferentes escalones asistenciales. La cadena asistencial del ictus agudo (desde el inicio de los síntomas hasta su ingreso en la unidad de ictus) es un proceso complejo. Este concepto del ictus como urgencia deriva de la comprobación de que la aplicación de medidas generales de tratamiento prehospitalario y hospitalario, han probado reducir de forma considerable su mortalidad y sus secuelas. A esto hay que sumar los beneficios de las medidas específicas, como la atención precoz por neurólogos expertos en unidades de ictus o equipos de ictus, o la utilización de fármacos trombolíticos, en las primeras horas, dentro de la llamada ventana terapéutica, mientras la lesión cerebral no se ha establecido durante la penumbra isquémica.

La llamada Declaración de Helsingborg¹⁰ define las mejores estrategias existentes (efectividad-coste) en organización de la asistencia y manejo del ictus en fase aguda. Se marcó como objetivo para el año 2005 que “todos los pacientes con ictus puedan tener acceso, en la fase aguda, a un recurso asistencial especializado”, una unidad de ictus o un equipo de ictus. Para ello, se requieren unos servicios organizados en el hospital y en el área sanitaria, capaces de cubrir estas necesidades asistenciales, considerar que el ictus es una urgencia y que todos los pacientes con ictus agudo deben ser evaluados para su diagnóstico y tratamiento en el hospital, preferentemente en las 6 primeras horas, y en un marco ideal, en las primeras dos horas de evolución, incluyendo cuidados de enfermería y rehabilitación.

Es necesaria una concienciación de que el ictus debe ser considerado y tratado como una urgencia. La población y los profesionales de la salud deben tener un conocimiento claro del significado de los síntomas del ictus, su gravedad y urgencia, para asegurar la hospitalización precoz que facilite un diagnóstico rápido y preciso como paso previo a un tratamiento correcto. Los mejores recursos asistenciales hospitalarios para este propósito son las unidades de ictus o en su defecto, los equipos de ictus. El proceso diagnóstico del ictus debe incluir Tomografía Computarizada (TC) o Resonancia Magnética (RM) craneal inicial y urgente que permita poder tomar una decisión terapéutica adecuada y rápida.

Es recomendable también disponer de técnicas de doppler en nuestros servicios de urgencia, que aportan información muy valiosa para la decisión terapéutica en la fase aguda e incluso pueden ser un complemento de las terapias de reperfusión. Posteriormente y para su aplicación de forma programada, se debe disponer de ecocardiografía y otras pruebas no invasivas, así como de angiografía, cuando es precisa, para completar el diagnóstico etiológico y poder adoptar las mejores medidas de prevención secundaria¹¹.

En España, la encuesta de hospitales del Proyecto Ictus del GEECV-SEN sobre el manejo hospitalario del ictus en la red pública de hospitales⁹, contestada por los médicos responsables de la atención al ictus en fase aguda de 153 centros (74% del total de la red pública de hospitales generales), se detectó que el 25% de los hospitales no disponían de los recursos diagnósticos básicos, solo el 6% de los centros tenían unidades de ictus, en el 84 % no disponían de neurólogo de guardia y sólo en uno de cada tres hospitales el neurólogo tenía algún papel en la atención del ictus en su fase aguda. Existían diferencias apreciables entre los hospitales con menos y más de 250 camas y entre las Comunidades Autónomas. También existían importantes deficiencias organizativas y conceptuales entre los médicos encuestados.

¿QUÉ ES UN CÓDIGO ICTUS PRE-HOSPITALARIO?:

Procedimiento de actuación prehospitalaria basado en el reconocimiento precoz de los signos y síntomas de un ictus, de posible naturaleza isquémica, con la consiguiente priorización de cuidados y traslado inmediato a un centro capacitado de aquéllos pacientes candidatos a beneficiarse de una terapia de reperfusión y de cuidados especiales en una unidad de ictus.

OBJETIVO.:

Tiempo desde el inicio de los síntomas a puerta de hospital :

- No superior a 2 horas.
- En cualquier caso, con la mayor celeridad posible.

CARACTERÍSTICAS:

Como primer eslabón en la asistencia de todo cuadro compatible con un ictus, el código ictus ha de cumplir una serie de características:

- **CONSIDERACIÓN DE ICTUS COMO EMERGENCIA MÉDICA** Entendemos que con el código ictus se da prioridad a aquellos pacientes que puedan ser susceptibles de tratamiento agudo y de una terapia de reperfusión y que por extensión, aquéllos que finalmente no lo sean puedan beneficiarse de otros tratamientos específicos, en una unidad de ictus.
- **RECONOCIMIENTO PRECOZ** de un posible ictus isquémico: mediante formación específica del personal sanitario.
- **CUIDADOS ESPECÍFICOS** en la atención del ictus manteniéndolo en una situación clínica adecuada que haga posible el tratamiento más idóneo a su llegada al hospital.
- **PRIORIZACIÓN EN EL TRASLADO**, poniendo a disposición el recurso más avanzado y rápido posible.

- **COORDINACIÓN** con el resto de los eslabones de la cadena asistencial. según los procedimientos operativos de **SUMMA-112** y **SAMUR-PROTECCIÓN CIVIL**.

Se define como *centro capacitado* aquél hospital que cumple los requisitos mínimos exigidos para los cuidados agudos del ictus y esté acreditado para poder llevar a cabo tratamiento trombolítico.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN DE UN CÓDIGO ICTUS EXTRAHOSPITALARIO:

- Edad: entre 18 años y 85 años ambos inclusive.
- Inicio de los síntomas: hora exacta en la que comenzaron. Objetivo: Inicio de los síntomas a puerta de hospital < 2 Horas.
- Situación Basal del paciente: Índice de Rankin ≤ 2 (Tabla I).
- Focalidad neurológica actual presente en el momento del diagnóstico: Presencia de alguno de estos síntomas de sospecha de ictus. (Tabla II).

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN DE UN CÓDIGO ICTUS:

- Paciente asintomático a nuestra llegada o en proceso de recuperación durante la misma.
- Crisis comicial al inicio del ictus.
- CGS < 9 (Tabla III).
- Mal estado general con inestabilidad hemodinámica refractaria a medidas de soporte básicas.
- Antecedentes de patologías sangrantes (hemorragia digestivas, intracraneal, del tracto urinario...) así como cualquier signo o síntoma que nos hiciera pensar en hemorragia activa en el momento actual.
- Intervención quirúrgica mayor y traumatismos moderado-graves en los últimos 3 meses.

- Antecedentes de patología SNC potencialmente generadora de sangrado (por ej. aneurismas, M.A.V, tumores).
- Enfermedad terminal y/o demencia.

PROCEDIMIENTO OPERATIVO DEL CÓDIGO ICTUS. FASE PREHOSPITALARIA. SUMMA 112

Mediante este procedimiento la Consejería de Sanidad y Consumo, a través del Centro Coordinador del Servicio de Urgencias Médicas de Madrid -SUMMA 112- establece la ordenación y racionalización de los recursos existentes para permitir que aquellos pacientes que sufren un Ictus, de posible naturaleza isquémica, susceptible de reperusión farmacológica mediante trombolisis, puedan ser atendidos en centros asistenciales con disponibilidad de unidades de ictus ó equipos de ictus (*centros capacitados*) en un tiempo inferior a las dos horas desde el comienzo de los síntomas. (Figura 1). Para conseguir los objetivos de este procedimiento es necesario:

1. CENTRALIZAR LA DISPONIBILIDAD DE RECURSOS EXISTENTES EN NUESTRA COMUNIDAD PARA REALIZAR LA TROMBOLISIS DEL ICTUS:

Centralizar la información, a tiempo real, de la disponibilidad o saturación de los distintos centros asistenciales que dispongan de Unidades de ictus o de equipos de ictus para realizar la trombolisis de los pacientes. La unidad que debe recibir esta información es la Coordinadora de Camas del Centro Coordinador de Urgencias. El SUMMA 112 facilitará a las distintas unidades de ictus y equipos de ictus un teléfono directo para poder transmitir esta información.

2. CENTRALIZAR LA INFORMACIÓN DE LAS DISTINTAS UNIDADES PERIFÉRICAS SOBRE LA DETECCIÓN DE UN POSIBLE CANDIDATO DE CÓDIGO ICTUS:

Según está estructurada la asistencia sanitaria en nuestra Comunidad, las unidades que pueden realizar la detección precoz de estos pacientes son:

- Unidades de Atención Primaria.
- Centro Coordinador de Urgencias del SUMMA 112.
- Unidades de los dispositivos de urgencias y emergencias extrahospitalarias de SUMMA 112.
- Otros (Residencias Geriátricas, etc).

La detección, por parte de las unidades anteriormente mencionadas, de un paciente con signos y síntomas de ictus, de posible naturaleza isquémica, y que cumpla los criterios de inclusión del protocolo del código ictus, será puesta en conocimiento del Centro Coordinador de Urgencias, a tiempo real. El contenido de esta información será el siguiente:

- Dirección en la que se encuentra el paciente y domicilio del mismo (si es posible).
- Edad y Sexo.
- Tiempo de evolución del Ictus.
- Cualquier otro dato que el médico responsable del paciente en ese momento considere oportuno.

Desde el Centro Coordinador de Urgencias se facilitará a las distintas unidades, diferentes vías de comunicación (teléfono directo, Trunking, PMR, etc) que se adapten a sus posibilidades.

3. DISTRIBUCIÓN DE PACIENTES Y ACTIVACIÓN DE LAS UNIDADES Y EQUIPOS DEL CÓDIGO ICTUS:

Con la información de la disponibilidad de camas en los distintos centros con unidades de ictus o equipos de ictus, el Centro Coordinador de Urgencias cuando tenga conocimiento de la existencia de un paciente candidato para el código ictus, designará la unidad o el equipo de ictus receptor de este paciente en función a los siguientes criterios:

- a. Menor tiempo de traslado del paciente, siempre que sea posible, dentro del intervalo de dos horas como máximo desde el inicio de los síntomas hasta la llegada a la puerta del hospital.
- b. Disponibilidad de la Unidad o del Equipo de Ictus receptor del paciente.
- c. Sectorización actual.

Esta información le será facilitada a las unidades periféricas que han detectado al paciente en el mismo momento en el que comunican al Centro Coordinador sobre este hecho.

Desde el Centro Coordinador se activará a la unidad o equipo de ictus receptor del paciente informándole de las características del mismo y del tiempo aproximado de llegada. Desde el centro receptor se establecerán los mecanismos que aseguren una recepción directa y adecuada del paciente.

Cualquier activación que reciban las unidades o equipos de ictus que no proceda del Centro Coordinador de Urgencias, será derivada de forma inmediata a este último para su canalización por la vía ordinaria establecida en este procedimiento.

CUANDO SE DESACTIVARÁ UN CÓDIGO ICTUS:

- Entrada en criterios de exclusión del propio paciente durante el traslado.
- Negación del paciente o su familia a llevarle al centro capacitado de referencia.

En caso de sobrecapacidad del centro capacitado de referencia se le derivará a aquél asignado por el Centro Coordinador de Urgencias.

PROCEDIMIENTO OPERATIVO DEL CÓDIGO ICTUS. FASE PREHOSPITALARIA. SAMUR-PROTECCION CIVIL

Ante la inclusión de un paciente en este procedimiento;

- Se informará a la Central de la existencia de un “código ictus” (Código 13). En dicho comunicado se informará de lo siguiente.
 - Tiempo de evolución del ictus.
 - Edad.
 - Sexo.
 - Situación hemodinámica del paciente.
 - Cualquier otro dato de interés proporcionado por la unidad.
- La Central de Comunicaciones se pondrá en contacto con la unidad de ictus correspondiente a la zonificación, para solicitarle un preaviso hospitalario, informándole de las características del paciente descritas por la unidad. En caso de necesidad será posible comunicar directamente con el neurólogo de guardia para consultar circunstancias particulares del paciente que podrían afectar a las indicaciones.
- La Central de Comunicaciones activará al Jefe de Guardia.
- El Jefe de Guardia se responsabilizará de trasladar los datos de identificación a la policía, que localizará a la familia (si no estaba presente) y la dirigirá al hospital de destino, a efectos de pedir su permiso para el procedimiento.

- El equipo sanitario de la unidad aplicará el procedimiento terapéutico correspondiente.
- Cuando la unidad indique la clave de salida hacia el hospital, la Central de Comunicaciones volverá a ponerse en contacto con la emisora de la unidad de ictus, a la que informará del tiempo aproximado de llegada.
- La unidad de ictus se asegurará de que el paciente es recibido en la puerta de urgencias por el neurólogo de guardia. Será a ese médico a quien se realice la transferencia del paciente.
- En el informe sanitario que realizará el facultativo de la unidad, se incluirán los siguientes datos:
 - Hora de inicio de los síntomas.
 - Teléfono y domicilio del paciente.
 - Sintomatología clínica dominante.
 - Fármacos administrados.

CUÁNDO SE DESACTIVARÁ UN CÓDIGO ICTUS:

- Entrada en criterios de exclusión del propio paciente durante el traslado.
- Negación del paciente o su familia a llevarle al centro capacitado de referencia

En caso de sobreesaturación del centro capacitado de referencia se le derivará a aquél asignado por el Centro Coordinador de Urgencias.

VALORACIÓN DEL PACIENTE:

ABC

D: focalidad neurológica objetivada con CGS >9 (Descartar presunta causa no neurológica: intoxicaciones, hipoglucemia, simulación...) Determinación del momento exacto del inicio de los síntomas.

Valoración de criterios de inclusión de exclusión

DIAGNÓSTICO INICIAL:

Posible Ictus → Activación Código Ictus con comunicación al Centro Coordinador → Preaviso Hospitalario.

MONITORIZACIÓN COMPLETA:

- *Cateterización* con 1 ó 2 vías venosas periféricas, infusión de suero fisiológico de mantenimiento evitando la sobreexpansión. Sólo en caso de que sea estrictamente necesario se procederá a vía central femoral. En cualquier caso se evitaran punciones arteriales.
- *EKG* (12 derivaciones.) ritmo y FC.
- *Pulsioximetría* (mantener Sat>92% mediante gafas nasales, ventimask o ventilación mecánica según proceda).
- *TA*: si TAS ≥ 220 mm o TAD ≥ 120 mm Hg :
 - Labetalol: (1 amp=20 ml=100mg); pasar media ampolla lenta (2') esperar 5' y volver a repetir. Máximo 2 ampollas / compatible con suero fisiológico o suero glucosado.
 - Contraindicado: EPOC, asma.
- *Urapidil*: (1 amp=10 ml=50mg); pasar en bolo 1/2 amp. en 20" esperar 5' y de nuevo otra 1/2 amp. Máximo 2 amps.
- *Glucemia Capilar*: Mantener cifras por encima de 80mg/dl e inferiores a 180 mg/dl. Si glucemia :
 - < 60 mg/dl :1 ampolla Glucosmón al 33% i.v. y repetir glucemia capilar a los 20'.
 - >160 mg/dl: Insulina Actrapid i.v., según cifras.
- *Temperatura axilar*: Si > 37,5 °C: paracetamol 1g. iv.
- Elevación cabecero 30° o en posición anti-Trendelemburg.

No se administrará AAS o cualquier otro antiagregante o anticoagulante.

RECOMENDACIONES PARA EL MANEJO DEL PACIENTE CON ICTUS EN FASE AGUDA EN EL MEDIO EXTRA-HOSPITALARIO

- 1** Debe ser considerado como una emergencia que necesita asistencia médica inmediata.
- 2** Implantar el código ictus extrahospitalario y su perfecta integración y continuidad con el código ictus hospitalario.
- 3** Establecer un centro coordinador unificado.
- 4** Establecer protocolos o guías clínicas de manejo del ictus en la fase aguda en el medio extrahospitalario.
- 5** Ante la activación del código ictus, no superar el intervalo de tiempo de dos horas desde que comienza la sintomatología hasta que se finaliza el traslado al servicio de urgencias de un centro asistencial capacitado y con disponibilidad para asumir al paciente.
- 6** Establecer una relación de los centros asistenciales capacitados de la comunidad con código ictus hospitalario para poder asumir a estos pacientes.
- 7** Implantar procedimientos que aseguren el control de la calidad asistencial.

ASPECTOS GENERALES ASISTENCIALES Y ORGANIZATIVOS

Los Servicios de Urgencias Hospitalarios (SUH) constituyen un escalón más en la cadena asistencial del ictus, situado entre la atención prehospitalaria y el la unidad hospitalaria que se va a encargar de la atención definitiva del paciente, generalmente el servicio de Neurología o específicamente la unidad de ictus.

Los pacientes con un supuesto ictus llegan al SUH por varias vías:

- 1 Por sus propios medios e iniciativa.
- 2 Derivados desde atención primaria en transporte sanitario simple.
- 3 Traslado directo en unidades medicalizadas.

Con independencia de la forma de llegar al SUH las acciones que se deben hacer en él deben estar protocolizadas y encaminadas a:

- Reconocimiento precoz del ictus o correcta transferencia del paciente.
- Adopción inmediata de medidas básicas o cuidados generales.
- Toma de decisiones terapéuticas específicas.

La diferencia de actuación en los SUH solo debe estar mediatizada por la variante dependiente de la vía de acceso, entendiendo que en los dos primeros supuestos se comienza de cero y en el tercero se continua una acción emprendida en el medio prehospitalario.

PROTOCOLO DE ACTUACIÓN HOSPITALARIA

Es absolutamente necesario mentalizar al equipo sanitario de los SUH de que el ictus es una afección que requiere atención urgente e inmediata, haciéndoles ver que el futuro del paciente depende directamente de la rapidez y eficacia de sus acciones. (Figura 2).

Lo primero es reconocer que estamos ante un posible caso de ictus (diagnóstico precoz de presunción) para, a continuación, poder adoptar las medidas básicas o cuidados generales.

RECONOCIMIENTO DEL PROBLEMA

Actuación inicial

El médico de urgencias hospitalarias (MUH) y la enfermera de clasificación ("triaje") deben estar familiarizados con los síntomas y signos iniciales del ictus para su pronto reconocimiento y las acciones derivadas de ello. Debe sospecharse ante todo cuadro de focalidad neurológica de instauración brusca (tabla II).

Dos cuadros obligan a pensar en una etiología no isquémica:

- Sospecha de hemorragia subaracnoidea: aparición de cefalea brusca intensa con ó sin alteración del nivel de conciencia con ó sin signos de irritación meníngea con ó sin focalidad neurológica.
- Sospecha de trombosis venosa cerebral: cefalea intensa y edema de papila con ó sin focalidad neurológica con ó sin alteración del nivel de conciencia.

El enfermo será clasificado como prioridad inmediata (nivel I o naranja en el sistema de triaje de Manchester).

Ubicación del paciente.

Debe ser ubicado en una camilla/cama en una zona de exploración/observación, preferiblemente con capacidad para realizar monitorización no invasiva de constantes.

TRANSFERENCIA DEL PACIENTE

Cuando el paciente llega al SUH traído por una unidad medicalizada (UVI móvil) la presunción diagnóstica y las medidas terapéuticas generales, que a continuación se indican, ya se han realizado por lo que el objetivo es continuar con la cadena asistencial.

Si se ha realizado preaviso de llegada al SUH, se debe ir solicitando la TAC craneal para inmediatamente después de realizada la transferencia poder hacerla en el menor tiempo posible.

MEDIDAS BÁSICAS O GENERALES

Simultáneamente médico y enfermera de urgencias continúan (si previamente se iniciaron en la UVI móvil) o inician una serie de medidas que deben estar completadas en menos de 30 minutos.

Actividades de enfermería

La enfermera en un tiempo no superior a 15 minutos hará lo siguiente:

- Colocará el cabecero de la camilla a 45°.
- Determinará la glucemia capilar.
- Realizará la toma de frecuencia cardiaca y respiratoria, tensión arterial, temperatura y saturación de O₂ por pulsioximetría (Grado de Recomendación C)
- Canalizará una vía venosa periférica con un catéter del 16-18.

- Obtendrá una muestra de sangre para hemograma, bioquímica (iones, glucosa, creatinina, urea) y coagulación (Grado de Recomendación C).
- Obtendrá una muestra de orina para determinación de drogas de abuso, si existe la menor sospecha de que el cuadro pueda estar en relación con ellas.
- Mantendrá la vía con solución salina fisiológica o heparinizada.
- Hará un ECG.

Actividades del MUH

El médico, en un tiempo de 30 minutos, hará lo siguiente:

- Exploración ABC y medidas de soporte vital, si fueran necesarias (intubación orotraqueal si hay compromiso de la vía aérea o nivel de consciencia bajo (Glasgow <8, tabla III), (Grado de Recomendación C)
- Si existe estabilidad hemodinámica se harán los pasos siguientes:
 - Anamnesis al paciente y/o acompañantes: Hora de inicio de los síntomas, evolución de los mismos, episodios previos, factores de riesgo (diabetes, HTA, tabaco, hipercolesterolemia, uso de medicamentos, drogas, etc), estado neurológico previo, para lo que se puede utilizar la escala de Rankin (tabla I).
 - Exploración general básica.
 - Exploración neurológica incluyendo la escala de Glasgow (tabla III), si existe disminución de nivel de consciencia y de Rankin (tabla I).
Si el enfermo acude al servicio de urgencias tras una activación de código ictus, se evaluará también la escala NIHSS (tabla IV), si no se ha hecho durante el traslado.
- Radiografía de tórax con portátil (Grado de Recomendación C).

TOMA DE DECISIONES

Los resultados que se van obteniendo en la anamnesis y exploración conllevan la adopción de medidas terapéuticas inmediatas y toma de decisiones que se harán casi simultáneamente.

Terapéuticas inmediatas:

- Si Saturación O₂ < 92% → Ventimask 35% (Grado de Recomendación B).
 - Si temperatura > 37.5° → Paracetamol 1g iv u oral (Grado de Recomendación C).
 - Si glucemia capilar > 160mg/dl → Insulina normal (Actrapid) iv (Grado de Recomendación C).
 - Si hipoglucemia < 60mg/de → Glucosa 33% (glucosmón) iv (Grado de Recomendación B).
 - Si hipertensión (Grado de Recomendación C) Tratamiento según protocolo (tabla V).
 - Tratamiento de las convulsiones (diazepam, fenitoina o valproato iv).
 - Si datos de hipertensión intracraneal valorar iniciar tratamiento con manitol al 20 % (250 ml en 20 minutos).
 - Si posibilidad de aspiración gástrica valorar sonda nasogástrica (Grado de Recomendación C). En los demás casos dieta absoluta.
 - Si arritmias → Monitorizar (Grado de Recomendación C).
- Solicitud de TAC craneal urgente. (Grado de Recomendación A). (hacer en <30 minutos) si se ha activado el código ictus desde el servicio prehospitalario o reúne los requisitos siguientes:
 - Menores de 86 años
 - Índice de Rankin ≤ 2
 - Evolución < de 3 horas
 - Activar código ictus.
 - Avisar al neurólogo de guardia o, en su defecto, al especialista responsable.
 - Tratamiento de las patologías añadidas (insuficiencia cardíaca, deshidratación, alteraciones hidroelectrolíticas, crisis comiciales, si no se han tratado antes).
 - Solicitud de TAC craneal en el resto de pacientes, para hacer lo antes posible.

(Entre paréntesis aparece el grado de recomendación A, B o C, cuando este se conoce). (TABLA VI).

Organización de la Asistencia en Fase Aguda del Ictus. Unidades del Ictus

Recomendaciones para la Cadena Asistencial del Ictus en fase aguda en el centro Hospitalario:

- Se recomienda evaluación precoz por especialistas en Neurología, y la implantación de guardias de Neurología. (Nivel de evidencia III-V, grado de recomendación C).
- Se recomienda la implantación del código ictus hospitalario.
- Se recomienda la implantación de protocolos o vías clínicas de manejo del ictus en fase aguda en el centro hospitalario
- Se recomienda el ingreso de los pacientes con ictus agudo en unidades de ictus con la dotación necesaria (Nivel de evidencia I, grado de recomendación A).
 - La estructura de las unidades de ictus requiere: un área geográfica determinada dentro del servicio de neurología, con gestión de camas específica.
 - Sin perjuicio de su carácter multidisciplinar, debe estar coordinado por un neurólogo experto en enfermedades cerebrovasculares, y con personal propio, incluido equipo de enfermería suficiente, especialmente entrenado.
 - Deben existir criterios de ingreso predefinidos, protocolos diagnóstico-terapéuticos explícitos, así como programas de trabajo coordinados con otros especialistas.
 - Debe tener actividad continua de 24 horas, y contará con neurólogo de guardia.
 - Debe estar dotada con medios técnicos para monitorización y neurosonología.
- Se recomienda la utilización de una base de datos, y marcadores de calidad de asistencia en las unidades de ictus.
- Se recomienda que todos los pacientes con ictus agudo que lo precisen tengan acceso a rehabilitación (Nivel de evidencia II, grado de recomendación B).
- Se recomienda el inicio precoz de la rehabilitación en la unidad de ictus por un equipo multidisciplinario.
- Se recomienda a las diferentes administraciones sanitarias, la implantación de unidades de ictus por ser en la actualidad el recurso sanitario más eficiente que disponemos para el diagnóstico y tratamiento del ictus agudo.
- No se recomienda el ingreso de pacientes con ictus agudo en hospitales que no dispongan de unidad de ictus, y en su defecto, en hospitales que no dispongan de los cuidados organizados mínimos necesarios de atención al ictus agudo.

UNIDADES DE ICTUS / EQUIPOS DE ICTUS

Consideramos una unidad de ictus (UI) aquella estructura geográficamente delimitada para el cuidado de los pacientes con ictus, que cuenta con personal y servicios diagnósticos disponibles las 24 horas del día. Sin embargo, se define el equipo de ictus (EI) como un equipo multidisciplinar disponible para la atención de los pacientes con ictus en cualquier sala del hospital. De esta forma, el concepto de EI se basa en la organización y movilidad, no es un concepto geográfico.

Las UI se consideran unidades de cuidados agudos no intensivos, caracterizadas por una sistematización en la atención al paciente, con personal entrenado, criterios de ingreso preestablecidos y especial atención al tratamiento agudo y a la precoz rehabilitación funcional y social del paciente.

Esto supone una sistemática diagnóstica y terapéutica precisa, menor estancia media hospitalaria así como una reducción de la hospitalización crónica. Las UI tienen un beneficio indiscutible en la reducción de la mortalidad, situación funcional, necesidad de institucionalización, estancia media y su beneficio es mayor que los EI⁵⁻⁸.

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO ESPECÍFICO DEL INFARTO CEREBRAL EN LA FASE AGUDA

Consideramos tratamiento específico de la fase aguda del infarto cerebral a los siguientes grupos farmacológicos:

- Fármacos antitrombóticos.
- Fármacos trombolíticos.
- Fármacos neuroprotectores.

TRATAMIENTO ANTITROMBÓTICO

Se recomienda iniciar tratamiento con aspirina precozmente, en las primeras 48 horas, a dosis entre 75 y 325 mgrs / 24 horas (niveles de evidencia I y II, grado de recomendación A)¹²⁻¹⁵. El inicio de este tratamiento se postpondrá hasta que se haya descartado por completo la posibilidad de tratamiento trombolítico y en el caso contrario hasta transcurridas 24 horas del inicio del mismo.

Las heparinas no fraccionadas de bajo peso molecular o los heparinoides no ofrecen beneficio neto sobre los antiagregantes en cuanto a reducción de recurrencias precoces o mejoría de la evolución cuando se utilizan en los primeros 14 días tras el infarto cerebral, por lo que no se recomiendan con otro objeto que la prevención de la trombosis venosas (niveles de evidencia I y II, grado de recomendación A)¹⁵⁻¹⁹.

En los infartos cerebrales de origen cardioembólico con alto riesgo de recurrencias precoces, se recomienda el uso de heparina intravenosa en infusión continua, salvo contraindicación, a una dosis capaz de mantener el tiempo de cefalina entre 1,5 –2 veces el control (niveles de evidencia IV y V, grado de recomendación C)¹⁶⁻¹⁷. El tratamiento irá seguido de anticoagulación oral con dicumáricos para la prevención secundaria a largo plazo.

Aunque no hay datos suficientes para recomendar el uso de heparina iv en los infartos progresivos y los AIT de repetición a pesar del tratamiento antiagregante, su empleo es una práctica clínica que se acepta salvo contraindicación (niveles de evidencia IV y V, grado de recomendación C).

No está establecida la indicación de anticoagulación urgente en pacientes con infartos en el territorio vertebrobasilar y disecciones arteriales.

TRATAMIENTO TROMBOLÍTICO Y NEUROPROTECTOR

La disminución del flujo sanguíneo cerebral (FSC) desencadena a nivel del tejido isquémico una compleja serie de alteraciones bioquímicas y reacciones metabólicas, la “cascada isquémica”, que conducirá en último término a la muerte neuronal²⁰. Por otra parte, el área de “penumbra isquémica” es una zona potencialmente recuperable si se normaliza la presión de perfusión, pero su carácter inestable hace que evolucione hacia el infarto en pocas horas si la situación de isquemia se mantiene en el tiempo.

Tras la isquemia, existe un periodo de tiempo en el que, si se restaura la circulación puede conseguirse una recuperación completa de los déficit neurológicos, lo que constituye la denominada “ventana de reperfusión”. Asimismo, el intervalo de tiempo durante el cual, un fármaco (neuroprotector) puede reducir o impedir la lesión cerebral al interferir en los procesos de la “cascada isquémica” se denomina “ventana de neuroprotección”. La llamada “*ventana terapéutica*” englobaría así a las ventanas de reperfusión y neuroprotección²¹. Sin embargo, en pacientes con ictus isquémico se han detectado mediante tomografía de emisión de positrones (PET), tejido cerebral viable más de 12 horas después del inicio de los síntomas²². En consecuencia, la ventana terapéutica no debe considerarse como de límites rígidos, sino que puede depender de la situación fisiopatológica de cada individuo²³. Así, el tratamiento del paciente con isquemia cerebral además de iniciarse lo más precozmente posible, debe asociar las medidas destinadas a restablecer o mejorar el FSC en la zona isquémica (trombolisis u otros mecanismos reperfusores) e intentar bloquear e inhibir los mecanismos responsables de la *cascada isquémica* y del desarrollo del daño por isquemia-reperfusión (neuroprotección).

TROMBOLISIS EN ISQUEMIA CEREBRAL AGUDA

La recanalización de la arteria obstruida es el objetivo principal de la trombólisis, pero la recuperación de la función neurológica en el tejido isquémico sólo será posible si la reperfusión se lleva a cabo en las primeras horas tras el inicio del episodio clínico.

TROMBOLIS INTRAVENOSA

Tres grandes estudios han examinado el efecto de la estreptocinasas como tratamiento del ictus isquémico agudo. Dos de ellos, el MAST-E y el ASK fueron interrumpidos prematuramente debido a una elevada incidencia de resultados adversos, y el estudio MAST-1 no mostró beneficio significativo²⁴⁻²⁷. El estudio ECASS I ²⁸ demostró que la administración de 1,1 mg/kg de r-TPA i.v. en infusión, dentro de las seis primeras horas desde el inicio de los síntomas se asocia a una mayor incidencia de hemorragia cerebral y a una mayor mortalidad en el grupo tratado, aunque las diferencias no fueron significativas. La mortalidad por hemorragia cerebral fue mayor tras tratamiento trombolítico, pero menor la mortalidad atribuible al infarto. Se observó una tendencia no significativa a la mejoría en el grupo tratado frente al grupo control. En el estudio se hizo un análisis paralelo en el que se excluyeron aquellos pacientes más gravemente afectados y los que tenían signos precoces de isquemia en el TC, datos que indican la existencia de daño cerebral extenso. Excluidos estos casos, se observa un beneficio neto en los pacientes tratados con rtPA en cuanto a menor mortalidad y mejor recuperación funcional.

El estudio NINDS²⁹, se utilizó rt-PA a dosis de 0,9 mg/kg i.v. en las tres primeras horas desde el inicio de los síntomas, lo que produjo una significativa mejoría en la evolución funcional a los tres meses y aunque asoció una mayor incidencia de hemorragias cerebrales que el placebo, esto no se acompañó de un incremento en la mortalidad, debido a que en el grupo tratado hubo menos mortalidad por daño cerebral isquémico. Estos resultados indican un efecto beneficioso del rt-PA cuando se administra siguiendo el protocolo NINDS.

Basándose en esta evidencia la FDA americana aprobó en 1996 el uso de la forma recombinante del activador del plasminógeno tisular (rt-PA) para el tratamiento de pacientes con ictus agudo de menos de tres horas de evolución.

El estudio ECASS II³⁰ se evaluó la eficacia y seguridad de 0.9 mg/kg de rt-PA i.v. en las seis primeras horas. En este caso se excluyeron pacientes con datos clínicos y radiológicos de lesión extensa. Aunque se produjeron más hemorragias en los pacientes que recibieron rt-PA, no se observó un incremento de mortalidad. El porcentaje de hemorragias fue menor que en el ECASS-I. El estudio fue considerado inicialmente negativo desde el punto de vista de eficacia porque no se demostraron diferencias significativas frente a placebo en el objetivo primario (porcentaje de pacientes con puntuación 0-1 en la escala de Rankin modificada, a los tres meses). Sin embargo en un análisis post-hoc considerando el porcentaje de pacientes con puntuación 0-2 (independientes), sí se observa una diferencia significativa a favor del rt-PA. En pacientes adecuadamente seleccionados (sin signos clínicos ni radiológicos de infarto extenso) podría considerarse que usar rt-PA iv hasta 6 horas desde el inicio de los síntomas es seguro y posiblemente reduce el riesgo de dependencia.

El estudio ATLANTIS, que utilizó la misma dosis de 0.9 mg/kg concluye, tras ser interrumpido prematuramente, que entre 3 y 5 horas desde el inicio de los síntomas el rt-PA no aporta beneficios y aumenta el riesgo de hemorragias y muerte por esta causa³¹. Del metaanálisis de los ensayos con rt-PA i.v.³² se obtienen algunas conclusiones importantes: aumenta en tres veces el riesgo de hemorragia cerebral, pero no el riesgo

de muerte; frente a esto, incrementa la probabilidad de los pacientes tratados de quedar en una situación funcional de independencia a los tres meses. El rt-PA administrado por vía i.v. puede ser muy útil en el tratamiento del infarto cerebral agudo si se seleccionan adecuadamente los pacientes, la dosis y el momento de la administración, mientras que de no ser así asociará efectos secundarios muy importantes, derivados del riesgo del desarrollo de hemorragias y, posiblemente, del daño por reperfusión. Actualmente disponemos de datos de pacientes tratados con rt-PA iv en la práctica diaria, siguiendo el mismo protocolo que en el estudio NINDS, que muestran como la trombolisis es un tratamiento eficaz y seguro³³⁻³⁵ si se administra siguiendo estrictamente las recomendaciones de uso³⁶. Una vez que se autorizó del empleo del rt-PA y su posterior comercialización para uso abierto en Estados Unidos y Canadá, se iniciaron una serie de estudios en fase IV cuyo objetivo principal era conocer si los beneficios observados en los ensayos clínicos podían ser válidos para la práctica clínica con pacientes con ictus. Los estudios STARS, CASES y otros³⁷⁻³⁹ confirmaron los beneficios. En España se realizó un estudio similar bajo uso compasivo con resultados igualmente satisfactorios³⁵.

Guía para la administración de rt-PA a pacientes con infarto cerebral

El Grupo de Estudio de Enfermedades Cerebrovasculares de la Sociedad Española de Neurología, a través de un comité ad hoc ha establecido en su Guía para el Tratamiento y Prevención del Ictus 2002 las recomendaciones para la administración de rt-PA y los criterios de selección de pacientes¹⁶.

Además, tras la aprobación en el año 2003, por la EMEA y la Agencia Española del medicamento, de la indicación del uso del rt-PA en el infarto cerebral, su utilización en la práctica clínica está condicionada a la inclusión de los pacientes tratados en el registro europeo SITS-MOST.

Este registro pretende evaluar la seguridad de fármaco en la práctica clínica en Europa planteándose los siguientes objetivos:

- Hemorragias cerebrales sintomáticas < 8,6%
- Mortalidad a 3 meses < 17,3%
- Pacientes independientes 3 meses (mRS 0-2) >40%

Para ello, se han de seguir las siguientes recomendaciones:

- Se recomienda el tratamiento trombolítico con rt-PA i.v. a dosis de 0,9 mg/kg para el tratamiento del infarto cerebral agudo de menos de tres horas de evolución (niveles de evidencia I, grado de recomendación A).
La selección debe ser cuidadosa siguiendo estrictamente los criterios establecidos. Los criterios de selección, las normas de administración, así como el tratamiento de la hipertensión arterial o de las complicaciones hemorrágicas se detalla en el Anexo 1.
- El tratamiento trombolítico sólo debe ser indicado y administrado por un médico experto entrenado en el manejo del paciente con ictus y en la interpretación de la TC craneal.
- La unidad de ictus ó equipo de ictus del centro donde se administre el tratamiento trombolítico debe estar coordinado por un Neurólogo con suficiente experiencia en el manejo de pacientes con ictus en fase aguda.

· El tratamiento trombolítico sólo será administrado en centros con medios suficientes para el cuidado específico de estos pacientes, (preferiblemente unidad de ictus), así como para el tratamiento de las posibles complicaciones:

- Deberán ser centros hospitalarios.
- Estos centros deberán disponer de un equipo multidisciplinario de expertos en el tratamiento del ictus agudo, coordinado por un neurólogo, y de un programa de asistencia protocolizada a estos pacientes.
- Los hospitales deberán disponer de TC o RM, con profesionales cualificados para interpretar adecuadamente estas pruebas diagnósticas, durante las 24 horas del día.
- Los hospitales deberán disponer de una unidad de ictus con cuidados semicríticos, de una unidad de ictus en colaboración con una unidad de cuidados semicríticos o de una unidad de cuidados intensivos.
- En pacientes tratados con trombolisis iv se recomienda no utilizar antitrombóticos (heparina o aspirina) en las primeras 24h.
- La administración de estreptoquinasa por vía i.v. no debe utilizarse en el tratamiento del infarto cerebral agudo.

En el uso de rt-PA se han analizado los riesgos que existen cuando se producen violaciones en los protocolos de administración (pacientes que no cumplen los criterios de selección o administración fuera de las recomendaciones de las guías).

Así en el rt-PA Survey³⁸ que incluyó a 189 pacientes consecutivos se observó una incidencia de hemorragia sintomática del 6%, cifra similar a la del NINDS. Sin embargo esta proporción era del 11% para los casos con violación de protocolo, mientras que se observó un 4% para los pacientes incluidos y tratados de acuerdo al protocolo. En otro estudio realizado en Indianápolis se observó una incidencia de hemorragia del 38% en pacientes con violación de protocolo y del 2% en la aplicación correcta⁴⁰.

TROMBOLISIS INTRAARTERIAL

En el estudio PROACT-I⁴¹ se comparó la eficacia y la seguridad en la recanalización de 6 mg de r-pro-UK frente a placebo, administrados en menos de 6 horas tras el inicio del ictus, en 46 pacientes con oclusión angiográficamente comprobada de los segmentos M1 o M2 de la arteria cerebral media. Los resultados demostraron que los pacientes tratados con r-pro-UK se recanalizaron en un mayor número (57.7%) que aquellos que recibieron placebo (14.3%). En el estudio PROACT-II⁴², del mismo grupo de investigadores, fueron incluidos 180 pacientes (121 recibieron trombolítico y heparina, 59 sólo heparina). A diferencia del estudio previo se empleó una dosis de 9 mg y no se incluyeron casos en los que la TAC inicial detectaba signos precoces de infarto en más de 1/3 del territorio de la arteria cerebral media (criterio ECASS). El tiempo medio desde el inicio de síntomas a la administración del trombolítico fue de 5.3 horas. El punto de análisis primario fue la proporción de pacientes con una puntuación en la escala de Rankin a los 90 días de menos o igual a 2. Los puntos de análisis secundarios fueron la presencia de recanalización arterial, la frecuencia de hemorragia intracraneal sintomática y la muerte.

El estudio demostró un beneficio absoluto del 15% ($p = 0.043$) para los pacientes tratados con r-pro-UK. La frecuencia de recanalización fue del 66% a las 2 horas para el grupo tratado y 18% para el grupo control ($p < 0.001$). La incidencia de hemorragia intracraneal fue del 10% en el grupo con r-pro-UK y del 2% en el grupo control.

La mortalidad fue del 25% en el grupo con trombolítico y del 18% en el grupo control. Con estos resultados la trombólisis intraarterial alcanza un rango de terapia alternativa (nivel de evidencia II, grado de recomendación B) según las recomendaciones de la AHA.

TROMBOLISIS DEL TERRITORIO DE LA ARTERIA BASILAR

La historia natural de la oclusión de la arteria basilar puede ser mortal en más del 80% de los casos, debido a este desfavorable pronóstico el uso de trombólisis intraarterial estaría podría estar indicado, ya que con este método es posible lograr una recanalización en el 60% de los pacientes⁴³. En este territorio se ha observado que, debido a una mayor resistencia al daño por isquemia, el tiempo de ventana para el inicio de la trombólisis puede ser más largo que para el sistema carotídeo⁴⁴. En algunas series se han incluido pacientes con 24-72 horas de evolución o con sintomatología fluctuante prolongada⁴⁵⁻⁴⁶.

Según los criterios de selección SITS-MOST, la localización vertebrobasilar de la isquemia cerebral no es una contraindicación formal para la trombólisis i.v. en las tres primeras horas.

NEUROPROTECCIÓN EN ISQUEMIA CEREBRAL

La neuroprotección tiene como objetivo primario el interferir con las alteraciones bioquímicas que ocurren en el área de penumbra, a fin de bloquear la cascada isquémica y el daño por isquemia-reperusión para evitar o retrasar la evolución hacia la muerte celular. Las distintas sustancias propuestas como neuroprotectoras, mecanismos de acción, y utilidad clínica han sido objeto de numerosas revisiones⁴⁷⁻⁴⁸. Desafortunadamente la mayoría de los estudios han resultado neutros o con efectos adversos.

Los estudios con resultado positivos, aunque parciales, se resumen a continuación: El magnesio a altas dosis actúa como un vasodilatador endógeno de la circulación cerebral y se comporta farmacológicamente como un antagonista no competitivo de los receptores NMDA y de los canales del calcio voltaje dependientes. En un estudio controlado con placebo en pacientes con infarto silviano, el sulfato de magnesio (8 mmol en 15 minutos y 65 mmol en 24 horas, endovenoso) se asoció con un descenso de la mortalidad y mejor evolución neurológica, sin que se apreciaran efectos adversos⁴⁹.

El ebselen inhibe la peroxidación lipídica de la membrana, bloquea la producción de radicales superóxido e inhibe la sintasa del ON inducible. Un estudio controlado con placebo⁵⁰ mostró una mejoría en la evolución funcional al mes del ictus en los pacientes que recibieron 300 mg/día de ebselen en las primeras 24 horas.

La citicolina (citidín-5'-difosfocolina o CDP-colina) incrementa la síntesis de fosfatidilcolina (FC) ayudando a la reparación de la membrana, reduce la acumulación de ácidos grasos libres en el tejido isquémico, estimula la síntesis de acetilcolina y tiene acción antioxidante.

Han sido realizados diversos estudios, el último, ECCO 2000⁵¹ randomizó a pacientes con ictus isquémico a recibir 2.000 mg/día de citicolina o placebo durante 6 semanas, iniciándose el tratamiento en las primeras 24 horas del ictus. No hubo diferencias significativas al considerar la mortalidad ni la evolución neurológica global a los 3 meses de seguimiento. Sin embargo, la proporción de pacientes que obtenían una recuperación total fue significativamente mayor en el grupo que recibió citicolina. Asimismo en el grupo tratado se encontró una reducción en el tamaño de la lesión al considerar los pacientes con infartos entre 1 y 120 cc. En un "data pooling analysis" realizado con 1372 pacientes incluidos en ensayos clínicos de citicolina en las primeras 24 horas de evolución del infarto cerebral se comprobó que la administración de citicolina oral, sobre todo a la dosis de 2000 mgrs diarios durante 6 semanas, mejoraba el estado funcional y la posibilidad de recuperación a los 3 meses⁵². Finalmente un metanálisis Cochrane⁵³ muestra un resultado favorable a los tres meses en un 30% de los pacientes tratados. Un nuevo Ensayo Clínico en fase III se va a iniciar para confirmar esta tendencia.

Otras estrategias neuroprotectoras como hipotermia, estrógenos, estatinas, inhibidores de las proteasas, actuación sobre la apoptosis o el óxido nítrico, están en fase de investigación⁵⁴⁻⁵⁸ y también la asociación de fármacos dado que los mecanismos involucrados en el proceso isquémico son múltiples, es razonable suponer que la combinación de varios fármacos puede ejercer efectos sinérgicos al bloquear vías metabólicas diferentes. Es improbable que un sólo fármaco pueda tener un efecto neuroprotector máximo y definitivo.

Se han planteado distintas estrategias que combinan la fibrinólisis con un tratamiento neuroprotector (antagonistas de radicales libres) y la asociación de distintos fármacos neuroprotectores⁵⁹⁻⁶⁰.

Por último se ha planteado la posibilidad de una “neuroprotección profiláctica” aplicable a un grupo seleccionado de pacientes con “alto riesgo” de sufrir un infarto cerebral a corto y medio plazo⁶¹. La neuroprotección profiláctica a “corto plazo” podría ensayarse en pacientes que van a ser sometidos a cirugía extracorpórea, técnicas de manipulación endovascular, etc, no obstante, en un estudio con nimodipino previo a la circulación extracorpórea, el resultado fue adverso, mientras que la neuroprotección “a largo plazo” podría plantearse en pacientes con riesgo elevado y mantenido de ictus (portadores de factores de riesgo múltiples, ancianos con fibrilación auricular crónica, etc), cosa que realmente en este momento no es realizable.

Con los datos actuales, y las espera de estudios en marcha o próximos, podemos concluir que el mejor consejo posible respecto a la neuroprotección en el infarto cerebral son las recomendaciones del Grupo de Estudio de Enfermedades Cerebrovasculares de la Sociedad Española de Neurología.: “Por el momento no hay datos suficientes que avalen el uso de neuroprotectores en el infarto cerebral. Sin embargo, alguna sustancia con seguridad probada y que haya demostrado eficacia en subgrupos de pacientes podría ser aplicada bajo criterios estrictos derivados de ensayos clínicos”⁶¹.

DIAGRAMA DE FLUJOS DEL PROCEDIMIENTO DE COORDINACIÓN DE RECURSOS PARA EL CÓDIGO ICTUS SUMMA 112

Figura 1

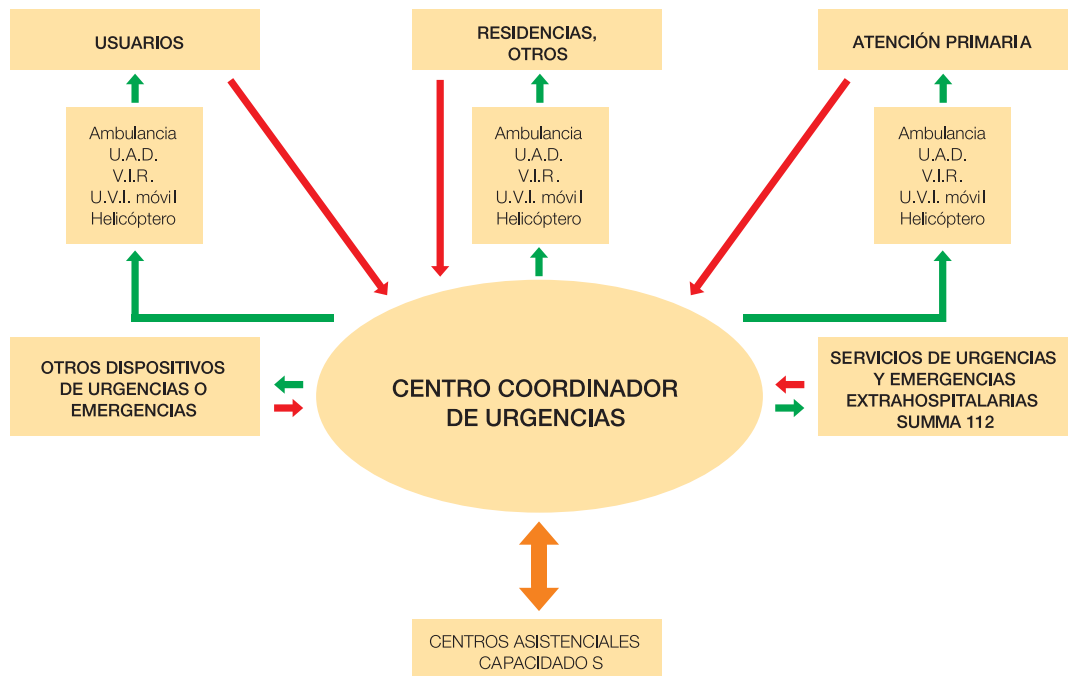


FIGURA 1: Diagrama de flujo del procedimiento operativo de SUMMA-112

U.A.D.: Unidad de Asistencia Domiciliaria.
V.I.R.: Vehículo de Intervención Rápida.

DIAGRAMA DE ACTUACIÓN ANTE UN ICTUS EN URGENCIA HOSPITALARIA

Figura 2

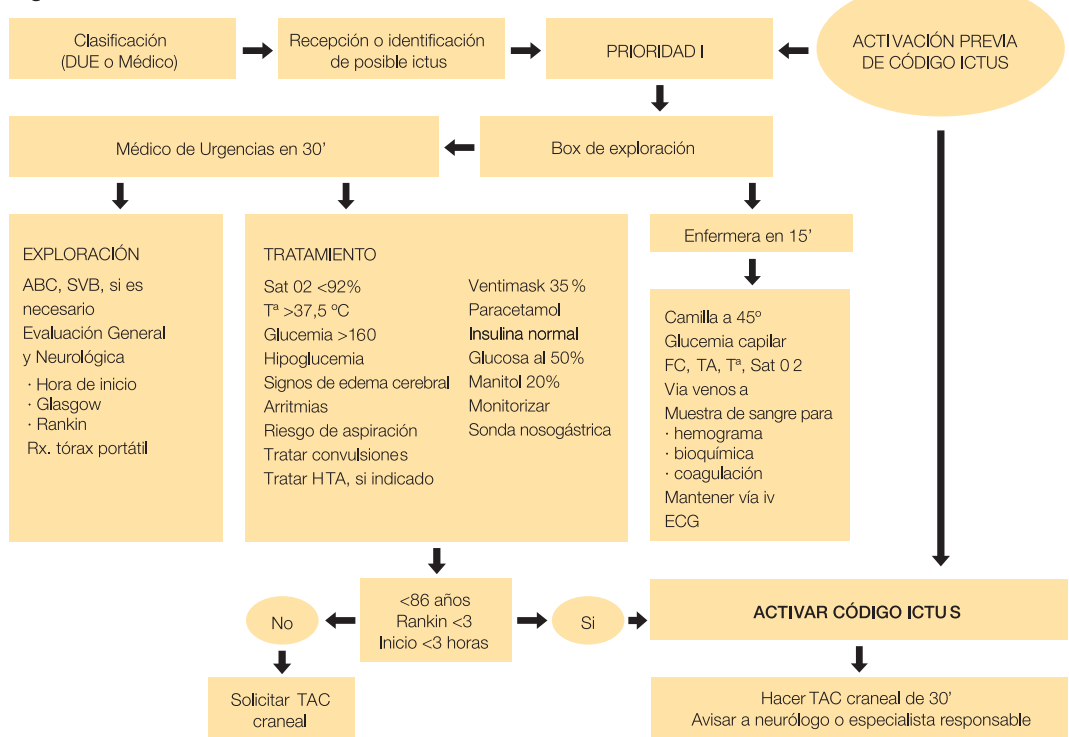


FIGURA 2: Diagrama de flujo de actuación en el código ictus en los servicios de urgencia hospitalarios.

Tabla I: Escala de Rankin modificado

0. Asintomático
1. Sin incapacidad importante
2. Incapacidad leve de realizar alguna de sus actividades previas, que las realiza con dificultad pero sin precisar ayuda.
3. Incapacidad moderada. Necesita alguna ayuda.
4. Incapacidad moderadamente grave. Sin necesidad de atención continua
5. Incapacidad grave. Totalmente dependiente, necesitando asistencia constante día y noche.
6. Muerte

Esta escala sería el equivalente en la práctica clínica a:

- (0-2): independiente para las actividades básicas de la vida diaria
- (3-4): semidependiente para las actividades básicas de la vida diaria
- (5): dependiente para las actividades básicas de la vida diaria.
- (6): muerte.

Tabla II: Síntomas y signos de sospecha del ictus

1. Entumecimiento, debilidad o parálisis repentina de la cara, el brazo o la pierna de un hemicuerpo.
2. Confusión repentina
3. Dificultad para hablar o entender
4. Pérdida de visión brusca de uno o ambos ojos.
5. Cefalea intensa, repentina y sin causa aparente asociada a náuseas y vómitos (no achacable a otras causas)
6. Dificultad para caminar, pérdida de equilibrio o coordinación.

Tabla III. Escala de Glasgow

Apertura ojos	Respuesta motora	Respuesta verbal	Puntos
	Obedece ordenes		6
	Localiza	Orientado	5
Espontánea	Retirada	Confuso	4
A la orden verbal	Flexión anormal	Palabras	3
Al dolor	Extensión anormal	Sonidos	2
Nulo	Nula	Nulo	1

Tabla IV. Escala NIHSS

1a. Nivel de conciencia 0. Alerta 1. Somnoliento 2. Obnubilado 3. No respuesta o sólo respuestas motoras reflejas o vegetativas	3. Movimiento sin vencer gravedad 4. Ausencia de movimiento 9. No valorable (amput, artrodesis)
1b. Nivel de conciencia: mes y edad 0. Responde bien ambas preguntas 1. Responde una pregunta 2. No responde ninguna pregunta	6a. Fuerza en MII 0. Mantiene MII 5'' 1. Cae lentamente antes de 5'' 2. Esfuerzo contra gravedad 3. Movimiento sin vencer gravedad 4. Ausencia de movimiento 9. No valorable (amput, artrodesis)
1c. Nivel de conciencia: órdenes (cierre los ojos, abra y cierre el puño) 0. Realiza ambas correctamente 1. Realiza una correctamente 2. No realiza ninguna orden	6b. Fuerza en MID 0. Mantiene MID 5'' 1. Cae lentamente antes de 5'' 2. Esfuerzo contra gravedad 3. Movimiento sin vencer gravedad 4. Ausencia de movimiento 9. No valorable (amput, artrodesis)
2. Mirada horizontal 0. Normal 1. Parálisis parcial de la mirada 2. Parálisis total (desviación forzada)	7. Ataxia extremidades 0. No ataxia 1. Ataxia en una extremidad 2. Ataxia en dos extremidades
3. Campo visual 1. No pérdida visual 2. Hemianopsia parcial 3. Hemianopsia completa 4. Hemianopsia bilateral	8. Sensibilidad 0. Normal 1. Déficit leve 2. Déficit total o bilateral
4. Parálisis facial 0. Normal, movimientos simétricos 1. Parálisis menor (asimetría al sonreír) 2. Parálisis parcial (macizo inferior) 3. Parálisis completa uni o bilateral	9. Lenguaje 0. Normal 1. Afasia moderada (comunicación) 2. Afasia grave (no comunicación) 3. Afasia global o mudo o coma
5a. Fuerza en MSI 0. Mantiene MSI 10'' 1. Cae lentamente antes de 10'' 2. Esfuerzo contra gravedad 3. Movimiento sin vencer gravedad 4. Ausencia de movimiento 9. No valorable (amput, artrodesis)	10. Disartria 0. Normal 1. Leve o moderada (se comprende) 2. Grave (no compr.), anartria, mudo 9. Intubado u otra barrera física
5b. Fuerza en MSD 0. Mantiene MSD 10'' 1. Cae lentamente antes de 10'' 2. Esfuerzo contra gravedad	11. Extinción 0. Normal 1. Extinción en una modalidad 2. Extinción en más de una modalidad o hemiatención

Tabla V.

Tratamiento hipertensión arterial en fase aguda del ictus

La hipertensión arterial no debe tratarse excepto:

- Si PAS > 220 mm Hg. o PAD > 120 mmHg. Labetalol, Enalapril, Captopril, Urapidil
- Si PAD > 140 mm Hg. Nitroprusiato
- Si PAS > 185 mm Hg. o PAD > 105 mm Hg, en candidatos a fibrinólisis Labetalol, Enalapril, Captopril

Dosificación:

- Labetalol iv 10 a 20 mg en bolo durante 20 a 30 minutos hasta control.
- Enalapril iv en bolos de 1 mg. Cada 6 horas hasta 5 a 20 mg. día.
- Captopril 12,5 mg oral. Nitroprusiato iv 0,5 a 10 µg/kg/min.

Tabla VI.**Niveles de Evidencia y Grados de Recomendación****NIVELES DE EVIDENCIA****Nivel de evidencia I:**

Grandes estudios aleatorizados con poco riesgo de error, tanto para falsos positivos (alfa) como para falsos negativos (beta).

Nivel de evidencia II:

Estudios aleatorizados pero con casuística insuficiente para alcanzar significación estadística y por tanto, con riesgo de error tanto para falsos positivos (alfa) como para falsos negativos (beta), o estudios aleatorizados pero discutibles, con riesgo de error moderado o grande.

Nivel de evidencia III:

Trabajos no aleatorizados en los que se comparan resultados en pacientes que recibieron o no un tratamiento, en la misma época.

Nivel de evidencia IV:

Trabajos no aleatorizados, estudios históricos en los que se comparan pacientes que recibieron o no un tratamiento, en diferentes épocas o los comparan con datos de la bibliografía.

Nivel de evidencia V:

Series de casos sin controles. Opiniones de expertos.

GRADOS DE RECOMENDACIÓN**Grado de Recomendación A:**

Apoyado al menos en el resultado de un trabajo de nivel de evidencia I.

Grado de Recomendación B:

Apoyado al menos en el resultado de un trabajo de nivel de evidencia II.

Grado de Recomendación C:

Apoyado en estudios de nivel de evidencia III, IV y V.

PROTOCOLO PARA LA ADMINISTRACIÓN DE rt-PA EN PACIENTES CON INFARTO CEREBRAL EN FASE AGUDA.

La administración de tratamiento trombolítico con rt-PA en el infarto cerebral de menos de 3 horas de evolución está aprobada por las agencias española y europea del medicamento para su empleo en pacientes con infarto cerebral en la primeras tres horas de evolución.

Para ello los hospitales deberán disponer de sistemas que posibiliten la atención urgente y especializada del ictus por neurólogos expertos, y de unidades de ictus o equipos de ictus que posibiliten la monitorización cardiovascular continuada y la evaluación repetida de escalas neurológicas para detectar complicaciones de manera inmediata.

Selección de los pacientes: criterios de inclusión y exclusión

Criterios de tratamiento:

- Edad ≥ 18 años.
- Diagnóstico clínico de ictus isquémico con existencia de un déficit neurológico objetivo (afasia, hemiparesia, trastorno visual campimétrico)
- Intervalo entre el inicio de los síntomas (es obligado conocer el horario del inicio) y la administración del tratamiento inferior a **3 horas**.
- Obtención del consentimiento informado del propio paciente o de sus familiares.

Contraindicaciones para el tratamiento:

- Existencia de hemorragia intracraneal en la TC o RMN craneal previa a la administración del fármaco, o presentación

clínica sugestiva de hemorragia subaracnoidea, incluso con TC normal.

- Ictus menor (**NIHSS <4**) o con curso rápido y claro hacia la mejoría antes de la administración del fármaco.
- Coma, ictus grave (NIHSS >25).
- Existencia de un sangrado activo.
- Retinopatía hemorrágica.
- Existencia de diátesis hemorrágica:
 - trombopenia menor de **100.000 plaquetas por mm³**.
 - tratamiento con heparina durante las 48 horas previas y tiempo de cefalina alargado (TTPA > 39 sg)^{* este valor depende del laboratorio}.
 - tratamiento actual con anticoagulantes orales.
 - tratamiento con heparinas de bajo peso molecular a dosis anticoagulantes: nadroparina cálcica ("Fraxiparina") = 85.5 UI/kg/12h; dalteparina sódica ("Fragmín") = 120 UI/kg/d.
 - prolongación del **TTPA > 39 segundos, ratio TTPA > 1.5, tiempo de protrombina > 15 segundos, o INR > 1.7** por trastornos hereditarios o adquiridos de la coagulación.

- Embarazo, lactancia, o parto durante los últimos 30 días. En toda mujer en edad fértil será necesario disponer de un test de embarazo negativo o verificar el empleo de un método anticonceptivo de efectividad reconocida.
- Cirugía mayor durante los últimos **14 días**.
- Existencia de un traumatismo importante (no craneal), hemorragia gastrointestinal o urinaria en los **30 días previos**.
- Realización de cirugía intracraneal o existencia de un ictus o traumatismo craneoencefálico en los **3 meses** previos.

- Punción arterial en una localización que no permita la compresión externa.
- Punción lumbar en los últimos 7 días.
- Presión arterial sistólica **>185 mm Hg** o presión arterial diastólica **>110 mm Hg**, antes de la administración del tratamiento o si es preciso un tratamiento antihiper-tensivo agresivo para mantener la presión por debajo de estos límites.
- Antecedentes de hemorragia cerebral de cualquier tipo, malformación arteriovenosa o aneurisma.
- Hiperglucemia **>400 mg/dl** o hipoglucemia **<50 mg/dl**.
- Infarto de miocardio reciente (<4 semanas), es una contraindicación relativa, salvo sospecha de complicaciones: pericarditis, trombo, o aneurisma ventricular.
- Existencia de crisis epiléptica al inicio del ictus. Puede aceptarse el tratamiento cuando la RMN consecuencias de difusión y perfusión confirman la presencia de un ictus isquémico.

Advertencias:

Existen unas situaciones que definen a un subgrupo de pacientes con mayor riesgo de sufrir una transformación hemorrágica. No suponen una contraindicación absoluta, pero sí una situación especial que requiere una valoración más individualizada del riesgo-beneficio:

1. Presencia de hipodensidad focal en la TC ocupando más de 1/3 del territorio de la ACM.
2. Edad > 80 años.
3. Historia de ictus previo y diabetes concomitante.
4. Glucemia entre 250 y 400 mg/dl.

Los puntos 2 y 3 suponen contraindicaciones para el estudio SITS-MOST.

Dosis del fármaco

Se administrarán 0.9 mg/Kg de peso (máximo 90 mg) en dos fases:

- el 10 % del total se inyecta en bolo intravenoso en 1 minuto.
- tras un tiempo de espera de 3 a 5 minutos, se procede a la infusión del 90% restante de la dosis durante 60 minutos, empleando una bomba apropiada.

Administración del rt-PA: secuencia

1 Ante un paciente con déficit neurológico sugestivo de ictus, se determinará el tiempo exacto de comienzo de la clínica para confirmar la posibilidad de administrar el rt-PA antes de 3 horas del inicio.

2 El tratamiento se iniciará lo antes posible en una habitación del servicio de urgencias o de la unidad de ictus dotada con un sistema de monitorización no invasiva de constantes.

3 Actividades del equipo de enfermería:

- 3.1 Como norma general el paciente permanecerá en reposo y en dieta absoluta (salvo medicaciones).
- 3.2 Evitar punciones arteriales, vías centrales, sondaje urinario, colocación de sonda nasogástrica, y toda técnica agresiva en lugares de compresión difícil.
- 3.3 Canalizar 2 vías venosas periféricas 18-20 G: una de ellas se destinará a la administración del trombolítico, mientras que la contralateral soportará un suero fisiológico de mantenimiento a una velocidad aproximada de 50 ml/hora.

3.4 Extraer sangre para analítica:

- 3.4.1 hemograma.
- 3.4.2 bioquímica básica.
- 3.4.3 estudio de coagulación: se deberá advertir al laboratorio de la urgencia en la obtención de los tiempos de coagulación y plaquetas.

3.5 Iniciar la monitorización de constantes y estado neurológico, Evaluar periódicamente:

- 3.5.1 Estado neurológico.
- 3.5.2 Orina, heces, contenido gástrico y secreciones para comprobar la presencia de material hemático.

3.6 Ante cualquier evidencia de deterioro neurológico, sangrado o alteración de constantes (por ejemplo, TAS>185 o <110 mmHg, TAD>110 o <60 mmHg, frecuencia cardíaca <50 lpm, taquipnea >24 rpm, etc), se avisará inmediatamente al Neurólogo de guardia.

4 Actividades del Neurólogo de guardia:

- 4.1 Exploración general y neurológica completas. Cumplimentar la NIHSS.
- 4.2 Obtener consentimiento informado.
- 4.3 No administrar heparinas, dicumarínicos, o antiagregantes.
- 4.4 Revisar cuidadosamente los criterios de exclusión, insistiendo en:
 - 4.4.1 Excluir cualquier tipo de hemorragia cerebral. Si el paciente presenta cefalea o nucalgia intensas, o existe somnolencia importante, descartar hemorragia subaracnoidea.
 - 4.4.2 Valorar TC: si existe una hipodensidad evidente sugestiva de infarto, reconsiderar la hora de inicio de la clínica y confirmar la evolución menor de 3 horas.

4.4.3 Revisar la analítica sanguínea:

- Hematocrito y recuento de plaquetas
- Glucemia (es aceptable el BM test)
- Tiempos de coagulación

4.5 Administrar el rt-PA:

- 4.5.1 10% de la dosis calculada en bolo intravenoso.
- 4.5.2 No utilizar una dosis superior a 0.9 mg/Kg (no equivale a la utilizada en el infarto agudo de miocardio).
- 4.5.3 No utilizar una dosis total superior a 90 mg.
- 4.5.4 No administrar aspirina, heparinas, o anticoagulantes orales durante las siguientes 24 horas y no comenzar su empleo hasta realizar la TC de control que descarte transformación hemorrágica.

4.6 Exploración general y neurológica post-TPA: valorar NIHSS 1 hora tras el inicio del tratamiento.

Control de la presión arterial

A) Pretratamiento

- Determinar la presión arterial antes de administrar el fármaco, que deberá ser inferior o igual a 185/110.
- Si la presión es mayor de 185/110 se administrará parche de nitroglicerina y/o uno o dos bolos de 10-20 mg de labetalol IV (1mg de enalapril IV si existe contraindicación para emplear labetalol). Si estas medidas no reducen la TA a los niveles aceptados, el paciente no debería recibir tratamiento trombolítico.

B) Durante y después del tratamiento

- Todas las determinaciones que superen el rango aceptado se repetirán en 5-10 minutos.
- Monitorizar la TA durante las primeras 24 horas:
 - cada 15 minutos las 2 primeras horas.
 - cada 30 minutos las 6 horas siguientes.
 - cada hora durante las 16 horas siguientes.
- Monitorizar la TA según protocolo de unidad de ictus después de las primeras 24 horas.
- Si TA sistólica se encuentra entre 185-230 mmHg y/o TA diastólica se encuentra entre 110-120 mmHg iniciar:
 - Labetalol IV, 10-20 mg en 1-2 minutos. Se puede repetir cada 10 minutos hasta un máximo de 150 mg.
 - Si se precisan más de 3 bolus, se puede administrar 100 mg en 100 ml de fisiológico en 30 minutos, cada 6-8 h.
 - Alternativas: enalapril IV (1 mg en 5 min, seguido de 1 mg/6 h) o urapidil IV (10-50 mg, seguidos de 4-8 mg/h).
- Si TA sistólica >230 mmHg y/o TA diastólica se encuentra entre 121-140 mmHg:
 - Iniciar la misma pauta que en el apartado anterior.
 - Si no hay respuesta, iniciar nitroprusiato sódico en bomba de infusión con una velocidad entre 0.5-10 mg/kg/min:
 - 1 ampolla=5 ml=50 mg (10 mg/ml).
 - Iniciar con 5-10 ml/h (0.15-0.3 microg/kg/min, habitualmente 10-20 microg/min).
 - Incrementar 5 ml/h (10 microg/min) cada 5 minutos hasta TA <140 mmHg. La dosis máxima es 333 ml/h (10 microg/kg/min).
- Si la TA diastólica es mayor de 140 mmHg comenzar infusión intravenosa de nitroprusiato sódico, según apartado anterior.

Durante cualquiera de los tratamientos para controlar la HTA, la presión arterial debe monitorizarse con mediciones cada 15 minutos. Evitar la hipotensión.

Si en cualquier momento el médico sospecha hemorragia intracraneal, la infusión de rt-PA debe ser detenida y debe solicitarse una TC craneal urgente.

Tratamiento de la hemorragia intracraneal

- Las medidas adoptadas ante hemorragias en otras localizaciones son similares, aplicando cuando sea posible medidas locales (compresión).
- Se sospechará HIC si existe deterioro neurológico, aparición de cefalea, náuseas, vómitos o hipertensión arterial aguda.
- Actitud:
 1. Detener la infusión de rt-PA, a menos que haya otra causa evidente de deterioro neurológico.
 2. Realizar inmediatamente una TC cerebral.
 3. Solicitar:
 - hemograma
 - coagulación (TTPA, TP, INR, y fibrinógeno)
 - pruebas cruzadas sanguíneas
 4. Preparar la administración de 4-6 unidades de crioprecipitado o plasma fresco congelado rico en factor VIII, de 1 unidad de plaquetas y de 4 unidades de concentrado de hematíes.
 5. Consultar a un hematólogo y/o a un neurocirujano y considerar cualquier otra medida terapéutica médica o quirúrgica necesaria.

Considerar la realización de una nueva TC cerebral para valorar si hay progresión de la hemorragia intracraneal.

Se recomienda la presencia de neurocirujano localizado en los centros en los que se realice tratamiento del ictus isquémico con rt-PA.

1. López-Pousa s, Villalta J, Llinás J. Incidencia de la enfermedad cerebrovascular en España: estudio en un área rural de Girona. *Rev Neurol* 1995;23:1074-1080.
2. Caicoya M, Rodríguez T, Laceras C, Cuello R, Corrales C, Blázquez B. Incidencia del accidente cerebrovascular en Asturias. 1990-1991. *Rev Neurol* 1996;24:806-811.
3. Instituto Nacional de Estadística. Defunciones según la causa de muerte 2002. www.ine.es
4. Di Carlo A, Launer LJ, Breteler MMB, Fratiglioni L, Lobo A, Martínez Lage J, et al. Frequency of stroke in Europe: a collaborative study of population-based cohorts. *Neurology* 2000;54(suppl 5): S28-S33.
5. Gil Núñez A. (Coordinador). Organización de la asistencia en fase aguda del ictus. Unidades de ictus. Recomendaciones 2003 del Grupo de Estudio de Enfermedades Cerebrovasculares de la Sociedad Española de Neurología. Ed. EMISA. Madrid 2003.
6. Stroke Unit Trialists' Collaboration. Collaborative systematic review of the randomised trials of organised inpatient (stroke unit) care after stroke. *British Medical Journal* 1997; 314: 1151-1159.
7. Díez Tejedor E, Fuentes B. Acute Care of brain infarction. Do stroke units make the difference? *Cerebrovasc Dis* 1996;6:315-324.
8. Stroke Unit Trialist's Collaboration. Organised inpatient (stroke unit) care for stroke. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 1.
9. Gil-Nuñez AC, Vivancos-Mora J. Organization of medical care in acute stroke. *Cerebrovasc Dis.* 2004; 17 (suppl 1): 113-123.
10. Aboderin J, Venables G: Stroke management in Europe. Pan European Consensus Meeting on stroke management. *J Intern Med* 1996;240:173-180.
11. Comité ad hoc del Grupo de Estudio de Enfermedades Cerebrovasculares de la SEN. Guía para el tratamiento y prevención del ictus. *Neurología* 2002; 17, supl 3: 1-105.
12. Internacional Stroke Trial Collaborative Group. The International Stroke Trial (IST): a randomized trial of aspirin, subcutaneous heparin, both or neither among 19435 patients with acute ischemic stroke. *Lancet* 1997;349: 1569-81.
13. CAST (Chinese Acute Stroke Trial) Collaborative Group. CAST: randomized placebo-controlled trial of early aspirin in 20000 patients with acute ischemic stroke. *Lancet* 1997; 349: 1641-49.
14. Antiplatelet Trialist' Collaboration. Collaborative overview of randomized trials III: reduction in venous thrombosis and pulmonary embolism by antiplatelet prophylaxis among surgical and medical patients. *Br Med J* 1994; 308:235-46.
15. Zheng MC, Sandercock P, Hong CP, Counsell C, Collins R, Li SL et al. Indications for early use in acute ischemic stroke: a combined analysis of 40,000 randomized patients from the Chinese acute stroke trial and the International Stroke Trial. *Stroke* 2003; 31: 1240-9.

16. Egido JA, Alonso de Leciana M, Martínez Vila E, Díez Tejedor E, en representación del Comité ad hoc del Grupo de Estudio de Enfermedades Cerebrovasculares de la Sociedad Española de Neurología. Guía para el tratamiento del infarto cerebral agudo. *Neurología* 2002; 17 (supl. 3): 43-60.
17. Adams HP, Adams JR, Brito T, Del Zoppo GJ, Furlan A, Golstein MD et al. Guidelines for early management of patients with ischemic stroke. A scientific statement from the Stroke Council of the American Stroke Association. *Stroke* 2003; 34: 1056-83.
18. Bath PM, Iddenden R, Bath FJ. Low-molecular-weight heparins and heparinoids in acute ischemic stroke: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Stroke* 2000; 3: 1770-8.
19. Berge E, Sandercock P. Anticoagulants versus antiplatelet agents for acute ischemic stroke. *Stroke* 2003; 34: 1571-2
20. Hass WK. The cerebral ischemic cascade. *Neurol Clin* 1983; 1: 345-353.
21. Pulsinelli W.A. The therapeutic window in ischemic brain injury. *Curr Opin Neurol* 1995; 8: 3-5.
22. Marchal G, Beaudouin V, Rioux P, de la Sayette V, Le Doze F, Viader F, et al. Prolonged persistence of substantial volumes of potentially viable brain tissue after stroke. A correlative PET-CT study with voxel-based data analysis. *Stroke* 1996; 27: 599-606.
23. Baron JC, Von Kummer R, Del Zoppo GJ. Treatment of acute ischemic stroke. Challenging the concept of a rigid and universal time window. *Stroke* 1995; 26: 2219-2221.
24. Donnan GA, Davis SM, Chambers BR, Gates PC, Hankey GJ, McNeil JJ, et al. Streptokinase for acute ischemic stroke with relationship to time of administration: Australian Streptokinase (ASK) Trial Study Group. *JAMA* 1996; 276: 961-966.
25. Donnan GA, Davis SM, Chambers BR, Gates PC, Hankey GJ, McNeill JJ, Rosen D, Stewart-Wynne EG, Tuck RR. Trials of streptokinase in severe acute ischemic stroke *Lancet*, 1995, 345: 578-579.
26. Multicenter Acute Stroke Trial-Italy (MAST-I) Group. Randomised controlled trial of streptokinase aspirin, and combination of both in treatment of acute ischemic stroke. *Lancet* 1995; 346: 1509-1514.
27. The Multicenter Acute Stroke Trial Europe Study Group. Thrombolytic therapy with streptocinase in acute ischemic stroke. *N Eng J Med* 1996; 335: 145-150.
28. European Cooperative Acute Stroke Study I) (Hacke W, Kaste M, Fieschi C, Toni D, Lesaffre E, von Kummer R, Boyse G, Bluhmki E, Höxter G, Mahagne MH, Hennerici M for the ECASS Study Group. Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke. The European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS). *JAMA* 1995, 274: 1017-1025.

29. National Institute for Neurological Disorders and Stroke (t-PA Stroke Study) (The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rtPA Stroke Study Group Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke *N Eng J Med*, 1995, 333: 1581-1587.
30. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, von Kummer R, Davalos A, Meier D, Larrue V, Bluhmki E, Davis S, Donnan G, Schneider D, Diez-Tejedor E, Trouillas P. Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS II). *Lancet* 1998, 352(9136):1245-1251.
31. Clark WM, Wissman S, Albers GW, Jhamandas JH, Madden KP, Hamilton S for the ATLANTIS study investigators. Recombinant tissue-type plasminogen activator (alteplase) for ischemic stroke 3 to 5 hours after symptom onset. The ATLANTIS study: a randomized controlled trial. *JAMA* 1999; 282: 2019-2026.
32. Hacke W, Brott T, Caplan L, Meier D, Fieschi C, von Kummer R, Donnan G et al. Thrombolysis in acute ischemic stroke: controlled trials and clinical experience. *Neurology* 1999; 53 (supp 4): S3-S14.
33. Schmulling S, Grond M, Rudolf J, Heiss WD. One-year follow-up in acute stroke patients treated with rt-PA in clinical routine. *Stroke* 2000; 31: 1552-1554.
34. Adams HP, Brott T, Furlan AJ, Gómez CR, Grotta J, Helgason CM, Kwiatowski T et al. Guidelines for thrombolytic therapy for acute stroke: A supplement to the guidelines for the management of patients with acute ischemic stroke. A statement for healthcare professionals from a special writing group of the stroke council, AHA. *Stroke* 1996; 27: 1711-1718.
35. A Dávalos, J Álvarez-Sabín, JL Martí-Vilalta, J Castillo por el Registro de Trombolisis del Grupo de Estudio de Enfermedades Cerebrovasculares de la Sociedad Española de Neurología. Proyecto Ictus. Tratamiento intravenoso con activador del plasminógeno tisular en la isquemia cerebral aguda. *Med Clin (Barc)* 2003; 120: 1-5.
36. (Practice advisory: thrombolytic therapy for acute ischemic stroke--summary statement. Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 1996;47:835-839).
37. Albers GW, Bates VE, Clark WM, Bell R, Verro P, Hamilton SC. Intravenous tissue-type plasminogen activator for treatment of acute stroke: the Standard Treatment with Alteplase to Reverse Stroke (STARS) 5-1450.
38. Tanne D, Bates VE, Verro P, Kasner SE, Binder JR, Patel SC, et al. Initial clinical experience with IV tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke: a multicenter survey. t-PA Stroke Survey Group. *Neurology* 1999;53:424-7.

39. Grond M, Stenzel C, Schmulling S, Rudolf J, Neveling M, Lechleuthner A, et al. Early intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke in a community-based approach. *Stroke* 1998;29:1544-9. Schmulling S, Grond M, Rudolf J, Heiss WD. One-year follow-up in acute stroke patients treated with rtPA in clinical routine. *Stroke* 2000;31:1552-4.
40. Lopez-Yunez A, Bruno A, Williams L, Yilmaz E, Zurru C, Biller J. Protocol violations in community-based rtPA stroke treatment are associated with symptomatic intracerebral hemorrhage. *Stroke* 2001;32:12-6.
41. Del Zoppo GJ, Higashida RT, Furlan AJ, Pessin MS, Rowley HA, Gent M and the PROACT investigators. (PROACT): A Phase II randomized trial of recombinant prourokinase by direct arterial delivery in acute middle cerebral artery stroke. *Stroke*, 1998, 29: 4-11.
42. Furlan A, Higashida R, Weschler L, Gent M, Rowley H, Kase C, Pessin M et al. Intra-arterial prourokinase for acute ischemic stroke. The PROACT II Study: A randomized controlled trial. *JAMA* 1999; 282: 2003-2011.
43. Becker CJ, Purcell LI, Hacke W, Hanley DF. Vertebrobasilar thrombosis: diagnosis, management, and the use of intra-arterial thrombolytics. *Crit Care Med* 1996; 24: 1729-1742.
44. Cross DT III, Moran CJ, Akins PT, Angtuaco EE, Diringner MN. Relationship between clot location and outcome after basilar artery thrombolysis. *Am J Neuroradiol* 1997; 18: 1221-1228.
45. Wijdicks EF, Nichols DA, Thielen KR, Fulgham JR, Brown RD Jr., Meissner I et al. Intra-arterial thrombolysis in acute basilar artery thromboembolism: the initial Mayo Clinic experience. *Mayo Clin Proc* 1997; 72: 1005-1013.
46. Herderschee D, Limburg M, Hijdra, et al. Recombinant Tissue Plasminogen Activator in two patients with basilar artery occlusion. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991; 54: 71-73.
47. Devuyst G, Bogousslavsky J. Clinical trial update: neuroprotection against acute ischaemic stroke. *Curr Opin Neurol* 1999; 12: 73-79.
48. Martínez-Vila E, Irimia P. Current status and perspectives of neuroprotection in ischemic Stroke treatment. *Cerebrovasc Dis* 2001; 11(suppl 1): 60-70.
49. Muir KW, Lees KR. A randomized, double-blind, placebo controlled pilot trial of intravenous magnesium sulphate in acute stroke. *Stroke* 1995;26:1183-1188). Actualmente está en curso un ensayo en fase III (IMAGES) evaluando su posible eficacia en las 12 primeras horas del ictus.

50. Yamaguchi T, Sano K, Takakura K, Saito I, Shinohara Y, Asano T, et al, for the Ebselen Study Group. Ebselen in acute ischemic stroke. A placebo controlled, double blind clinical trial. *Stroke* 1998;29:12-17.
51. Clark WM, Wechsler LR, Sabounjian LA, Schwiderski UE, for the Citicoline Stroke Study Group. A phase III, randomized efficacy trial of 2000 mg citicoline in acute ischemic stroke patients. *Neurology* 2001; 57: 1595-1602.
52. Dávalos A, Castillo J, Alvarez-Sabín J et al. Oral Citicoline in acute ischemic stroke. An individual patient data pooling analysis of clinical trials. *Stroke* 2002; 33: 2850-2875.
53. Saver JL, Wilterdink J. Choline Precursors In Acute And Subacute Human Stroke: A Meta-Analysis. *Stroke* 2002;39(1):353.
54. Kammersgaard LP, Rasmussen BH, Jorgensen HS, Reith J, Weber U, Olsen TS. Feasibility and safety of introducing modest hypothermia in awake patients with acute stroke through surface cooling: a case-control study. The Copenhagen Stroke Study. *Stroke* 2000;31:2251-2256.
55. Toung TJ; Traystman RJ, Hurn PD. Estrogen-mediated neuroprotection after experimental stroke in male rats. *Stroke* 1998;29:1666-1670.
56. Vaughan CJ, Delanty N. Neuroprotective properties of statins in cerebral ischemia and stroke. *Stroke* 1999;30:1969-1973.
57. Kuschinsky W, Gillardon F. Apoptosis and cerebral ischemia. *Cerebrovasc Dis* 2000;11:165-169.
58. O'Mahony D, Kendall MJ. Nitric oxide in acute ischaemic stroke: a target for neuroprotection. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999;67:1-3.
59. Lindsberg PJ, Roine RO, Tatlisumak T, Sairanen T, Kaste M. The future of stroke treatment. *Neurol Clin* 2000;19:495-510.
60. Sacchetti ML, Toni D, Fiorelli M, Argentino C, Fieschi C. The concept of combination therapy in acute ischemic stroke. *Neurology* 1997;49 (suppl 4):70-77.
61. (Fisher M, Jonas S, Sacco RL. Prophylactic neuroprotection to improve stroke outcome. *Cerebrovasc Dis* 1994; 4 (suppl 4):20-23.

