

UNIVERSIDAD NACIONAL DE LA PLATA

**DEPARTAMENTO DE POSTGRADO
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS**



TESIS DOCTORAL

**“UTILIDAD DE LA ENZIMA CREATININ KINASA (CK) COMO
FACTOR PRONÓSTICO EN EL ACCIDENTE
CEREBROVASCULAR ISQUÉMICO”**

PRESENTADA POR

GABRIEL ERNESTO FARÍAS

DIRECTOR DE TESIS: PROF. DR. RUBEN O. DE MARCO

Título a obtener con la presentación de la tesis: Doctor en Medicina

Fecha: Febrero 2017

Y si te abrazo es para sentir...

Que a nuestro amor nunca podrán sacarlo de raíz.

Gustavo Cerati

Agradecimientos

A mis abuelos, a quienes amé profundamente y me han sostenido y alentado en todo este camino.

A mi madre, por haberme ayudado y contar con ella cotidianamente, gracias a quién esto hoy es posible. Por creer en mí, su comprensión, conocimiento y afecto incondicional.

A mi padre, por haberme ayudado desde el comienzo de la carrera y por contar con él siempre.

A mi tutor, que confió en mí, y me ayudó en cada instancia de este trabajo.

A mis profesores durante la carrera de grado y formación académica.

A esta prestigiosa Universidad que brinda lo necesario en la preparación como profesionales en la medicina, la investigación, manteniendo un rol protagónico en la Educación Médica.

Utilidad de la Enzima Creatinin Kinasa (Ck) como Factor Pronóstico en el Accidente Cerebrovascular Isquémico

Gabriel Ernesto Farías

Resumen

La enfermedad cerebrovascular en Argentina y el mundo es una de las principales causa de muerte y constituye la principal causa de discapacidad en la población adulta.

El propósito de la presente investigación es determinar la utilidad de la enzima Creatinin Kinasa como factor pronóstico en el Accidente Cerebrovascular Isquémico.

Se tomó una muestra no probabilística intencional simple de 50 pacientes que ingresaron por el servicio de guardia del Hospital Zonal de Berazategui “Evita Pueblo” con enfermedad cerebrovascular aguda de naturaleza isquémica de naturaleza trómbotica como embólica, durante el período de un año. El 62 % es de sexo masculino y el 38 % femenino, con una edad promedio de 59,10 años (DT=11,817; Mediana= 60años; Máx.=83 años; Mín.=34 años).

Se administró la Escala canadiense, la Escala de Barthel, la Escala NIHSS y la Escala de Rankin.

Se encontraron correlaciones significativas entre CK (12 hs.), CK (24 hs.) y CK (48 hs.) con complicaciones neurológicas ($p<.01$) y sistémicas ($p<.01$), con la evolución neurológica ($p<.01$), con el tamaño del infarto ($p<.01$) y con las puntuaciones de las escalas canadiense ($p<.01$), Barthel ($p<.01$), NIHSS ($p<.01$) y Rankin ($p<.01$).

Palabras clave: Enzima – Creatinin Kinasa – Factor Pronóstico – Accidente Cerebrovascular Isquémico.

Usefulness of the Enzyme Creatinin Kinase (Ck) as a Prognostic Factor in Ischemic Stroke

Gabriel Ernesto Farías

Abstract

The cerebrovascular disease in Argentina and the world is one of the main causes of death and is the leading cause of disability in adults. The purpose of this research is to determine the usefulness of enzyme Creatinin Kinasa as factor in ischemic stroke prognosis.

A sample was taken not simple intentional probability of 50 patients who were admitted by the guard service of the Zonal Hospital in Berazategui "Evita Pueblo" with cerebrovascular disease acute ischemic nature of thrombotic as Embolic nature, during the period of one year. 62% is male and 38% female, with an average age of 59,10 (DT = 11, 817; Median = 60 years; Max = 83 years; Min = 34 years).

Was administered to Canadian scale, the Barthel scale, the scale NIHSS and the Rankin scale.

Significant coorrelaciones were found between CK (12 p.m.), the CK (24 h.) and CK (48 hs.) with neurological complications ($p < .01$) and systemic ($p < .01$), with the neurological evolution ($p < .01$), with the infarct size ($p < .01$) and with the Canadian scales scores ($p < .01$), Barthel ($p < .01$), NIHSS ($p < .01$) and Rankin ($p < .01$).

Keywords: Enzyme - Creatinin Kinase – Prognostic Factor - Ischemic Stroke.

GLOSARIO DE ABREVIATURAS

AAC: Acido Acetil Salicílico
ACI: Arteria Carótida Interna
ACM: Arteria Cerebral Media
ACO: Anticoagulantes Orales
ADC: Coeficiente Aparente de Difusión
ADP: Difosfato De Adenosina
AHA-SOC: American Heart Association Stroke Outcome Classification
AIT: Ataque Isquémico Transitorio
AIVD: Actividades Instrumentales de la Vida Diaria
AVC: Accidente Vascular Cerebral
AVD: Actividades de la Vida Diaria
ASCO: Atherosclerosis Small Vessel Disease Cardiac Source Other Cause
ASPECTS: Alberta Stroke Prognosis Early CT Score
ATP: Trifosfato de Adenosina
CADASIL: Arteriopatía Cerebral Autosómica Dominante que Cursa con Migraña
Deterioro Cognitivo Leucoencefalopatía
CIF: Clasificación Internacional de Funcionamiento Disacapacidad y Salud
CK: Creatinin Kinasa
CKB: Creatinin Kinasa Brain
CKM: Creatinin Kinasa Muscle
CKMi: Creatinin Kinasa Mitocondrial
CODICIA: Comunicacion derecha izquierda , Estudio Cooperativo en el Ictus Agudo
COVS: Clinical Outcome Variable Scale
CSS: Copenhagen Stroke Study
CyN: Escala de Cuidados y Necesidades
DIAS: Desmoteplase in Acute Isquemic Stroke Trial
DM: Diabetes Mellitus
DOS: Differential Outcome Scale
dRM: Difusión Mediante Resonancia Magnetica
DTC: Doppler Transcraneal
ECASS II: The Second European Cooperative Acute Stroke Study
ECG: Electrocardiograma
EEG: Electroencefalograma
Eros: Especies Reactivas de Oxígeno
Erns: Especies Reactivas de Nitrógeno
ETE: Ecocardiograma Transesofágico
ETT: Ecocardiograma Transtorácico
EVC: Enfermedad Vascular Cerebral
FA: Fibrilación Auricular
FAM: Functional Assesment Measure
FDA: Food and Drug Administration
FIH: Factor Inducible por Hipoxia
FIM: Functional Independence Measure
FOP: Foramen Oval Permeable
FSC: Flujo Sanguíneo Cerebral
GOS: Glasgow Outcome Scale
GOS-E: Glasgow Outcome Scale Extendido
HDL: High Density Lipoprotein
HI-1: Hemorrhagic Infartion
HI-2: Hemorrhagic Infartion Petequias confluentes

HOPE: Heart Outcome Prevention Evaluation
HTA: Hipertension Arterial
HSA: Hemorragia Subaracnoidea
ICARS: International Cooperative Ataxia Rating Scale
INR: International Normalized Ratio
JNC-742: Seventh Report of The Joint National Committee on Prevention Detection Evaluation and Treatment of High Blood Pressure
LACI: Lacunar Infarction
LB: Índice Lawton y Brody de Actividades Instrumentales de la Vida Diaria
LDL: Low Density Lipoprotein
MAV: Malformación Arteriovenosa
MELAS: Mitochondrial Encephalopathy Lactic Acidosis and Stroke
mmHg: Milímetros de Mercurio
mRS: Escala de Rankin Modificada
NIHSS: National Institutes of Health Stroke Scale
NINCDS: National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke
NORVIT: Norwegian Vitamin Trial
NPI: Neuropsychiatric Inventory
OCSP: Oxfordshire Community Stroke Project
OMS: Organización Mundial de la Salud
PACI: Parcial Anterior Cerebral Infarction
PH-1: Parenchymal Hematoma < 30% de la zona infartada
PH-2: Parenchymal Hematoma >30% de la zona infartada
PH-r: Parenchymal Hematoma Remote
POCI: Posterior Circulation Infarction
PRM: Perfusion por Resonancia Magnética
RM: Resonancia Magnética
r-PRO-UK: Pro Uroquinasa Recombinante
rt-PA: Activador Tisular del Plasminógeno Recombinante
SAOS: Síndrome de Apnea Obstructiva del Sueño
SNC: Sistema Nervioso Central
SK: Streptokinasa
SPARCL: Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels
SSS: Scandinavian Stroke Scale
TACI: Total Anterior Cerebral Infarction
TC: Tomografía Computada
TIBI: Thrombolysis in Brain Ischemia
TH: Transformación Hemorrágica
TNK: Tenecteplase
TOAST: Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment
TPA: Activador Tisular del Plasminógeno
TTPa: Tiempo de Tromboplastina Parcial Activada
UI: Unidad de Ictus
VSG: Velocidad de Sedimentación Globular

ÍNDICE GENERAL

AGRADECIMIENTOS	1
RESUMEN.....	3
ABSTRACT	4
GLOSARIO DE ABREVIATURAS.....	5
ÍNDICE GENERAL.....	7
ÍNDICE DE GRÁFICOS	8
ÍNDICE DE TABLAS	9
CAPÍTULO I.....	10
INTRODUCCIÓN	11
CAPÍTULO II	12
MARCO TEÓRICO.....	13
Definición de Enfermedad Vascul ar Cerebral	13
Epidemiología	13
Nomenclatura de las enfermedades cerebrovasculares	15
Isquemia cerebral o enfermedad cerebrovascular isquémica.....	17
Factores de riesgo.....	33
Diagnóstico	39
Tratamiento	50
Otros tratamientos	61
Pronóstico del ictus isquémico.....	69
El uso de las escalas de valoración en el ictus	78
Creatinina Kinasa	87
CAPÍTULO III.....	91
METODOLOGÍA	92
3.1 Objetivo general	92
3.2 Objetivos específicos	92
3.3 Hipótesis.....	92
3.4 Justificación y relevancia	105
3.5 Tipo de estudio o diseño	106
3.6 Población.....	106
3.7 Muestra.....	107
3.8 Variables relevadas	107
3.9 Procedimiento	108
CAPÍTULO IV.....	110
RESULTADOS.....	111
4.1 Caracterización de la muestra	111
4.2 Descripción de las variables	118
4.3 Cruce de variables	118
4.3.1 Análisis de valores extremos.....	118
4.3.2 Análisis de normalidad.....	118
4.3.3 Relación entre variables	119
CAPÍTULO V	123
DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES	124
6. ANEXOS	127
REFERENCIAS.....	134

ÍNDICE DE GRÁFICOS

GRÁFICO 1. Sexo.....	110
GRÁFICO 2. Complicaciones sistémicas.....	110
GRÁFICO 3. Complicaciones neurológicas.....	111
GRÁFICO 4. Evolución neurológica.....	111
GRÁFICO 5. Magnitud del infarto.....	112
GRÁFICO 6. Nivel CK12.....	112
GRÁFICO 7. Nivel CK24.....	113
GRÁFICO 8. Nivel CK48.....	113
GRÁFICO 9. Capacidad funcional para actividades basales de la vida diaria al ingreso	114
GRÁFICO 10. Capacidad funcional para actividades basales de la vida diaria a los 3 meses.....	114
GRÁFICO 11. Valoración aguda del ictus al ingreso... ..	115
GRÁFICO 12. Grado de discapacidad tras un ictus al ingreso.	115
GRÁFICO 13. Grado de discapacidad tras un ictus pasados tres meses.....	116

ÍNDICE DE TABLAS

TABLA I. Factores de riesgo en el infarto cerebral	36
TABLA II. Factores de riesgo y medidas encaminadas a su control.	37
TABLA III. Prevención del embolismo cerebral de origen cardíaco (FA no valvular). 37	
TABLA IV. Distribución de la Creatinina Kinasa en los diferentes tejidos.	90
TABLA V. Resúmenes estadísticos de las variables estudiadas.	117
TABLA VI. Correlaciones de la variable CK12.	118
TABLA VII. Correlaciones de la variable CK24.....	119
TABLA VIII. Correlaciones de la variable CK48	120

CAPÍTULO I

Introducción

La enfermedad cerebrovascular en Argentina y el mundo es una de las principales causa de muerte y constituye la principal causa de discapacidad en la población adulta.

En EE.UU cada año se producen más de 700.000 accidentes cerebrovasculares y los costos anuales directos e indirectos se estima en más de 50000 millones de dólares.

Hasta hace poco tiempo el único tratamiento disponible para el accidente cerebrovascular era la prevención.

En los últimos años el avance en métodos de diagnóstico, la profusión de estudios clínicos y el incremento del conocimiento de la fisiopatología han cambiado, en parte cierto escepticismo en el tratamiento de la isquemia cerebral.

La enfermedad cerebrovascular aguda (stroke) es una emergencia médica que requiere la misma inmediata atención que el ataque cardíaco, y en la actualidad se puede tomar una conducta más activa en el tratamiento de estos pacientes, siendo su diagnóstico y manejo en las primeras horas crítico, pues es ahí donde se define el pronóstico del paciente.

El conocimiento de la fisiopatología y de los conceptos de “penumbra isquémica” y “ventana terapéutica” son fundamentales para un tratamiento racional del stroke, pero en general se tiene que considerar tres etapas de tratamiento:

- 1) La prevención y control de los factores de riesgo del stroke.
- 2) La terapia provista inmediatamente después de sufrir un accidente cerebrovascular.
- 3) La rehabilitación del paciente después de sufrir un accidente cerebrovascular.

Dada la gran relevancia clínica de la enfermedad cerebrovascular, un uso racional de los recursos sanitarios y la adecuada valoración de las medidas terapéuticas deberían basarse en el conocimiento de los factores que influyen en la evolución de los pacientes.

CAPÍTULO II

Marco teórico

Definición de Enfermedad Vascolar Cerebral

La circulación sanguínea al Sistema Nervioso Central (SNC) o bien el flujo sanguíneo cerebral (FSC), que normalmente es de 50 a 55 ml por minuto por 100 g de tejido, es un sistema autorregulado (Daube et al., 1986) que debe proveer el adecuado y constante aporte de oxígeno, glucosa y otros nutrientes (Robbins et al., 2000; Chaves, 2000; Sharp et al., 2004). Así mismo, debe favorecer la remoción de dióxido de carbono, ácido láctico y otros productos metabólicos de desecho (Kandel et al., 1991).

A pesar de que el encéfalo compromete sólo el 2% de la masa corporal total del humano, es capaz de consumir alrededor del 20% del total de oxígeno contenido en la sangre circulante (Kandel et al., 1991; Weinberger, 2000); lo que indica que las células del encéfalo son intensamente aerobias (Juurink & Sweeney, 1997) reflejando su alta actividad metabólica e importante necesidad de oxígeno para mantener el correcto funcionamiento de procesos mentales como percepción, aprendizaje y memoria (Muñoz, 2001; Sharp et al., 2004). El aporte de oxígeno puede ser reducido sin afectar el flujo sanguíneo como durante el envenenamiento por monóxido de carbono (Juurink & Sweeney, 1997).

El concepto de Enfermedad Vascolar Cerebral (EVC) se refiere a cualquier alteración cerebral secundaria a algún proceso patológico de uno o más vasos sanguíneos ocasionando la caída del flujo sanguíneo por debajo de un nivel crítico y puede afectar los sentidos, el habla, el procesamiento de ideas, la memoria, causar parálisis, coma y/o la muerte (Díez-Tejedor, 2001; Mokhtar, 1990; Weinberger, 2000).

Son sinónimas las denominaciones Accidente Vascolar Cerebral (AVC); el término latino "Ictus", que al igual que su correspondiente anglosajona "stroke" significa "golpe", y describen perfectamente el carácter brusco y súbito del proceso (Díez-Tejedor, 2001)

Epidemiología

La enfermedad cerebrovascular (ECV) es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en el mundo. Representa la segunda causa de muerte y la primera de invalidez en los adultos. Constituye la primera causa de muerte en las

mujeres y es la segunda causa más frecuente de demencia, la causa más frecuente de epilepsia en el anciano, y una causa frecuente de depresión.

En un estudio multicéntrico europeo, en el intervalo de edad de 65-84 años, la incidencia anual de ictus fue de 872 por 100.000 habitantes, siendo superior en hombres (1.034 por 100.000) que en mujeres (775 por 100.000).

En la revisión sistemática de estudios de incidencia de ictus de Feigin et al. (2003) la incidencia de ictus varía desde 240 por 100.000 habitantes en Dijon (Francia) hasta 600 por 100.000 habitantes en Novosibirsk (Rusia). La incidencia de ictus aumenta progresivamente con la edad. Así, la edad media de los pacientes que sufren un ictus es de 70 años en los hombres y de 75 años en las mujeres y más de la mitad de los ictus ocurren en los mayores de 75 años.

Por su parte, la incidencia de ataque isquémico transitorio (AIT) es de 98/100.000 habitantes/año en hombres y 63/100.000 habitantes/año en mujeres.

El estudio Iberictus, un estudio de base poblacional amplia, cuyo objetivo fue estimar la incidencia cruda de ictus y AIT en España, en el período de Enero a Diciembre de 2006, mostró unas tasas similares a las de la mayoría de los países occidentales, siendo superiores en todo el rango de edad en hombres que en mujeres, tanto para ictus como para AIT.

En cuanto a la prevalencia, en los países desarrollados la prevalencia de ictus ajustada por edad en la población mayor de 65 años oscila entre 4.6 y 7.3%, siendo mayor en los hombres (5.9-9.3%) que en las mujeres (3.2-6.1%), y aumentando con la edad. La prevalencia de AIT oscila entre 0.4-3.6%. Los estudios realizados en Europa encuentran una prevalencia de ictus entre 4.000 y 7000 por 100.000 habitantes de más de 64 años.

Aproximadamente, el 80% de los ictus son isquémicos, el 10% son hemorragias intraparenquimatosas y el 10% restante incluye hemorragias subaracnoideas (HSA) e ictus en los que no se determinó si eran isquémicos o hemorrágicos.

Se estima que alrededor del 15% de los ictus isquémicos están precedidos por un AIT y que el riesgo de sufrir un ictus tras un AIT es del 8% en la primera semana, 11.5% en el primer mes y 17.3% en los primeros 3 meses. El riesgo de recurrencia del ictus o AIT depende del subtipo etiológico, siendo mayor en el caso del ictus aterotrombótico que en el de origen cardioembólico, indeterminado y lacunar.

El ictus representa la segunda causa de mortalidad a nivel mundial, detrás de la cardiopatía isquémica, según las estadísticas de la OMS (2004). El riesgo de muerte tras

un ictus isquémico es del 7% en la primera semana, 14% en el primer mes, 27% en el primer año y 53% a los 5 años.

Nomenclatura de las enfermedades cerebrovasculares

Se han realizado muchas clasificaciones sobre enfermedades cerebrovasculares, bien de forma global o limitadas a algunos aspectos, determinando una serie de criterios para establecer subtipos etiológicos; algunas de ellas fueron elaboradas por comisiones pertenecientes a organizaciones científicas creadas a tal fin, mientras otras surgieron como consecuencia de la unificación de criterios previa a la realización de determinados estudios clínicos.

Las más relevantes han sido las llevadas a cabo por: el National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke (NINCDS) que ha realizado tres a lo largo del tiempo, siendo vigente la correspondiente al año 1990; el Trial of Org in Acute Stroke Registry (TOAST) y el Lausanne Stroke Registry (LSR). Así como las realizadas por el Grupo de Estudio de Enfermedades Cerebrovasculares de la Sociedad Española de Neurología. Además, merece considerarse la realizada por el Oxfordshire Community Stroke Project (OCSP).

Según su naturaleza, la enfermedad cerebrovascular se puede presentar como isquemia o como hemorragia, con una proporción en torno al 85 y 15%, respectivamente.

La isquemia se produce por la disminución del aporte sanguíneo cerebral de forma total (isquemia global) o parcial (isquemia focal). Según la duración del proceso isquémico focal se presentará como accidente isquémico transitorio (AIT) o como infarto cerebral, en función de que el déficit isquémico revierta o no antes de 24 horas.

La hemorragia es la presencia de sangre, bien en el parénquima o en el interior de los ventrículos cerebrales (hemorragia cerebral), bien en el espacio subaracnoideo (hemorragia subaracnoidea).

Se utiliza el término de isquemia cerebral global cuando la disminución del flujo sanguíneo cerebral se produce en todo el encéfalo de manera simultánea debido a una hipotensión arterial marcada.

Afecta a los hemisferios cerebrales de forma difusa, asociada o no a una lesión del tronco del encéfalo y/o cerebelo. Sus causas más frecuentes son el paro cardíaco y la cirugía con circulación extracorpórea, pero cualquier cuadro de shock prolongado, independientemente de su etiología, lo puede producir. Las consecuencias clínicas

abarcan desde un déficit cognitivo leve (memoria, atención) hasta el estado vegetativo persistente por necrosis neocortical, e incluso, si la duración es elevada, muerte cerebral por afectación troncoencefálica.

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

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

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

Se empleará como referente la III Clasificación de Enfermedades Cerebrovasculares, propuesta por el NINDS en 1990. La finalidad de esta clasificación fue la de definir de forma precisa los tipos de enfermedad cerebrovascular, así como los diversos aspectos etiológicos, patogénicos y diagnósticos.

Según la clasificación NINDS existen diversas formas de presentación clínica de la enfermedad cerebrovascular, pero simplificándola se podría hablar de dos tipos básicos:

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

2. *Enfermedad cerebrovascular sintomática*, sería aquella que se hubiera expresado clínicamente y abarcaría:

Disfunción cerebral focal

Engloba los AIT de cualquier localización y los ictus isquémicos o hemorrágicos. Dentro de los últimos nos encontramos dos tipos: hemorragia cerebral y hemorragia subaracnoidea; la hemorragia asociada a malformación arteriovenosa, que el NINDS considera un grupo independiente, la incluiremos, al igual que otros autores, dentro del grupo de la hemorragia cerebral, pues en el 87% de las ocasiones la hemorragia secundaria a una malformación arteriovenosa tiene esta localización.

La disfunción cerebral focal, se podrá manifestar bien como AIT o bien como ictus.

Los ictus, según su perfil temporal, pueden ser de tres tipos:

– *Ictus progresivo o en evolución*: aquellos en que el déficit neurológico inicial evoluciona al empeoramiento, por aumento de intensidad o por adición de nuevos síntomas y signos. Debería considerarse como tal sólo a aquel ictus en el que hay un aumento del tamaño lesional (de infarto, o de hemorragia). Cuando el deterioro clínico es debido a complicaciones sistémicas concomitantes al ictus sería más adecuado el término ictus deteriorante.

– *Ictus con tendencia a la mejoría*: aquellos que tienden a remitir, de modo que a las tres semanas del inicio de los síntomas la recuperación del déficit focal neurológico es igual o superior al 80% del total inicial.

– *Ictus estable*: cuando la clínica neurológica inicial se mantiene en un período que estimamos en 24 horas para los ictus carotídeos y 72 horas para los vertebrobasilares.

Demencia vascular

Deterioro cognitivo secundario a enfermedad cerebrovascular de cualquier etiología y forma de presentación.

Encefalopatía hipertensiva

Unida a hipertensión arterial (HTA), con TA diastólica >140 mmHg: cursa con cefalea, síndrome confusional y disminución del nivel de conciencia; puede asociar convulsiones y déficit neurológico focal.

Isquemia Cerebral o Enfermedad Cerebrovascular Isquémica

La isquemia puede ser global o focal; la primera la hemos analizado previamente, por lo tanto hablaremos sólo de la isquemia cerebral focal. Según su duración, la isquemia focal se presentará como AIT o como infarto cerebral.

Ataque Isquémico Transitorio

Convencionalmente se considera un AIT al episodio isquémico focal de duración inferior a las 24 horas. De forma característica es reversible y no existe déficit neurológico permanente tras su finalización. Generalmente duran entre 2 y 15 minutos, y superan en pocas ocasiones la hora de duración; suelen ser de comienzo rápido

(menos de cinco minutos, generalmente menos de dos), pero los episodios fugaces, con una duración sólo de segundos, probablemente no son AIT.

Sin embargo, puede hallarse imagen de infarto cerebral en estos pacientes, fundamentalmente en los de gran duración. Por esta razón hemos de señalar que esta situación debería merecer la consideración de infarto cerebral si así lo ratifica la neuroimagen, pues ésta es un marcador de lesión tisular.

No se debe olvidar que la definición basada en la reversibilidad en menos de 24 horas es convencional y puede cambiar.

Los mecanismos de producción y los subtipos etiológicos son similares en cualquier tipo de isquemia cerebral, sea un AIT o un infarto cerebral. Aunque este aspecto no está contemplado en las clasificaciones previas, el uso lo está sancionando y nosotros lo proponemos formalmente.

Los AIT se clasifican en función de los síntomas y del territorio vascular afectado.

Según la topografía y las manifestaciones clínicas, pueden ser retinianos (amaurosis fugaz), hemisféricos cerebrales y también de cerebelo y troncoencéfalo.

La amaurosis fugaz es una pérdida de visión monocular transitoria que generalmente dura unos minutos y está producida por un émbolo de origen carotídeo o cardíaco. Si el ataque isquémico transitorio se manifiesta con signos o síntomas que revelan una disfunción cerebral, se trata de una forma hemisférica cerebral, más evidente si incluye alteraciones corticales. Consideramos como lacunar al que se presenta clínicamente como un síndrome lacunar, asociándose con mucha menor frecuencia que los corticales a estenosis carotídea. Llamamos AIT atípico al que no se corresponde a ninguno de los anteriores.

Según el territorio vascular afectado, los AIT son carotídeos o vertebrobasilares.

Cuando los síntomas producidos no permiten adscribirlo a ninguno de esos dos sistemas, lo calificamos de indefinido.

Los AIT del sistema carotídeo se caracterizan por presentar alguno de los siguientes signos o síntomas:

- Disfunción motora de las extremidades y/o hemicara contralateral.
- Pérdida de visión en el ojo ipsilateral (amaurosis fugaz) o en hemicampos contralaterales homónimos (hemianopsia homónima).
- Síntomas sensitivos en hemicuerpo y/o hemicara contralateral.
- Afasia, si el hemisferio afectado es dominante para el lenguaje.

Los vertebrobasilares se caracterizan por alguno de los siguientes signos o síntomas:

- Disfunción motora de cualquier combinación de miembros superiores e inferiores y hemicara, izquierda y/o derecha.
- Síntomas sensitivos que afectan al lado izquierdo, derecho o a ambos.
- Pérdida de visión en uno o ambos campos visuales homónimos.
- Presencia de dos o más de los siguientes: disartria, disfagia, diplopía, vértigo, ataxia.

La disartria puede ser acompañante de cualquier AIT, vertebrobasilar o carotídeo.

Debido a la corta duración de los episodios, es imprescindible una anamnesis cuidadosa y tener en cuenta las siguientes recomendaciones:

- 1) La mayoría de los pacientes con AIT presentan síntomas motores. Los síntomas sensitivos que afectan sólo parte de una extremidad o sólo un lado de la cara durante un único episodio no acompañados de otros síntomas son difíciles de interpretar con certeza.
- 2) Es frecuente que la amaurosis fugaz o la afasia ocurran sin síntomas acompañantes.
- 3) Un AIT que no incluya déficit motor, pérdida visual o afasia debería ser revisado cuidadosamente antes de ser diagnosticado como tal.

Los siguientes síntomas no son característicos del AIT: pérdida de conciencia sin otros síntomas de déficit circulatorio posterior, actividad tónica o clónica, progresión de los síntomas sobre varias áreas del cuerpo y escotoma centelleante.

No se consideran causados por un AIT: la progresión de un déficit sensitivo, incontinencia vesical o rectal, pérdida de visión asociada con alteración de la conciencia, síntomas focales asociados con migraña. Tampoco ninguno de los siguientes si se dan de forma aislada: vértigo, mareo, disfagia, disartria, diplopía, confusión, amnesia o drop attacks.

Habrà ocasiones en que sea complicado establecer o descartar el diagnóstico en estos pacientes, entonces antes de rechazar la etiología isquémica, se utilizará el diagnóstico de posible AIT.

Estos pacientes deben someterse a un seguimiento clínico estrecho, lo cual posibilitará realizar un diagnóstico de certeza y un tratamiento preventivo adecuado.

Otras manifestaciones clínicas más infrecuentes son: temblor, sacudimiento rítmico u oscilación no comicial del brazo, mano o todo el hemicuerpo (limb shaking)

por hipoperfusión en territorio frontera asociado a oclusión o estenosis importante de la carótida contralateral. También la paraparesia transitoria por isquemia en territorio de las arterias cerebrales anteriores y ceguera bilateral aislada e inversión de la imagen visual por isquemia vertebrobasilar bilateral.

Infarto cerebral o ictus isquémico

Se produce cuando la isquemia cerebral es lo suficientemente prolongada en el tiempo como para producir un área de necrosis tisular.

Convencionalmente se considera como tal cuando el déficit neurológico tiene una duración superior a 24 horas aunque, con duraciones inferiores se puede observar lesión isquémica en los estudios de neuroimagen.

Hay diversos tipos de infarto cerebral según sea su mecanismo de producción, la categoría clínica en la que se encuadra y la localización topográfica. A continuación se analizarán estos aspectos.

Mecanismos de infarto cerebral

Trombótico

Existe una estenosis u oclusión de una arteria cerebral intra o extracraneal. El infarto trombótico ocurre generalmente cuando un trombo crece sobre una placa aterosclerótica u otra lesión vascular. En algunas circunstancias el infarto trombótico puede ser precipitado por un estado hipercoagulable.

Embólico

El infarto embólico se debe a la oclusión de una arteria por un émbolo distal a un punto donde exista un adecuado flujo colateral. El émbolo se origina proximalmente; puede ser arterio-arterial (se desprende un trombo de la pared arterial e impacta distalmente), cardíaco o paradójico (el que procedente de la circulación venosa pasa al corazón izquierdo a través de una comunicación derecha-izquierda).

Hemodinámico

El infarto determinado hemodinámico ocurre cuando la perfusión global cerebral está críticamente disminuida, debido a una hipotensión arterial importante, y el flujo compensatorio colateral es insuficiente; se favorece si coexiste una estenosis grave o una oclusión arterial. Suelen producirse en el área limítrofe entre dos territorios arteriales principales. Se denominan también infartos frontera o de último grado. Las localizaciones habituales son: entre la arteria cerebral media y la anterior, entre la arteria cerebral media y la posterior, y entre los territorios superficial y profundo de la misma arteria.

Categorías clínicas o subtipos etiológicos de infarto cerebral

Según la causa subyacente, el infarto ha sido comúnmente considerado como aterotrombótico, cardioembólico o lacunar; además existen otras causas menos frecuentes que pueden producirlo, dando lugar a la categoría de infarto de causa inusual; o no se puede asignar a ninguna de estas categorías y se clasifica como infarto de origen indeterminado, con una distribución variable de estos subtipos etiológicos según diversos registros de ictus. Las categorías clínicas que se comentan a continuación están basadas fundamentalmente en los criterios NINDS (1990), Lausanne Stroke Registry (Bogousslavski, 1997), a su vez inspirado en los criterios TOAST.

En la práctica clínica, se puede dividir los ictus isquémicos en 5 subtipos según su etiología utilizando la clasificación TOAST (Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment) (Adams et al., 1993), la cual ha facilitado en gran medida la estandarización del diagnóstico de ictus, especialmente para la realización de ensayos clínicos y en los establecidos por el comité ad hoc del Grupo de Estudio de Enfermedades Cerebrovasculares de la Sociedad Española de Neurología (1998).

Para establecer el diagnóstico del subtipo etiológico, previamente deben plantearse los siguientes pasos diagnósticos: anamnesis y examen clínico, estudios de neuroimagen (TC o RM), Doppler de circulación cerebral extracraneal y transcraneal, así como ecocardiograma, Holter, estudios de hemostasia y angiografía cerebral si fuese preciso.

Una vez considerados dichos aspectos, se asignará el infarto a uno de los siguientes subtipos etiológicos:

- Infarto aterotrombótico o arteriosclerosis de arteria grande

Son infartos de tamaño medio o grande, de topografía cortical o periférica) aumenta la posibilidad de que el infarto cerebral que padece pertenezca a esta categoría clínica; pero para establecer el diagnóstico con fiabilidad recomendamos seguir los criterios TOAST modificados propuestos en el registro de Lausanne, que considera infarto de origen aterotrombótico o arteriosclerosis de vaso grande al que cumple una de las dos condiciones siguientes:

1. *Arteriosclerosis con estenosis*: estenosis arterial mayor del 50% en las arterias cerebrales extracraneales correspondientes con la clínica o intracraneales de gran calibre en ausencia de otra etiología.

2. *Arteriosclerosis sin estenosis*: estenosis arterial menor del 50% en las arterias antedichas y al menos dos de los siguientes factores de riesgo: edad mayor de 50 años, hipertensión arterial, diabetes mellitus, tabaquismo o hipercolesterolemia.

La aterosclerosis puede producir un infarto cerebral mediante dos mecanismos: en primer lugar, por producir una estenosis crítica, es decir, la placa puede aumentar hasta alcanzar un tamaño determinado que comprometa seriamente la luz del vaso sanguíneo, superponiéndose frecuentemente un trombo, que hace disminuir aún más la luz arterial; además, el trombo formado sobre una estenosis u oclusión arterial puede propagarse distalmente, afectando al origen de vasos distales a la estenosis inicial.

El segundo mecanismo por el que una placa aterosclerótica puede provocar un infarto es el embolismo del trombo superpuesto o de fragmentos de la propia placa (émbolo arteria-arteria).

Las lesiones ateroscleróticas afectan de forma predominante a la bifurcación y curvatura de arterias extracraneales y grandes arterias intracraneales.

La frecuencia de este subtipo etiológico varía según las series, situándose en torno al 25-30% del total de los infartos.

- Infarto cerebral cardioembólico

Es aquel infarto que se produce como consecuencia de la oclusión de una arteria por un émbolo de origen cardíaco. Generalmente es de tamaño medio o grande, de topografía habitualmente cortical (subcortical en menos ocasiones), frecuentemente con inicio de los síntomas en vigilia e instauración súbita o aguda, siendo habitual que el máximo déficit neurológico se dé al comienzo de la misma. Son sugerentes de embolismo los síndromes corticales aislados, sobre

todo las afasias y la hemianopsia homónima aislada, síndromes del top de la basilar e infartos subcorticales estriatocapsulares medianos y grandes.

Es imprescindible la presencia de una cardiopatía embolígena demostrada y la ausencia de evidencia de aterotrombosis u otra etiología concomitante.

La base para el diagnóstico reside en la demostración de una fuente cardíaca-transcardíaca de émbolos sin evidencia de otras posibles causas de isquemia cerebral. Las enfermedades cardíacas que de forma más relevante pueden producir émbolos son: la fibrilación o flutter atrial intermitente o continuo (que es la causa más frecuente de cardioembolismo), el infarto de miocardio reciente (menos de tres meses), la insuficiencia cardíaca congestiva, la valvulopatía mitral o aórtica, el trombo o tumor cardíaco, las válvulas protésicas, la endocarditis, el síndrome del seno enfermo, el aneurisma o acinesia ventricular y la hipocinesia o discinesia cardíaca global.

Cuando la fuente es transcardíaca a través de un shunt derechaizquierda (embolia paradójica), la fuente embólica generalmente es una trombosis venosa profunda, aunque sólo se consiga la demostración radiológica en un 10% de los casos. Otras causas de embolismo distintas al cardíaco son: embolia grasa, gaseosa y por cuerpo extraño.

Las zonas donde se alojan preferentemente los émbolos son:

Isquemia generalmente de tamaño medio o grande, de topografía habitualmente cortical, en el que se evidencia, en ausencia de otra etiología, alguna de las siguientes cardiopatías embolígenas: presencia de un trombo o un tumor intracardíaco, estenosis mitral reumática, prótesis aórtica o mitral, endocarditis, fibrilación auricular, enfermedad del nodo sinusal, aneurisma ventricular izquierdo o acinesia después de un infarto agudo de miocardio, infarto agudo de miocardio (menos de tres meses), o presencia de hipocinesia cardíaca global o discinesia.

- Enfermedad oclusiva de pequeño vaso arterial. Infarto lacunar

Isquemia de pequeño tamaño (menor de 1,5 cm de diámetro) en el territorio de una arteria perforante cerebral, que habitualmente ocasiona clínicamente un síndrome lacunar (hemiparesia motora pura, síndrome sensitivo puro, síndrome sensitivomotor, hemiparesia-ataxia y disartria-mano torpe) en un paciente con antecedente personal de hipertensión arterial u otros factores de riesgo

cerebrovascular, en ausencia de otra etiología Una evolución especial del infarto lacunar son el llamado síndrome pseudobulbar y el ‘estado lacunar’, que se produce por la acumulación de numerosos infartos lacunares de forma bilateral.

Dado que estas arterias tienen pocas conexiones colaterales, la obstrucción del flujo sanguíneo conduce generalmente a un infarto en el territorio de la arteria afectada. Con el tiempo el infarto se hace quístico y se rellena con el fluido tisular adyacente, de aquí el nombre de laguna o lago, generalmente inferior a 1,5 cm en el diámetro mayor. Observamos este tipo de infarto en pacientes con hipertensión arterial u otros factores de riesgo cerebrovascular. Aunque la arterioesclerosis local con microateromas y la hipohialinosis son las principales causas, existen otras menos frecuentes como diabetes, cardioembolias, embolias arterioarteriales, estados protrombóticos, angéitís, etc.

- Infartos de causa inhabitual

Son aquellos infartos cerebrales en los que, tras un correcto estudio diagnóstico, la etiología no se puede adscribir a ninguno de los grupos anteriores.

Las afecciones más comunes son: la disección arterial, la displasia fibromuscular, el aneurisma sacular, la malformación arteriovenosa, la trombosis venosa cerebral, la angéitís, las enfermedades sistémicas (conectivopatías, infecciones, neoplasias...), las alteraciones de la coagulación (en especial los estados protombóticos), el infarto migrañoso, los trastornos de base genética (p. ej.,CADASIL, síndrome de Sneddon), etc.

Su frecuencia está en torno al 6 -15%, siendo de alrededor del 25-35% en pacientes con edades inferiores a 45 años. Es lógico que este tipo de infartos predominen en pacientes por debajo de esta edad, debido a la menor frecuencia de aterosclerosis y enfermedad de pequeño vaso en este grupo etáreo.

Dentro de las causas inhabituales, se podría resaltar la trombosis venosa cerebral. Clínicamente se puede manifestar como: hipertensión intracraneal, síndrome del seno cavernoso o afectación cerebral focal, siendo esta última la manifestación de un infarto cerebral. Existe una amplia posibilidad de etiologías subyacentes que pueden agruparse en cuatro grandes apartados: alteraciones hematológicas (como estados protrombóticos, síndrome de hiperviscosidad), alteraciones de la pared vascular (sarcoïdosis, conectivopatías, etc.), alteraciones

del flujo sanguíneo (como el fallo cardíaco) y otras causas (idiopática, caquexia, fármacos, etc.).

- Infartos de origen indeterminado

Son infartos de tamaño generalmente medio o grande, de localización cortical o subcortical, que afectan al territorio carotídeo o vertebrobasilar y en los que, tras un correcto estudio diagnóstico, se ha descartado que pertenezcan a ninguno de los cuatro grupos anteriores, siendo éste un diagnóstico de exclusión. También incluiremos en esta categoría los casos en que coexista más de una posible etiología (en el registro de infartos de Lausanne esto ocurrió en un 3% de los casos, siendo lo más frecuente la asociación de enfermedad de grandes vasos y cardioembolia), así como los que quedaron sin determinar por no poder realizarse las exploraciones complementarias oportunas.

Según las series, su frecuencia estaría en un intervalo del 8 a 30%, situándose en el límite superior cuando nos referimos a pacientes jóvenes. Posiblemente la causa de un margen tan amplio estriba en la heterogeneidad de los criterios diagnósticos empleados hasta hora.

A pesar del avance que supone esta clasificación su aplicación tiene limitaciones. La principal es que la categoría Etiología Indeterminada está claramente sobrerrepresentada, llegando a suponer hasta un 25-30% del total de causas según las series estudiadas, siendo máximo en el grupo de pacientes menores de 55 años (Kolominsky-Rabas et al., 2001; Bejot et al., 2008) Especialmente relevante es la asignación a este grupo de los pacientes en los que se identifican dos o más causas que pueden explicar el ictus.

Desde la creación de la escala TOAST en 1990, se han incorporado nuevas técnicas de evaluación del ictus y ha aumentado su accesibilidad, por lo que cada vez se identifican más anomalías cardíacas o vasculares y, por tanto, se ha incrementado el porcentaje de pacientes en los que coexisten dos posibles causas de ictus. Así, en un 50-70% de los pacientes se detecta una fuente potencial cardioembólica cuando se utiliza el ecocardiograma (Comess et al., 1994) y el 12% de los pacientes con una fuente cardíaca de émbolos y el 22% de los pacientes con infartos lacunares presentan además una estenosis carotídea mayor del 50% en el vaso correspondiente al territorio afectado

(Tejada et al., 2003). Por este motivo, se han realizado esfuerzos encaminados a reducir esta creciente proporción de ictus de etiología indeterminada, como la creación de un algoritmo que incorpora datos epidemiológicos y de Neuroimagen.

Por otro lado, recientemente se ha propuesto una nueva clasificación fenotípica del ictus que incorpora más información sobre la etiología y se basa en los niveles de evidencia de las pruebas diagnósticas (Amarengo et al., 2009). En esta clasificación, a diferencia de las previas que sólo consideran la etiología más probable, cada paciente recibe un grado para cada uno de los 4 componentes de la escala ASCO (A=Atherosclerosis; S=Small Vessel Disease; C=Cardiac Source; O=other cause) que van del 1 (causa definitiva) al 3 (causa improbable, pero presente). Cuando alguno de estos fenotipos no está presente se le asigna un 0 y en caso de que no se haya estudiado un 9. Por ejemplo, un paciente con un ictus en territorio de la ACM, que presenta una estenosis carotídea ipsilateral >70%, leucoaraiosis, fibrilación auricular y trombocitosis sería clasificado como A1S3C1O3. De esta forma, toda la información sobre las causas etiológicas del ictus queda registrada y permite determinar de forma más precisa los fenotipos, lo que puede tener gran utilidad en estudios de asociación genética o en ensayos clínicos. Además, la clasificación es dinámica y puede reflejar la existencia de solapamiento entre los diferentes componentes sin que ninguno quede excluido. Por otro lado, la información se complementa con el nivel de evidencia científica para las pruebas realizadas que se clasifica como nivel de evidencia A (utilización de la prueba gold-estándar para demostrar la presencia de ese fenotipo), B (utilización de una prueba menos sensible y/o específica que el gold-estándar) o C (evidencia indirecta por falta de pruebas sensibles y/o específicas).

Otro problema en el estudio etiológico del ictus es la ausencia de pruebas gold estándar adecuadas, como la anatomía patológica para definir el mecanismo etiológico exacto que ha producido el ictus puesto que la gran mayoría de pacientes sobreviven al episodio cerebrovascular. Puesto que el problema de asignar una etiología a cada ictus es cada vez más relevante, el uso de nuevas técnicas que aporten información etiológica, como los biomarcadores, tiene un interés renovado en el campo de la enfermedad cerebrovascular.

Síntomas y signos según la localización

El cuadro clínico está determinado por la localización y el tamaño de la lesión cerebral. Dependiendo del territorio arterial afectado, los síntomas serán distintos.

Asimismo, los infartos secundarios a trombosis venosa cerebral tendrán una traducción clínica distinta según la zona cerebral involucrada.

A continuación se describen los cuadros clínicos resultantes de la afectación de grandes vasos.

Arteria carótida interna

La oclusión de la arteria carótida interna en el cuello no produce ningún cuadro clínico característico. En presencia de un adecuado flujo colateral intracraneal, la oclusión de esta arteria puede no producir ningún síntoma o signo. Si este flujo no es adecuado, puede producirse desde un AIT a un gran infarto del hemisferio ipsilateral. El mecanismo puede ser hemodinámico si la circulación colateral es pobre, por embolismo arterio-arterial o por propagación u oclusión embólica distal. El cuadro neurológico puede variar desde la monoparesia a la hemiparesia con o sin defecto homónimo en la visión, deterioro del habla o lenguaje, diversas variedades de agnosia y defectos sensitivos desde parcial hasta total. Generalmente, el territorio afectado será el de la arteria cerebral media, pues el territorio de la arteria cerebral anterior puede recibir perfusión colateral a través de la arteria comunicante anterior.

Aunque la amaurosis fugaz está comúnmente asociada con estenosis u oclusión de la arteria carótida interna, la ceguera monocular permanente raramente tiene este origen. Otros cuadros menos frecuentes asociados a afectación carotídea interna son: síncope ortostáticos, atrofia óptica y retiniana y claudicación mandibular.

Arteria cerebral media

La arteria cerebral media comienza en la bifurcación de la arteria carótida interna. La oclusión de la primera porción de la arteria cerebral media (segmento M1) casi siempre produce déficit neurológico.

La mayoría de las oclusiones aquí son debidas a émbolos, aunque también puede existir una estenosis ateromatosa. Dado que la oclusión es distal al polígono de Willis, la única posibilidad de circulación colateral se restringe al flujo anastomótico desde las arterias cerebrales anterior y posterior en la superficie cerebral; cuando esto falla, la oclusión del segmento M1 origina un déficit grave que incluye hemiplejía, hemihipoestesia, hemianopsia homónima, paresia de la mirada contralateral y, si el infarto es en el hemisferio dominante, afasia. Sin embargo, la oclusión del tronco de la

arteria cerebral media puede originar primariamente un déficit motor debido a la afectación aislada del territorio profundo, que ocurre cuando existe una adecuada perfusión colateral en la superficie cerebral. Si el coágulo ocluyente se rompe y migra distalmente, se pueden ocluir las ramas y producirse síndromes parciales en función de la zona dañada.

Arteria cerebral anterior

La obstrucción proximal suele ser bien tolerada, ya que se puede recibir flujo colateral a través de la arteria comunicante anterior si está permeable. La obstrucción distal comúnmente va asociada a debilidad del miembro inferior opuesto, generalmente más importante en su parte distal y a veces asociada con debilidad de los músculos proximales de la extremidad superior. La afectación sensitiva de la misma área puede acompañar a la paresia. También puede aparecer apraxia, fundamentalmente de la marcha, apatía, desviación oculocefálica, trastornos del comportamiento, paratonía contralateral, reflejos de liberación frontal e incontinencia urinaria.

Sistema vertebrobasilar

El sistema vertebrobasilar irriga el cerebelo, bulbo, protuberancia, mesencéfalo, tálamo, lóbulo occipital, e incluso porciones de las uniones temporoccipital y parietoccipital. Singularizamos tres grandes vasos:

Arteria vertebral

La estenosis grave u oclusión de la arteria subclavia izquierda proximal al origen de la arteria vertebral puede causar un flujo sanguíneo invertido en la misma. Esto generalmente no causa síntomas, salvo cuando se ejercita el miembro superior correspondiente, pues en ocasiones se producen cuadros de isquemia vertebrobasilar (síndrome del robo de subclavia).

Cuando una de las arterias vertebrales está atrésica o finaliza en la arteria cerebelosa posteroinferior y la otra arteria vertebral se ocluye, puede haber un infarto del tronco del encéfalo. La oclusión de una arteria vertebral o de la arteria cerebelosa posteroinferior puede producir un infarto bulbar lateral; este síndrome se caracteriza por el comienzo súbito de vértigo grave, náuseas, vómitos, disfagia, ataxia cerebelosa

ipsilateral, síndrome de Horner ipsilateral, y descenso de la discriminación de dolor y temperatura en la hemicara ipsilateral y el hemicuerpo contralateral.

Arteria basilar

La oclusión de la arteria basilar puede producir infarto del tronco del encéfalo o a veces un AIT o, raramente, no ocasionar síntomas.

Generalmente la oclusión o estenosis importante de la arteria basilar genera signos de deterioro troncoencefálico bilateral, mientras que los síndromes debidos a la estenosis u oclusión de una rama afectan a estructuras sólo de un lado del tronco del encéfalo. Además de las grandes ramas circunferenciales que van al cerebelo, la arteria basilar tiene muchas ramas cortas que irrigan el tronco del encéfalo. Los síndromes que originan la afectación de estas ramas pueden ser alternos, esto es, afectar motora o sensitivamente un lado de la cara y el hemicuerpo contralateral. El vértigo puede ser un síntoma prominente y el nistagmo es un hallazgo frecuente.

Son muy típicos los síndromes del top de la arteria basilar, que se producen cuando se ocluye la parte distal de la misma, originando un cuadro muy grave por infarto de todos los territorios distales y el de trombosis de la basilar, que es típicamente progresivo y de mal pronóstico.

Arteria cerebral posterior

La arteria basilar finaliza en dos arterias cerebrales posteriores. La oclusión es frecuentemente debida a émbolos y la mayoría produce un defecto visual homolateral, generalmente hemianópsico o cuadrantonópsico. Otros trastornos visuales, más complejos, que puede producir son: palinopsia, poliopía, metamorfopsia, visión telescópica, prosopoagnosia, etc. Hay problemas adicionales, como la dislexia y la discalculia, que ocurren debido a la afectación del hemisferio dominante. La afectación del hemisferio no dominante puede producir un síndrome parietal.

En el infarto talámico puede ocurrir un déficit hemisensorial y, ocasionalmente, llevar a un síndrome talámico. Cuando ambas arterias cerebrales posteriores están ocluidas, se produce la ceguera cortical y frecuentemente alteraciones del comportamiento.

Se han realizado muchas clasificaciones en cuanto a la localización del infarto cerebral, basadas en distintos patrones topográficos, por su amplia difusión y sentido práctico, la propuesta en 1991 por la Oxfordshire Community Stroke Project. La singularidad de esta clasificación es que utiliza exclusivamente criterios clínicos:

– TACI (Total Anterior Cerebral Infarction, infarto completo de la circulación anterior): constituye el 15% de los infartos cerebrales. La causa es más frecuentemente embólica.

– PACI (Partial Anterior Cerebral Infarction, infarto parcial de la circulación anterior): es el más frecuente (35%). Las dos causas más frecuentes son el cardioembolismo y la aterosclerosis en proporción similar.

– LACI (Lacunar Infarction, infarto lacunar): la frecuencia es del 25%. La causa más común es la lipohialinosis asociada a hipertensión arterial así como microateromas.

– POCI (Posterior Circulation Infarction, infarto de la circulación posterior): tiene una frecuencia del 25%. La causa más frecuente es la aterosclerosis.

Hemorragia Cerebral

La hemorragia cerebral se define como aquel vertido hemático que, secundario a una rotura vascular, se produce en el interior del cerebro. Según la localización del sangrado, puede ser parenquimatosa o ventricular.

Hemorragia parenquimatosa

Se define como la colección hemática producida por una ruptura vascular espontánea localizada en el interior del parénquima encefálico. En el 13% de los casos se asocia a una hemorragia subaracnoidea, ocurriendo generalmente por extensión de una hemorragia en ganglios basales. Utilizamos el término de hemorragia parenquimatosa primaria cuando la ruptura de la pared vascular se ha producido a consecuencia de la afectación de la misma por procesos degenerativos tales como la arteriosclerosis, la angiopatía amiloide o la hipertensión arterial. Hablamos de hemorragia secundaria cuando se debe a la ruptura de vasos sanguíneos congénitamente anormales (malformaciones vasculares), vasos neoformados (hemorragia intratumoral) o vasos alterados por procesos inflamatorios (vasculitis o aneurismas micóticos).

Según la topografía, podemos clasificar la hemorragia cerebral en: lobar, profunda (ganglios basales, capsular o subtalámica), troncoencefálica y cerebelosa.

La clínica depende de la localización y el volumen del sangrado.

Los signos y síntomas de una hemorragia cerebral pueden ser indistinguibles de los de otros tipos de ictus, aunque en la hemorragia cerebral son más frecuentes la disminución de la conciencia y la cefalea grave. Es preciso realizar una prueba de neuroimagen para realizar el diagnóstico. La más utilizada actualmente es la TC craneal. El inicio del cuadro clínico suele ser brusco, con una intensidad máxima desde el comienzo estabilizándose en pocos minutos; en la inmensa mayoría de las ocasiones, el paciente no suele experimentar mejoría en las primeras 24 a 48 horas.

La hipertensión arterial es la principal causa de este tipo de hemorragia, encontrándose en el 60% de los pacientes. Otras causas son la ruptura de aneurismas, los angiomas cavernosos, las drogas, el alcohol, las discrasias sanguíneas, la terapia anticoagulante, la angiopatía amiloide y los tumores cerebrales.

En los pacientes con hemorragia lobar cortical o subcortical es menos frecuente hallar un antecedente de hipertensión que en los pacientes con hemorragia profunda, encontrando en muchos de estos casos una angiopatía amiloide subyacente, sobre todo si el paciente es de edad avanzada. Sin embargo, no hay que olvidar que del 30 al 40% de las hemorragias secundarias a aneurismas son parenquimatosas, por ello ante una hemorragia cerebral cuya localización y síntomas no sean típicamente hipertensivos, habrá que contemplar, entre otras, un posible aneurisma arterial como etiología.

Las malformaciones arteriovenosas (MAV) se caracterizan por una red de vasos anormales (nidus), entre una arteria nutricia y una vena de drenaje. Son congénitas y de localización fundamentalmente supratentorial. La hemorragia asociada a una de éstas generalmente es parenquimatosa, de ahí que deba clasificarse en este grupo, pero en ocasiones puede ser subaracnoidea o mixta. Es característico que los síntomas producidos sean menos graves que los originados por la ruptura de aneurismas arteriales.

Se pueden producir crisis epilépticas y aparecer signos neurológicos focales. Pueden asociar soplos intracraneales y también hemorragias y angiomas retinianos.

Hemorragia ventricular

Se define así a una colección de sangre en el interior de los ventrículos cerebrales. Se denomina primaria cuando el sangrado se localiza de forma exclusiva en

el sistema ventricular; rara vez se demuestra una causa. Se conoce como secundaria a aquella originada en el espacio subaracnoideo o en el parénquima y que se ha extendido posteriormente al sistema ventricular.

Hemorragia Subaracnoidea

La HSA es la extravasación de sangre al espacio subaracnoideo encefálico. Se le llama primaria cuando el sangrado tiene lugar directamente en el espacio subaracnoideo y secundaria cuando el sangrado se produjo inicialmente en otro lugar, como el parénquima cerebral. Subaracnoidea espinal es la que ocurre en el espacio subaracnoideo espinal o medular.

La causa más frecuente de hemorragia subaracnoidea es la traumática y de las espontáneas es la debida a la rotura de aneurismas arteriales, que son dilataciones anormales de la pared arterial, generalmente congénitos o secundarios a arteriosclerosis.

La localización principal de los aneurismas es en el origen o en las bifurcaciones del polígono de Willis. Los sitios más frecuentes son las uniones de la arteria comunicante posterior con la carótida interna, de la comunicante anterior con la cerebral anterior y fundamentalmente en el nacimiento de la cerebral media desde la carótida interna. Como causas mucho menos frecuentes tenemos otras malformaciones vasculares y las neoplasias. Queda todavía un 10-15% de las hemorragias subaracnoideas que son de causa desconocida, de las cuales dos terceras partes se localizan en la cisterna perimesencefálica; éstas suelen ser de buen pronóstico y se consideran variantes secundarias a la rotura de un capilar o vena en esta localización.

El cuadro clínico es característico: suelen tener comienzo súbito y cefalea muy intensa, y también son frecuentes la disminución de la conciencia y los vómitos. La mayoría de los pacientes tienen rigidez de nuca en la exploración. En el examen de fondo de ojo se pueden encontrar hemorragias retinianas subhialoideas.

El diagnóstico de hemorragia subaracnoidea se realiza mediante TC craneal, y puede realizarse una punción lumbar si la TC es negativa. El diagnóstico de aneurisma requerirá la realización de un estudio angiográfico ulterior.

Factores de Riesgo

La patología cerebrovascular no tiene una causa única, sino que se debe a la conjunción de numerosos factores. Los diversos estudios epidemiológicos han permitido ampliar nuestro conocimiento sobre los factores de riesgo de la ECV. Éstos se clasifican en tradicionales o convencionales y factores emergentes, y asimismo, pueden ser divididos en factores modificables y no modificables.

Factores de riesgo convencionales en el ictus

Existen una serie de factores de riesgo que no son modificables, como la edad, el sexo y la raza, mientras que otros, como la hipertensión o la diabetes mellitus, sí pueden ser modificados. En la Tabla 1 se recogen aquellos factores de riesgo modificables bien documentados, y un grupo de factores de riesgo, no tan claramente relacionados con la ECV como los anteriores. Los principales factores de riesgo son:

A. No modificables

1.- Edad. Constituye el factor de riesgo más importante para sufrir un ictus, de manera que a partir de los 55 años, el riesgo se duplica cada década.

2.- Sexo. Los varones tienen más riesgo de sufrir un ictus que las mujeres, excepto en el grupo de edad de 35 a 44 años, así como a partir de los 85 años.

3.- Raza. La raza negra tiene mayor incidencia de ictus que la blanca (98% más de riesgo para los varones, 77% para las mujeres) y asocia una mayor mortalidad, sobre todo en individuos jóvenes.

B. Modificables.

1.- Hipertensión arterial. La HTA es el factor de riesgo aislado que más frecuentemente está involucrado en la ECV, tanto en el ictus isquémico como en el hemorrágico. Es especialmente relevante en dos subtipos concretos de ictus: HIC, sobre todo cuando éstas se localizan en los ganglios basales (casi siempre están relacionadas con una HTA mal controlada, hasta el punto de denominarse hemorragias hipertensivas) y los infartos lacunares, en los que la lipohialinosis de origen hipertensivo es el denominador común.

El riesgo relativo de sufrir un ictus entre la población hipertensa es de 3.1 en los varones y 2.9 en las mujeres (datos del estudio Framingham). El estudio HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation), comparó los efectos del inhibidor de la enzima convertidora de Angiotensina, ramipril, con placebo, en personas con riesgo alto y

encontró un 24% de reducción del riesgo de ictus, infarto de miocardio o muerte vascular entre los 1.013 pacientes con un historial de ictus o AIT.

El nivel absoluto de presión arterial (PA) que se debe conseguir y su reducción son inciertos y deberían ser individualizados, pero el beneficio se ha asociado con una reducción media de alrededor de 10/5 mmHg, y los valores normales de PA han sido definidos como <120/80 mmHg por JNC-742 (Seventh Report of The Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure) (nivel de evidencia IIa, grado de recomendación B).

Sin embargo, la PA no debe ser reducida de forma intensiva en pacientes con sospecha de ictus hemodinámico o en aquellos con estenosis carotídea bilateral; asimismo, durante la fase aguda del ictus no es deseable provocar descensos tensionales (especialmente si son bruscos), con el fin de evitar situaciones de hipotensión que puedan propiciar una isquemia cerebral sobreañadida a la ya existente.

2. Diabetes Mellitus. Estudios de casos y controles demuestran un riesgo relativo de ictus en la diabetes de 1.8-6.037, sin embargo, en la actualidad no existe evidencia de que mejorar el control glucémico reduzca el riesgo de ictus. En cualquier caso, se recomiendan niveles glucémicos normales en pacientes diabéticos con ictus isquémico o AIT, con el fin de reducir las complicaciones microvasculares (nivel I) y posiblemente también las complicaciones macrovasculares (nivel II).

Igualmente, en estos pacientes se recomienda un control estricto del resto de factores de riesgo concomitantes, de manera que estudios recientes han demostrado que el estrecho control de la PA en los pacientes con diabetes (con niveles inferiores a 130/80 mmHg) determina una reducción del riesgo relativo de ictus de un 44%.

3. Lípidos sanguíneos. Las anomalías en los lípidos séricos (triglicéridos, Low Density Lipoprotein (LDL)-colesterol y High Density Lipoprotein (HDL)-colesterol), son factores de riesgo bien conocidos para la patología vascular. El colesterol total y el LDL-colesterol tienen una relación directa con la incidencia de coronariopatía, mientras que el HDL-colesterol tiene una relación inversa.

Sin embargo, sigue siendo controvertido si los niveles séricos elevados de colesterol constituyen un factor de riesgo para el ictus.

En estudios clínicos recientes, se ha demostrado que las estatinas reducen significativamente el riesgo de ictus en pacientes con patología vascular, incluyendo pacientes con ictus.

Asimismo, el tratamiento previo con estatinas representa un factor independiente de buen pronóstico en pacientes con ictus isquémico, siendo el beneficio mayor en ictus

aterotrombótico y lacunar. No queda claro si estos hallazgos son debidos al efecto de las estatinas en la reducción de los niveles de colesterol o a efectos pleiotrópicos de dichos fármacos, tales como mejoría en la función endotelial, disminución de la agregación plaquetaria y reducción de la inflamación vascular.

El estudio SPARCL (Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels), un ensayo prospectivo, multicéntrico, doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo, fue el primero a gran escala realizado con estatinas. Fue diseñado específicamente para valorar el riesgo de ictus recurrente (en pacientes sin enfermedad coronaria conocida) y que tiene el ictus como único criterio de valoración principal. Incluyó pacientes sin coronariopatía conocida que habían presentado un ictus o AIT en los seis meses previos y que tenían niveles de LDL-colesterol entre 100 y 190 mg/dL.

Este estudio demostró que una dosis diaria de 80 mg de atorvastatina reducía significativamente el riesgo de recurrencia de ictus (tanto global, como mortal y no mortal) y de AIT y otros eventos vasculares mayores (incluyendo episodios coronarios y procedimientos de revascularización).

El tratamiento fue bien tolerado y la incidencia de acontecimientos adversos hepáticos y musculares resultó ser baja. Un análisis posterior del estudio SPARCL mostró que el beneficio del tratamiento podría ser mayor en pacientes con estenosis carotídea.

Así pues, los resultados del estudio SPARCL respaldan el inicio del tratamiento con atorvastatina 80 mg/día lo antes posible tras un ictus o un AIT, en los pacientes que cumplen los criterios de inclusión del estudio.

Por otra parte, la suspensión del tratamiento con estatinas en la fase aguda del ictus podría estar asociada a un aumento del riesgo de muerte o de dependencia.

4. Tabaco y alcohol. Tanto el consumo de tabaco como el abuso de alcohol se han relacionado con un aumento del riesgo de ictus. Así, el consumo de cigarrillos como factor de riesgo independiente, aumenta la incidencia de ictus isquémico, hemorrágico y HSA, en ambos sexos y en todos los grupos etarios, mientras que el consumo de alcohol tiene un efecto directo dependiente de la dosis en el riesgo de ictus hemorrágico, incrementando de tres a cuatro veces el riesgo de los no bebedores, con un consumo superior a 60 gramos/día. En contraste, un consumo ligero de alcohol (< 12 gramos/día) se asocia a una reducción de todos los tipos de ictus⁵⁰. La elevación de la presión arterial parece ser un intermediario importante en la relación entre el consumo de alcohol y el riesgo de ictus.

5. Enfermedad cardíaca. Muchas enfermedades cardíacas aumentan el riesgo de padecer un AIT o ictus. Entre ellas se incluyen la enfermedad coronaria, la insuficiencia cardíaca congestiva, valvulopatías y, especialmente, la FA no valvular, la cual es responsable de aproximadamente la mitad de los infartos cerebrales cardioembólicos.

El riesgo anual de ictus en pacientes no seleccionados con FA no valvular es del 3 al 5% y se estima que aproximadamente dos terceras partes de los ictus que ocurren en pacientes con FA son cardioembólicos.

Existen un número limitado de factores predictores de alto riesgo para ictus entre la población de pacientes con FA; éstos incluyen: edad avanzada, ictus o AIT previos, elevación de la presión arterial sistólica (PAs) por encima de 160 mmHg, antecedentes de HTA, disfunción ventricular izquierda, DM y sexo femenino por encima de los 75 años.

La anticoagulación oral a largo plazo en estos pacientes reduce el riesgo de ictus en torno al 68%. El tratamiento antitrombótico (anticoagulantes orales –ACO- ó ácido acetil-salicílico –AAS-) debería considerarse en pacientes con FA no valvular en función de su riesgo de embolismo y de complicaciones hemorrágicas.

Tabla 1. Factores de riesgo en el infarto cerebral.

Factores de riesgo bien documentados o confirmados	Factores de riesgo menos documentados o posibles
<p>Modificables Hipertensión arterial Cardiopatía (fibrilación auricular, endocarditis infecciosa, estenosis mitral, infarto de miocardio reciente) Tabaquismo Anemia de células falciformes Ictus o AIT previos Estenosis carotídea asintomática Hipercolesterolemia Consumo de alcohol Inactividad física Obesidad Hematocrito elevado Factores dietéticos Hiperinsulinemia y resistencia a la insulina</p> <p>Potencialmente modificables Diabetes mellitus Homocisteinemia Estados de hipercoagulabilidad Hipertrofia ventricular izquierda Infecciones Migraña Procesos subclínicos</p> <p>No modificables Edad Sexo Factores hereditarios Raza Localización geográfica</p>	<p>Potencialmente modificables Cardiopatía: Disquinesia pared ventricular Endocarditis no bacteriana Calcificación del anillo mitral Estenosis aórtica Prolapso mitral Foramen oval permeable Aneurisma del septo atrial Uso de anticonceptivos orales Consumo de drogas</p> <p>No modificables Estación y clima</p>

Tabla 2. Factores de riesgo y medidas encaminadas a su control

HTA* Lípidos Otros FRCV	Objetivos < 120-130/80 mmHg c-LDL < 100 mg/dL Control de la glucemia Abandono del tabaco Reducir ingesta de alcohol Control del peso Actividad física regular	Recomendaciones Medidas higiénico-dietéticas Fármacos si no hay control tras un mes: IECA + diurético Otras asociaciones de 2,3 ó más Agentes, sobre todo ARA II, Antagonistas del calcio y otros diuréticos tiazídicos Medidas higiénico-dietéticas Si c-LDL >100 mg/dL, estatinas**47 Normogluceemia en ayunas (< 110 mg/dL)
-------------------------------	---	--

Tabla 3. Prevención del embolismo cerebral de origen cardiaco (FA no valvular)

1.- Prevención primaria

- Menos de 65 años:

* Aislada ----- Sin tratamiento

* Con factores de riesgo vascular ----- ACO con INR 2-3

- Entre 65 y 75 años:

* Aislada ----- AAS 300 mg/d o ACO INR 2-3

* Con factores de riesgo vascular ----- ACO INR 2-3

- Más de 75 años ----- ACO INR 2-3

2.- Prevención secundaria ----- ACO INR 2-3

Si contraindicación para anticoagulación oral: AAS (Clase I, Nivel A)

ACO: anticoagulación oral; INR: international normalized ratio; AAS: ácido acetilsalicílico

Factores de riesgo emergentes en el ictus

1. Hiperhomocisteinemia. Un metaanálisis de 27 estudios mostró que niveles de homocisteína >15 milimoles/L aumentan el riesgo de enfermedad coronaria, enfermedad arterial periférica, ictus y tromboembolia venosa.

La reducción de dicho riesgo mediante la administración de ácido fólico ha sido evaluada recientemente en un par de estudios, con resultados de reducción modesta de riesgo cerebrovascular, mientras que los resultados de los ensayos NORVIT (Norwegian Vitamin Trial) y HOPE, que utilizaron tratamiento con vitamina B para reducir la homocisteína, no mostraron una reducción concurrente del ictus, el infarto agudo de miocardio (IAM) ni la mortalidad.

De hecho, en el estudio NORVIT se observó un aumento del riesgo. Los motivos de estos resultados dispares siguen sin estar claros.

2. Síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS). Las pruebas obtenidas en estudios observacionales y de casos y controles indican que la apnea obstructiva del

sueño supone un factor de riesgo significativo e independiente para el ictus, que se atenúa con el tratamiento con presión respiratoria positiva continua.

3. Ictus silentes. El estudio Rotterdam Scan Study (estudio prospectivo poblacional de 1.077 sujetos entre 60 y 90 años de edad) muestra que los infartos silentes, definidos como áreas isquémicas objetivadas en las pruebas de neuroimagen, pero sin que se acompañen o se hayan acompañado de sintomatología clínica, aumentan el riesgo de ictus y deterioro cognitivo.

4. Foramen oval permeable (FOP). Descripciones de casos y estudios de casos-contrroles indican una asociación entre la presencia de FOP y el ictus criptogénico, tanto en pacientes jóvenes como en mayores. En pacientes con FOP aislado el riesgo global de recurrencia isquémica es bajo, mientras que cuando el FOP se asocia a un aneurisma del septo interauricular, o en pacientes que han sufrido más de un ictus, el riesgo de recurrencia puede ser sustancial.

Sin embargo, recientemente se ha publicado el estudio CODICIA (Comunicación Derecha Izquierda, estudio cooperativo en el Ictus Agudo), cuyos resultados evidencia que el FOP, asociado o no a aneurisma del septo interauricular, no tiene mayor riesgo de recurrencia de ictus.

El cierre percutáneo del FOP (con o sin aneurisma del septo) es factible y podría reducir el riesgo de recurrencia isquémica en comparación con el tratamiento médico. No obstante, todavía no han finalizado los ensayos clínicos aleatorizados y controlados que comparan el tratamiento médico con el cierre percutáneo. Las guías españolas recomiendan tratamiento con antiagregantes, salvo demostración de una trombosis venosa, en cuyo caso, se administrarán ACO durante 3-6 meses. El cierre percutáneo, por tanto, sólo se considera en casos de recurrencia.

5. Genética e ictus. Diversos estudios epidemiológicos sugieren que los factores genéticos juegan un papel en el riesgo de sufrir un ictus, especialmente en sujetos jóvenes, de manera que la presencia de una historia familiar positiva de ECV incrementa la probabilidad de sufrir un ictus en alrededor de un 30%.

Este riesgo parece ser heterogéneo para los distintos subtipos de ictus isquémico, siendo menor en el caso del ictus cardioembólico.

Jerrard-Dunne et al (2004) encontraron que la historia familiar de ictus antes de los 65 años de edad incrementaba en un 38% el riesgo de padecer ictus de grandes vasos (tras ajustar por edad, sexo, HTA, DM, niveles de colesterol e historia de tabaquismo), mientras que no constituía un factor de riesgo significativo para la patología de pequeño vaso, ictus cardioembólico o ictus de causa indeterminada.

Se cree que el ictus isquémico tendría una base poligénica y su patogénesis vendría dada por la interacción de factores genéticos y factores de riesgo adquiridos. Casas et al. (2004) realizaron un meta-análisis en el que se estudiaron todos los genes sugestivos de tener asociación con el ictus isquémico. Encontraron una relación estadísticamente significativa entre ictus isquémico y Factor V de Leiden Arg506Gln, metilentetrahidrofolato reductasa C677T, protrombina G20210A y enzima convertora de angiotensina, mientras que no se encontró relación significativa con el Factor XIII, apolipoproteína E y Antígeno plaquetario humano tipo I.

Existen, por otra parte, una serie de causas genéticamente determinadas, que pueden cursar con ECV a lo largo de su historia natural, como es el caso del CADASIL (arteriopatía cerebral autosómica dominante que cursa con migraña, deterioro cognitivo, leucoencefalopatía e ictus), angiopatía amiloide cerebral, ciertas coagulopatías hereditarias (como el déficit de proteína C y S), algunas metabolopatías (enfermedad de Fabry, lipidosis, hiperhomocisteinemia), MELAS (Mitochondrial Encephalopathy, Lactic Acidosis and Stroke Like Episodes –Encefalopatía Mitocondrial, Acidosis Láctica y episodios similares a Ictus), neurofibromatosis, enfermedad de Moya o el síndrome de Sneddon.

Diagnóstico

Proceso diagnóstico

Ante un cuadro clínico sugestivo de ictus el proceso diagnóstico debe cumplir los siguientes objetivos: 1) confirmar el diagnóstico de ictus y descartar otras entidades clínicas que lo puedan imitar; 2) establecer el tipo de ictus (isquémico o hemorrágico); 3) determinar la topografía y extensión de la lesión encefálica; 4) conocer la situación del sistema vascular y 5) saber cuál es su etiología y patogenia. Todo ello debe completarse en el menor tiempo posible.

Este proceso diagnóstico incluye la historia clínica, la exploración general y neurológica y las exploraciones paraclínicas. Éstas últimas, a su vez, se pueden agrupar en cuatro apartados: a) evaluación sistémica; b) evaluación cardiológica; c) neurorradiología y d) neurosonología.

La evaluación sistémica incluye las determinaciones analíticas y la radiografía de tórax. A todos los pacientes con un cuadro clínico compatible con un ictus se les realizarán, de rutina, las siguientes determinaciones: hemograma completo, velocidad de

sedimentación globular (VSG), plaquetas, tiempo de protrombina, tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa), fibrinógeno y estudio bioquímico que incluya funciones hepática y renal, calcemia, glucemia, perfil lipídico y proteinograma.

Los estudios hematológicos más específicos se reservarán sólo para casos seleccionados, en los que se sospeche un estado trombofílico, fundamentalmente:

Menores de 50 años sin una causa evidente para el ictus.

Trombosis venosa previa, especialmente en localizaciones inusuales (venas hepática, mesentérica, axilar).

Historia familiar de trombosis.

Ictus múltiples (si no hay otra etiología).

Alteraciones en la analítica de rutina.

Necrosis cutánea inducida por warfarina (déficit de proteína C ó S).

Resistencia a la heparina (déficit de antitrombina III).

Sospecha de síndrome antifosfolípido (trombocitopenia idiopática, abortos múltiples, livedo reticularis, endocarditis aséptica con embolismo).

A estos pacientes se les realizarán las siguientes determinaciones en un primer estudio: antitrombina III, proteína C, proteína S libre y total, APC-r (factor V de Leyden), mutación del gen de la protrombina, homocisteína plasmática, anticuerpos anticardiolipina (ACL), anticoagulante lúpico (AL) y glucoproteína beta2. Si estos parámetros resultan normales, se completará el estudio con el análisis del cofactor II de heparina y el plasminógeno. Dichos estudios se realizarán cuando ya no exista un estado trombótico activo y los factores de la coagulación y fibrinolíticos se hayan estabilizado, lo que ocurre normalmente a partir de las 6-8 semanas del episodio trombótico.

Además, según la sospecha diagnóstica (FA, feocromocitoma...), se incluirán dentro del estudio analítico algunas determinaciones endocrinológicas, como hormonas tiroideas o catecolaminas y sus metabolitos.

Los estudios serológicos e inmunológicos (Virus de Inmunodeficiencia Humana –VIH–, lúes, inmunolectroforesis, crioglobulinas, complemento, anticuerpos antinucleares, etc), están indicados en casos de sospecha de arteritis o vasculitis.

Finalmente, la realización de estudios histológicos (por ejemplo, biopsia cutánea en sospecha de CADASIL o síndrome de Sneddon, biopsia leptomeníngea y parenquimatosa en sospecha de vasculitis primaria del sistema nervioso central, etc), estará indicada en casos de sospecha de arteritis/vasculitis, enfermedad metabólica o hereditaria, y algunas enfermedades hematológicas (biopsia de médula ósea).

La realización de una radiografía de tórax es obligatoria en todo tipo de ictus. Es de utilidad para la valoración de la aorta torácica y de la silueta cardíaca, lo que permite sospechar la existencia de cardiopatías embolígenas (valvulopatías, miocardiopatía dilatada). Asimismo, ofrece información sobre posibles complicaciones del ictus, tales como neumonía aspirativa, edema pulmonar, etc.

Como ya se ha comentado, existe una estrecha relación entre el ictus isquémico y la presencia de enfermedad cardíaca. Además, son comunes las anomalías en el electrocardiograma (ECG) en los pacientes con ictus agudo (en particular, el QTc prolongado, la depresión del ST y la inversión de la onda T, especialmente si la corteza insular está afectada). Por todo ello, se debe realizar un ECG y un examen cardiológico a todo paciente con ictus. La monitorización cardíaca debe continuarse en una UI, durante las primeras 24-48 horas para detectar la presencia de arritmias.

Si estos estudios iniciales mostraran alteraciones, sería necesaria la realización de estudios diagnósticos más específicos (ecocardiograma transtorácico –ETT- o transesofágico –ETE-) o de una monitorización prolongada. En general, deberá realizarse un ETT en pacientes con ictus de etiología indeterminada o ante la sospecha de etiología cardioembólica (por ejemplo, infartos en territorios cerebrales múltiples), aunque algunos grupos postulan su realización a todos los pacientes. El ETT es suficiente para la evaluación de trombos murales, particularmente los del ápex del ventrículo izquierdo.

La decisión de realizar ETE será individualizada en cada paciente. Se considera superior al ETT para la evaluación del arco aórtico, aurícula izquierda y septum auricular⁸⁰.

Neurorradiología

La neuroimagen es fundamental en la evaluación de los pacientes con ictus o AIT, ya que permite distinguir el infarto isquémico de la hemorragia intracerebral y de los cuadros clínicos que pueden simular un ictus. Además puede ayudar a distinguir el tejido irreversiblemente dañado del potencialmente viable, pudiendo guiar el tratamiento y ayudando a predecir el pronóstico.

Tomografía computarizada craneal (TC)

Por su amplia disponibilidad, rapidez de ejecución y probada eficacia, la TC craneal simple sigue siendo, en la mayoría de centros, el examen neurorradiológico de primera elección en todo paciente que presenta un déficit neurológico focal de instauración aguda. Debe realizarse lo más rápidamente posible en todos los pacientes.

La TC permite diferenciar con gran precisión un ictus isquémico de uno hemorrágico, así como descartar la presencia de lesiones intracraneales de origen no vascular que pueden simular un ictus (por ejemplo, tumores o hematomas subdurales). Asimismo, permite evaluar la presencia y extensión de leucoaraiosis, considerada como un factor de riesgo de muerte de origen vascular.

El desarrollo técnico experimentado en los últimos años por los equipos de TC, ha permitido el reconocimiento de signos precoces de infarto cerebral, dentro de las primeras horas tras el inicio de los síntomas, pudiendo identificarse durante las primeras 6 horas en aproximadamente el 50% de los ictus isquémicos.

Aunque el origen de estos signos es controvertido, clásicamente se han atribuido al desarrollo temprano de edema citotóxico como consecuencia del insulto isquémico, lo que induciría una disminución en la atenuación a los rayos X. Los signos precoces de isquemia que pueden detectarse con la TC incluyen:

Borramiento del núcleo lenticular, que afecta tanto al putamen como al pálido (si bien este último se afecta de forma más temprana).

Pérdida del ribete insular producido por la hipodensidad del córtex en dicha zona, que da lugar a una pérdida de la distinción entre cápsula externa y el córtex insular.

Borramiento de los surcos de la convexidad, como expresión del edema cerebral focal.

Desdiferenciación de sustancia blanca-gris.

Hipodensidad del parénquima cerebral, afectando tanto la sustancia gris como la blanca.

La correcta identificación de estos signos es de gran importancia, ya que la hipodensidad establecida del parénquima cerebral constituye una contraindicación al tratamiento trombolítico⁸⁴, pues probablemente refleja un tiempo de evolución superior a 3 horas.

El signo de la ACM hiperdensa en la TC, que no es estrictamente un signo temprano de infarto, representa la presencia de un trombo o émbolo intraarterial, cuya localización más frecuente es el primer segmento de la arteria (M1), aunque también puede identificarse en otros segmentos arteriales, así como en otras arterias, como la basilar.

Aunque este signo (que tiene una alta especificidad, pero una sensibilidad relativamente baja) se asocia a la presencia de déficits neurológicos iniciales graves, a la existencia de signos precoces de infarto en la TC, al desarrollo de infartos extensos y a

un mayor riesgo de transformación hemorrágica, su presencia no indica por sí misma un mal pronóstico y no excluye la posibilidad de una respuesta favorable al tratamiento con trombolíticos por vía intravenosa.

Las principales limitaciones del estudio mediante TC, que la convierten en una técnica subóptima en la selección de pacientes candidatos a tratamiento trombolítico, son:

a) Excesiva variabilidad en la identificación de los signos precoces de infarto. Con el fin de mejorar la variabilidad en la interpretación de los estudios con TC se ha propuesto la utilización de la escala ASPECTS (Alberta Stroke Program Early CT Score).

Esta escala divide el territorio irrigado por la ACM en diez regiones, que se identifican en dos cortes transversales obtenidos sobre los ganglios basales y los ventrículos laterales. Todo el territorio silviano tiene un valor máximo de 10 puntos (uno por cada área), del que se van restando puntos de acuerdo con la identificación de hipodensidad en alguna de estas 10 áreas. El uso de esta escala parece mejorar el grado de concordancia interobservador y, además, se ha observado que, cuando la puntuación es igual o inferior a siete en un ictus isquémico, existe un incremento importante en el porcentaje de pacientes con dependencia o muerte tras el infarto.

Por tanto, se ha sugerido utilizar este valor de 7 en la escala ASPECTS como criterio de exclusión de pacientes candidatos a trombolisis. Parece existir además relación entre la puntuación en la escala ASPECTS y la posibilidad de recanalización arterial completa tras tratamiento trombolítico, siendo ésta mayor con puntuaciones pretratamiento más altas.

b) Su escasa sensibilidad para la detección temprana del tejido cerebral isquémico, de hecho, hasta el 60% de las TC son estrictamente normales en las 3-6 primeras horas tras el inicio de los síntomas.

c) La TC simple no permite obtener información sobre el estado de la microcirculación cerebral, la cual es imprescindible para determinar la presencia de tejido isquémico viable o de penumbra isquémica.

TC de perfusión y angio-TC

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

a) TC-perfusión de “infusión lenta” (tras inyección de contraste endovenoso de forma lenta en una vena periférica). Permite realizar un estudio multicorte que abarca todo el parénquima cerebral, obteniendo mapas relativos de volumen sanguíneo cerebral, que junto a la angio-TC, permiten establecer un diagnóstico relativamente preciso y precoz de la extensión del infarto.

Sin embargo, no permite obtener información sobre el tiempo de tránsito circulatorio ni sobre el flujo sanguíneo cerebral, que son considerados parámetros hemodinámicos relevantes en el estudio de la isquemia cerebral aguda.

b) TC-perfusión de “primer paso”. Consiste en la realización de cortes rápidos seriados sobre el parénquima cerebral en una misma posición anatómica, de forma inmediatamente posterior a la administración del contraste endovenoso. Ofrece información temporal del paso de contraste a través de la red capilar del tejido cerebral, y por tanto, permite obtener diversos mapas hemodinámicos, con los que identificar la presencia de penumbra isquémica.

Los principales inconvenientes de esta modalidad son que en la práctica, sólo permite estudiar la isquemia dependiente de la circulación anterior y que no puede obtenerse de forma simultánea con la angio-TC. Sin embargo, se trata de una técnica altamente sensible en la detección precoz de isquemia cerebral y ofrece una aproximación de la extensión de tejido en penumbra isquémica similar a la obtenida con los estudios de RM que combinan secuencias de difusión y perfusión.

En cuanto a la angio-TC (angiografía por tomografía computarizada), se realiza mediante un estudio dinámico de TC tras la administración de un bolo de contraste yodado y resulta de utilidad para obtener información sobre la presencia de lesiones estenótico-oclusivas arteriales.

Resonancia magnética craneal (RM)

La RM convencional no ha demostrado mayor sensibilidad que la TC en la detección precoz de la isquemia cerebral.

A pesar de que la RM convencional no debe considerarse una exploración de primera elección en el diagnóstico temprano de la isquemia cerebral, esta técnica también pone de manifiesto signos precoces de infarto, como son la ausencia de vacío de señal en los vasos arteriales y aumento de señal del parénquima, especialmente en las secuencias potenciadas en densidad protónica o en secuencias T2-FLAIR (fluid attenuated inversion recovery).

El primero de estos signos aparece de forma inmediata, mientras que el segundo lo hace durante las primeras ocho horas. Asimismo, permite el diagnóstico de otras entidades neurológicas que pueden simular un ictus (encefalitis, tumores).

Las técnicas no convencionales de RM (difusión-RM, angio-RM y perfusión-RM), permiten incrementar de forma significativa la sensibilidad de esta técnica en la detección de lesiones isquémicas en fase aguda y en la valoración de la posible viabilidad del tejido cerebral, así como detectar con aceptable fiabilidad la presencia de lesiones oclusivas arteriales.

A.- Difusión mediante RM (dRM)

La principal utilidad clínica de los estudios de dRM, es la detección de lesiones isquémicas en fase temprana, por su capacidad para detectar el edema citotóxico que se desarrolla como consecuencia de la isquemia. En estudios clínicos la dRM ha puesto de manifiesto una sensibilidad del 88-100% y una especificidad del 95-100% en el diagnóstico del ictus en fase aguda.

Los escasos falsos negativos suelen ser debidos a lesiones lacunares de pequeño tamaño situadas en el tronco del encéfalo, o a que la exploración se ha realizado tan precozmente que no ha dado tiempo para que la lesión desarrolle suficiente edema citotóxico para ser identificada. Sin embargo, en este último supuesto suele existir una alteración hemodinámica en los estudios de perfusión.

La presencia de áreas con restricción en la difusión, medida con el coeficiente aparente de difusión (ADC), se consideraba indicativo de lesión irreversible. Sin embargo, recientemente se ha demostrado una resolución parcial o completa de estas lesiones en aquellas situaciones en las que se produce una restauración precoz del flujo sanguíneo. Esto se ha observado en algunos ictus en los que el tratamiento trombolítico ha conseguido una recanalización rápida y temprana. También es posible encontrar anomalías focales en la difusión en pacientes con AIT, siendo mayor la posibilidad de encontrar dichas anomalías, cuanto mayor es la duración de los síntomas.

Además, tejidos con reducciones modestas en los valores de ADC pueden estar permanentemente dañados, por lo que todavía no existe un umbral fiable de ADC que permita diferenciar el tejido muerto del potencialmente viable.

Por otra parte, la restricción en la difusión tisular no es un fenómeno exclusivo de la isquemia aguda, sino que también se observa en otros procesos como el status epiléptico, mielínolisis central pontina, encefalitis, abscesos y algunos tumores de alta celularidad, como los linfomas.

También se ha observado una restricción en la difusión de carácter transitorio en estados de hipoglucemia grave, migraña hemipléjica y amnesia global transitoria, así como en la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob.

B.- Perfusión por RM (pRM).

Con esta técnica pueden identificarse defectos de perfusión en menos de una hora tras la oclusión de una arteria, siendo aún más precoz que la dRM en la identificación de lesiones isquémicas agudas. Además valora el estado de la circulación colateral compensadora, que es el factor esencial que determinará la evolución del tejido isquémico y su potencial reversibilidad con tratamiento trombolítico.

C.- RM multimodal. Estudios combinados de difusión y perfusión.

La combinación en un mismo paciente de estudios de dRM y pRM nos ofrece información hemodinámica útil para determinar el tratamiento más adecuado en cada caso. Por lo general, existe una diferencia en el área isquémica detectada por pRM y dRM.

El área que detecta la primera es más extensa, mientras que la difusión infravalora el tamaño final del infarto. La diferencia entre estas dos áreas es lo que se denomina zona de penumbra isquémica, cuya estimación se realiza a partir del “mismatch” (“desacoplamiento”) existente entre el volumen de la lesión en difusión y el de la lesión identificada en los mapas de tiempo de perfusión.

Se considera la presencia de mismatch cuando el volumen de la lesión en el mapa de perfusión es, al menos, un 20% superior al de la restricción en la difusión, lo que indicaría una reversibilidad potencial de la misma, y por tanto, una indicación para el tratamiento de reperfusión con trombolíticos.

En aquellos casos en los que, tanto la dRM como la pRM muestren áreas lesionales con una extensión concordante, el tratamiento con fibrinolíticos no sería efectivo, ya que no existirían, a priori, áreas de penumbra isquémica potencialmente salvables tras su reperfusión.

Debe destacarse que la aproximación que se realiza a la penumbra isquémica a partir del concepto de mismatch difusión/perfusión no es óptima, ya que la lesión visible en la dRM sobrevalora la extensión real del tejido isquémico irreversible (núcleo del infarto), mientras que los mapas de perfusión sobrevaloran la extensión del área de penumbra, ya que incluyen áreas de tejido oligohémico, es decir, tejido hipoperfundido, pero con suficiente circulación colateral, y por tanto, sin riesgo de desarrollar infarto.

A pesar del gran potencial que tiene la RM multimodal en la individualización del tratamiento más adecuado en la fase temprana del ictus isquémico y en la extensión

de la ventana terapéutica, hay que tener en cuenta que presenta una serie de inconvenientes: disponibilidad limitada, tiempos de exploración más largos con relación a la TC y la dificultad e incluso imposibilidad de efectuar una RM en pacientes con disminución del nivel de conciencia, agitados y hemodinámicamente inestables, o en los que esté contraindicada su realización (por ejemplo, pacientes portadores de marcapasos). Estos factores hacen, que en la práctica, sea una técnica aún poco extendida.

Neurosonología

Doppler de troncos supraaórticos

Se debe realizar a todos los pacientes con ictus isquémico. Permite la evaluación de los vasos cervicales (arteria carótida común, externa e interna) siendo posible la detección de alteraciones del flujo en estenosis superiores al 50%. Se trata de una técnica no invasiva, fácil de realizar a la cabecera del enfermo y con un carácter eminentemente hemodinámico.

El principal inconveniente de esta técnica es la dependencia de un explorador experimentado para la adecuada interpretación de los resultados.

Dúplex de troncos supraaórticos

Añade, con respecto al doppler, la posibilidad de valorar la pared arterial y las características de la placa en cuanto a superficie, consistencia y homogeneidad de su composición, así como realizar adecuadas correcciones del ángulo de insonación para una mejor estimación de la velocidad de flujo.

Doppler transcraneal

El doppler transcraneal (DTC) es la técnica ultrasonográfica aplicada a la Neurología que mayor desarrollo ha experimentado en la última década. Utiliza el doppler pulsado y una baja frecuencia de ultrasonidos (2 megahertzios) para obtener información referente a las velocidades de flujo sanguíneo en las arterias intracraneales, lo que aporta una valiosa información del estado de la circulación cerebral.

Se trata de un procedimiento barato y no invasivo, que puede realizarse a la cabecera del paciente y que requiere una mínima colaboración por parte de éste.

La utilidad del DTC en la fase aguda del ictus radica en dos puntos principales:

1. Gradación del flujo residual. Alexandrov et al. (2009) desarrollaron una escala que permite la gradación, en tiempo real, del flujo residual en arterias intracraneales ocluidas (a nivel del punto de la oclusión), en el contexto del ictus en fase aguda.

Esta escala se conoce con el nombre de TIBI (Thrombolysis in Brain Ischemia) y gradúa las ondas de flujo residual en seis grupos: grado 0 = ausente (absent), grado 1

= mínimo (minimal), grado 2 = amortiguado (blunted), grado 3 = disminuido (dampened), grado 4 = estenótico (stenotic), grado 5 = normal (normal).

Los grados TIBI se correlacionan bien con la gravedad clínica del ictus y con la probabilidad de recanalización parcial o completa de la oclusión arterial aguda.

De esta manera, los pacientes que presentan algún flujo residual tienen el doble de posibilidades de conseguir una recanalización temprana con tPA iv, mientras que aquellos sin flujo residual detectable tienen una probabilidad inferior al 20% de conseguir una recanalización completa con dicho tratamiento.

Los grados TIBI pueden medirse en cualquier arteria, con particular atención al punto de oclusión o a la región inmediatamente distal.

2. Monitorización de la recanalización. La monitorización de la recanalización arterial por DTC durante el tratamiento trombolítico permite seguir la evolución de la oclusión arterial en tiempo real y determinar la rapidez de disolución del coágulo, proporcionando una valiosa información pronóstica en la fase aguda del ictus, ya que la precocidad de la recanalización (tras la infusión de tPA iv) se correlaciona con el volumen final del infarto y con la probabilidad de recuperación clínica.

Así, la recanalización arterial rápida se asocia con una mejor recuperación a corto plazo, mientras que una progresión lenta (a lo largo de más de 30 minutos) de la mejoría del flujo y una señal de flujo que permanece amortiguada, se asocian con un pronóstico menos favorable.

Además, múltiples estudios han demostrado que la localización del trombo es un factor determinante en la respuesta al tratamiento en oclusiones agudas en el territorio carotideo intracraneal, de manera que sólo un 25% de los pacientes con una oclusión proximal de la ACM y un 10% de los que tienen una oclusión de la ACI intracraneal presentan una respuesta precoz o sostenida al tratamiento con tPA.

Por otra parte, parece que los ictus de origen cardioembólico presentan una tendencia a recanalizar de forma más rápida, debido probablemente a que los trombos formados en situaciones de éstasis sanguínea, como los originados en las cavidades cardíacas, son más ricos en fibrina que los constituidos en zonas de turbulencia arterial sobre una lesión arterioesclerótica de base.

Finalmente, es posible objetivar durante la monitorización DTC, una reoclusión arterial temprana, que sugiere fallo del tratamiento trombolítico. En un estudio reciente en 60 pacientes con oclusión aguda de la ACM tratados con tPA iv, el porcentaje de reoclusión fue del 34%. En aproximadamente la mitad de los casos, esta reoclusión produjo un empeoramiento clínico, y la mortalidad intrahospitalaria de los pacientes que

la experimentaron fue significativamente mayor que la de aquellos en los que se consiguió una recanalización mantenida en el tiempo.

Además, los pacientes con reoclusión tenían un pronóstico funcional peor que aquellos con recanalización estable (aunque significativamente mejor que la de los que no recanalizaron tras el tratamiento trombolítico). Así pues, la reoclusión arterial es responsable de dos tercios de los deterioros clínicos observados tras la mejoría inicial.

En una amplia serie de pacientes tratados con tPA iv se observó que la gravedad clínica basal del ictus y la presencia de una estenosis grave u oclusión en la ACI extracraneal ipsilateral (oclusión en tándem) predicen independientemente la reoclusión arterial.

Otras indicaciones actuales del DTC en el campo de la ECV, incluyen:

- Diagnóstico y seguimiento de estenosis intracraneales. Permite detectar con una alta sensibilidad estenosis intracraneales superiores al 60%, mientras que su fiabilidad diagnóstica disminuye significativamente en lesiones de menor grado.

- Estudio de la repercusión intracraneal de las estenosis de troncos supraaórticos, mediante la evaluación del estado de la circulación colateral y la realización de estudios de reserva hemodinámica cerebral.

- Detección de microembolismos cerebrales. Mediante el DTC es posible detectar señales microembólicas (microembolic signals, MES), que representan émbolos atravesando los grandes vasos intracraneales. Constituyen un fenómeno frecuente en las fases iniciales del ictus, y representan un predictor independiente de recurrencia isquémica temprana cuando la etiología del ictus es arterioesclerótica de gran vaso (ACI o ACM). Por ello, la detección de microémbolos puede utilizarse como guía para el tratamiento profiláctico en pacientes con enfermedad oclusiva carotídea y embolización activa, que tienen mayor riesgo de sufrir un ictus.

- Detección de shunt derecha-izquierda. El DTC permite detectar la presencia de un shunt derecha-izquierda (FOP o fistula arteriovenosa pulmonar), así como inferir la topografía de dicho shunt (cardíaco o pulmonar), con una mayor sensibilidad que el ecocardiograma transesofágico.

- Diagnóstico y seguimiento del vasoespaso tras HSA.

Las dos limitaciones principales del DTC, que dificultan su uso universal, son:

- a) Se trata de una técnica dependiente del operador, que requiere habilidad manual y un conocimiento preciso de la disposición tridimensional de la vasculatura arterial intracraneal.

b) Aproximadamente un 10-15% de pacientes carecen de una ventana temporal adecuada para llevar a cabo el examen ultrasonográfico. Se trata, sobre todo, de mujeres ancianas y parece tener relación con el grosor y porosidad del hueso temporal, de manera que un grosor de la escama igual o superior a 5 milímetros produce una marcada atenuación de la señal. No obstante, esta limitación puede reducirse considerablemente mediante el uso de contrastes ultrasonográficos.

Tratamiento

Cadena asistencial del ictus

En EE.UU se creó una comisión inter-societaria (Brain Attack Coalition) que agrupa a las sociedades de neurocirugía, emergentología, neuroradiología y dos institutos gubernamentales el Instituto Nacional para los trastornos neurológicos y Stroke y el Instituto Nacional de Salud.

En el presente trabajo se resumen los conceptos de prevención, ventana terapéutica, daño neuronal progresivo posterior al accidente cerebrovascular, terapéutica específica y desarrollo de nuevas terapéuticas para el accidente cerebrovascular de esta comisión.

Las sociedades neurológicas europeas han reiterado con insistencia la importancia que tiene abordar el problema del cuidado del ictus agudo a través del consenso y mediante la puesta en marcha de programas de formación. De modo particular se ha hecho hincapié en la necesidad de habilitar el máximo de facilidades para el tratamiento en la fase aguda del ictus.

Precisamente la Task Force on Neurological Acute Stroke Care nace con el objetivo de impulsar y desarrollar guías que permitan la implantación de todas aquellas medidas terapéuticas que puedan ser usadas por los neurólogos de todos los países europeos. Los neurólogos han desarrollado un papel fundamental en la investigación clínica y terapéutica del ictus.

Ya no se puede defender la idea de una ausencia de tratamiento específico del infarto cerebral. La actuación debe tener lugar lo antes posible. La existencia en el cerebro isquémico de zonas metabólicamente viables en sus horas iniciales ha motivado un interés creciente por esta enfermedad.

Es conocido que el tejido cerebral puede permanecer viable más de 18-24 horas después del isquémico agudo, incluso cuando el flujo es inferior a 22 ml/100 g/min, siempre que exista una alta tasa de extracción de O₂ y una tasa metabólica cerebral para el O₂. Los ensayos con neuroprotectores estudian una ventana de hasta 12 horas.

Incluso en una magnitud mucho más modesta, la administración precoz de aspirina también ha demostrado que mejora el pronóstico del infarto cerebral. La demostración de que la atención especializada y precoz del ictus contribuye a reducir la mortalidad, morbilidad y la estancia hospitalaria, ha cambiado sustancialmente la actitud al considerar al ictus cerebral como una emergencia médica.

Todo lo mencionado implica la necesidad de una rápida evaluación diagnóstica del paciente, que nos permita la identificación del mecanismo causal y la instauración de las medidas terapéuticas encaminadas a corregir los factores patogénicos, evitar la progresión de la lesión y prevenir la aparición de complicaciones y recurrencias. Esto no será posible sin una estrecha colaboración entre ciudadanos, administración y servicios médicos.

Período extrahospitalario

Código Ictus: Es un sistema que permite la rápida identificación, notificación y traslado de los pacientes con ictus agudos a los hospitales de referencia.

Es necesario evitar los retrasos en el tratamiento en gran parte debido todavía al desconocimiento de la magnitud del problema por la familia o el propio paciente.

Como ejemplo, cabe citar que en Alemania únicamente el 5% de la población conoce los signos amenazantes del ictus, frente al 50% de la misma población que identifica los de isquemia coronaria. La existencia del nihilismo terapéutico que persiste dentro de algunos sectores del ámbito médico, es todavía más extendido en la población general. No se debe olvidar que existen otros factores que explican el retraso en la llegada al hospital: edad avanzada, situación familiar de soledad, residencia rural, inicio durante el sueño, etc. Se impone un compromiso en la educación de la población (medidas de prevención y conocimiento de los síntomas de alarma).

El mensaje más importante es que el paciente debe ser trasladado lo más urgentemente posible a un centro hospitalario.

Resulta significativo que, en varios estudios demostrados, los pacientes con déficits moderados o leves sean los que más tardan en llegar al hospital, cuando son los que más beneficio potencial pueden esperar del tratamiento. Es importante contar con la adecuada preparación de los equipos paramédicos.

Es necesario el reconocimiento precoz y la necesidad de hospitalización urgente salvo en circunstancias especiales. La implantación de un Código Ictus (notificación y traslado urgente del paciente) podría permitir la reducción del tiempo de llegada al

hospital y agilizar la puesta en marcha de los procesos diagnósticos y terapéuticos en el paciente con ictus. El coste del equipo de ictus (formación-funcionamiento) es bastante modesto y mucho más cuando se tiene en cuenta el coste de hospitalización de los pacientes con enfermedad vascular cerebral.

Período hospitalario

Evaluación en el área de urgencias por un neurólogo. Los neurólogos están especialmente formados para la valoración diagnóstica y terapéutica del ictus. Nuestra responsabilidad es liderar un equipo multidisciplinario de profesionales implicados en esta tarea

Diagnóstico inicial. La categorización inicial con la historia y el examen clínico permite una aproximación diagnóstica correcta en el 62% de los enfermos frente al diagnóstico final a los tres meses, incluso en equipos de neurólogos expertos en patología cerebro-vascular. La TC cerebral y los estudios no invasivos vasculares son herramientas de trabajo insustituibles durante la fase aguda del ictus. Un 25% de pacientes con sospecha de ictus pueden tener otras etiologías (hipoglucemia, hematoma subdural, endocarditis, meningoencefalitis, etc.). Agilización del estudio clínico y del acceso a los diferentes exámenes complementarios.

Evitar retrasos. La frase “tiempo es cerebro” fue acuñada por neurólogos americanos para matizar que los minutos de retraso en la evaluación y tratamiento equivalen a tejido cerebral y funciones neurológicas perdidas. Es fundamental la aplicación inmediata de las medidas de prevención secundarias.

Tratamiento rehabilitador precoz. Debe realizarse en la fase aguda. En esta fase el objetivo prioritario será la prevención de complicaciones, retracciones articulares, algias y contracturas de las extremidades paralizadas, tromboflebitis, aspiración de alimentos y espasticidad.

Unidades de stroke

Una forma de mejorar la asistencia a nuestros enfermos es la puesta en marcha de unidades de Stroke. Éstas deben concebirse como unidades especializadas de cuidados intermedios no de cuidados intensivos. Se trata de un área geográfica ubicada dentro del servicio de Neurología que dispone de camas específicas para el ingreso del paciente con ictus agudo. En ella, es fundamental el papel del personal de enfermería

entrenado y la rehabilitación precoz e intensiva. La unidad se justifica al potenciar y mejorar el cuidado de nuestros pacientes, desarrollar la investigación para este grupo de enfermedades y facilitar la enseñanza y entrenamiento tanto de los médicos especialistas como del personal que ha de cuidar a estos enfermos.

Las unidades de ictus reducen la mortalidad intrahospitalaria en un 19% y la mortalidad o dependencia en un 29% y sus efectos se mantienen incluso 5 ó 10 años después del ictus. Si comparamos los resultados de los pacientes con ictus que reciben atención en un departamento médico general con los que lo hacen en una unidad se observa una diferencia significativa con un 17% de reducción de muerte, una reducción del 8% de la estancia y un 7% de incremento de evolución favorable.

El metaanálisis revió 23 ensayos clínicos controlados y randomizados con 4922 pacientes indicando una reducción significativa de muertes registradas en el seguimiento final (OR: 0.86, IC: 95% de 0,71-0,94), en índices de muerte o dependencia (OR: 0.78 IC: 95% entre 0.68 -0,94) y de muerte o institucionalización (OR: 0.76 IC: 95 de 0.65-0.90), realizado por el grupo Cochrane puntualiza que las “unidades de ictus salvan vidas”.

Su cometido debe basarse en el entrenamiento del personal, en una sistemática multidisciplinar protocolizada del trabajo tanto médico como de enfermería y en programas de información al paciente o a sus familiares. Se detallan los requisitos básicos y recomendaciones de una Unidad de Ictus establecidos por el Grupo de Enfermedades Cerebrovasculares de la Sociedad Española de Neurología y las recomendaciones de las distintas sociedades especializadas.

La Unidad debería disponer de 4 a 8 camas –ideal seis camas– con el propósito de tratar el ictus agudo durante 2-7 días, promedio de 4-5 días, dependiendo de la gravedad de los pacientes. Los hospitales con una Unidad de Ictus deberían ser capaces de llevar a cabo su protocolo en las primeras 24 horas. Teniendo en cuenta una incidencia regional de 200 ictus/100.000 habitantes año, y una tasa de hospitalización del 70-80%, la unidad puede atender a una población de unos 300.000 habitantes. Es importante establecer una estrecha colaboración con los demás centros hospitalarios. Si la estancia media pudiera ser reducida a 2-4 días, la unidad podría atender a una población mayor, cercana a 400.000 habitantes (más de 800 ictus anuales).

Requisitos básicos de las unidades de Stroke.

- Presencia de 4-8 camas, dependiendo del tamaño del Hospital, ubicadas en el servicio de Neurología. Período de estancia medio de 2 a 7 días. Las camas deben estar situadas cerca del control de enfermería.
- Mobiliario y utensilios adaptados a los pacientes.
- Prerrequisito: atención urgente en Neurología con guardia de 24 horas.
- La Unidad debe estar al cargo de neurólogos, uno de ellos será el responsable, con particular dedicación a esta área, y también especialistas en formación.
- Personal de enfermería en número suficiente y entrenado en patología vascular cerebral. Aplicación de las escalas de evaluación clínica y funcional de los pacientes.
- Existencia de programa coordinado de trabajo con otros especialistas (cirujano vascular, neurorradiólogo, cardiólogo, rehabilitador, neurocirujano, hematólogo).
- Posibilidad de monitorización que pueda ser aplicada de forma continuada (TA, pulso-oximetría, ECG, temperatura).
- Disponibilidad de ultrasonografía doppler en el propio servicio de Neurología (doppler transcraneal y eco-doppler).
- Existencia de un programa coordinado de trabajo de enfermería con los fisioterapeutas.
- Protocolo diagnóstico-terapéutico de los pacientes para aplicación individual.
- Existencia de un plan de cuidados generales estandarizado de los pacientes para su aplicación individual.
- El informe de alta debe incluir los cuidados de enfermería que debe recibir el paciente.
- Programa de formación a los familiares.

Docencia

Criterios generales de ingreso

Estos criterios pueden ser orientativos y facilitar una adecuada coordinación

- Todos los pacientes que hayan sufrido un proceso vascular cerebral dentro de las primeras 48 horas deben ser ingresados independientemente de su edad, tipo de

ictus (infarto, hemorragia intracerebral), tamaño o localización de la lesión o lesiones en los estudios de neuroimagen. El tipo de ictus debería ser documentado por la historia clínica, los hallazgos del examen, estudios de neuroimagen y demás exámenes complementarios.

- Los déficits recientes, leves y/o moderados tendrán prioridad sobre los muy graves. Parece obvio que no se debe ingresar en la unidad a pacientes con pronóstico infausto (infarto masivo con deterioro rostro-caudal).
- No son tributarios de ingreso en unidades de ictus los pacientes con enfermedades concurrentes graves o mortales, pacientes con déficits neurológicos previos graves que ocasionen dependencia o con demencia previa.

De una forma funcional se podría decir que el paciente que acude con un ictus agudo al servicio de Urgencias deberá ser valorado y tratado allí en primera instancia conjuntamente por el equipo de urgencias y el neurólogo. De forma inmediata se deben poner en marcha los protocolos diagnósticos y terapéuticos que permitan aplicar de forma urgente todas las medidas necesarias para reducir las lesiones cerebrales teniendo siempre en cuenta que las lesiones únicamente se reducen en la fase aguda. Posteriormente, y si cumpliera criterios de ingreso, se traslada a la Unidad de Ictus donde deberá permanecer al menos 48 horas.

Una vez superada la fase aguda podría continuar su estancia en el propio servicio de Neurología o bien proceder a su traslado al hospital de referencia. Concluida esta fase, el paciente podría ser dado de alta domiciliaria, a una unidad de crónicos.

La sistemática asistencial y en concreto la evaluación urgente y el ingreso en unidades especializadas en la fase aguda de la enfermedad mejoran la mortalidad y las secuelas (nivel de evidencia I). Luego queda reflejado el protocolo de actuación en la fase aguda.

Modelo de actuación en la fase aguda Unidad de Ictus

- Ingreso en la Unidad de Vascular, después de ser valorado en el área de Urgencias, con historia clínica, exploración, analítica (gasometría opcional), Rx tórax, ECG y TAC craneal.
- Monitorización constantes vitales: TA, pulso, ECG, respiración y estado de la vía aérea, saturación O₂.
- Control saturación de O₂ y frecuencia respiratoria (continuo)
- ECG monitorización continua
- Vigilancia de la TA (horaria el primer día y cada 4 h después)

- Control de la glucemia capilar (primer día cada 6 horas)
- Control temperatura (cada 4 horas)
- Adecuado balance hidroelectrolítico
- Fisioterapia respiratoria
- Mantener oxigenación si fuera preciso (saturación inferior a 92 mmHg)
- Movilización pasiva cada 4 horas. Cambios posturales
- Vigilar secreciones. Control nutrición. Detección y prevención complicaciones
- Monitorización clínica con las diferentes escalas
- Glasgow: ingreso si presentara trastorno de la conciencia. De persistir, realizarla por turno.
- Canadiense: ingreso y por turno hasta el traslado al servicio de Neurología.
- Barthel: ingreso y alta de la Unidad Rankin: al alta de la Unidad.
- Puesta en marcha del tratamiento
- Medidas generales. Prevención complicaciones
- Neuroprotector
- Prevención secundaria: Anticoagulación vs Antiagregación
- Exploración neurovascular no invasiva
- Ultrasonografía Doppler. Doppler transcraneal fase aguda.
- Finalmente, si cumple con los criterios de inclusión el tratamiento trombolítico con rt-PA en las primeras 3 h de la isquemia cerebral disminuye en un 51% el riesgo de mortalidad o dependencia a los tres meses. Este tratamiento debe ser utilizado en centros con una organización adecuada y con experiencia en el manejo del ictus. La selección minuciosa de los pacientes permite que el cociente riesgo/beneficio sea favorable cuando el rt-PA se utiliza en la práctica clínica.

Tratamiento del ictus isquémico en fase aguda

El tratamiento fibrinolítico

Una de las medidas que ha supuesto una mejora sustancial en el manejo del ictus es la implantación de Unidades de Ictus para el tratamiento de los pacientes en la fase aguda. En un meta-análisis publicado en el año 2007 y que englobó el análisis de 6.936 pacientes en 31 centros, se demostró que el ingreso en una Unidad de Ictus comparado con la planta general supone una reducción de la mortalidad (OR 0,86 IC95% 0,76-0,98; p=0.02) y de la dependencia o institucionalización del paciente (OR 0,82 IC95% 0,73-

0,92; $p=0,0006$) al cabo de 1 año (Stroke Unit Trialists' Collaboration, 2007). En la Unidad de Ictus, además de las medidas generales, como el control de las cifras tensionales, de la temperatura y el nivel de glucemia o mantener la vía aérea permeable, se pueden iniciar tratamientos encaminados a conseguir la revascularización de la arteria ocluida. Actualmente, la estrategia principal consiste en utilizar un fármaco trombolítico, siendo el más utilizado el alteplase, un fármaco semejante a la molécula de t-PA (tissue plasminogen activator) obtenido por tecnología recombinante (rt-PA).

En el año 1996, la Food and Drug Administration (FDA) americana aprobó el uso de rt-PA intravenoso para el ictus isquémico en las 3 primeras horas tras el inicio de los síntomas. El National Institut of Neurological Disorders and Stroke (NINDS) recombinant tissue plasminogen activator (rt-PA) Stroke Study Group había demostrado que el tratamiento con este fármaco en ese periodo mejoraba clínicamente el estado de los pacientes a los 3 meses del ictus sin aumentar la mortalidad (NINDS study group, 1995). El principal problema encontrado fue que la hemorragia intracraneal, que ocurría de media en las primeras 36 horas tras el inicio del tratamiento, era 10 veces más frecuente en el grupo de los pacientes tratados respecto a los que recibieron placebo (6,4% vs. 0,6%). Esta complicación ha limitado y aún limita la administración del rt-PA en la fase aguda del ictus, de manera que sólo se puede administrar por personal especializado, en un periodo corto de tiempo y tras comprobar que el paciente cumple una larga serie de criterios.

Varios estudios han fracasado en su intento de demostrar la eficacia y seguridad del rt-PA administrado en una ventana ampliada hasta las 6 horas tras el inicio de los síntomas. En el estudio The Second European Cooperative cute Stroke Study (ECASS-II) (Hacke et al., 1998) se observó que en el 8,8% de los pacientes tratados con alteplase apareció transformación hemorrágica (TH) comparado con el 3,4% del grupo placebo y la mortalidad a los 3 meses fue del 22,4% en los pacientes tratados frente al 15,8% de los pacientes que recibieron placebo. Un estudio previo, en 620 pacientes en los que se administraba una dosis de 1,1 mg/Kg de alteplase dentro de las 6 primeras horas (ECASS) también había fallado en demostrar una clara mejoría neurológica y la aparición de hemorragias intraparenquimatosas severas había sido significativamente superior entre los pacientes tratados (Hacke et al., 1995). En cualquier caso, la aprobación del tratamiento con rt-PA en Europa se hizo condicionado a la realización de un estudio de seguridad, el Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-MONitoring Study (SITS-MOST), que finalmente ha confirmado que el uso de rt-PA en las 3 primeras horas tras el inicio del ictus presenta un perfil de seguridad aceptable en la

práctica clínica, siendo la tasa de hemorragia sintomática del 1,7% (1,4–2,0%) en las primeras 24 horas (Wahlgren et al., 2007; 2008). En este estudio participaron 700 centros pertenecientes a 35 países e inicialmente se evaluó la aparición de TH sintomática, la mortalidad y el estado funcional del paciente.

Recientemente, y tras la publicación del estudio ECASS-III, se ha logrado ampliar la ventana terapéutica para realizar trombolisis intravenosa hasta las 4,5 horas tras el inicio de los síntomas (Hacke et al., 2008). Este estudio englobó un total de 821 pacientes a los que se administró el alteplase a las 3 horas 59 minutos de media tras el inicio de los síntomas. El 52,4% de los pacientes tuvieron un resultado favorable en relación a su situación funcional a los 3 meses del ictus frente al 45,2% de los pacientes asignados al grupo placebo. Aunque la incidencia de hemorragia intracraneal sintomática fue significativamente superior en el grupo tratado (2,4% vs. 0,2%), la mortalidad no difirió entre ambos grupos (7,7% vs. 8,4%). En la actualidad, el único tratamiento aprobado en las primeras 4,5 horas tras el inicio del ictus isquémico es el rt-PA a dosis de 0,9 mg/kg de peso administrado el 10% en forma de bolo y el 90% restante en infusión continua intravenosa durante una hora.

Además de la evidencia experimental, los resultados de un meta-análisis publicado en 2003 muestran cómo la administración de rt-PA intravenoso previene una muerte o dependencia por cada 7 pacientes tratados (Wardlaw et al., 2003).

En los últimos años se ha realizado un gran esfuerzo en la búsqueda de nuevos fármacos fibrinolíticos que se puedan utilizar en el ictus isquémico aunque, por el momento, sólo el rt-PA ha conseguido la aprobación de las agencias sanitarias. La primera generación de fármacos trombolíticos estaba formada por la uroquinasa y la estreptoquinasa (SK), ambos con un efecto poco específico en el plasminógeno localizado en la malla de fibrina. A pesar de que en pacientes con infarto de miocardio la SK presentaba una menor tasa de sangrado intracraneal que los pacientes tratados con rt-PA, no hay suficientes datos que apoyen su uso en el ictus isquémico. Entre los años 1991 y 1995 tres estudios se realizaron con SK, el Multicenter Acute Stroke Trial-Europe (MAST-E), el Multicenter Acute Stroke Trial-Italy (MAST-I) y el Australian Streptokinase Trial (AST). Los tres estudios, en los que se administró la misma dosis intravenosa de SK de 1,5 millones de unidades durante 1 hora, tuvieron que ser prematuramente suspendidos debido a las elevadas tasas de mortalidad, principalmente atribuidas a los sangrados intracraneales, en el grupo que recibió el tratamiento (34-43%) frente al grupo que fue tratado con placebo (13-22%).

Además del rt-PA, la pro-uroquinasa recombinante (r-pro-UK) constituye la segunda generación de fármacos trombolíticos. En este caso el efecto farmacológico es específico para el plasminógeno unido a la estructura de fibrina.

La eficacia y seguridad de r-pro-UK fueron estudiadas en el ensayo Prourokinase in Acute Cerebral Thromboembolism II, que incluyó a 180 pacientes con una oclusión de la ACM probada angiográficamente que fueron tratados localmente con r-pro-UK intra-arterial dentro de las 6 primeras horas tras el inicio del ictus (Furlan et al., 1999). Aunque el tratamiento intra-arterial se mostró claramente beneficioso, siendo el 40% de los pacientes independientes a los 3 meses frente al 25% de los que recibieron placebo, también se asoció a una tasa superior de hemorragia intracraneal con deterioro neurológico en las primeras 24 horas (10% frente al 2%) y, finalmente, la FDA no aprobó su uso en humanos.

La tercera generación de fármacos fibrinolíticos está formada por varias modificaciones genéticas del rt-PA, como el tenecteplase (TNK), reteplase, lanoteplase, pamiteplase y estafiloquinase. En estos fármacos se ha conseguido una mayor resistencia a la acción de los inhibidores o una mayor vida media. En la actualidad se está llevando a cabo un estudio en fase II (TNK-S2B) para valorar si el TNK es eficaz respecto al rt-PA en los pacientes con ictus isquémico. Este fármaco tiene una alta afinidad y especificidad por la fibrina y una mayor vida media que el rt-PA demostrándose su seguridad a una dosis entre 0,1-0,4mg/Kg (Haley et al., 2005). Además, en un estudio no randomizado, se administró TNK a pacientes con una oclusión y un área de penumbra mayor del 20% respecto al core del infarto, demostradas mediante RM o TC, a dosis de 0,1 mg/Kg, entre las 3-9 horas desde el inicio del ictus.

Comparado con un grupo de pacientes tratados con rt-PA en las primeras 3 horas de forma convencional, los que recibieron TNK mostraron mayores tasas de recanalización (10/15 vs. 7/29; $p=0,01$) (Parsons et al., 2009). También se está evaluando si el reteplase aumenta la eficacia del abciximab, un antiagregante que bloquea el receptor de la glicoproteína IIb/IIIa de la membrana plaquetar, administrados entre las 3 y las 24 horas tras el inicio del ictus (ROSIE-CT).

Además, un nuevo activador del plasminógeno, el desmoteplase, desarrollado de forma recombinante a partir de una sustancia presente en la saliva del murciélago *Desmodus rotundus*, ha sido probado en el estudio DIAS (Desmoteplase in Acute Ischemic Stroke Trial) (Hacke et al., 2005), a diferentes dosis, durante las 3-9 primeras horas desde el inicio de los síntomas, en un intento de ampliar la ventana terapéutica.

Este fármaco es altamente específico para la fibrina, tiene mayor vida media que el rt-PA y además carece de efectos neurotóxicos (Liberatore et al., 2003). Para su administración se seleccionaron aquellos pacientes que mostraban una zona de penumbra superior al 20% respecto a la zona necrosada en los estudios de neuroimagen con RM (difusión/perfusión) o TC (perfusión), es decir, pacientes con un mismatch superior al 20%. En el estudio publicado en el año 2005 se demostró que el desmoteplase, a una dosis de 125 µg/kg, se asociaba a mayores tasas de recanalización y mejor situación neurológica sin aumentar el riesgo de hemorragia intracraneal sintomática. Sin embargo, posteriormente, en el DIAS2, no se encontró mejoría en la situación neurológica y funcional de los pacientes tratados con desmoteplase, evaluada a los 3 meses tras el ictus, y las tasas de transformación hemorrágica sintomática y mortalidad fueron mayores en los pacientes que recibieron el fibrinolítico respecto de los que recibieron placebo (Hacke et al., 2009). Actualmente otro ensayo semejante se está llevando a cabo en pacientes con oclusión vascular demostrada por TC o RM (DIAS-4).

Además de la fibrinólisis intravenosa, la aplicación de fibrinólisis intraarterial local parece eficaz y segura en las 6 primeras horas del ictus, aunque su uso todavía no está aprobado. En general se combina el uso de fibrinólisis intravenosa e intraarterial, cuando la primera no ha logrado el objetivo de recanalizar la arteria. En un estudio abierto se encontraron tasas de recanalización del 75% en los pacientes que eran tratados con rt-PA intraarterial en las primeras 6 horas del ictus (Poncyłjusz et al, 2007).

De todas formas, la eficacia de la combinación de rt-PA intravenoso en primera instancia y fibrinólisis intra-arterial cuando no se consigue recanalizar la arteria está todavía por determinar. Actualmente está en marcha un ensayo clínico en fase III, el Interventional Management of Stroke (IMS)- III Trial, en el que se prueba la eficacia de la administración de rt-PA intravenoso a dosis de 0,6mg/Kg seguido de rt-PA intraarterial en pacientes que no alcancen la recanalización demostrada mediante angiografía.

Además de la administración de rt-PA local se puede utilizar un dispositivo mecánico o sonotrombolisis mediante un microcateter como coadyuvante en este estudio. Cabe destacar que este estudio tiene como objetivo secundario evaluar el coste-efectividad de esta aproximación respecto a la fibrinólisis convencional.

Otros tratamientos y estrategias combinadas

A pesar que la utilización en monoterapia de fármacos antagonistas de la GPIIb/IIIa plaquetaria, como el abciximab, ha resultado fallida tanto en eficacia como en seguridad (Adams et al., 2008), no se puede descartar que la utilización de estos fármacos a dosis inferiores o su uso como coadyuvantes de la fibrinólisis intravenosa o intra-arterial sea beneficiosa en la fase aguda del ictus isquémico (Straub et al., 2004).

De hecho, en el tratamiento de la oclusión de la arteria basilar ya se han empleado estrategias combinadas, como la del estudio FAST, que empleaba abciximab junto con rt-PA intra-arterial y angioplastia transluminal cuando no se alcanzaba la recanalización en estos pacientes.

La mortalidad y la situación neurológica de los pacientes fue considerablemente mejor comparada con una cohorte histórica a la que sólo se había administrado rt-PA intra-arterial (Eckert et al., 2005).

En la actualidad se está valorando la eficacia de algunos métodos invasivos de fibrinólisis mecánica en oclusiones intracraneales, especialmente en el territorio proximal de la ACM (Sorimachi et al., 2004).

Entre los dispositivos desarrollados, dos han sido aprobados por la FDA, el MERCI® retriever, que consiste en un cable de titanio que termina en una punta helicoidal y el Penumbra System® que, junto a un catéter, utiliza un sistema capaz de separar el trombo y aspirarlo.

En el año 2008 se publicó la experiencia en recanalización del sistema Penumbra (Bose et al., 2008), con datos prometedores y los resultados del Multi MERCI trial (Smith et al., 2008).

En la actualidad hay un ensayo en marcha para comparar, de forma controlada y a simple ciego, la utilidad de estos dispositivos respecto al tratamiento convencional, durante las primeras 8 horas tras el inicio del ictus (MRRESCUE- Mechanical Retrieval and REcanalization of Stroke Clots Using Embolectomy).

Otra estrategia empleada en el intento de recanalizar la arteria de forma temprana es la sonotrombolisis, como coadyuvante al tratamiento fibrinolítico.

Los ultrasonidos utilizados en el diagnóstico son capaces de disgregar la malla de fibrina exponiendo mayor territorio del trombo al plasma sanguíneo y permitiendo que el rt-PA actúe con mayor eficacia fibrinolítica (Alexandrov et al., 2009).

En el estudio CLOTBUST (Alexandrov et al., 2004), se observó la recanalización completa a las 2 horas de iniciado el tratamiento en el 38% de los pacientes que recibieron sonotrombolisis coadyuvante frente al 13% de los que sólo recibieron rt-PA intravenoso, y ambos grupos presentaron la misma tasa de hemorragias sintomáticas (3,8%). Además, un meta-análisis reciente sugiere que el uso de cualquier dispositivo de monitorización con doppler puede como mínimo duplicar la posibilidad de recanalización completa sin incrementar el riesgo de hemorragia sintomática (Tsivgoulis et al., 2008).

La utilización de microesferas gaseosas como potenciador del efecto de la sonotrombolisis también parece prometedor (Molina et al., 2006). Las microburbujas, que habitualmente son utilizadas como contraste en los estudios ultrasonográficos, pueden ser útiles en la disolución del trombo, puesto que absorben la energía de los ultrasonidos hasta que explotan en el interior del coágulo, facilitando de este modo la fragmentación del trombo.

Molina et al. (2006) mostraron cómo la administración de microburbujas en un grupo de 38 pacientes tratados con rt-PA y sonotrombolisis mejoraba la tasa de recanalización completa a las 2 horas de iniciado el tratamiento respecto a los pacientes que recibieron rt-PA y sonotrombolisis o sólo rt-PA (54,5% vs. 40,8% vs. 23,9; $p=0,038$). Incluso se han iniciado estudios para evaluar el tratamiento coadyuvante con microburbujas en los casos que reciben trombolisis intra-arterial (Ribó et al., 2009).

En otras investigaciones se está estudiando la utilización de fármacos neuroprotectores que intentarían limitar el daño isquémico o incluso incrementar el periodo ventana de la administración del fibrinolítico.

A pesar de esto, numerosos intentos han resultado fallidos hasta la fecha y ningún fármaco por el momento ha conseguido la autorización como tratamiento en la fase aguda del ictus. Entre estas moléculas, destaca la citicolina (CDC-colina), un intermediario de la síntesis de los fosfolípidos de las membranas celulares, que se ha probado en numerosos ensayos clínicos como agente neuroprotector durante la fase aguda del ictus.

En un metaanálisis publicado en el año 2002, que incluyó a 1652 pacientes, se observó que, con un perfil de seguridad semejante al placebo, la citicolina, a la dosis de 2000mg, producía una mejor situación neurológica y funcional al tercer mes comparada con el placebo (OR 1,38 IC95% 1,10-1,72; $p=0.0043$) (Dávalos et al., 2002).

En el ámbito de la neuroprotección, otra molécula prometedora es la simvastatina, que se ha probado como tratamiento en la fase aguda del ictus en un

estudio piloto multicéntrico que reclutó 60 pacientes con ictus corticales (Montaner et al., 2008). Estos pacientes recibieron simvastatina entre las 3-12 horas tras el inicio de los síntomas. Aunque la mejoría clínica de los pacientes era evidente desde el tercer día tras el ictus, se encontró un incremento de la mortalidad no estadísticamente significativo y de las infecciones en el grupo tratado frente al grupo placebo.

En la actualidad se está llevando a cabo un ensayo clínico de mayor tamaño muestral para determinar la eficacia y seguridad de la simvastatina en la fase aguda del ictus, conocido como STARS (Stroke Treatment using Acute Reperfusion Simvastatin).

Eficacia del tratamiento fibrinolítico: la recanalización del vaso

La recanalización del vaso sanguíneo obstruido por un coágulo se producirá si los mecanismos de la fibrinólisis resultan eficaces. La fibrinólisis es el conjunto de reacciones que se activan ante la presencia de fibrina en el torrente sanguíneo y cuyo fin es la degradación o ruptura de las redes de fibrina que sustentan al coágulo. La enzima central activadora de la fibrinólisis es la plasmina.

La formación de plasmina está catalizada endógenamente a partir del plasminógeno por el activador tisular del plasminógeno (t-PA) a nivel del torrente sanguíneo (Yepes et al., 2004), y por la uroquinasa activadora del plasminógeno (u-PA), a nivel tisular (Mondino et al., 2004).

Ambos activadores rompen la unión arginina-valina entre los residuos 560 y 561 de la molécula de plasminógeno, dando lugar a la formación de 2 cadenas de plasmina unidas por 2 puentes disulfuro. La acción principal de la plasmina consiste en fragmentar las moléculas de fibrina que constituyen la malla que estabiliza al coágulo sanguíneo. La acción de la plasmina se inhibe a dos niveles, por un lado se puede reducir su concentración y por otro su actividad.

Varias moléculas pueden reducir los niveles de plasmina, como por ejemplo el inhibidor del activador del plasminógeno-1 (PAI-1) que actúa uniéndose tanto a t-PA como a u-PA y facilitando la degradación de la plasmina. Otra molécula que realiza un papel regulador de la fibrinólisis es el inhibidor de la fibrinólisis activable por trombina (TAFI) (Bajzar et al., 1995). Esta molécula es activada por la trombina, especialmente en presencia de trombomodulina, y TAFI elimina residuos de lisina de la molécula de fibrina, impidiendo la unión del t-PA y plasminógeno y por tanto, disminuyendo la síntesis de plasmina y aumentando la resistencia a la degradación del coágulo.

Por otra parte, se puede inhibir la actividad de la plasmina mediante la unión a moléculas como la alfa-2-antiplasmina o la alfa-2-macroglobulina. A nivel intravascular, la fibrinólisis comienza con la liberación del t-PA desde el endotelio vascular al torrente sanguíneo.

En la superficie del coágulo, tanto el plasminógeno como el t-PA se adhieren a la fibrina, y el plasminógeno sufre un proceso para dar lugar a la plasmina, la forma activa del plasminógeno. La plasmina formada en la superficie de la red de fibrina queda protegida de la acción de sus inhibidores al tener ocupado el centro activo.

Sin embargo, la forma circulante libre del t-PA tiene una baja afinidad por el plasminógeno y además, las pequeñas cantidades de plasmina que se formen serán rápidamente inhibidas por la alfa-2-antiplasmina o alfa2 macroglobulina.

Como se detalló anteriormente, la fibrinólisis se desencadena por la presencia de la fibrina en el coágulo y la actividad del t-PA queda limitada a su superficie (Wiman et al., 1978). La plasmina catalizará la fragmentación de la estructura de fibrina en fibrinopéptidos solubles, también llamados productos de la degradación de la fibrina (PDF). Estos péptidos, entre los que se encuentra el dímero D, serán eliminados por la acción de las proteasas de los macrófagos a nivel hepático y renal.

En el proceso fibrinolítico se produce un continuo equilibrio entre la formación de moléculas profibrinolíticas y su inhibición. Así, el PAI-1 neutraliza el exceso de t-PA en la circulación y trata de mantener la malla de fibrina estable. Las plaquetas contribuyen a la estabilización del tapón plaquetario liberando PAI-1 en los lugares de lesión vascular, una vez producida la agregación plaquetaria.

Para asegurar la eficacia de este modelo es necesario que las moléculas de plasminógeno neutralizadas sean reemplazadas en la superficie de fibrina.

La propia fibrina parcialmente degradada presenta más zonas de unión al plasminógeno, exponiendo residuos de lisina. De esta forma, nuevas moléculas de plasminógeno se unirán y serán activadas por el t-PA, y dará lugar a un proceso de fibrinólisis progresivamente acelerada (Fleury et al., 1993). Es precisamente en estas nuevas zonas de unión donde actuará el TAFI para inhibir la fibrinólisis (Bajzar et al, 1995).

El objetivo de la administración de rt-PA es la recanalización del vaso ocluido en el menor tiempo posible, para restablecer el flujo sanguíneo en la zona isquémica y salvar el área de penumbra isquémica.

La recanalización del vaso ocluido se puede monitorizar mediante el doppler transcraneal (DTC) y dicha monitorización se puede realizar de forma continua

mediante la utilización de un dispositivo que fija el transductor a la región temporal del paciente a modo de casco y mantiene el ángulo de insonación constante. Para determinar la presencia de oclusión o recanalización se utilizan los criterios de la clasificación TIBI (Thrombolysis in Brain Ischemia) (Demchuk et al., 2001) Grado 0 (ausencia de flujo) a 5 (flujo normal).

Así, se define la oclusión proximal de la ACM como la ausencia de flujo o la presencia de un mínimo flujo a través de la ACM a una profundidad de insonación entre 45 y 65 mm, acompañado de una inversión del flujo en la arteria cerebral anterior o cerebral posterior ipsilateral.

La recanalización del vaso resulta fundamental en el tratamiento del ictus agudo puesto que se ha demostrado que la velocidad de lisis del trombo se relaciona con la mejoría neurológica inicial, el tamaño del infarto y el pronóstico del paciente (Christou et al., 2000; Molina et al., 2001; Alexandrov et al., 2001; Röther et al., 2002).

Así, en un estudio en el que se monitorizó de forma continua a una serie de 40 pacientes tratados con rt-PA en las primeras 3 horas, se encontró que el tiempo medio de recanalización era de 45 ± 20 minutos tras la administración del bolo (Alexandrov et al., 2000). Además, se observó que la falta de mejoría clínica se asociaba a la ausencia de recanalización, a la apertura tardía del vaso o a la aparición de una reoclusión.

Por otro lado, un 20% de los pacientes experimentó una mejoría brusca durante la infusión del rt-PA que iba acompañada de la disolución del trombo.

Más adelante, en otro estudio realizado en 177 pacientes con ictus isquémico en territorio de la ACM que recibieron rt-PA, la recanalización ocurrió en un tiempo medio de $37,3 \pm 35$ minutos tras el bolo de rt-PA y se alcanzó una recanalización completa en el 36% de los pacientes. Sin embargo, en el 40% de los pacientes la ACM permaneció ocluida al final del periodo de observación, que fue de 6 horas. La mayor parte de los pacientes (28,7%) recanalizaron entre los 180 y 270 minutos tras el inicio de los síntomas (Molina et al., 2004).

Seguridad del tratamiento fibrinolítico: la transformación hemorrágica

La transformación hemorrágica (TH) forma parte de la evolución natural del infarto isquémico. Antes de la introducción de la terapia con rt-PA ya se comprobó cómo, dependiendo de las series estudiadas, hasta el 43% de los pacientes podía presentar algún grado de sangrado en el seno de la zona necrosada, detectable con TC o mediante necropsia (Toni et al., 1996).

La mayor parte de este sangrado (89%) eran hemorragias petequiales y por tanto sin repercusión en la situación neurológica del paciente. Este sangrado parecía ser más frecuente en los ictus de etiología cardiembólica de mediano y gran tamaño (>10cc) (Hornig et al., 1993). Sin embargo, pronto se observó que la utilización de fármacos trombolíticos conllevaba un incremento en el sangrado intracraneal y así, la administración de rt-PA intravenoso a la dosis de 0,9 mg/Kg se acompañaba de un porcentaje de TH sintomática del 6,4% (NINDS study group, 1995) en el estudio que precedió a su aprobación por la FDA.

Para identificar el grado de TH utilizamos habitualmente el sistema descrito en el estudio ECASS (Hacke et al., 1995) que comprende los tipos HI-1 (Hemorrhagic infarction-1) como hemorragia petequial, HI-2 como petequias confluentes, PH-1 (Parenchymal hematoma-1) como un hematoma <30% de la zona infartada con escaso efecto masa y PH-2 como hematoma >30% de la zona infartada con efecto masa importante.

Además se utilizan los términos PH-r (Parenchymal hematoma-remote) para identificar los sangrados intracraneales alejados de la zona infartada. La TH se detecta normalmente mediante TC pero nuevos métodos, como la RM con secuencias eco de gradiente y la sonografía son también capaces de identificar el sangrado a la cabecera del paciente (Seidel et al., 2009).

El significado clínico de la TH se ha evaluado en numerosas ocasiones y tiene importancia por la relación que guarda con el deterioro neurológico precoz y la situación vital y funcional del paciente a largo plazo. Parece bastante claro que el grado de TH PH-2 se puede asociar a un deterioro neurológico precoz, en las primeras 24 horas, y a una mayor mortalidad y dependencia medida a los 3 meses tras el ictus. (Fiorelli et al., 1999; Berger et al., 2001).

A efectos prácticos, consideramos la TH sintomática como aquella que produce un deterioro neurológico precoz, valorado como un incremento de al menos 4 puntos en la escala NIHSS, según fue definida en el estudio ECASS II (Hacke et al., 1998). La TH sintomática tiene consecuencias devastadoras, puesto que hasta el 45% de los pacientes que la presentaron en el estudio NINDS y el 83% en el PROACT-II fallecieron (Khatri et al., 2007).

En una revisión sistemática de los ensayos clínicos realizados con fármacos trombolíticos se confirmó que el riesgo de hemorragia intracraneal sintomática se incrementa claramente tras la fibrinólisis (OR 3,37 IC95% 2,68- 4,22) (Wardlaw et al., 2003). En un registro practicado en Canadá en 1135 pacientes que habían recibido rt-PA

encontraron que el 27% tenían algún grado de TH, aunque sólo fueron sintomáticas en el 4,4% de los casos (Dzialowski et al., 2007).

No obstante, clásicamente se considera que sólo los grados de mayor TH se relacionan con un mal pronóstico a los 3 meses. Llama la atención que en este estudio canadiense observaron cómo los grados HI-2, PH-1 y PH-2 eran todos predictores de mal pronóstico en su serie de pacientes.

En cuanto a su frecuencia, es llamativo que las tasas de TH sintomática varían entre los diferentes ensayos clínicos publicados, y oscilan entre el 6,4% del estudio NINDS y el 19,8% del ECASS I (Hacke et al., 1995).

Una posible explicación para este hecho es que no hay un claro consenso en la definición de TH sintomática y se han utilizado diferentes criterios para definirla en los ensayos clínicos.

De este modo, cuanto más estricta es la definición, el porcentaje de pacientes que la presentan es menor y así, en el SITS-MOST, que sólo contemplaba hemorragias en grado PH-2, medidas entre las 22 y 36 horas postratamiento y claramente asociadas a deterioro neurológico, tan solo el 1,7% de los pacientes desarrolló una TH sintomática (Wahlgren et al., 2007).

Además, en ocasiones es complicado atribuir a la TH el empeoramiento del paciente, que puede deberse al crecimiento del infarto y la extensión del edema más que a la aparición de un cierto grado de TH en el seno de la zona infartada o bien tener otras causas no neurológicas como la sepsis o una alteración metabólica.

Puesto que en la actualidad el principal factor limitante de la utilización del rt-PA es el riesgo de TH sintomática, la identificación de los factores predictores del desarrollo de esta complicación resultan fundamentales. La aparición de hipodensidad focal precoz en las imágenes obtenidas mediante TC fue uno de los primeros factores identificados como predictores de la aparición de complicaciones hemorrágicas (Toni et al., 1996).

En un análisis secundario del estudio ECASS-II se observó que el uso de fibrinolítico, la presencia de hipodensidad en la TC basal, el nivel de presión arterial sistólica basal, la presencia de insuficiencia cardíaca congestiva y la edad fueron factores predictores de PH (Larrue et al., 2001). También la albuminuria, en muestras de orina recogidas en las 3 primeras horas y considerada como un ratio albúmina-creatinina ≥ 30 mg/g, se encontró que predecía de forma independiente la aparición de TH (OR 7,45; IC95% 2,30-24,16) y de PH1 PH2 (OR 8,30; IC95% 1,77-38,89) (Rodríguez-Yáñez et al., 2006).

Recientemente, Paciaroni y colaboradores, han encontrado en un grupo de 1125 pacientes consecutivos tratados con rt-PA que el 3,2% del total de la serie presentó un PH. La hemorragia fue determinada con un tiempo medio de 5 ± 2 días tras el ictus y el 97,1% de los que sufrieron una PH fallecieron o quedaron con secuelas ($mRS\geq 3$). Los factores que en esta serie se asociaron a la aparición de PH fueron lesiones isquémicas extensas, la etiología cardioembólica, la presencia de niveles elevados de glucosa y el tratamiento trombolítico (Paciaroni et al., 2008).

En cuanto a la TH sintomática, los más claros predictores de esta temible complicación en los diferentes ensayos clínicos realizados han sido el tratamiento trombolítico y la dosis del fármaco empleado, el edema objetivado en la TC, la gravedad del ictus y la edad avanzada. (Khatri et al., 2007).

Los niveles elevados de glucosa a nivel basal y la presencia de diabetes también se han detectado como predictores de la aparición de TH sintomática, en una serie de 138 pacientes consecutivos tratados con rt-PA en las primeras 3 horas tras el ictus (Demchuk et al., 1999). El papel de la diabetes mellitus se confirmó en una serie de casos en los que se realizó estudio necrópsico (Kerenyi et al., 2006).

En un estudio retrospectivo se encontró que las desviaciones del protocolo de tratamiento con rt-PA y los signos precoces de isquemia eran factores que predecían la aparición de TH sintomática de forma independiente (Martí-Fàbregas et al., 2007).

Aunque el efecto más temido del tratamiento con rt-PA es la TH merece la pena comentar que la seguridad de este fármaco puede estar relacionada con otros factores. A pesar del avance que el uso del rt-PA ha supuesto en el tratamiento de la isquemia cerebral aguda, en los últimos años se ha puesto de manifiesto un posible efecto tóxico de este fármaco.

Tanto la plasmina como el rt-PA, ambas proteasas de amplio espectro, podrían ser neurotóxicas si alcanzan el espacio extracelular. En modelos animales se ha descrito que, en casos de infarto extenso con disrupción de la barrera hematoencefálica, parte de este daño podría mediarse por el efecto proteolítico del rt-PA exógeno.

Además, el rt-PA parece tener un efecto pleiotrópico a nivel cerebral produciendo vasodilatación, la proteólisis de la subunidad NR1 del receptor

NMDA (N-Metil-D-Aspartato), el incremento de la conductancia intracelular de Ca^{++} y la activación de metaloproteinasas, como la MMP-9. Estas vías pueden contribuir a la excitotoxicidad, empeorar el daño en la barrera hematoencefálica y, por tanto, favorecer el edema y la transformación hemorrágica (Kaur et al., 2004).

Pronóstico del ictus isquémico

Pronóstico vital

A pesar de los avances experimentados en los últimos años en cuanto al conocimiento fisiopatológico del ictus isquémico y la introducción de mejores protocolos de tratamiento, incluido el rt-PA en la fase aguda, el pronóstico vital y funcional del ictus sigue siendo ominoso.

Se calcula que el 8-12% de los pacientes con ictus isquémicos entre los 45 y los 64 años fallecen en los primeros 30 días tras el episodio (Rosamond et al., 1999) mientras que otro estudio muestra que la mortalidad depende de la franja de edad. Así, fallecen el 9% de los pacientes entre 65 y 74 años, el 13,1% de los pacientes entre 74 y 84 años y el 23 % de los mayores de 85 (Casper et al., 2008).

La tasa de mortalidad en el año 2005 en un país occidental como EEUU, se estimó en 46,6 por cada 100.000 personas y se ha demostrado que la tasa de mortalidad ha descendido en el periodo comprendido entre el año 1980 y el 2005, especialmente entre los hombres y los mayores de 65 años (Lloyd-Jones et al., 2009).

Se considera que el descenso en la tasa de mortalidad en los últimos años se debe fundamentalmente a la mejora en la detección y tratamiento de la HTA (Luepker et al., 2006). Aproximadamente, el 53% de los fallecimientos tienen lugar fuera del hospital (Lloyd-Jones et al., 2009).

En el ictus en general, se ha observado que, al cabo de 1 año tras el episodio agudo, entre el 22 y el 27% de los mayores de 70 años han fallecido y este porcentaje puede ascender hasta el 32% al cabo de 5 años (Lloyd-Jones et al., 2009). Por otra parte, en los primeros ensayos clínicos realizado con el rt-PA, se encontró que la mortalidad al tercer mes tras el ictus oscilaba entre el 17% del grupo tratado con fibrinólisis y el 21% del grupo control (NINDS, 1995). En posteriores ensayos clínicos se encontró una mortalidad más baja, siendo la mortalidad global del 12,6% en el estudio ECASS II (Hacke et al., 1998)

Pronóstico funcional

La enfermedad cerebrovascular se sigue considerando la causa principal de discapacidad neurológica en el adulto en los países desarrollados (Lloyd-Jones et al.,

2009). El pronóstico funcional de los pacientes con ictus, especialmente en los ensayos clínicos, se determina mediante la utilización de escalas y la más ampliamente utilizada es la escala de Rankin modificada (mRS). El tiempo de recuperación desde el ictus depende de su gravedad. A los 3 meses tras el episodio agudo, entre el 50-70% de los supervivientes son funcionalmente independientes, entre el 15-30% tienen una incapacidad permanente y el 20% están institucionalizados (Asplund et al., 1998).

Situación Funcional Porcentaje (Kelley-Hayes et al., 2003):

- Hemiparesia 50%
- Necesita ayuda para caminar 30%
- Dependientes en las actividades básicas de la vida diaria 26%
- Afasia 19%
- Síntomas depresivos 35%
- Institucionalizados 26%

Tras el ictus, las mujeres tienden a sufrir un mayor grado de discapacidad que los hombres. En un estudio realizado en Michigan, se aprecia que en el momento del alta el 33% de las mujeres tienen una puntuación en la escala mRS ≥ 4 , en comparación con el 27% de los hombres, mostrando cómo el pronóstico funcional de las mujeres es peor que el de los varones en la enfermedad cerebrovascular (Lloyd-Jones et al., 2009).

No obstante, todavía es controvertida la influencia que el sexo puede tener en el manejo y en consecuencia, en el estado funcional de los pacientes a medio y largo plazo, por lo que se están realizando numerosos estudios para determinar esta cuestión.

Factores pronósticos

Se han intentado múltiples aproximaciones utilizando métodos estadísticos para predecir el pronóstico funcional y vital de los pacientes con ictus por medio de variables clínicas y radiológicas, principalmente recogidas en el periodo de hospitalización. Un modelo que incluía 6 variables clínicas (edad, vivir solo y mRS previo al ictus, la capacidad verbal medida mediante la escala de coma de Glasgow, la fuerza en las extremidades superiores y la independencia para caminar) mostró una gran precisión para predecir la supervivencia y la independencia de los pacientes al cabo de 6 meses o 1 año tras el ictus (área bajo la curva ROC= $0,84 \pm 0,01$) (Counsel et al., 2004; Counsel et al., 2002) y fue validado en cohortes independientes.

En un estudio recientemente publicado (Kissela et al., 2009), los factores que predicen un peor estado funcional al tercer mes son la edad avanzada, la diabetes, la

leucoaraiosis extensa, el grado de afectación neurológica del ictus así como la puntuación del mRS antes del ictus y en el momento del alta. Entre las variables que predicen el estado funcional a largo plazo (4 años) destacan la presencia de un ictus previo y el desarrollo de complicaciones infecciosas en los 3 primeros meses tras el ictus.

En otro estudio, la presión arterial, en concreto la presión sistólica > 180 mm Hg en las primeras 6 horas y la presión diastólica media descendida entre las 6 y las 24 horas tras el ictus se asociaron de forma independiente con un peor pronóstico al tercer mes (Armario et al., 2008). Al tomar como punto inicial de referencia del pronóstico a largo plazo el tercer mes tras el ictus isquémico, Eriksson y colaboradores encontraron en un grupo de casi 16.000 pacientes, que el principal determinante del mal pronóstico a largo plazo era el peor estado funcional al tercer mes, medido mediante la escala mRS, seguido del sexo masculino, la edad elevada, la diabetes, el hábito tabáquico, el tratamiento hipertensivo al inicio del ictus, la fibrilación auricular y la presencia de depresión (Eriksson et al., 2008).

A pesar de los esfuerzos realizados, algunos de estos factores o modelos pueden resultar útiles para estratificar el riesgo en la fase hiperaguda en pacientes que van a ser incluidos en un ensayo clínico (Lewis et al., 2008) pero aún estamos lejos de utilizar estas herramientas para predecir el riesgo de forma individual en la práctica clínica y no es posible utilizar esta información para guiar el manejo del paciente o para ofrecer esta información a los pacientes y familiares en las primeras horas o días tras el inicio de los síntomas.

En cuanto a su valor pronóstico, varios estudios muestran que los niveles de S100B se correlacionan con el volumen final del infarto y el grado de déficit neurológico (Abraha et al., 1997; Missler et al., 1997; Wunderlich et al., 2004; Foerch et al., 2005). En esta línea, Jauch y colaboradores encontraron un peor resultado funcional a los 3 meses, en los pacientes que mostraron cambios más rápidos en la concentración de S100B tras las primeras 24 horas del ictus (Jauch et al., 2006).

Tanto los niveles de S100B medidos en las primeras horas (12 horas) (Sienkiewicz-Jarosz et al., 2009) como de forma tardía (48 horas) (Foerch et al., 2005) son predictores del pronóstico funcional del paciente al tercer mes. Sin embargo, ningún estudio ha demostrado que esta predicción sea independiente del volumen final del infarto (Dassan et al., 2009).

En el ámbito del ictus hemorrágico, S100B se encontró elevado en un grupo de 78 pacientes con hemorragia intracerebral a su llegada a urgencias.

Además de encontrar relación directa entre el nivel de S100B y el volumen de la hemorragia cerebral, también se observó que los pacientes que presentaban un deterioro precoz mostraban niveles más elevados de S100B (256,8 vs. 89,7pg/mL; $p < 0,0001$) al igual que los pacientes con peor situación funcional al tercer mes tras el ictus (136 vs. 75,91 pg/mL, $p = 0,001$) (Delgado et al., 2006).

Recientemente se ha relacionado el nivel basal de S100B con la mortalidad a los 7 días tras el inicio de los síntomas del ictus hemorrágico (OR 1,046 IC95% 1,014-1,078; $p = 0,004$) (Hu et al., 2010).

Importancia del pronóstico en el ictus

Se estima que entre un 25% y un 74% de los supervivientes al ictus a nivel mundial son dependientes para la realización de las actividades de la vida diaria (AVD), presentando una gran variedad de síntomas y secuelas de incapacidad.

La evolución de las secuelas del ictus, así como su recuperación, son muy variadas. La American Heart Association – Stroke Outcome Classification (AHA-SOC) recoge las posibles secuelas o déficits neurológicos, clasificándolos en 6 áreas o dominios que, por orden de prevalencia, son: motor, sensitivo, visión, lenguaje/comunicación, cognitivo y emocional/afectivo.

También con la finalidad de agrupar las repercusiones o secuelas derivadas del ictus, la OMS propone en el año 2001 la Clasificación Internacional de Funcionamiento, Discapacidad y Salud (CIF). Este modelo (que es aplicable a cualquier trastorno o patología) describe las secuelas del ictus de acuerdo a tres dimensiones. Por un lado, la pérdida de las funciones y estructuras corporales (antes impairment), lo que hace referencia a los déficits de las funciones fisiológicas y partes anatómicas que resultan como consecuencia del ictus. En segundo lugar, la limitación en las actividades (antes discapacidad) contempla las dificultades que presentan los supervivientes de un ictus para la ejecución de tareas funcionales (incluyendo AVD y actividades instrumentales de la vida diaria - AIVD -).

Por último, la tercera dimensión la constituye la restricción en la participación (antes handicap), que se refiere a los problemas que el individuo presenta para desenvolverse a nivel social y reestablecer su vida. Estas tres dimensiones se resumen bajo los términos funcionalidad y discapacidad, y se relacionan e interactúan con el estado de salud (trastorno o patología) así como con los factores contextuales,

constituidos por factores personales y ambientales. Esta estructura sirve de referencia para cualquier medida del estado funcional.

Sin embargo, existe una gran variabilidad entre las distintas investigaciones centradas en el estudio de la evolución de la recuperación tras el ictus. Por un lado, los distintos autores establecen tiempos de valoración muy diversos; muy pocos han utilizado plazos de tiempo relativamente amplios (cada 6 meses), mientras que la mayor parte han establecido intervalos de tiempo más cortos para llevar a cabo la valoración (mes a mes, e incluso semana a semana).

También son importantes las diferencias entre las muestras de pacientes de los distintos trabajos, presentándose mucha variabilidad en las características de los pacientes, el tipo de ictus y el tipo y gravedad de sus secuelas. Por otro lado, también la edad de los pacientes es variable; a pesar de que frecuentemente se incluyen pacientes mayores en los trabajos de investigación, la evolución tras el ictus no ha sido estudiada específicamente en pacientes de la tercera edad. Los distintos autores tampoco se sirven de las mismas herramientas de valoración para la determinación de la evolución de los pacientes. Aunque comúnmente se recurre a la utilización de escalas de funcionalidad, algunos autores han usado escalas motoras e incluso escalas neurológicas en sus estudios.

A pesar de la heterogeneidad en las condiciones de los distintos trabajos de investigación llevados a cabo hasta la fecha de hoy, es importante destacar que la bibliografía coincide en que los supervivientes al ictus experimentan una recuperación más rápida durante los 3 primeros meses tras el ictus.

Arias Cuadrado, en 2009, también afirmó que la mayor recuperación, de existir, siempre es precoz. Por ello, en los casos en los que no se produzca una mejora objetivable en el primer mes de evolución, el periodo de recuperación quedará reducido y no se esperará una evolución favorable.

Por ello, y dada la gran diversidad en el perfil de los pacientes estudiados en las distintas investigaciones, que ha sido comentada anteriormente, se hace necesario aclarar la evolución habitual del ictus y, más concretamente, conocer el comportamiento de la recuperación en pacientes de la tercera edad.

Así, aunque la estimación precoz del pronóstico funcional tras el ictus se fundamenta en la evolución habitual descrita, existen ciertos indicadores o factores predictores que, de manera orientativa, permiten precisar más en la predicción de la evolución o de la recuperación de las secuelas del ictus.

Esta estimación del pronóstico de un paciente con ictus es esencial para la adecuada comunicación del profesional sanitario con el paciente y sus familiares; para identificar unos objetivos de rehabilitación adaptados a la realidad del paciente, que permitirán un manejo más eficiente y adecuado del paciente; y para planificar los servicios sanitarios y la derivación del paciente al obtener el alta de rehabilitación.

Teniendo en cuenta la gran heterogeneidad en las manifestaciones clínicas resultantes de un ictus, los predictores servirán además para distinguir claramente entre los pacientes con buen y mal pronóstico de evolución, pudiéndose de esta manera adaptar los recursos sanitarios disponibles en las unidades de rehabilitación a la situación de estos pacientes, haciendo un uso más eficiente de estos recursos.

Son muchos los estudios que hasta el día de hoy han tratado de determinar los factores predictores que influyen en la evolución de las secuelas de un ictus. Se han identificado más de 150 factores con un posible valor pronóstico. Sin embargo, hasta la actualidad no se ha encontrado una característica que permita conocer de manera totalmente fiable la evolución del paciente. Los factores predictores y los modelos pronósticos solo proporcionan estimaciones válidas y orientativas para pacientes con características similares a las de la población de estudio.

A continuación se presenta la información relacionada con los principales predictores clínicos encontrados en la bibliografía:

- Factores predictores de recuperación
- Equilibrio o control de tronco
- Función motora de las extremidades
- Ausencia de recuperación precoz
- Déficits cognitivos
- Apoyo social y estado emocional
- Incontinencia de esfínteres
- Déficits somatosensoriales
- Cronicidad
- Ictus previos
- Gravedad clínica del ictus
- Funcionalidad o dependencia previa al ictus
- Edad
- Sexo

- Etiopatogenia del ictus
- Tamaño y localización de la lesión

Los aspectos más comúnmente utilizados para definir la situación inicial del paciente han sido el estado o déficit neurológico o el estado funcional o de dependencia-independencia. Para ello, se ha recurrido a la utilización de un gran abanico de herramientas de valoración, siendo las más frecuentes las escalas neurológicas, como National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) o Scandinavian Stroke Scale (SSS), las escalas de funcionalidad o independencia, como son Functional Independence Measure (FIM), Índice de Barthel (Barthel) o Rankin Handicap Scale, e incluso la valoración de los déficits motores.

La línea de investigación que sigue el Copenhagen Stroke Study (CSS), recurriendo a una estratificación basada en la valoración ofrecida por SSS, permitió comprobar, que a mayor gravedad inicial del paciente menor es la recuperación funcional y de marcha, así como la resolución de los déficits detectados en el estadio inicial de la enfermedad.

Sin embargo, y a pesar de todas las evidencias descritas, parece que incluso los pacientes con ictus más severos experimentan en ocasiones una buena recuperación. En un estudio llevado a cabo sobre pacientes con afectación muy severa, el 32% de ellos alcanzaron una buena recuperación funcional.

Teasell et al. han sugerido recientemente que, si bien los ictus más severos también se benefician de la rehabilitación, necesitan más tiempo para mejorar, además de que su recuperación no es tan completa.

Ciertos autores, en sus trabajos de investigación, han clasificado los pacientes atendiendo a distintos intervalos de edad, con la finalidad de detectar un posible distinto efecto de la edad en función de estos grupos. Solamente algunos de ellos han afirmado que la influencia negativa de la edad sobre la recuperación funcional se evidencia especialmente en edades más avanzadas, siendo otros totalmente contrarios a esta teoría.

Algunos autores han encontrado puntos de inflexión, identificando una edad concreta como determinante de la capacidad de recuperación tras el ictus.

Diversos estudios enfatizan que la menor capacidad de respuesta al tratamiento rehabilitador a consecuencia de una avanzada edad no es sinónimo de ausencia de beneficio. De hecho, se ha observado que incluso los pacientes mayores de 75 y mayores de 85 años obtienen mejoras sustanciales en relación a la discapacidad y los

déficits funcionales. Algunos autores han afirmado que estos pacientes son también capaces de conseguir cierta recuperación funcional, a pesar de su pluripatología.

Por todo esto, y a pesar de la influencia de la edad sobre el grado de recuperación, la edad avanzada no debe ser un factor que limite el acceso al tratamiento de rehabilitación.

Por otro lado, existen también algunas investigaciones científicas que ponen en duda la relación de la edad con la recuperación funcional tras el ictus. Nakayama et al. y Jongbloed, tras sus respectivas revisiones de la bibliografía existente, no encontraron consenso acerca de la influencia de la edad sobre la capacidad de recuperación, concluyendo que la edad influye solamente en algunos aspectos. En cambio, otros autores afirman claramente en sus trabajos que la edad no es un predictor de recuperación funcional.

- Sexo

No parece, teniendo en cuenta la escasa bibliografía al respecto, que el sexo sea uno de los factores más importantes para la comunidad científica. Algunos autores han afirmado que los pacientes varones consiguen una mayor recuperación, mientras que otros sostienen que el sexo del paciente no influye en la capacidad de recuperación tras sufrir un ictus.

- Etiopatogenia del ictus

Aunque varios autores han afirmado que el tipo de ictus no es capaz de predecir la recuperación de dichos pacientes con ictus, los hallazgos de algunas investigaciones parecen indicar que el infarto lacunar y el ictus de etiología desconocida se asocian con un pronóstico ligeramente mejor, mientras que el ictus de origen cardioembólico puede asociarse a un peor pronóstico funcional. Kelly et al. han observado que los ictus hemorrágicos tienen mayor mortalidad inicial pero mejor pronóstico a medio-largo plazo que los de origen isquémico, aunque solo en ausencia de otros factores predictores más potentes. El motivo parece que radica en que la funcionalidad se recupera a medida que se recuperan las funciones neurológicas por la resolución del hematoma causante de la compresión cerebral. A pesar de esta evidencia, algunos autores han señalado que, aunque existe dicho efecto, este no tiene suficiente potencia.

- Tamaño y localización de la lesión

Según afirmaba la OMS en 1989, la mayor parte de los investigadores están de acuerdo en que el tamaño y la localización de la lesión son determinantes en la descripción de la gravedad del deterioro funcional así como de la probabilidad de recuperación funcional. Sin embargo, existen autores que sostienen que las

características de la lesión no ejercen influencia alguna sobre el grado de recuperación funcional tras el ictus.

Respecto a la localización de la lesión, Jongbloed indica que existe consenso entre los investigadores sobre la inexistente relación entre el hemisferio cerebral afectado y la recuperación funcional. En cambio, Musicco et al. no opinan lo mismo; estos afirman que los ictus originados por una lesión en el hemisferio cerebral izquierdo tienen mejores resultados funcionales que los ictus originados en el hemisferio cerebral derecho.

En cuanto al tamaño de la lesión, Pan et al. han observado que las lesiones de tamaño pequeño (<1cm) se asocian con una mayor probabilidad de recuperación funcional. Además, han comprobado que este factor influye en mayor medida en los primeros estadios de recuperación, así como en los casos con afectación funcional más severa.

Una vez presentados los predictores de recuperación más relevantes según la bibliografía actual, se puede afirmar que existe mucha variabilidad en la información que ofrecen las distintas investigaciones. En ellas se estudian aspectos muy diferentes, identificándose predictores de recuperación muy diversos. Los factores predictores identificados en la bibliografía actual incluyen factores demográficos, sociales, físicos, etiopatogénicos y clínicos. Por otro lado, es necesario destacar que entre los factores que han sido identificados como predictores de recuperación y que han sido presentados en este apartado, encontramos tanto las propias puntuaciones totales obtenidas en las escalas de valoración como aspectos concretos o ítems específicos pertenecientes a dichas escalas.

Por otra parte, no existe uniformidad en cuanto a la edad y la gravedad de las muestras de pacientes estudiados. Aunque bien es cierto que determinados autores han estudiado muestras de personas mayores, difiere mucho el rango de edades utilizado entre unos trabajos y otros. Además, no parece estar clara la existencia de ciertos factores o aspectos especialmente importantes en este grupo de población.

También son muy variables, entre los distintos estudios, las herramientas de medición o escalas de valoración utilizadas, momentos de medición, etc. Los trabajos citados, por otro lado, presentan diferencias importantes respecto al número de factores predictores estudiados; mientras que algunos trabajos estudian la relación de un único factor sobre la recuperación de los pacientes, otros han optado por hacerlo con un grupo de predictores.

Todas estas diferencias hacen que, frecuentemente, resulte complicada la tarea de extraer conclusiones a partir de la información ofrecida por la bibliografía, por lo que se hace evidente la necesidad de seguir estudiando en este campo, con la finalidad de aclarar ciertos aspectos aún hoy en día sujetos a debate.

Por otro lado, parece importante conocer cuáles son los factores predictores más determinantes para la recuperación de las secuelas de ictus en las personas mayores.

El uso de las escalas de valoración en el ictus

La importancia de la valoración estandarizada del estado del paciente con ictus se debe a la necesidad de expresar los resultados clínicos de forma uniforme, objetiva y cuantificable. Además, esta valoración permite conocer el grado de afectación inicial de la enfermedad, ayudando a entender la gravedad de las secuelas ocasionadas.

La valoración del paciente en distintos momentos a lo largo del tratamiento de rehabilitación permite conocer su evolución, así como obtener una estimación de los cambios o mejoras conseguidas, pudiendo de esta forma conocer el alcance de la recuperación.

Por otro lado, la literatura también se sirve del uso de las escalas de valoración para mejorar su capacidad predictiva, utilizando las puntuaciones globales obtenidas en las propias escalas como factores predictores de recuperación a corto y largo plazo.

Dada la complejidad del ictus y su multiplicidad de signos y síntomas, es necesario, para poder valorar de forma adecuada e integral el estado de los pacientes tras el ictus, considerar los 6 dominios que contempla la AHA-SOC, que han sido detallados anteriormente.

Sin embargo, la valoración de las secuelas del ictus no debe limitarse a la descripción de las alteraciones o déficits correspondientes a cada uno de estos dominios. Además de conocer las alteraciones de las funciones y estructuras corporales (impairment) resulta también necesario determinar su repercusión en la funcionalidad global del individuo, teniendo en cuenta la realización de actividades (discapacidad) así como su nivel de participación (handicap).

Para una valoración precisa y adecuada es necesario escoger métodos de evaluación de eficacia contrastada que cuenten además con aceptación por parte de la comunidad científica.

Frecuentemente, los instrumentos seleccionados para la valoración del estado del paciente o de su recuperación son inadecuados, habiéndose detectado la utilización de

ciertas escalas de dudosa validez en la realización de estudios científicos. Este uso inapropiado puede llegar a invalidar los resultados de estas investigaciones.

Estas escalas deben tener establecidas las propiedades psicométricas más importantes (validez, fiabilidad y sensibilidad). También es importante que las herramientas empleadas hayan sido desarrolladas específicamente para la valoración del ictus, o que hayan sido probadas sus propiedades psicométricas para su uso en este tipo de pacientes. Las escalas de valoración desarrolladas para uso genérico no contemplan los problemas asociados a los pacientes con esta enfermedad; es decir, no son sensibles a los problemas inherentes a la población con ictus.

Otros aspectos a tener en cuenta a la hora de la elección de la escala de valoración más adecuada son la experiencia o familiarización con el instrumento de medida, el tiempo requerido para su administración y la comparabilidad.

Existe gran heterogeneidad en las medidas empleadas para la valoración postictus. La revisión de Quinn et al. ha identificado hasta 47 medidas distintas en uso en la actualidad. No existe, por el momento, consenso acerca de la/s escala/s de valoración más adecuada/s en ictus, por lo que siguen debatiéndose las ventajas y limitaciones relativas a estas.

El marco conceptual de la CIF, aplicado a la valoración de los pacientes con secuelas de ictus, permite clasificar las distintas escalas de valoración disponibles hoy en día en función de la dimensión (funciones - estructuras corporales, actividades y participación) a la que mejor responden, dependiendo de la naturaleza de cada escala, así como de su especificidad en los aspectos que valora.

Sin embargo, hay que tener en cuenta que las distintas escalas raramente corresponden de forma clara y exclusiva a una única dimensión, sino que frecuentemente ofrecen información sobre aspectos relacionados con más de una de las dimensiones. De hecho, en el caso de la escala Rankin, a pesar de que fuera definida inicialmente como una escala de handicap (hoy en día participación) por Rankin, la opinión al respecto por parte de la literatura, es variable. Algunos autores la siguen considerando una medida de handicap o participación, mientras que, más recientemente, otros la han considerado una medida de discapacidad o actividades.

Entre las escalas de valoración, pueden diferenciarse las genéricas y las específicas. Como se ha apuntado en párrafos anteriores, las medidas genéricas son aquellas que han sido diseñadas para la valoración del estado del paciente, sin tomar en consideración un problema o patología en concreto, por lo que no son instrumentos específicos del ACV. Se consideran escalas de uso genérico las de valoración de las

AVD y las de calidad de vida. En cambio, las escalas específicas, que son desarrolladas y enfocadas para la valoración de una determinada patología (en este caso para el ictus), permiten conocer el alcance de los distintos déficits presentes en el paciente. A día de hoy, aún no se ha validado ninguna que englobe todos los trastornos derivados del daño cerebral.

A continuación se describen las medidas o escalas de valoración más empleadas en la actualidad:

- National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS)

Se trata de una medida de la severidad de los síntomas asociados al ictus que permite cuantificar los déficits neurológicos presentes tras haber sufrido un ictus: gravedad del trastorno en el nivel de conciencia, la capacidad de respuesta a preguntas y de obedecer a órdenes simples, respuesta papilar, desviación de la mirada y negligencia visual, alcance de la hemianopsia, respuesta facial, resistencia a la gravedad en el miembro afecto, reflejos plantares, ataxia, trastornos sensoriales y la severidad de la disartria y afasia.

Es una escala de uso muy extendido y, más concretamente, es la escala más usada de entre las relativas al dominio de funciones y estructuras corporales (impairment). Además, su administración es rápida y simple. Los ítems se puntúan a través de una escala ordinal del 0 al 3 o 4, donde 0 representa la ausencia del déficit valorado, y puntuaciones superiores reflejan una mayor severidad del mismo. El intervalo de la puntuación total es de 0-42.

- Índice de Barthel (Barthel)

Es uno de los instrumentos más ampliamente utilizados para la valoración de la función física y la discapacidad funcional.

En uso desde 1995 como Índice de Discapacidad de Meryland y publicado por primera vez en 1965 por Mahoney y Barthel, es una medida genérica que valora el nivel de independencia en las AVD del paciente, cuantificando la capacidad de sujetos con trastornos neuromusculares o musculoesqueléticos. Su fiabilidad en pacientes con ictus ha sido probada en numerosas ocasiones. Es el instrumento más utilizado para medir la limitación en la actividad funcional y existe una bibliografía muy amplia demostrando sus propiedades psicométricas.

El Índice de Barthel es una medida muy simple y de rápida administración, que además permite utilizar un lenguaje común comparable y sencillo. Consiste en la asignación de diferentes puntuaciones según la capacidad del sujeto examinado para llevar a cabo las AVD. Los valores que se asignan a cada actividad dependen tanto del

tiempo empleado en su realización como de la necesidad de ayuda para llevarla a cabo. Consta de un total de 10 ítems relacionados con AVD comunes; de ellos, 8 representan actividades de cuidado personal y los 2 ítems restantes son relativos a la movilidad. No todas las actividades se valoran de la misma manera, pudiéndose asignar 0, 5, 10 o 15 puntos. La puntuación total oscila entre 0 y 100; cuanto más elevada sea esta puntuación, mayor es el grado de independencia funcional.

Además de la información obtenida con la puntuación total, esta escala también proporciona información a través de cada una de las puntuaciones parciales correspondientes a cada ítem o actividad valorada. Esto permite conocer con más precisión los déficits específicos del paciente, lo que facilita la valoración de su evolución con el paso del tiempo.

Quizás la mayor limitación del Barthel es su relativa sensibilidad y la falta de comprensión en la interpretación de su puntuación, lo que refleja su efecto suelo y techo. Así, algunas evidencias científicas aseguran que su capacidad para detectar cambios en situaciones extremas es limitada.

- Functional Independence Measure (FIM) y Functional Assessment Measure (FAM)

Las escalas FIM y FAM son dos medidas globales de discapacidad, de tipo ordinal, ampliamente extendidas y usadas a nivel internacional para la medición de los resultados obtenidos con los programas de rehabilitación en pacientes con ictus.

Ambas escalas proporcionan información válida y fiable sobre la necesidad de asistencia del paciente en la realización de las AVD (100), habiendo sido sus propiedades psicométricas evaluadas recientemente.

La escala FIM, desarrollada en 1980, está compuesta por 18 ítems, de los cuales 13 valoran el área física/motora y 5 responden al área cognitiva. Así, se habla de 2 subescalas claramente diferenciadas: subescala motora y subescala cognitiva.

Posteriormente, con el desarrollo de la FAM, se crearon 12 ítems nuevos con la finalidad de enfatizar algunas áreas funcionales de FIM. Así, con la combinación de ambas escalas se obtuvieron los 30 ítems que componen la escala “FIM+FAM”. Esta nueva herramienta ha ido ganando popularidad entre la comunidad internacional de clínicos e investigadores en la última década.

Los estudios que han comparado las escalas Barthel y FIM sostienen que ambas son las escalas más utilizadas y ampliamente aceptadas por la literatura como medidas de discapacidad funcional. Sus propiedades psicométricas son muy similares; ambas cuentan con una gran fiabilidad y validez.

A pesar de que algunos autores se inclinan por la utilización de FIM, los trabajos que han estudiado estas escalas no han encontrado diferencias importantes entre ellas. Las investigaciones apuntan que su principal limitación reside en la dificultad de interpretación clínica, por tratarse de escalas ordinales de amplio rango.

- Rankin Handicap Scale (Rankin)

Originalmente desarrollada en 1957 y posteriormente estudiada como medida de handicap, se considera actualmente una escala global de discapacidad, diseñada específicamente para pacientes con secuelas de ictus.

La versión original cuenta con un rango de puntuaciones comprendido entre 1 y 5, basado en el nivel de independencia del paciente y tomando como referencia la situación previa al ictus (y no la observación de la realización de tareas específicas). Así, una puntuación de 1 indica ausencia de discapacidad significativa y 5 el grado de mayor severidad de la discapacidad.

En 1998, Van Swieten et al. desarrollaron una versión extendida, la actual escala Modified Rankin Scale, que incluye la puntuación 0, indicativa de inexistencia de síntomas.

Se trata de un instrumento de medida muy simple, útil para la categorización del paciente en función de su discapacidad funcional. Según Quinn et al., la versión modificada es el instrumento más utilizado hoy en día para la valoración de las actividades (discapacidad).

Como principales limitaciones de esta escala hay que destacar la falta de criterio para la asignación de las distintas categorías o puntuaciones, dejando abierta su interpretación al evaluador, lo que hace que disminuya su fiabilidad.

- Clinical Outcome Variables Scale (COVS)

El COVS fue diseñado para ser usado por fisioterapeutas como instrumento de valoración del estado de movilidad funcional del paciente con la finalidad de poder identificar los principales objetivos del tratamiento.

Esta escala consta de 13 ítems, valorándose cada uno con una puntuación del 1 al 7, y oscilando la puntuación total de la escala entre 13 y 91. Los ítems valorados recogen un amplio rango de tareas motoras o funcionales, representativas de los resultados asociados a la fisioterapia habitual en la población que recibe programas de rehabilitación. Incluyen la consideración de barreras en el entorno, múltiples transferencias y habilidades en la silla de ruedas. Los ítems pueden ser valorados de forma individual o sumados para obtener la puntuación total de la escala. También

pueden sumarse en diferentes combinaciones, ofreciendo así una valoración de la deambulación con 4 ítems, de la movilidad en la cama con 2 ítems, de las transferencias con 2 ítems y de la función del brazo con 2 ítems.

Ha sido demostrada su fiabilidad, validez de constructo, validez predictiva y validez longitudinal. Su tiempo de administración es relativamente prolongado, aunque bien es verdad que la realización del test puede ser incorporada a la valoración de fisioterapia rutinaria, lo que reduce el tiempo total destinado al proceso.

- Glasgow Outcome Scale (GOS)

La escala GOS fue originalmente desarrollada en 1975 para el uso en pacientes con traumatismo craneoencefálico. Consta de 5 categorías: muerte, estado vegetativo, discapacidad severa, discapacidad moderada y buena recuperación.

Esta escala ha sido frecuentemente criticada por su falta de sensibilidad al cambio, ya que el bajo número de categorías no permite representar o recoger el amplio rango de posibles limitaciones físicas y cognitivas de los pacientes con daño cerebral.

En respuesta a esta problemática, los autores del GOS crearon en 1981 la versión extendida de dicha escala, el GOS-E. La nueva escala presenta 8 categorías, desdoblando las antiguas categorías de discapacidad severa, discapacidad moderada y buena recuperación en dos categorías cada una. De esta manera, se obtiene un abanico más amplio de puntuaciones, más acorde con los distintos niveles de recuperación alcanzables. Así, parece que la versión GOS-E consigue una mayor sensibilidad en comparación a GOS, por lo que su uso ha sido recomendado por la literatura.

Aunque con un uso menos extendido entre los clínicos e investigadores en la actualidad, existen otras escalas para la valoración de pacientes con ictus. Entre ellas, se pueden destacar las siguientes: Neuropsychiatric Inventory (NPI), Índice de Lawton y Brody de actividades instrumentales de la vida diaria (LB), Differential Outcome Scale (DOS), Escala de Cuidados y Necesidades (CyN) e International Cooperative Ataxia Rating Scale (ICARS).

Pronóstico a través de las escalas de valoración

Como se ha comentado anteriormente, las escalas de valoración también han sido utilizadas como herramientas de predicción de la recuperación en el ictus.

Diversas investigaciones han desarrollado modelos predictivos de la recuperación postictus. Algunas de ellas han propuesto estimaciones de la probabilidad

de recuperar ciertas funciones corporales, como puede ser la capacidad para la marcha, mientras que otras han tratado de pronosticar la independencia para las AVD.

Las escalas de valoración del nivel de actividad (discapacidad) usadas con mayor frecuencia en estudios predictores son el Barthel y Rankin modificada, aunque también se ha usado el FIM con esta finalidad.

También se ha recurrido al uso de la combinación de dos o más escalas para establecer el pronóstico de recuperación, e incluso se han desarrollado modelos que combinan escalas funcionales con alguno de los factores predictores relativos a las características personales del paciente.

Sin embargo, no se ha encontrado en la bibliografía la existencia de una medida global del grado de dependencia o del estado de salud del paciente con la que estudiar de modo más completo la recuperación o los factores predictores de dicha recuperación.

Desafortunadamente, según la revisión de 2011 llevada a cabo por Veerbeek et al., los modelos predictivos desarrollados hasta la actualidad no tienen demasiada aceptación, dado que son de dudosa validez.

Otro aspecto que ha sido motivo de estudio en los últimos años en el campo de la rehabilitación neurológica es la búsqueda de ítems o aspectos parciales de las escalas de valoración que sean capaces de proporcionar información que contribuya a la predicción de la recuperación.

Algunos autores han considerado predictores de mal pronóstico funcional valores iniciales de Barthel < 20 , FIM < 40 en adultos y FIM < 60 en personas mayores de 75 años.

También se ha observado que un Barthel > 60 se relaciona con una menor duración de la estancia hospitalaria y una mayor probabilidad de reintegración social, por lo que fue propuesto como punto de corte para determinar la dependencia/independencia del paciente. En este mismo sentido, Sulter et al. consideran que Barthel < 60 es indicativo de mala recuperación. Quinn et al. y Dhamoon et al. sostienen que Barthel > 95 es el punto de corte más comúnmente utilizado para la definición de “buena recuperación”.

Otros autores han observado que, para el Barthel, el término “independencia” o el alcance de logros favorables han sido definidos con puntuaciones que fluctúan entre 50 y 95. Sin embargo, ninguna de las puntuaciones comentadas ha sido adoptada como punto de corte estandarizado del Barthel.

Respecto al FIM, son muy escasas las referencias que han determinado puntos de corte. Stineman et al. han propuesto una clasificación para la subescala motora de

FIM, diferenciando los pacientes con puntuaciones FIM motor comprendidas entre 13 y 23 de los que presentan un FIM motor > 23 . En cuanto a la estratificación de la escala FIM de forma global, Inouye et al. dividen su muestra de pacientes en 3 categorías en función de la gravedad del ictus: $FIM \leq 36$, indicativo de discapacidad severa; $FIM 37-72$, correspondiente a discapacidad moderada; y $FIM \geq 73$, que representa una discapacidad leve.

En comparación con el Barthel, que presenta una gran variabilidad en la determinación de sus puntos de corte, la escala Rankin parece contar con una mayor coherencia en la estratificación de los niveles de recuperación por parte de los distintos trabajos.

Según aporta la revisión realizada por Sulter et al., la consecución de logros favorables ha sido definida por algunos autores como $Rankin \leq 1$ y por otros como $Rankin \leq 2$, siendo quizás este punto de corte el más fiable.

De Haan et al. sugieren que la estratificación en Rankin modificada es muy clara; son las mismas categorías o puntuaciones ofrecidas por la propia escala las que llevan a su dicotomización: 0-3 discapacidad leve a moderada y 4-5 discapacidad severa. Sin embargo, presentan una segunda alternativa: 0-2 discapacidad leve, 3 discapacidad moderada y 4-5 discapacidad severa. Más recientemente, otros autores han apoyado la dicotomización descrita por De Haan et al., definiendo con $Rankin\ modificado \leq 3$ la recuperación favorable y con $Rankin\ modificado > 3$ la recuperación desfavorable.

La conveniencia o no de la utilización de las escalas categorizadas es actualmente uno de los aspectos sujetos a debate entre los investigadores en el campo de la recuperación tras el ictus.

La categorización convierte las escalas ordinales y continuas en medidas más simples (o en medidas binarias, en el caso de la dicotomización). Esta transformación resulta de especial interés en aquellas escalas que, por su carácter continuo y la amplitud en su rango de puntuaciones posibles, carecen de una clara interpretación clínica (como pueden ser el Barthel, FIM y FAM, entre otras). El hecho de establecer un punto de corte en este tipo de escalas permite a los profesionales de la salud conocer el umbral de la escala a partir del cual la recuperación puede considerarse favorable o buena.

Sin embargo, también existen evidencias que indican que la dicotomización no es la mejor opción cuando la finalidad es valorar un efecto con tantos posibles niveles como es el grado de recuperación. Algunos autores sostienen que la dicotomización de escalas reduce gran cantidad de información, pudiendo limitar en gran medida la

capacidad del clínico para la detección de cambios en la mejoría experimentada por el paciente a lo largo de la evolución de su enfermedad. Además, esto podría llevar a subestimar o a pasar por alto algunos aspectos de las mejorías conseguidas con el tratamiento. Las escalas en forma de medidas binarias contemplan únicamente los cambios en el estado del paciente cuando estos representan el paso (determinado por el punto de corte) de una categoría a otra, desestimando o impidiendo detectar cualquier otro cambio que se produzca dentro de las categorías. Así, a modo de ejemplo, si se toma Rankin = 3 como punto de corte entre buena y mala recuperación, el cambio de Rankin = 2 (discapacidad leve) a Rankin = 0 (sin síntomas de discapacidad) no se valora como un cambio de importancia clínica. En contraposición a esto, Govan et al. opinan que la categorización de las escalas no reduce su capacidad predictiva, reteniéndose la mayor parte de la información pronóstica contenida en sus correspondientes escalas ordinales completas.

Como se ha detallado anteriormente, ciertos autores, han recurrido a la determinación de varios puntos de corte para una misma escala. Algunos lo han hecho con el Barthel y otros con Rankin. De esta manera, se consigue estratificar en base a los diferentes estados de funcionalidad, evitando la pérdida de información de valor respecto a los cambios logrados por el paciente a lo largo de su recuperación, que acompaña a la dicotomización.

Las relaciones entre Barthel, Rankin y FIM han sido las más estudiadas. Así, el Barthel está altamente relacionado con el Rankin modificado y con FIM. La correlación es también importante entre FIM y Rankin.

Los hallazgos relativos a las relaciones entre las distintas escalas han llevado a la comparación de sus respectivos puntos de corte o sus niveles de recuperación por parte de diversos autores, lo que contribuye a reducir las ineficiencias relacionadas con el uso de múltiples y tan variados instrumentos de valoración. Recientemente, Kwon et al. han extraído los puntos de corte en FIM y Barthel por correspondencia con Rankin modificado, siendo más precisos en la definición de las categorías inferiores. Uyttenboogart et al. también han tratado de determinar los puntos de corte para Barthel por correspondencia con las categorías de Rankin. A diferencia de Kwon et al., estos autores solo lo han hecho para las categorías superiores (puntuaciones Rankin 1, 2 y 3). Govan et al., a través de la comparación de las tres escalas, se han limitado a comprobar que existe una gran coherencia entre los niveles de recuperación establecidos para Barthel, Rankin modificado y NIHSS modificado.

Creatinina Kinasa

La creatinina kinasa, ATP: creatinina-N- fosfotransferasa (E.C 2732) es una enzima de la familia guanidino-fosfotransferasas (webb y col., 1997) clave en el metabolismo energético celular, que comprende varias isoenzimas distribuidas en tejidos donde se produce o gasta energía en forma de trifosfato de adenosina (ATP). Aunque la concentración intracelular es muy baja, genera de forma continuada de ATP a partir del fosfato de creatina en aquellos tejidos en los que existe una elevada y variable demanda energética (Walliman y cols., 1992).

Además de proporcionar ATP, evita la inactivación de las ATPasas celulares por concentraciones elevadas de ADP, actúa como transportador energético gracias a la compartimentación subcelular de sus isoenzimas, y contribuye a evitar la acidificación de la célula como consecuencia de la hidrólisis del ATP. La creatina kinasa proporciona la energía necesaria para la motilidad de algunas células, como los espermatozoides.

También interviene en la fosforilación oxidativa que tiene lugar en las mitocondrias del músculo esquelético, del corazón y del cerebro, transportando energía desde las mitocondrias al citoplasma celular.

La creatinina kinasa cataliza la transferencia del fosfato entre el ATP y la creatina. El sentido de la reacción es dependiente del pH. A pH 9,0 la reacción está desplazada hacia la fosforilación de la creatina, y a pH 6,7 hacia la formación de ATP. Como todas Kinasas, requiere la presencia de iones Mg^{+2} para formar complejos de ATP y de ADP. Sin embargo, otros iones metálicos como el Mn, el Ca, el Zn, y el Cu inhiben la actividad enzimática.

Fosfato de creatina + ADP <<.....>> creatina + ATP Creatinina kinasa

La creatina kinasa es un dímero formado por la combinación de dos subunidades, la subunidad B (Brain) y la subunidad M (Muscle), de masa molar 44.500 y de 43.000 g/mol, respectivamente (Perriman y Cols., 1983). La subunidad B es producto de un loci situado en el cromosoma 14, y la M de un loci situado en el cromosoma 19 (Moss y Henderson, 1994). De la combinación de estas dos subunidades se obtienen tres isoenzimas citoplasmáticas: la isoenzima 1 (CK-1), formada por dos

subunidades B, la isoenzima 2 (CK-2), formada por la subunidad M y otra B, y la isoenzima 3 (CK-3), formada por dos subunidades M. Se denominan así según su movilidad electroforética hacia el ánodo de acuerdo con la recomendación de la Unión Internacional de Química Pura y Aplicada (IUPAC). La subunidad M esta menos conservada durante la evaluación, pero conserva tanto la secuencia responsable de la interacción entre subunidades, como la de la actividad enzimática (Perryman y Cols., 1983). La interacción entre las subunidades es fuerte , pero se puede conseguir su disociación mediante agentes caotrópicos, como la urea y el cloruro de guanidina (Dawson y cols., 1967), concentraciones elevadas de cloruro de sodio y cloruro de litio (Couthon y cols., 1997), y mediante procesos repetidos de congelación y descongelación (Perryman y cols., 1983). Durante la diferenciación muscular se ha observado, in vitro e in vivo, la transición de la creatinin kinasa 1 a la 2, y de la creatinin kinasa 2 a la 3, siendo esta la mayoritaria en las células musculares diferenciadas (Tras y Cols., 1988). Las isoenzimas de la creatinin kinasa se encuentran el citosol de las células o asociadas con estructuras miofibrilares. La isoenzima 3 interacciona específicamente con la banda M del sarcomero miofibrilar por el extremo C- terminal de la subunidad M, donde refosforila el ADP generado por la ATPasa activadora de miosina (Eppenberger, 1994).

Existe una cuarta isoenzima de localización mitocondrial (CK-Mi) que difiere de las otras en cuanto a su movilidad electroforética y características antigénicas.

Está formada por dos subunidades idénticas, y puede formar dímeros u octámeros con una masa molar de 86.000 y 34.000 g/mol respectivamente (couthon y cols., 1997).

En el musculo estriado coexisten dos isoformas distintas, la sarcomerica y la ubicua, que difieren en su punto isoeléctrico. Ambas se encuentran en el espacio intermembrana mitocondrial (Wyss y cols., 1992).

Localización tisular

Se han realizado un gran número de estudios para determinar la distribución y la concentración de las distintas isoenzimas de la creatinin kinasa.

La creatinin kinasa se encuentra principalmente en el musculo esquelético, en el musculo cardiaco y en el cerebro.

La isoenzima 1 se encuentra en la mayoría de los tejidos (Urdal y cols., 1983), pero se ha observado mediante experimentos de inmunohistoquímica que su expresión

está restringida únicamente a un tipo celular en cada tejido. En cerebro la creatinin kinasa 1 se encuentra solo en neuronas, en el estómago en las células parietales, en el intestino en los enterocitos y en el sistema urogenital en las células epiteliales (Sisternans y cols., 1995).

La isoenzima 3 se encuentra mayoritariamente en el musculo esquelético y en el musculo cardiaco, con concentraciones relativas a la concentración total de la creatinin kinasa superiores al 99% y al 70 % respectivamente (Apple, 1998).

La isoenzima 2 es la más específica de órgano. Tanto en humanos como en animales se encuentra mayoritariamente en el musculo cardiaco. También se encuentra en el musculo esquelético pero en concentraciones muy pequeñas.

En estudios realizados sobre corazones de fallecidos como consecuencia de un infarto de miocardio han puesto de manifiesto que la concentración relativa de la isoenzima 2 de la creatinin kinasa puede oscilar entre un 10-30%. Sin embargo, Ingwall y cols. Demostraron mediante estudios histopatológicos, que en el musculo cardiaco de una persona sana la proporción de creatinin kinasa 2 era inferior a un 2% (ingwall y cols., 1985).

Además, también se ha descrito que el porcentaje de la isoenzima 2 en corazones de pacientes con una enfermedad crónica coronaria es superior al 20 % (Voss y cols., 1995). Ensayos con corazones de cerdo post-infartados (Hoang y cols., 1997) y tejidos miocárdicos de perros que han sufrido un proceso isquémico (Mehta y cols., 1987) parecen indicar que tras el daño tisular se produce un aumento de la expresión de la subunidad B y, por consiguiente, un aumento de la concentración de la creatinin kinasa 2.

Las alteraciones dinámicas de la concentración de la creatinin kinasa 2 tambien han sido estudiadas en el musculo esquelético, concretamente en la distrofia muscular de Duchene y la insuficiencia renal crónica, y en corredores de maratón. Su concentración en pacientes que padecen distrofia muscular de Duchene es superior al 10% de la concentración total. También se observa un aumento de la concentración catalítica de dicha isoenzima, del 5,3 al 10,5%, en personas que fueron sometidas a un esfuerzo físico continuado (Apple, 1999).

Tabla 4. Distribución de la Creatinin Kinasa en los diferentes tejidos (Moss & Henderson, 1994)

	[] CK	ISOENZIMA3	ISOENZIMA2	ISOENZIMA1
	U/g	%	%	%
MUSCULO ESQUELETICO	2500	98,9	1,1	0,6
CEREBRO	555	0	2,7	97,3
MUSCULO CARDIACO	473	78,7	20	1,3
RECTO	267			
ESTOMAGO	190			
UTERO	115			
PROSTATA	114			
INTESTINO	112			
RINON	32			
HIGADO				

Un marcador sérico ideal de daño tisular debería encontrarse en elevadas concentraciones en las neuronas y bajas concentraciones en plasma o suero, no encontrarse en otros tejidos o en concentraciones muy bajas, liberarse rápidamente tras el daño tisular para permitir un diagnóstico precoz, y permanecer en sangre durante el tiempo suficiente para facilitar un diagnóstico apropiado. El marcador tendría que presentar un perfil de liberación previsible, con un aumento inicial y una caída posterior, de esta manera las variaciones producidas en este perfil podrían ser indicativas de complicaciones. También debería ser estable y su concentración fácilmente medible.

CAPÍTULO III

METODOLOGÍA

3.1 Objetivo general

- Determinar la utilidad de la enzima Creatinin Kinasa como factor pronóstico en el Accidente Cerebrovascular Isquémico.

3.2 Objetivos específicos

- Estudiar las modificaciones de los niveles de CK en plasma durante la fase aguda de la isquemia cerebral.
- Observar si existen correlaciones entre las concentraciones plasmáticas de CK en la fase aguda de la isquemia cerebral con la evolución neurológica.
- Establecer si existen correlaciones entre las concentraciones plasmáticas de CK en la fase aguda de la isquemia cerebral con el tamaño del área afectada.
- Establecer si existen correlaciones entre las concentraciones plasmáticas de CK en la fase aguda de la isquemia cerebral y su topografía.
- Establecer si existen correlaciones entre las concentraciones plasmáticas de CK en la fase aguda de la isquemia cerebral y sus complicaciones.

3.3 Hipótesis

El funcionamiento del sistema nervioso es esencial para la existencia humana, de modo que el daño de cualquier componente neurológico durante la evolución de una enfermedad isquémica representa una pérdida importante.

Es posible que se produzca una pérdida pequeña y prácticamente imperceptible de las neuronas o elementos de sostén o que se desarrolle una pérdida neuronal selectiva difusa o un infarto tisular. Sobre la base de la idea de que la función nerviosa es la esencia de la supervivencia aceptable de un enfermo crítico es fundamental que el manejo de cuidados intensivos incluya la consideración de la viabilidad nerviosa y del

impacto sobre el sistema nervioso y las interacciones de las enfermedades primarias y los tratamientos.

La presente hipótesis se basa en que se desarrollan múltiples acontecimientos bioquímicos o genéticos adversos, fisiológicos consiguientes a una lesión isquémica y que su valoración en la fase aguda del accidente cerebrovascular podría determinar junto con el examen clínico y los estudios complementarios el pronóstico de la enfermedad. Los acontecimientos específicos que ocurren y el pronóstico final varían según la duración y la profundidad de la isquemia. Muchos procesos continúan después de que se ha resuelto la isquemia.

Las respuestas fisiopatológicas son:

1. Edema celular y tisular. El edema celular surge por aumentos en los osmoles celulares (que incluyen sodio y otros factores) que producen desplazamientos de agua hacia la célula y presumiblemente compromete la perfusión regional, lo que empeora la isquemia. Además, se puede desarrollar edema en el intersticio (edema vasógeno) con ruptura de la barrera hematoencefálica y la vasculatura promueve el movimiento de líquido desde la vasculatura hacia el tejido, lo que compromete más la perfusión regional.

2. Activación de procesos autolíticos agudos. Si bien la respuesta bioquímica a la disminución del aporte de energía se describe más adelante con mayor detalle, en resumen el aumento en los segundos mensajeros inapropiados, principalmente calcio, produce una respuesta para activar los procesos bioquímicos que conducen a la muerte celular.

Un factor importante en este proceso es la disminución del pH, la que se asocia con una necrosis tisular relativamente rápida que incluye muchos elementos celulares neurales. Además la liberación de aminoácidos excitatorios contribuye tanto a la necrosis tisular como a la pérdida celular selectiva en el encéfalo después de lesiones isquémicas.

3. Apoptosis. La apoptosis es una función genéticamente programada para asegurar la cantidad apropiada de células en el encéfalo y es un proceso importante en el desarrollo normal. Sin embargo, además de los procesos destructivos agudos debidos a otros mecanismos, la apoptosis indudablemente desempeña un papel en la respuesta patológica a la lesión encefálica. Aun con un retorno aparentemente satisfactorio del flujo sanguíneo y del aporte de energía, sin daño estructural inmediato, puede ocurrir la muerte celular varios días más tarde. Se considera que la apoptosis contribuye a esta demora de la maduración lesional a través del nexo con procesos genéticos adversos

relacionados con la activación de genes “suicidas” en las células. En general, esto se asocia con pérdida celular selectiva. Reconsidera que los radicales libres y otros mediadores contribuyen de modo significativo a este proceso.

4. Inflamación. Las células inflamatorias hematógenas están constantemente presentes en la sangre y alcanzan, a través de ella, a todos los tejidos. Estas células pueden atravesar la barrera hematoencefálica y pueden ser activadas para inducir una respuesta inflamatoria en el sistema nervioso central (SNC). Esta respuesta incluye citocinas proinflamatorias con regulación positiva de las moléculas de adhesión endotelial y producción local de citocinas, las que en ocasiones exacerban más el proceso al aumentar en forma local la cantidad de células inflamatorias y sus mediadores.

La obstrucción del vaso ocasiona un gradiente de daños en la zona implicada, con una isquemia intensa en la zona que rodea al vaso afectado, denominado “núcleo necrótico” o core, y una zona isquémica menos pronunciada que rodea al core denominada zona de penumbra. Las células del núcleo necrótico reciben un flujo sanguíneo inferior a 12-10 ml/100g/min, es decir, un flujo inferior al umbral de infarto, mientras que en la penumbra, al recibir un flujo mayor, las células conservan una actividad metabólica mínima que preserva su integridad estructural durante algún tiempo (Astrup et al., 1981). De esta manera, el ictus isquémico establecido produce una lesión básicamente necrótica (core o núcleo necrótico) que configura la zona de infarto. Esta lesión se acompaña además de una extensa inflamación con edema y gliosis. La importancia de la zona de penumbra isquémica reside en que las células que han sobrevivido a la isquemia, se pueden recuperar cuando se restaura el flujo sanguíneo y mejoran las condiciones hemodinámicas (Back, 1998).

Como se citó anteriormente, en el infarto cerebral se distinguen principalmente dos regiones bien diferenciadas, el core y la zona de penumbra. La primera zona se caracteriza por un flujo sanguíneo por debajo de 10ml/min/100g y es donde se produce una rápida muerte celular (Pulsinelli, 1992). Sin embargo, entre este núcleo intensamente isquémico y el parénquima cerebral normalmente perfundido existe una zona hipoperfundida, cuya extensión depende del mejor o peor funcionamiento de la circulación colateral (Heiss y Graf, 1994; Castillo, 2000). Dentro de esta zona se pueden distinguir dos regiones con pronóstico claramente diferenciado: una ligeramente hipoperfundida o zona oligohémica (FSC 22ml/min/100g), en la que el riesgo de convertirse en infarto sólo sucede en circunstancias especialmente adversas, y otra denominada zona de penumbra isquémica, con una perfusión cerebral críticamente

disminuida (FSC 22ml/min/100g), pero en la que el consumo de oxígeno es todavía suficiente para preservar la supervivencia celular. La mayor parte de esta penumbra en la fase aguda del ictus isquémico progresará a infarto cerebral si no es controlada adecuadamente (Baron, 2001; Heiss et al., 2001). Esto conduce al concepto de ventana terapéutica, siendo ésta de 3 a 6 horas para el tratamiento agudo de la isquemia cerebral, tiempo durante el cual la restitución del flujo y/o la inhibición de los mediadores de daño celular evitarían la progresión de esta zona de penumbra hacia infarto.

Datos provenientes de modelos animales de isquemia han proporcionado ciertas ideas acerca de la patogenia de la muerte neuronal debida a isquemia cerebral.

El acontecimiento primario consiste en la falta de energía. Con la suspensión total del flujo sanguíneo encefálico los individuos normales pierden la conciencia dentro de los 7 segundos y la actividad electroencealográfica (EEG) cesa hacia los 10 segundos. En modelos caninos el adenosintrifosfato (ATP) encefálico sufre una depleción de hasta menos de 20% de la cantidad basal a los 5 minutos de ausencia de flujo sanguíneo.

La recirculación después de periodos isquémicos de hasta 60 minutos en modelos animales se asocia con el retorno de los fosfatos encefálicos de alta energía hasta en *más* de 90 % de los valores basales; sin embargo, este restablecimiento del metabolismo energético no se correlaciona con la recuperación funcional. Estas observaciones condujeron a una investigación de otras causas de déficit neurológico después de la isquemia cerebral.

Algunos estudios anatomopatológicos han indicado una susceptibilidad heterogénea entre las neuronas a la muerte mediada por isquemia.

Se han identificado neuronas selectivamente vulnerables y, en los roedores, se ha comunicado una jerarquía de vulnerabilidad entre los tipos de neuronas. Más aún, la observación de que las neuronas mueren horas a días después de la lesión isquémica ha inspirado el concepto de la maduración retardada de una lesión, posiblemente con la continuación posisquémica de procesos fisiopatológicos potencialmente reversibles.

1) SECUENCIA DE CAMBIOS EN LA ISQUEMIA NEURONAL (CASCADA ISQUÉMICA)

El déficit de ATP produce el fallo de la Na⁺-K⁺ ATPasa, lo que conduce a una disminución del K⁺ intracelular, produciéndose la despolarización neuronal. Este hecho va a dar lugar principalmente a la apertura de los canales de Ca²⁺ voltaje-dependientes y de otros tipos de canales de Ca²⁺, lo que ocasiona un aumento de la concentración

intracelular de este catión de, aproximadamente, el doble de su valor inicial, contribuyendo todavía más a la despolarización de la membrana (Pulsinelli, 1992; Heiss y Graf, 1994). Esta intensa despolarización de la membrana neuronal va a causar un aumento de la liberación de cantidades excesivas de glutamato y de otros aminoácidos excitadores (Choi y Rothman, 1990). El ácido glutámico va a actuar sobre sus receptores ionotrópicos (NMDA y AMPA) produciendo un aumento mayor de la despolarización de membrana y un aumento mayor de la concentración de calcio intracelular (Choi, 1988). Estos efectos deletéreos ocasionados por el glutamato se conocen con el nombre de excitotoxicidad. El aumento de Ca^{2+} es un factor clave en los procesos que conducen al daño neuronal irreversible. Este catión va a activar una serie de proteínas como son proteínquinasas, proteasas, endonucleasas, proteínfosfatasas y las sintasas de óxido nítrico (NOS) dependientes de calcio (Castillo, 1999). También va a condicionar la expresión de varios genes de respuesta inmediata. Otros mediadores de daño celular importantes en la isquemia cerebral son las especies reactivas de oxígeno (EROS) y nitrógeno (ERNS). La producción de estas especies reactivas durante la isquemia excede la capacidad antioxidante de la neurona y de los astrocitos, y ocasiona alteraciones de algunos componentes celulares como son proteínas, ácidos nucleicos y lípidos. Las especies reactivas de oxígeno y nitrógeno responsables del estrés oxidativo neuronal son (para revisión ver (Dawson y Dawson, 1996):

- El anión superóxido (O_2^-), que se genera a partir de diferentes vías metabólicas y es el que inicia la cascada del estrés oxidativo en la isquemia cerebral.

- El radical hidroxilo ($OH\cdot$) - El peróxido de hidrógeno (H_2O_2), que se forma mediante la acción de la superóxido dismutasa, que transforma el O_2^- en este radical y presenta la característica de que tiene fácil difusión dentro de la célula donde se origina y puede difundir también hacia neuronas adyacentes.

- El óxido nítrico (NO), que es un gas inorgánico permeable, difusible y con gran capacidad reactiva (Moncada y Higgs, 1993). Este gas se sintetiza a partir de la L-arginina por la acción de la óxido nítrico sintasa (NOS) y actúa, en situaciones normales, como un mensajero neuronal. Sin embargo, en situaciones patológicas, como es el caso de la isquemia cerebral, se origina una elevada producción de NO produciendo neurotoxicidad. También el NO, en determinadas situaciones, puede ser neuroprotector, papel que será analizado más adelante.

- El peroxinitrito ($ONOO^-$), cuya formación se produce cuando el NO reacciona con el O_2^- . El peroxinitrito es el responsable directo de la lisis neuronal al reaccionar

con radicales sulfhidrilo, grupos tiólicos, proteínas, lípidos y ácidos nucleicos (Zhang et al., 1994).

Además del glutamato, durante la isquemia cerebral, se liberan en grandes cantidades al espacio extracelular otros neurotransmisores, principalmente glicina y ácido -aminobutírico (GABA). La glicina es un coactivador necesario del receptor NMDA de glutamato y su excesiva liberación durante esta patología origina un aumento de la estimulación del receptor y un mayor daño neuronal (Castillo et al., 1996). El GABA es un neurotransmisor inhibitorio, que se sintetiza a partir del glutamato por la acción de la descarboxilasa del ácido glutámico (GAD), y es degradado por la GABA-transaminasa (GABA-T). Durante la isquemia cerebral se produce un aumento de la síntesis de GABA, favorecido por el aumento en la concentración de glutamato, el aumento de la actividad de la enzima que lo sintetiza y de la inhibición de la enzima que lo degrada. La despolarización de la membrana neuronal originada por la isquemia conduce a la liberación masiva de GABA, el cual va a ejercer efectos inhibitorios (antagoniza los efectos del glutamato) mediante la unión a sus receptores GABAA y GABAB. En el core, las neuronas mueren fundamentalmente por necrosis, que resulta del fracaso energético agudo, con pérdida de la morfología celular y, finalmente, lisis con desencadenamiento de procesos inflamatorios. En la penumbra, en cambio, las neuronas mueren principalmente por apoptosis. La lesión del ADN por la acción de las endonucleasas y de las EROS pone en marcha un mecanismo autodestructivo, que implica alteración de la expresión génica. La mitocondria tiene un papel importante en la puesta en marcha de los mecanismos apoptóticos ya que, cuando se producen reducciones moderadas del ATP mitocondrial, se origina la liberación de caspasas, citocromo c y de otros factores al citoplasma, que contribuyen a la puesta en marcha del proceso apoptótico en la neurona. Como se indicó al comienzo de este apartado, la penumbra isquémica puede progresar a infarto si no se controla correctamente. Esto se debe a fenómenos tardíos de muerte celular programada, así como a cambios en las propiedades de las neuronas, activación de la microglía y reacción inflamatoria (para revisión ver Castillo y Leira, 2001).

2) ALTERACIONES DE LA MICROCIRCULACIÓN EN LA ISQUEMIA CEREBRAL

Durante la isquemia cerebral se producen una serie de alteraciones metabólicas y morfológicas en la microcirculación que tienen un papel importante en el daño producido en esta patología. Se han descrito cinco respuestas diferentes de la microcirculación después de la isquemia cerebral: 1) pérdida del control sobre

permeabilidad de las células endoteliales (alteración de la barrera hematoencefálica) con la producción del correspondiente edema vascular; 2) pérdida de la lámina basal vascular y de la matriz extracelular, con la consecuente transformación hemorrágica; 3) alteraciones en la adhesión célula endotelial – matriz extracelular; 4) pérdida de la luz microvascular y 5) expresión de moléculas de adhesión, produciendo infiltración de células polimorfonucleares dentro del parénquima cerebral (para revisión ver Hamman y del Zoppo, 2004). Como el resto de las células cerebrales, las células endoteliales también sufren los efectos de la disminución de oxígeno y glucosa como consecuencia de la oclusión de un vaso en la isquemia cerebral. Esto trae consigo la pérdida del control iónico transmembrana, y se produce el edema vascular por la excesiva salida de K^+ y entrada de Na^+ y agua. El edema vascular tiene un papel importante en la oclusión de la luz de algunos vasos, contribuyendo de esta manera al fenómeno del “no reflujo” (Ames et al., 1968). Se conocen también algunos mediadores que intervienen en esta pérdida de la barrera hematoencefálica y de la matriz extracelular, como son la bradiquinina (Kamiya et al., 1993), el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF; Abumiya et al., 1999; Zhang et al., 2000), la trombina (Okada et al., 1994); (Aschner et al., 1997), determinadas metaloproteasas (MMPs; (Heo et al., 1999) y la acción de otras proteasas. En cuanto a la pérdida de la lámina basal y de la matriz extracelular que rodea a la microcirculación tras la isquemia cerebral, se puede explicar mediante dos fenómenos: a) proteólisis local y b) mediante cambios conformacionales que sufren determinadas proteínas que integran esta matriz. Dentro de las proteínas cuya expresión se ve modificada están algunas MMPs y activadores del plasminógeno (PAs). Se sabe por múltiples evidencias tanto en experimentos con animales como en análisis de pacientes humanos que tras un ictus, se produce un aumento en la expresión de la proforma de MMP-2 y MMP-9, del activador de plasminógeno dependiente de uroquinasa (u-PA) y del inhibidor 1 del activador de plasminógeno (PAI-1) (Heo et al., 1999; Hosomi et al., 2001); Rosenberg et al., 1996; Rosenberg, 2002; Castellanos et al., 2003; Montaner, 2006). Estas proteínas, con actividad proteasa, son en parte responsables de la degradación de esta matriz extracelular. Se sabe también que el aumento de expresión de todas ellas, se debe en parte a las acciones de diferentes citoquinas como TNF- o IL-1 (para revisión ver Hamman y del Zoppo, 2004). El aumento y liberación de estas dos citoquinas, TNF- e IL-1, en el cerebro isquémico, va a producir una serie de respuestas en la microcirculación. Estas citoquinas son las primeras que se inducen e inician la respuesta inflamatoria (Hallenbeck et al., 2002), y estimulan la síntesis y liberación de otras citoquinas. Como resultado se produce en las

células endoteliales un aumento en la expresión de MMPs y PAs que, como se ha citado antes, son responsables de la ruptura de la matriz extracelular y de la barrera hematoencefálica. También se induce en las células endoteliales la expresión de proteínas de adhesión (selectinas, adhesinas), que van a producir un aumento en la adhesión de leucitos circulantes a la pared de los vasos en la zona isquémica. Estos leucocitos, debido a la ruptura de la barrera hematoencefálica, invaden el tejido dañado, en un intento de recuperarlo, continuando la inflamación que ya se había iniciado. Debido al elevado número de leucocitos, se producirá la oclusión de algunos vasos, contribuyendo de nuevo al fenómeno del “no reflujo”. Por otro lado, en el endotelio vascular se producen especies reactivas con efectos vasoconstrictores, lo que va a contribuir a la reducción del calibre de determinados vasos. Estas especies reactivas, junto con el aumento de la permeabilidad vascular, etc., son otros factores responsables del daño cerebral mediado por la inflamación (para revisión ver Castillo et al., 2003).

3) ACTIVACION DE LA GLÍA EN LA ISQUEMIA CEREBRAL

Aunque casi toda la atención del proceso isquémico se centra en las neuronas, es bien conocido que la isquemia cerebral produce la activación de la glía, no solo en el core y en la penumbra isquémicos, sino también en lugares alejados del foco isquémico (Schiffner et al., 1986). Las células de la glía en el sistema nervioso central se pueden dividir en: macroglía (astrocitos y oligodendrocitos) y microglía (macrófagos residentes del sistema nervioso central; Nedergaard y Dirnagl, 2005). En la activación de la glía, denominado también gliosis o reacción glial, se producen cambios estructurales y fisiológicos de los astrocitos y la microglía como respuesta a lesiones traumáticas, isquémicas o infecciosas en el sistema nervioso. Los astrocitos son las células gliales más abundantes en el sistema nervioso central (Tower y Young, 1973) y desempeñan un papel fundamental en el ictus, tanto en el establecimiento de la lesión definitiva, como en la reparación tisular (Ransom y Sontheimer, 1992). En situaciones fisiológicas, estas células desarrollan múltiples funciones esenciales para el funcionamiento normal de las neuronas, como son la recaptación de glutamato, tamponamiento de K^+ y H^+ y el transporte de agua. En cambio, durante la isquemia cerebral, uno de los primeros cambios que se observan es el edema de los astrocitos. Este edema está condicionado por el fallo energético, la consiguiente despolarización de la membrana y la apertura de varios canales iónicos, dependientes o no del glutamato, con la consiguiente entrada de Na^+ y agua (Schneider et al., 1992). La recaptación de glutamato por los astrocitos se ve ralentizada o incluso reprimida por causa de este edema astrocítico, de la acidosis y las alteraciones iónicas que se producen durante la isquemia (Chen y Swanson, 2003). A

nivel inflamatorio, en la isquemia los astrocitos poseen un papel importante, ya que liberan algunas citoquinas como TNF- α , IL-1, 6 y 10, IFN- γ . Esto tiene como consecuencia efectos como desmielinización, infiltración leucocitaria y ruptura de la barrera hematoencefálica (Feuerstein et al., 1998). La microglía, en colaboración con los astrocitos, también contribuye al daño tisular isquémico a través de varios mecanismos como, por ejemplo, la producción y liberación de citoquinas, NO, y otros radicales libres. Todos estos mediadores van a ayudar a propagar y mantener la neuroinflamación por múltiples mecanismos (Farooqui et al., 2007). Los oligodendrocitos son otro tipo de células dentro de la glía, y se ha demostrado que no son especialmente sensibles al daño por mecanismos de excitotoxicidad (Castillo et al., 1997b). Por último, es importante decir que una vez instaurada la lesión isquémica, tanto la astrogliosis como la microglía van a tener un papel muy importante en la reparación tisular.

La inflamación y la inmunidad en la isquemia cerebral

1) Daño provocado por citoquinas y moléculas de adhesión. Cuando se produce un episodio isquémico, las células de la glía se activan. En esta activación van a liberar una serie de citoquinas proinflamatorias como, por ejemplo, TNF- α , IL-6, IL-1, moléculas que actuarán sobre todas las células del parénquima cerebral, así como en las células endoteliales. Uno de los efectos que van a desencadenar estas citoquinas proinflamatorias es la inducción de la expresión de moléculas de adhesión, tales como la molécula de adhesión intercelular-1 (ICAM-1), selectinas (E-selectina y P-selectina) e integrinas, tanto en células endoteliales como en polimorfonucleares circulantes (PMN) y en plaquetas (para revisión ver Barone y Feuerstein, 1999). Esto provoca la interacción de PMN circulantes con las células endoteliales de los vasos, produciendo su adhesión y su posterior migración al parénquima cerebral (del Zoppo et al., 2000). Ambos tipos celulares, PMN y microglía, liberan EROS y contribuyen a la oclusión de la microcirculación (fenómeno de no-reflujo, que consiste en la oclusión de microvasos debido a la alta densidad de PMN circulantes concentrados en ellos), eventos que van a agravar el daño por la isquemia (para revisión ver Lipton, 1999; Emerich et al., 2002). Existen además evidencias experimentales en las que se ha demostrado que la liberación de citoquinas como TNF- α o IL-1 contribuye directamente al daño producido tras la isquemia cerebral, mediante la inducción de enzimas pro-inflamatorias tales como iNOS, COX-2 o metaloproteasas de matriz (MMPs) (para revisión ver Iadecola, 2004).

2) Papel del NO y de la sintasa inducible de NO (iNOS) Como se ha explicado, el NO es un efector crítico en el daño producido tras la isquemia cerebral. Este radical libre, en condiciones normales, actúa como una molécula señalizadora en la transmisión sináptica pero, en condiciones patológicas, actúa como una neurotoxina. Existen tres isoformas de NO-sintasas (NOS): neuronal (NOS-1 o nNOS), inducible (NOS-2 o iNOS) y la forma endotelial (NOS-3 o eNOS). Tanto la neuronal como la endotelial son formas constitutivas, cuya actividad es dependiente de Ca^{2+} , mientras que la forma inducible o iNOS es independiente de este catión. El NO va a tener diferentes acciones dentro de la fisiopatología del ictus, dependiendo de la NOS que intervenga. El aumento de la producción de NO mediado por la nNOS origina una lesión neuronal inmediata, y su activación es una de las consecuencias de la excitotoxicidad por glutamato. En cambio, el NO producido por la iNOS contribuye al daño neuronal retardado inducido por la inflamación. Los mecanismos por los cuales el NO y sus derivados (fundamentalmente el ONOO-) ejercen sus efectos nocivos son diversos, incluyendo desde la inhibición de las enzimas que sintetizan ATP, daño del ADN, y daños por oxidación en diferentes componentes de la membrana (Zhang et al., 1994). Sin embargo, la producción de NO mediada por la eNOS actúa como neuroprotectora, induciendo la relajación de la fibra muscular lisa y ayudando al mantenimiento del FSC regional (Samdani et al., 1997). Existen múltiples evidencias, tanto experimentales como en pacientes, en las que se ha observado un aumento temprano en la expresión del ARNm de iNOS (12-48 horas) tras la isquemia (Iadecola et al., 1995; Grandati et al., 1997). También se ha demostrado que esta isoforma está fuertemente expresada en los PMN infiltrados y en los vasos sanguíneos dentro del territorio isquémico. Por otro lado, en experimentos en los que la iNOS es inhibida por diferentes compuestos 6 o 24 horas después de la isquemia experimental, se ha demostrado que se reduce el volumen de infarto, lo que explica la relevancia de la actividad de esta enzima en la fisiopatología de la isquemia cerebral (para revisión ver Iadecola, 2004). Sin embargo, como veremos más adelante, en determinadas situaciones el NO producido por iNOS puede tener un papel neuroprotector.

3) Daño producido por la Ciclooxygenasa-2 (COX-2)

La actividad de COX-2 en células inflamatorias y en neuronas durante un proceso inflamatorio agudo o crónico, contribuye al daño celular a través de la formación excesiva de EROS, ERNS y diferentes prostanoides.

Algunas complicaciones ulteriores han indicado que las neuronas susceptibles a la isquemia están invadidas por fibras dopaminérgicas o glutaminérgicas (excitatorias).

Estas observaciones sugieren con claridad una relación entre la transmisión sináptica mediada por glutamato y la muerte neuronal posisquémica.

La isquemia se asocia con un aumento masivo en las concentraciones extracelulares de los neurotransmisores excitatorios, respecto de los cuales se considera que los más nocivos son los aminoácidos dicarboxílicos como el glutamato; sin embargo, otros neurotransmisores también pueden desempeñar un papel.

La liberación de neurotransmisores estimula a los receptores acoplados a la proteína G metabotrópicos y los receptores inotrópicos con puerta de agonistas.

Los receptores metabotrópicos activan la fosfolipasa C, lo que conduce a la producción de segundos mensajeros derivados de los fosfolípidos, 1,4,5-trifosfato de inositol (IP3) y diacilglicerol (DAG). El DAG estimula la proteincinasa C (PKC) y el IP3, lo que conduce a un mayor incremento en el calcio intracelular desde los depósitos intracelulares (los receptores de rianodina sobre el retículo endoplásmico desempeñan un papel aquí). Los receptores “inotrópicos” posibilitan el influjo de sodio y de calcio, lo que puede provocar la hinchazón celular.

En estas condiciones se desarrollan incrementos masivos en el calcio intracelular debidos tanto a la entrada exógena como la endógena (por ejemplo desde el retículo endoplásmico). Esto permite la activación de la proteincinasa dependiente del calcio y de otros distintos sistemas enzimáticos que producen una respuesta celular, que incluye alteraciones en la expresión de los genes.

Esta expresión genética puede tardar horas en surgir y probablemente explique la demora en la lesión observable en neuronas particularmente vulnerables.

Sin embargo, si la gravedad de la isquemia es suficientemente sustancial en términos de duración o decremento en el flujo sanguíneo, las células simplemente morirán en forma aguda y la maduración se tornará irrelevante.

También se desarrolla un conjunto de acontecimientos intracelulares consiguientes a la isquemia cerebral que incluye la elaboración de genes tempranos inmediatos y de proteínas del golpe de calor. Indudablemente existen muchas otras respuestas genéticas que deben ser determinadas.

Con la isquemia cerebral surge un aumento de la osmolaridad intracelular.

Además, las membranas vasculares o celulares pueden interrumpirse o desintegrarse. La combinación de estos factores prepara el contexto del edema encefálico.

Con la perfusión de las zonas limítrofes alrededor de la zona isquémica se forma edema preinfarto, lo que en ocasiones compromete aún más la perfusión de esta zona

que ya posee perfusión marginal. En efecto, en esta zona de hipoflujo la perfusión puede ser insuficiente para sostener el metabolismo aeróbico en forma completa pero suficiente para aportar sustratos para la formación de edema, como sodio y glucosa. También puede existir una acumulación de neutrófilos en una respuesta inflamatoria a este edema.

Otros factores que contribuyen a la patogenia neuroquímica del infarto cerebral consisten en agentes que aumentan la permeabilidad vascular, como la interleuquina 1, la bradicinina, la serotonina, la histamina, el ácido araquidónico y los radicales libres. Muchos de estos mediadores pueden ser liberados en forma local por los neutrófilos.

En la célula se presentan una serie de adaptaciones que le permite soportar la noxa hipóxica, el efecto neto de estos cambios es preservar la economía energética de la célula.

La hipoxia produce dos tipos de respuesta a nivel celular:

- Respuesta con efectos sobre el metabolismo celular.
- Respuesta de fase aguda y crónica.

Los efectos sobre el metabolismo celular de la glucosa son mediados por el factor inducible por la hipoxia (FIH 1), el cual controla la expresión genética de los transportadores de membrana de la glucosa (GLUT), permitiendo incrementar el sustrato celular por la vía glucolítica, y al mismo tiempo estimular la síntesis de las enzimas necesarias para el paso de la fosforilación oxidativa a la glicólisis anaeróbica, enolasa 1, lactato deshidrogenasa y fosfofructoquinas, esto se resume en disminución del consumo energético :

-Suprime en un 100% la gluconeogénesis, inhibe al máximo la síntesis proteica y entra en un estado de hibernación.

- Priorizar el consumo de adenosin trifosfato (ATP).
- Disminuye en un 70% la actividad de la bomba sodio-potasio.

Las vías alternativas de generación de ATP son las siguientes:

1) Glicólisis anaeróbica y generación de lactato: por cada molécula de glucosa se producen 2 ATP, NADH y lactato, a diferencia de la vía del ciclo de Krebs donde se producen 34 ATP, NAD, H₂O por mol de glucosa oxidada.

2) Adenilato Kinasa: esta genera una molécula de ATP a partir de dos ADP de la siguiente forma: $ADP + ADP \rightarrow ATP + AMP + H_2O$

3) Creatinin Kinasa: a partir de una molécula de ADP y la Fosfocreatina actuando como donante de fósforo, genera una de ATP y creatina, lo más importante de esta vía es que utiliza el NADH como donante de hidrogeniones:



Para que todo lo anterior se dé, son necesarias una serie de señales celulares todas ellas iniciadas por sensores ubicados en la membrana celular; la respuesta hipóxica aguda es mediada por un receptor NAD (P) oxidasa que produce la entrada de calcio y la salida de potasio, estos cambios llevan a la síntesis de radicales libres y de proteasas que finalmente lesionan a la célula.

Otra vía de la respuesta aguda es mediada por el factor inducible por la hipoxia (FIH), el cual libera los factores nucleares Kappa B y factor nuclear de la interleukina 6, estos además de incrementar la producción de interleukina 6 también son capaces de provocar la liberación de otras citocinas que median el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica presente en la hipoxia.

La respuesta crónica a la hipoxia se produce por la mediación del receptor de membrana de grupo HEME, el cual estimula la liberación del FIH 1, este a su vez es reconocido por los genes de la eritropoyetina (EPO), la transferrina, alfa 1 antitripsina, la alfa 1 quimiotripsina, aumentando la síntesis de estos y actuando como un mecanismo para minimizar el daño celular hipóxico, otra vía diferente que produce la liberación de FIH 1 es el estado redox de la célula, con efectos similares.

Otros reactantes a la hipoxia son el factor de crecimiento del endotelio y el óxido nítrico inducible, todos ellos participan de alguna manera en la respuesta adaptativa a la hipoxia por lo tanto la célula experimenta un metabolismo anaerobio, generando una disminución de los niveles de ATP y citocromo aa3 e incremento de NADH.

En resumen por lo expuesto anteriormente los cambios eléctricos inducidos por la isquemia desencadena despolarización de la membrana neuronal provocando aumento del potasio extracelular influjo de calcio y aumento del consumo de ATP por activación de los canales de calcio y sodio, el aumento de la síntesis y liberación de glutamato y otros aminoácidos excitatorios a la vez abren nuevos canales de calcio estableciéndose un circuito vicioso de consumo de importante energía.

Una vez provocada la isquemia/hipoxia se establecen mecanismos alternativos de generación de ATP, estos son glicolisis anaeróbica, adenilato ciclasa y creatinin kinasa. NADH/NAD es la principal fuente de transferencia de energía del ciclo del ácido cítrico a la cadena oxidativa en el estado de hipoxia el NADH se incrementa

indicando directamente el estado energético mitocondrial, como fue descrito anteriormente una de las principales vías de utilización de NADH con generación de NAD sucede durante la reacción catalizada por la enzima Creatinina Kinasa durante el metabolismo anaeróbico desencadenado por la isquemia. Un descenso prolongado y progresivo de ATP provoca un daño celular irreversible. La fase irreversible se caracteriza por: 1) una elevada disminución de los fosfatos energéticos (fosfatos de creatina, ATP), 2) una reducción importante de los nucleótidos de adenina, 3) una paralización de la glicolisis anaeróbica, 4) un descenso del pH y del contenido de glucógeno, 5) un aumento del contenido de inosina e hipoxantina, 6) un aumento de la osmolaridad, básicamente debida a la acumulación de la concentración de lactato, 7) la activación de enzimas lisosomales, como la lipoproteína lipasa, que crea un importante daño celular a través de la ruptura de membrana.

Una vez que se produce la ruptura de membrana se produce la liberación de las macromoléculas intracelulares al plasma a la vez de la incorporación de elevadas cantidades de electrolitos intracelulares, como el sodio y el calcio.

En la enfermedad cerebrovascular isquémica aguda existe un gran consumo de energía por los fenómenos fisiopatológicos mencionados, el metabolismo anaeróbico toma un rol esencial y la actividad de la creatinina kinasa una vía alternativa de suma importancia en ese momento para la generación de ATP, posteriormente como consecuencia del daño de la membrana se produce la salida de la macromolécula al torrente sanguíneo, su valoración y su medición en plasma podría indicar que la injuria isquémica fue provocada.

La actividad enzimática por lo tanto su medición en forma cuantitativa podría variar de acuerdo al tamaño del área afectada, a la duración de la isquemia porque sería dependiente de la activación de los fenómenos fisiopatológicos mencionados.

3.4 Justificación y relevancia

Es importante incorporar un factor pronóstico, predictor de complicaciones en el accidente cerebrovascular que junto con las escalas neurológicas nos permita conocer con más precisión la evolución de los pacientes.

Los esfuerzos actualmente se orientan hacia la determinación de los eventos moleculares que se desencadenan desde el momento de la lesión hasta que ocurre la muerte celular. De este modo se podrá determinar la “ventana terapéutica” que posibilitará intervenciones más efectivas de menor riesgo.

Del mismo modo, se podrán encontrar tratamientos más específicos y desarrollar drogas que interfieran con los agentes que producen el daño celular.

Lo ideal sería encontrar el modo de interferir con los mecanismos de muerte celular retardada, que son desencadenados por lesiones de tipo hipóxico-isquémicas.

Aparte de los métodos diagnósticos por neuroimagen que no siempre están al alcance de cualquier práctica asistencial, en un futuro no muy lejano, el bioquímico podrá aportar información útil a esta problemática mediante una batería de análisis que determinará la presencia de proteínas relativamente específicas de las células cerebrales y que son liberadas al líquido cefalorraquídeo, sangre y orina por efecto de la isquemia.

La utilidad clínica de la determinación de estas proteínas estará dada en la medida de que sus niveles se correlacionen con la severidad del insulto.

Todo esto pone de manifiesto la necesidad de dirigir los esfuerzos a la aclaración de la categorización de este tipo de escalas y de seguir trabajando en el estudio de sus niveles de recuperación. Esto contribuirá, sin duda alguna, a facilitar una mejor comprensión de los distintos niveles de recuperación en el ictus, además de mejorar la interpretación y aplicación de las escalas con limitaciones en este sentido.

A pesar del desplazamiento de la incidencia del ictus hacia edades avanzadas como consecuencia del envejecimiento poblacional, los aspectos relacionados con la recuperación tras un ictus han sido estudiados en mayor profundidad en los pacientes adultos y no tan detalladamente en la tercera edad.

Por ello, resulta conveniente continuar profundizando con la identificación de factores o predictores clínicos de recuperación específicos para este sector de la población, lo que permitirá optimizar la eficacia de los recursos sanitarios en el contexto de la discapacidad.

Por otro lado, teniendo en cuenta que la literatura no ha aportado información sobre los niveles de recuperación y puntos de corte específicos en personas mayores, se hace evidente la necesidad de seguir investigando.

3.5 Tipo de estudio o diseño

Se realizó un estudio empírico descriptivo-correlacional, transversal con un abordaje cuantitativo.

3.6 Población

Pacientes que ingresen por el servicio de guardia del Hospital Zonal de Berazategui “Evita Pueblo” con enfermedad cerebrovascular aguda de naturaleza

isquémica de naturaleza trómbotica como embólica, el período de inclusión es de un año.

Unidad de análisis: Varones y mujeres que cumplan con los siguientes criterios.

Criterios de inclusión:

- Pacientes mayores de 18 años que hayan sufrido un episodio agudo de enfermedad cerebrovascular de naturaleza isquémica dentro de las primeras 48 horas de comenzado los síntomas.

Criterios de exclusión:

- Se excluyen del estudio pacientes con ictus hemorrágicos comprobados mediante la realización de tomografía axial computada cerebral al ingreso de los mismos.

3.7 Muestra

Se tomó una muestra no probabilística intencional simple de 50 pacientes que ingresaron por el servicio de guardia del Hospital Zonal de Berazategui “Evita Pueblo” con enfermedad cerebrovascular aguda de naturaleza isquémica de naturaleza trómbotica como embólica, durante el período de un año. El 62 % es de sexo masculino y el 38 % femenino, con una edad promedio de 59,10 años (DT=11,817; Mediana=60años; Máx.=83 años; Mín.=34 años).

3.8 Variables

Las variables a estudiar son; mortalidad en los 3 primeros meses, intensidad de la lesión neurológica valorada por la Escala Canadiense al ingreso y a los 3 meses, repercusión funcional del ictus valorada por el Índice de Barthel, a los 3 meses se valorará la dependencia mediante las Escala de Ranking Modificada, progresión de la sintomatología neurológica en las primeras 48 horas y magnitud del infarto evaluado por tomografía axial computada cerebral entre los días 4 y 7 del evento vascular.

La determinación de Creatinin Kinasa (CK) se determinará periódicamente mediante técnica de ELISA al ingreso y lo largo de las primeras 48 horas.

Otras variables que se incluyen son datos administrativos y generales, datos de filiación, edad, sexo, talla, peso, índice de masa corporal, índice cintura cadera, tensión arterial sistólica y diastólica, hemograma, parámetros de coagulación, eritrosedimentación, colesterol total, HDL colesterol, LDL colesterol, triglicéridos, glucemia, proteinograma, hepatograma, urea, creatinina, ionograma.

3.9 Procedimiento

- 1) La recolección de datos para la muestra se realizó en el Hospital Evita Pueblo de Berazategui, Hospital Zonal General de Agudos de la Provincia de Buenos Aires.
- 2) Se pidió consentimiento informado al familiar responsable de todo paciente con diagnóstico de enfermedad cerebrovascular aguda que cumplió con los criterios de inclusión y que ingresó al servicio de guardia del Hospital.
 - 3) Los instrumentos fueron completados por los médicos de guardia, cumpliendo con los criterios de inclusión/exclusión. Intensidad de la lesión neurológica valorada por la Escala Canadiense al ingreso, gravedad del ictus Escala de NIHSS, repercusión funcional del ictus valorada por el Índice de Barthel, dependencia mediante las Escala de Rankin Modificada, progresión de la sintomatología neurológica (deterioro neurológico se considera por el aumento de 4 puntos en la Escala de NIHSS) en las primeras 48 horas. (Anexo).
- 4) Se realizó la toma de muestra sanguínea a las 12hs de iniciado el cuadro clínico (determinado mediante el interrogatorio a familiares durante la realización de la historia clínica) y a las 24hs y 48hs respectivamente a fin de determinar los niveles séricos de CK. Se consideran valores elevados a los mayores de 170UI/L en mujeres y 195UI/L en hombres
- 5) Las muestras fueron procesadas en el laboratorio clínico de Hospital Evita Pueblo. (Anexo).
- 6) A todos los pacientes se le realizó una tomografía axial computada de cerebro al ingreso y a las 4-7 días del ingreso.
- 7) Se realizaron los estudios analíticos y complementarios orientados al paciente que padece enfermedad cerebrovascular aguda.
- 8) Se evaluó a los 3 meses en consultorio externo, intensidad de la lesión neurológica por la Escala Canadiense, repercusión funcional del ictus valorada por el Índice de Barthel, dependencia mediante las Escala de Ranking Modificada. Mediante el llenado del formulario a través de la entrevista a familiares y la observación directa del paciente.
- 9) Se realizó el análisis estadístico de los datos obtenidos.

CAPÍTULO IV

RESULTADOS

4.1 Caracterización de la muestra

Gráfico 1. Sexo.

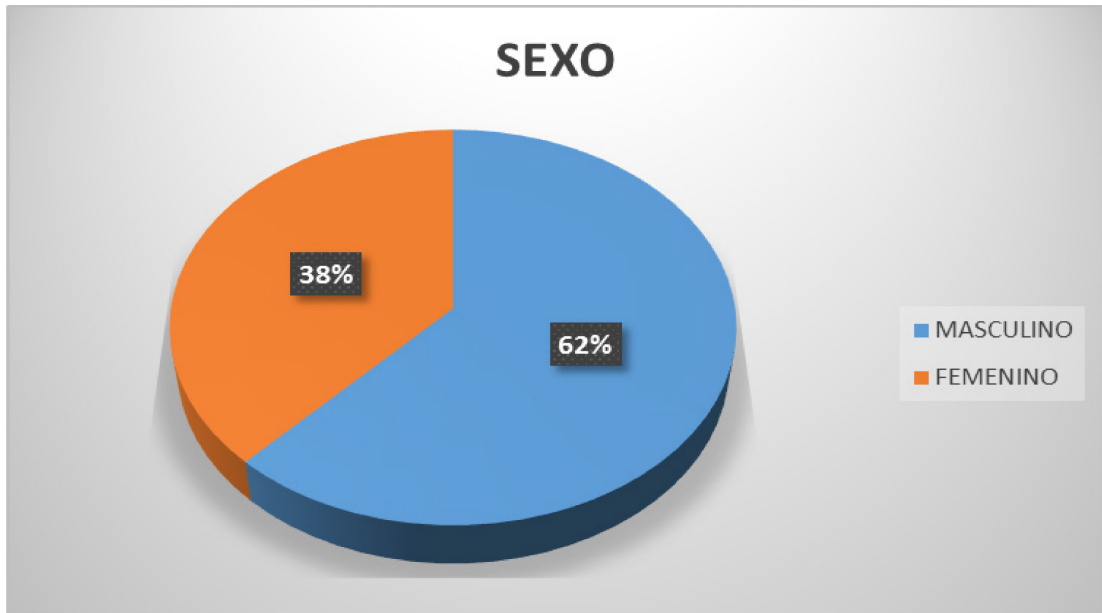


Gráfico 2. Complicaciones sistémicas.

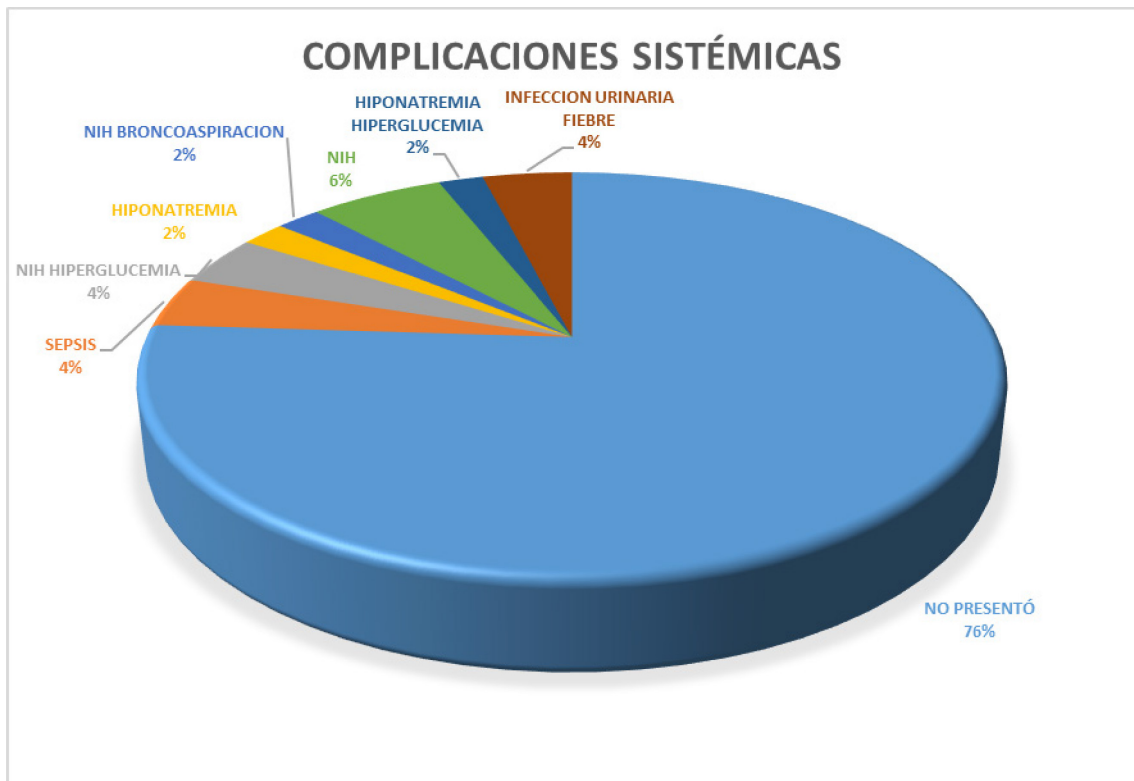


Gráfico 3. Complicaciones neurológicas.

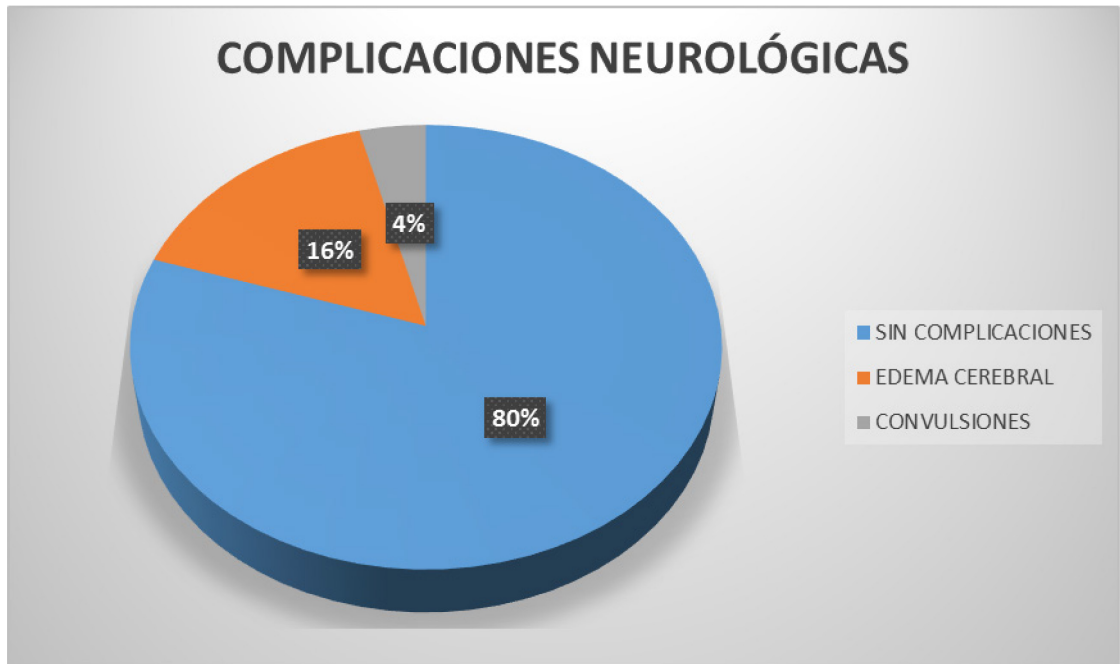


Gráfico 4. Evolución neurológica.

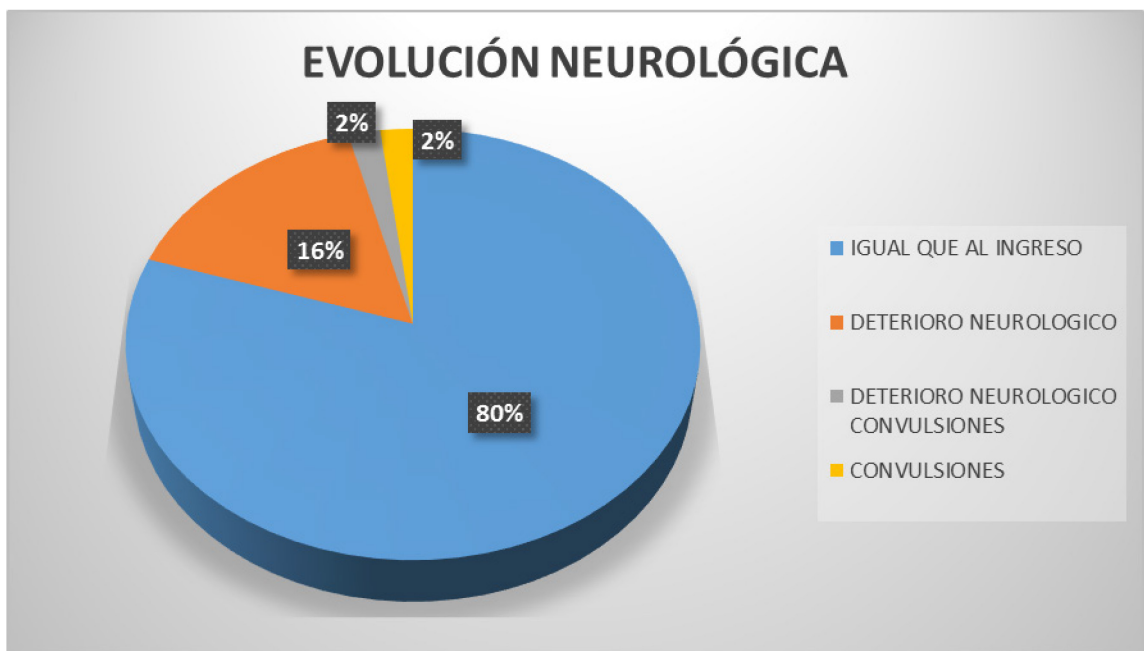


Gráfico 5. Magnitud del infarto.

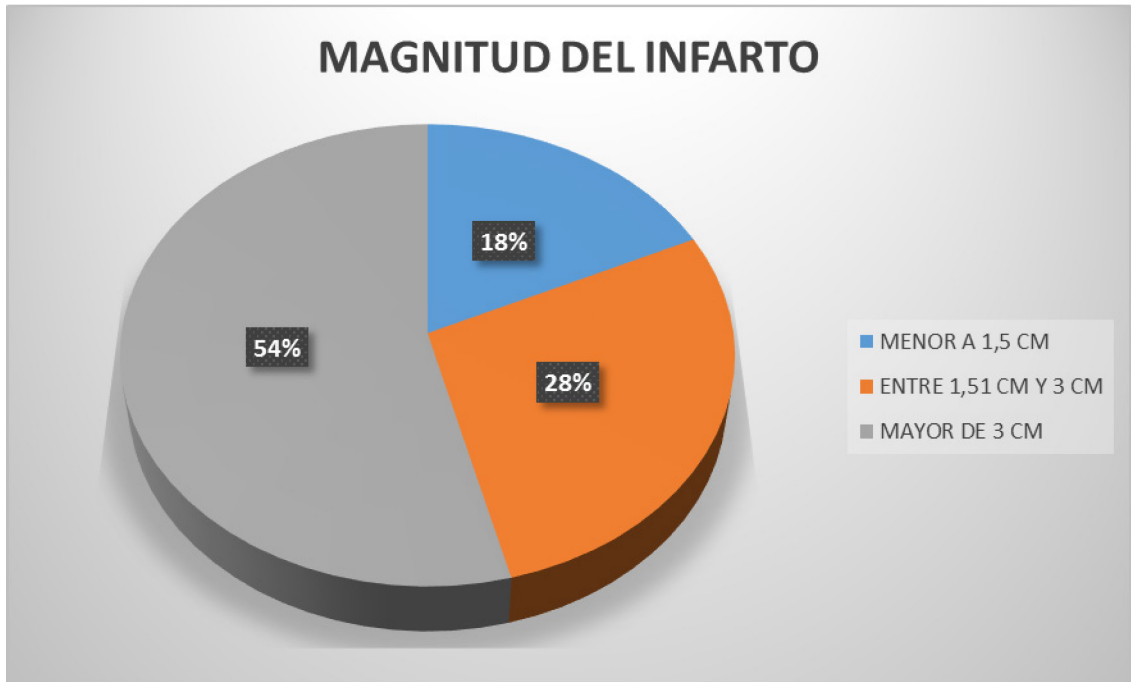


Gráfico 6. Nivel CK12.

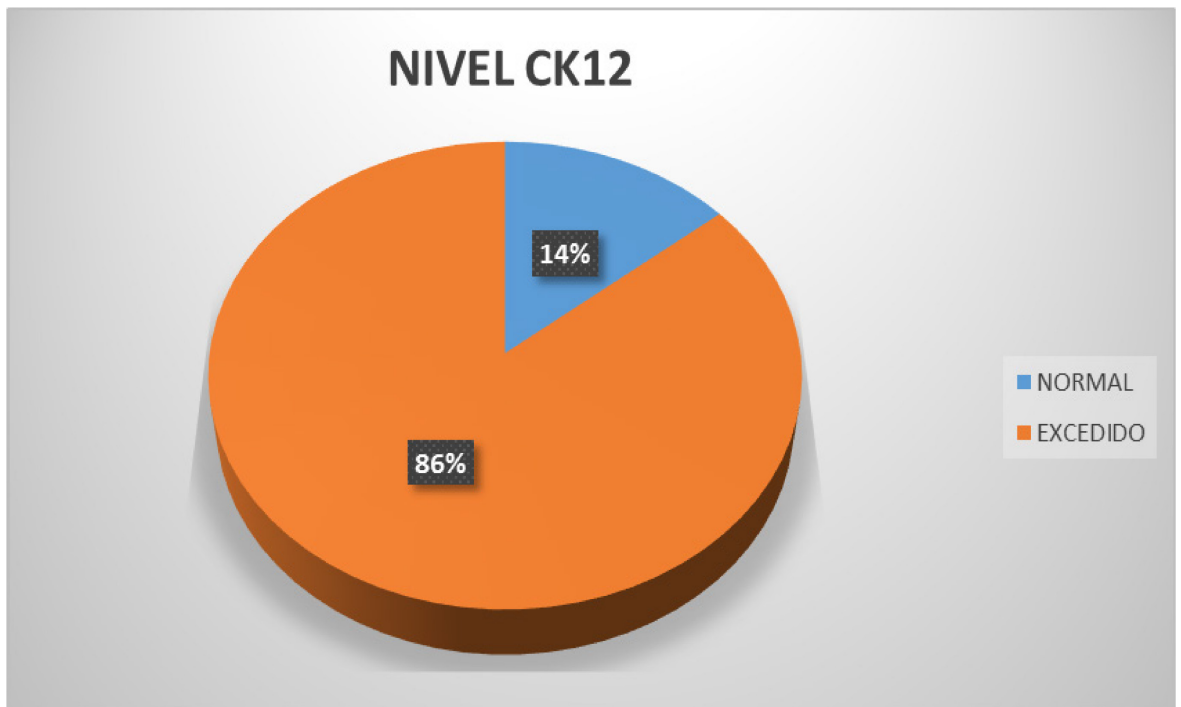


Gráfico 7. Nivel CK24.

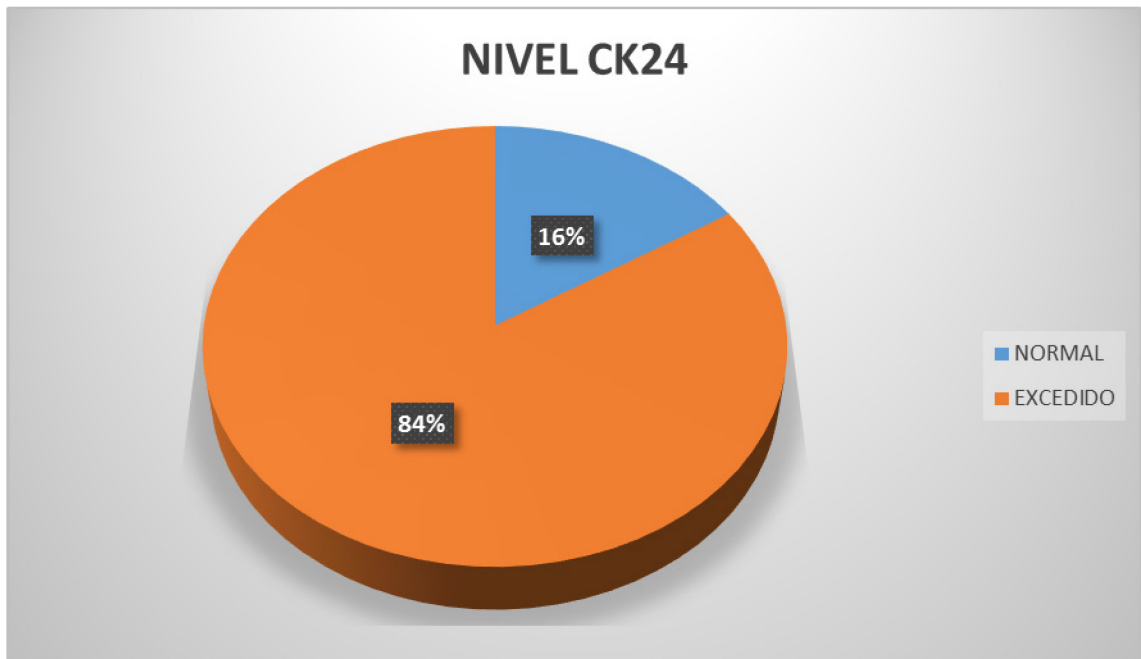
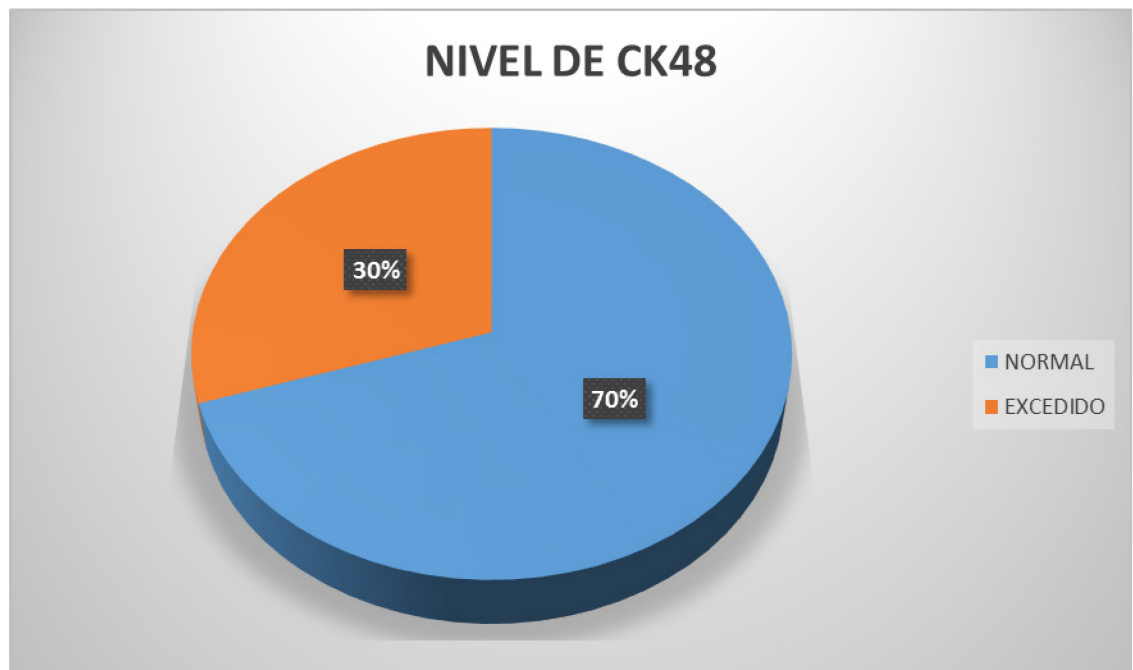


Gráfico 8. Nivel CK48.



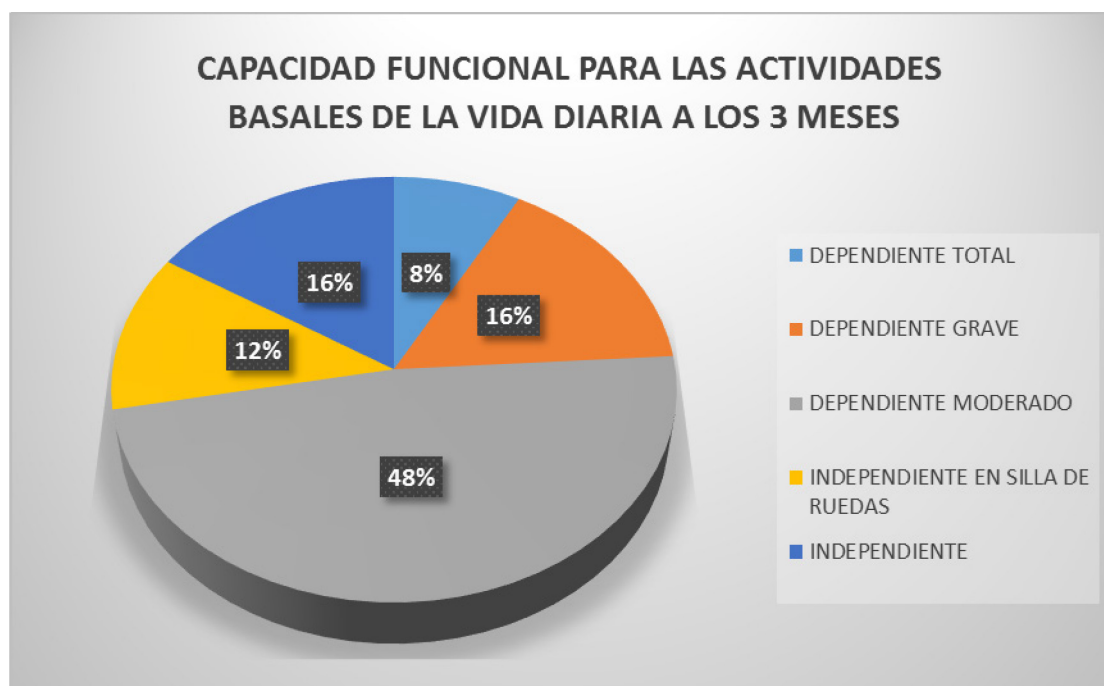
INDICE DE BARTHEL AL INGRESO

Gráfico 9. Capacidad funcional para actividades basales de la vida diaria al ingreso.



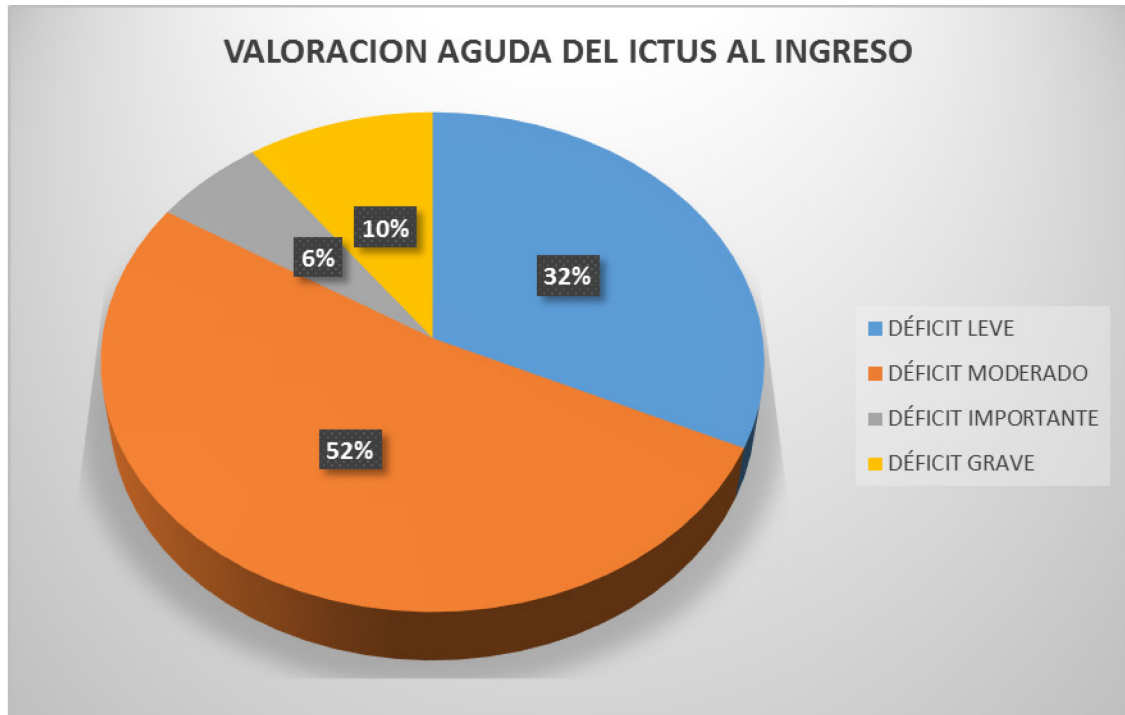
INDICE DE BARTHEL A LOS 3 MESES

Gráfico 10. Capacidad funcional para actividades basales de la vida diaria a los 3 meses.



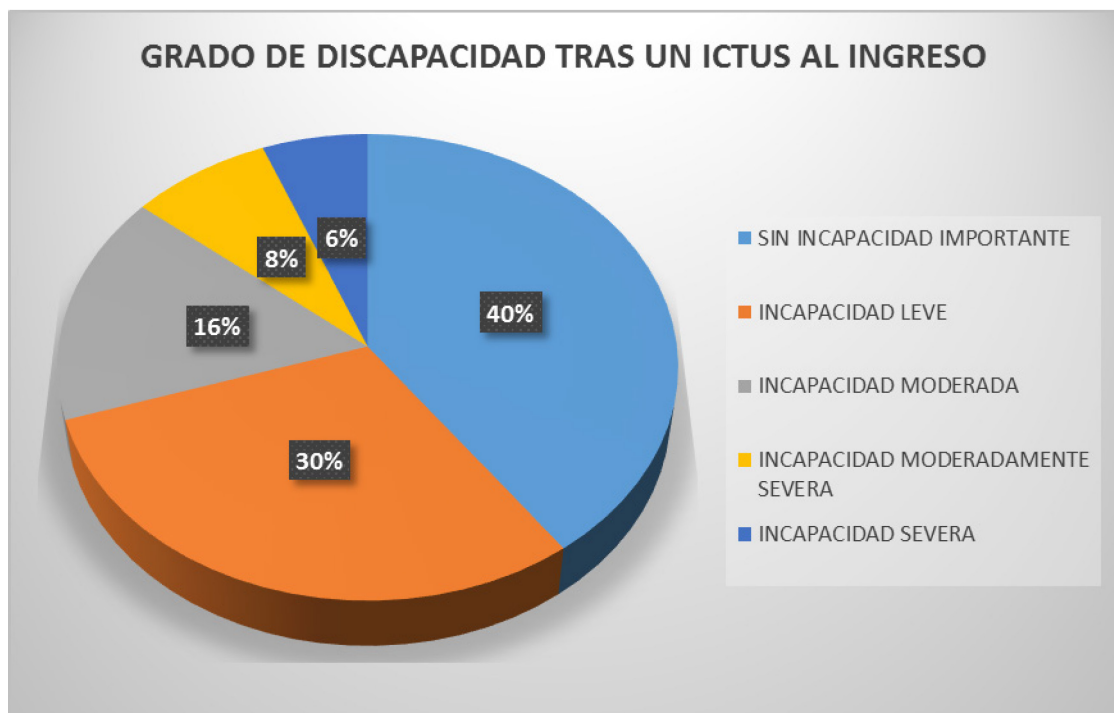
ESCALA DE NIHSS AL INGRESO

Gráfico 11. Valoración aguda del ictus al ingreso.



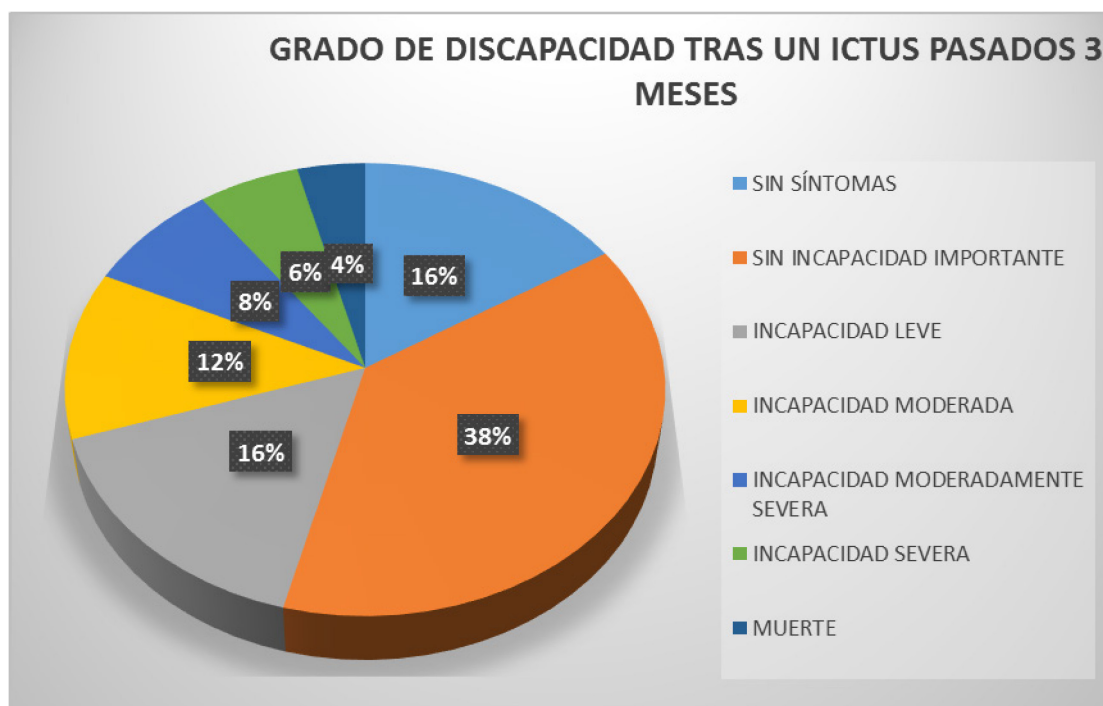
ESCALA DE RANKIN MODIFICADA AL INGRESO

Gráfico 12. Grado de discapacidad tras un ictus al ingreso.



ESCALA DE RANKIN MODIFICADA A LOS 3 MESES

Gráfico 13. Grado de discapacidad tras un ictus pasados tres meses.



4.2 Descripción de las variables

Tabla V. Resúmenes estadísticos de las variables estudiadas.

Variable	Varones						Mujeres					
	N	M	Md	DT	Mín.	Max.	N	M	Md	DT	Mín.	Max.
CK 12	31	323.26	286.00	161.21	134.00	780.00	19	252.26	237.00	93.54	91.00	509.00
CK 24	31	276.10	245.00	108.63	130.00	543.00	19	237.63	231.00	85.40	84.00	487.00
CK 48	31	184.84	171.00	55.69	104.00	304.00	19	161.05	153.00	49.79	70.00	311.00
E. CANADIENSE INGRESO	31	6.452	7.50	2.32	2.00	8.50	19	7.289	7.50	1.58	2.00	8.50
E. BARTHEL INGRESO	31	70.65	85.00	27.32	10.00	95.00	19	81.05	90.00	17.92	30.00	95.00
E. NIHSS INGRESO	31	10.94	10.00	7.483	2.00	28.00	19	8.21	8.00	4.756	3.00	20.00
E. RANKIN INGRESO	31	2.26	2.00	1.316	1.00	5.00	19	1.84	2.00	0.958	1.00	4.00
E. CANADIENSE 3 MESES	31	6.532	7.50	2.83	0.00	9.50	19	7.553	8.50	2.28	2.00	9.50
E. BARTHEL 3 MESES	31	71.61	90.00	31.69	0.00	100.00	19	83.95	90.00	19.83	30.00	100.00
E. RANKIN 3 MESES	31	2.16	1.00	1.70	0.00	6.00	19	1.53	1.00	1.50	0.00	5.00

4.3 Cruce de variables

4.3.1 Análisis de valores extremos

Se realizó un análisis previo para determinar la existencia de valores extremos.

No se hallaron valores extremos.

4.3.2 Análisis de normalidad

Se realizó el análisis de normalidad para todas las variables. Se utilizó la prueba de Shapiro-Wilk. Ninguna de las variables posee distribución normal.

4.3.3 Relaciones entre variables

Tabla VI. Correlaciones de la variable CK 12.

	CK 12	P
1. Complicaciones sistémicas	.423	<.01
2. Complicaciones neurológicas	.681	<.01
3. Evolución neurológica	.684	<.01
4. Magnitud del infarto	.731	<.01
5. E. Canadiense ingreso	-.884	<.01
6. E. Barthel ingreso	-.881	<.01
7. E. NIHSS ingreso	.889	<.01
8. E. Rankin ingreso	.886	<.01
9. E. Rankin 3 meses	.815	<.01
10. E. Canadiense 3 meses	-.768	<.01
11. E. Barthel 3 meses	-.770	<.01

Nota: coeficiente utilizado: Rho de Spearman

Como se puede observar se hallaron correlaciones positivas significativas entre el CK12 y las variables Complicaciones sistémicas (Rho=.423; $p < .01$), complicaciones neurológicas (Rho= .681; $p < .01$), Evolución neurológica (Rho= .684; $p < .01$), Magnitud del infarto (Rho= .731; $p < .01$), Puntaje en la Escala NIHSS al ingreso (Rho= .889; $p < .01$), Puntaje en la Escala Rankin al ingreso (Rho= .886; $p < .01$) y con Puntaje en la Escala Ranking luego de 3 meses (Rho= .815; $p < .01$). En todas estas correlaciones a mayor valor de CK12 mayores son los valores en las variables relacionadas.

Asimismo se observaron correlaciones negativas significativas entre el CK12 y las variables Puntaje en la Escala canadiense al ingreso (Rho= -.884; $p < .01$), Puntaje en la Escala de Barthel al ingreso (Rho= -.881; $p < .01$), Puntaje en la Escala canadiense luego de 3 meses (Rho= -.768; $p < .01$) y con Puntaje en la Escala Barthel luego de 3 meses (Rho= -.770; $p < .01$). En todas estas correlaciones a mayor valor de CK12 menores son los valores en las variables relacionadas.

Tabla V. Correlaciones de la variable CK 24.

	CK 24	P
1. Complicaciones sistémicas	.412	<.01
2. Complicaciones neurológicas	.673	<.01
3. Evolución neurológica	.675	<.01
4. Magnitud del infarto	.702	<.01
5. E. Canadiense ingreso	-.859	<.01
6. E. Barthel ingreso	-.848	<.01
7. E. NIHSS ingreso	.870	<.01
8. E. Rankin ingreso	.866	<.01
9. E. Rankin 3 meses	.786	<.01
10. E. Canadiense 3 meses	-.753	<.01
11. E. Barthel 3 meses	-.743	<.01

Nota: coeficiente utilizado: Rho de Spearman

Como se puede observar se hallaron correlaciones positivas significativas entre el CK24 y las variables Complicaciones sistémicas (Rho=.412; $p < .01$), complicaciones neurológicas (Rho= .673; $p < .01$), Evolución neurológica (Rho= .675; $p < .01$), Magnitud del infarto (Rho= .702; $p < .01$), Puntaje en la Escala NIHSS al ingreso (Rho= .870; $p < .01$), Puntaje en la Escala Rankin al ingreso (Rho= .866; $p < .01$) y con Puntaje en la Escala Rankin luego de 3 meses (Rho= .786; $p < .01$). En todas estas correlaciones a mayor valor de CK24 mayores son los valores en las variables relacionadas.

Asimismo se observaron correlaciones negativas significativas entre el CK24 y las variables Puntaje en la Escala canadiense al ingreso (Rho= -.859; $p < .01$), Puntaje en la Escala de Barthel al ingreso (Rho= -.848; $p < .01$), Puntaje en la Escala canadiense luego de 3 meses (Rho= -.753; $p < .01$) y con Puntaje en la Escala Barthel luego de 3 meses (Rho= -.743; $p < .01$). En todas estas correlaciones a mayor valor de CK24 menores son los valores en las variables relacionadas.

Tabla V. Correlaciones de la variable CK 48.

	CK 48	P
1. Complicaciones sistémicas	.386	<.01
2. Complicaciones neurológicas	.646	<.01
3. Evolución neurológica	.649	<.01
4. Magnitud del infarto	.520	<.01
5. E. Canadiense ingreso	-.750	<.01
6. E. Barthel ingreso	-.754	<.01
7. E. NIHSS ingreso	.667	<.01
8. E. Rankin ingreso	.694	<.01
9. E. Rankin 3 meses	.690	<.01
10. E. Canadiense 3 meses	-.673	<.01
11. E. Barthel 3 meses	-.696	<.01

Nota: coeficiente utilizado: Rho de Spearman

Como se puede observar se hallaron correlaciones positivas significativas entre el CK48 y las variables Complicaciones sistémicas (Rho=.386; $p < .01$), complicaciones neurológicas (Rho= .646; $p < .01$), Evolución neurológica (Rho= .649; $p < .01$), Magnitud del infarto (Rho= .520; $p < .01$), Puntaje en la Escala NIHSS al ingreso (Rho= .667; $p < .01$), Puntaje en la Escala Rankin al ingreso (Rho= .694; $p < .01$) y con Puntaje en la Escala Rankin luego de 3 meses (Rho= .690; $p < .01$). En todas estas correlaciones a mayor valor de CK48 mayores son los valores en las variables relacionadas.

Asimismo se observaron correlaciones negativas significativas entre el CK48 y las variables Puntaje en la Escala canadiense al ingreso (Rho= -.750; $p < .01$), Puntaje en la Escala de Barthel al ingreso (Rho= -.754; $p < .01$), Puntaje en la Escala canadiense luego de 3 meses (Rho= -.673; $p < .01$) y con Puntaje en la Escala Barthel luego de 3 meses (Rho= -.696; $p < .01$). En todas estas correlaciones a mayor valor de CK48 menores son los valores en las variables relacionadas.

Otros resultados:

En este trabajo la localización más frecuente de presentación del Stroke fue a nivel temporal 45%, parietal 10%, temporoparietal 10%, frontotemporal 10% y 25% negativo, no encontrándose correlación significativa entre los valores de CK y su localización.

La incidencia de presentación de Stroke en el presente estudio con respecto a la proporción hombres/mujeres fue de 1.63.

Los factores de riesgo más importantes fueron la HTA (84%), siendo el resto por orden de frecuencia el tabaquismo, obesidad y sobrepeso, DBTII, FA y otros.

La mortalidad fue del 4%.

CAPÍTULO V

Discusión

La enfermedad cerebrovascular aguda puede ser causa de muerte o de discapacidad permanente. Lo anterior genera en el médico la necesidad de evaluar, de una manera oportuna y eficaz, la situación clínica integral del paciente, incluyendo el pronóstico.

Actualmente, la confiabilidad de la evaluación pronóstica en las primeras 12 horas posteriores al evento isquémico, depende principalmente del conocimiento del médico para analizar los datos clínicos y las escalas de valoración neurológica ya que los estudios imagenológicos que son útiles en las primeras horas presenta limitaciones que la convierten en una técnica subóptima en la selección de pacientes candidatos a tratamiento trombolítico:

a) Excesiva variabilidad en la identificación de los signos precoces de infarto.

b) Su escasa sensibilidad para la detección temprana del tejido cerebral isquémico, de hecho, hasta el 60% de las TC son estrictamente normales en las 3-6 primeras horas tras el inicio de los síntomas.

c) La TC simple no permite obtener información sobre el estado de la microcirculación cerebral, la cual es imprescindible para determinar la presencia de tejido isquémico viable o de penumbra isquémica.

La enzima CK es un marcador sérico útil en la enfermedad cerebrovascular aguda por encontrarse en elevadas concentraciones en las neuronas y bajas concentraciones en plasma o suero, aunque se encuentra en otros tejidos, se libera rápidamente tras el daño tisular para permitir un diagnóstico precoz, y permanece en sangre durante el tiempo suficiente para facilitar un diagnóstico apropiado, y su concentración es fácilmente medible.

En la enfermedad cerebrovascular isquémica aguda existe un gran consumo de energía por los fenómenos fisiopatológicos mencionados, el metabolismo anaeróbico toma un rol esencial y la actividad de la creatinina kinasa una vía alternativa de suma importancia en ese momento para la generación de ATP, posteriormente como consecuencia del daño de la membrana se produce la salida de la macromolécula al torrente sanguíneo, su valoración y su medición en plasma indican que la injuria isquémica fue provocada.

Conclusiones

Los mecanismos implicados en el deterioro neurológico precoz y en la transformación hemorrágica de la lesión isquémica cerebral no se conocen con exactitud.

Es importante incorporar un factor pronóstico, predictor de complicaciones en el accidente cerebrovascular que junto con las escalas neurológicas permita conocer con más precisión la evolución de los pacientes.

Los esfuerzos actualmente se orientan hacia la determinación de los eventos moleculares que se desencadenan desde el momento de la lesión hasta que ocurre la muerte celular.

De este modo se podrá determinar la “ventana terapéutica” que posibilitará intervenciones más efectivas de menor riesgo.

Asimismo, se potenciará el descubrimiento de tratamientos más específicos y el desarrollo de drogas que interfieran con los agentes que producen el daño celular.

Lo ideal sería encontrar el modo de interferir con los mecanismos de muerte celular retardada, que son desencadenados por lesiones de tipo hipóxico-isquémicas.

Además de los métodos diagnósticos por neuroimagen que no siempre están al alcance de cualquier práctica asistencial, en un futuro no muy lejano, el bioquímico podrá aportar información útil a esta problemática mediante una batería de análisis que determinará la presencia de proteínas relativamente específicas de las células cerebrales y que son liberadas al líquido cefalorraquídeo, sangre y orina por efecto de la isquemia.

La utilidad clínica de la determinación de estas proteínas estará dada en la medida de que sus niveles se correlacionen con la severidad de la injuria.

En el análisis estadístico de este estudio encontramos que la CK tiene una correlación positiva importante entre los niveles detectados en suero y la calificación de Rm. a mayor elevación de CK, le corresponde una mayor calificación de Rm y, por lo tanto, un peor pronóstico, se observaron además correlaciones positivas significativas entre los valores de CK con complicaciones sistémicas, complicaciones neurológicas, Evolución neurológica, Magnitud del infarto, Puntaje en la Escala NIHSS al ingreso, Puntaje en la Escala Ranking al ingreso y con Puntaje en la Escala Rankin luego de 3 meses.

En todas estas correlaciones a mayor valor de CK12, 24 y 48 mayores son los valores en las variables relacionadas.

Asimismo se observaron correlaciones negativas significativas entre el CK,12,24 y 48 y las variables Puntaje en la Escala canadiense al ingreso, Puntaje en la Escala de Barthel al ingreso, Puntaje en la Escala canadiense luego de 3 meses y con Puntaje en la Escala Barthel luego de 3 meses. En todas estas correlaciones a mayor valor de CK 12, 24 y 48 menores son los valores en las variables relacionadas.

Estos datos se presentan desde las primeras 12 horas, así también proporcionan una información valiosa que precede en muchas ocasiones a las alteraciones tomográficas.

Lo anterior le proporciona al médico la posibilidad de emitir más precozmente el pronóstico, además de que puede ayudar a establecer medidas terapéuticas adicionales. De acuerdo a este estudio, la CK puede ser útil, en donde los recursos como la resonancia magnética, la TAC de cráneo multicorte y los marcadores bioquímicos como la proteína astrogial S-100, la metaloproteinasa-9 y la VCAM no se utilizan rutinariamente en los casos de enfermedad cerebrovascular aguda . La CK, podría ser incluida en el grupo de los recursos disponibles, en la evaluación pronóstica, en las primeras 12 horas post evento. La CK es de bajo costo y se encuentra disponible en la mayoría de los hospitales, lo que facilitaría su utilización.

Deben realizarse más estudios para confirmar los hallazgos del presente estudio.

6. ANEXOS

ESCALAS DE VALORACION

Escala de Rankin Modificada

0.	Sin síntomas.	
1.	Sin incapacidad importante	Capaz de realizar sus actividades y obligaciones habituales.
2.	Incapacidad leve	Incapaz de realizar algunas de sus actividades previas, pero capaz de velar por sus intereses y asuntos sin ayuda.
3.	Incapacidad moderada	Síntomas que restringen significativamente su estilo de vida o impiden su subsistencia totalmente autónoma (p. ej. necesitando alguna ayuda).
4.	Incapacidad moderadamente severa	Síntomas que impiden claramente su subsistencia independiente aunque sin necesidad de atención continua (p. ej. incapaz para atender sus necesidades personales sin asistencia).
5.	Incapacidad severa	Totalmente dependiente, necesitando asistencia constante día y noche.
6.	Muerte	

INDICE DE BARTHEL

Comer

0 = incapaz

5 = necesita ayuda para cortar, extender mantequilla, usar condimentos, etc.

10 = independiente (la comida está al alcance de la mano)

Trasladarse entre la silla y la cama

0 = incapaz, no se mantiene sentado

5 = necesita ayuda importante (una persona entrenada o dos personas), puede estar sentado

10 = necesita algo de ayuda (una pequeña ayuda física o ayuda verbal)

15 = independiente

Aseo personal

0 = necesita ayuda con el aseo personal.

5 = independiente para lavarse la cara, las manos y los dientes, peinarse y afeitarse.

Uso del retrete

0 = dependiente

5 = necesita alguna ayuda, pero puede hacer algo sólo.

10 = independiente (entrar y salir, limpiarse y vestirse)

Bañarse/Ducharse

0 = dependiente.

5 = independiente para bañarse o ducharse.

Desplazarse

0 = inmóvil

5 = independiente en silla de ruedas en 50 m.

10 = anda con pequeña ayuda de una persona (física o verbal).

15 = independiente al menos 50 m, con cualquier tipo de muleta, excepto andador.

Subir y bajar escaleras

0 = incapaz

5 = necesita ayuda física o verbal, puede llevar cualquier tipo de muleta.

10 = independiente para subir y bajar.

Vestirse y desvestirse

0 = dependiente

5 = necesita ayuda, pero puede hacer la mitad aproximadamente, sin ayuda.

10 = independiente, incluyendo botones, cremalleras, cordones, etc

Control de heces:

0 = incontinente (o necesita que le suministren enema)

5 = accidente excepcional (uno/semana)

10 = continente

Control de orina

0 = incontinente, o sondado incapaz de cambiarse la bolsa.

5 = accidente excepcional (máximo uno/24 horas).

10 = continente, durante al menos 7 días.

Total = 0-100 puntos (0-90 si usan silla de ruedas)

**Escala
Neurológica Canadiense**

ESTADO MENTAL	
<i>Nivel de conciencia</i>	
Alerta	3
Obnubilado	1,5
<i>Orientación</i>	
Orientado	1
Desorientado o no aplicable	0
<i>Lenguaje</i>	
Normal	1
Déficit de expresión	0,5
Déficit de comprensión	0
FUNCIONES MOTORAS <i>(Sin defecto de comprensión)</i>	
<i>Cara</i>	
Ninguna	0,5
Presente	0
<i>Brazo proximal</i>	
Ninguna	1,5
Leve	1
Significativa	0,5
Total o máxima	0
<i>>Brazo distal</i>	
Ninguna	1,5
Leve	1
Significativa	0,5
Total o máxima	0
<i>Pierna</i>	
Ninguna	1,5
Leve	1

Significativa	0,5
Total o máxima	0
B.2)RESPUESTA MOTORA <i>(Defecto de comprensión)</i>	
<i>Cara</i>	
Simétrica	0,5
Asimétrica (0)	0
><i>Brazos</i>	
Igual (1,5)	1,5
Desigual (0)	0
<i>Piernas</i>	
Igual (1,5)	1,5
Desigual (0)	0
Nota: Si existe afectación del hemisferio derecho valorar extremidades izquierdas y viceversa	
Puntuación total:	

ESCALA DE ICTUS DEL NATIONAL INSTITUTE OF		
1 a. Nivel de conciencia	0	Alerta
	1	Somnolencia: reacciona con una estimulación mínima
	2	Obnubilado-Estuporoso: precisa estimulación repetida para reaccionar
	3	Coma
1 b. Preguntas verbales	0	Ambas preguntas correctas
¿En qué mes estamos?	1	Una respuesta correcta (También si disartria severa o barrera lingüística)
¿Qué edad tienes?	2	Ninguna respuesta correcta (afásicos o estuporosos)
1c. Órdenes motoras	0	Ambos movimientos correctos
Cierre y abra los ojos	1	Un movimiento correcto
Cierre y abra la mano	2	Ambos movimientos incorrectos
2. Movimiento ocular	0	Normal
Movimientos horizontales: voluntarios o reflejos oculocefálicos	1	Parálisis parcial (también si paresia de un oculomotor: III, IV, VI)
	2	Desviación forzada o parálisis total de la mirada que no vence con maniobras Oculocefálicas
3. Campo visual	0	Normal
	1	Hemianopsia parcial (cuadrantanopsia o extinción visual)
	2	Hemianopsia completa homónima
	3	Hemianopsia bilateral (incluye ceguera de cualquier causa)
4. Parálisis facial	0	Normal
	1	Paresia leve (borramiento surco nasogeniano, asimetría al sonreír)
	2	Parálisis parcial: parálisis casi total de la parte inferior de la cara
	3	Parálisis completa (superior e inferior) en un lado o ambos
5. Motor brazos	0	Normal. Mantiene la posición 10 segundos
5a: derecho, 5b: izquierdo Extensión del brazo (45° en decúbito, 90° en sedestación) 9: no computa	1	Claudica en menos de 10 seg sin llegar a caer del todo
	2	Cae del todo. Se observa cierto esfuerzo contra gravedad
	3	Hay movimiento pero no vence la gravedad
	4	Parálisis completa. No hay movimiento
	9	Extremidad amputada o inmovilizada
6. Motor piernas	0	Normal. Mantiene la posición 5 segundos
6a: derecho, 6b: izquierdo En posición supina, pierna elevada 30° 9: no computa	1	Claudica en menos de 5 seg sin llegar a caer del todo
	2	Cae del todo. Se observa cierto esfuerzo contra gravedad
	3	Hay movimiento pero no vence la gravedad
	4	Parálisis completa. No hay movimiento
	9	Extremidad amputada o inmovilizada
7. Ataxia miembros	0	No hay ataxia. Normal, plejía de la extremidad, o afasia comprensión
Dedo nariz y talón rodilla 9: no computa	1	Ataxia de una extremidad
	2	Ataxia de dos extremidades
	9	Amputación de la extremidad o inmovilización
8. Sensibilidad	0	Normal
Si obnubilado: evaluar la retirada al dolor	1	Leve o moderada hipoestesia
	2	Pérdida total de sensibilidad (déficit bilateral o coma)
9. Lenguaje	0	Normal
Coma: 3 Si intubado o anartria: explorar escritura	1	Afasia leve o moderada: dificultades en el habla y/o comprensión, pero se identifica lo que quiere decir
	2	Afasia severa: comunicación mínima. (Afasia de Broca, de Wernicke,
	3	Afasia global, mutismo (o coma): no hay posibilidad de hablar ni de
10. Disartria	0	Articulación normal
9: no computa	1	Disartria leve-moderada: se le puede entender
	2	Disartria severa: ininteligible o anartria (también si no responde y en coma)
	9	Intubado
11. Extinción y negligencia	0	Normal
Se valora la reacción ante estímulo doloroso bilateral y simétrico (extinción) y reacción ante estímulos visuales... (negligencia)	1	Inatención/extinción en una modalidad sensorial
	2	Hemi-extinción severa o negligencia frente a más de un estímulos (también asomatognosia)
PUNTUACIÓN TOTAL		

Brott T et al. Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale. Stroke 1989;220: 864-870
Hospital General de Alicante. Unidad de Ictus. Servicio de Neurología.

METODO UV OPTIMIZADO PARA LA DETERMINACION DE CREATININ KINASA (CK) EN SUERO O EN PLASMA

MUESTRA

Suero o plasma a) Recolección: se debe obtener de la manera usual. b) Aditivos: en caso de emplear plasma, debe usarse heparina (concentración < 15 UI/ml) o EDTA como anticoagulante. c) Sustancias interferentes conocidas: no se observan interferencias por bilirrubina hasta 90 mg/l, triglicéridos hasta 13 g/l ni heparina hasta 50 U/l. Hemólisis visible (concentración de hemoglobina > 0,08 g/dl) interfiere. Referirse a la bibliografía de Young para los efectos de las drogas en el presente método. d) Estabilidad e instrucciones de almacenamiento: la muestra debe ser preferentemente fresca. Puede conservarse hasta 1 semana en refrigerador (2-10o C) sin agregado de conservadores.

MATERIAL REQUERIDO

- Espectrofotómetro. - Micropipetas y pipetas para medir los volúmenes indicados. - Baño de agua a la temperatura indicada en el procedimiento a seguir. - Cronómetro.

CONDICIONES DE REACCION (Aumento de absorbancia) - Longitud de onda: 340 nm (Hg 334 ó 366).

- Temperatura de reacción: 25, 30 ó 37o C. Ver los VALORES DE REFERENCIA correspondientes a cada temperatura. - Tiempo de reacción: varía de acuerdo al procedimiento seleccionado.

CALCULO DE LOS RESULTADOS CK U/I = $\Delta A/\text{min} \times \text{factor}$

METODO DE CONTROL DE CALIDAD Procesar 2 niveles de un material de control de calidad (Standatrol S-E 2 niveles) con actividades conocidas de creatina kinasa, con cada determinación.

VALORES DE REFERENCIA Temperatura 25o C 30o C 37o C* Varones hasta 80 U/l hasta 130 U/l hasta 195 U/l Mujeres hasta 70 U/l hasta 110 U/l hasta 170 U/l.

Referencias

A

Abraha HD, Butterworth RJ, Bath PM, Wassif WS, Garthwaite J, Sherwood RA. Serum S-100 protein, relationship to clinical outcome in acute stroke. *Ann Clin Biochem* 1997;34:366–370.

Abumiya T, Lucero J, Heo JH, Tagaya M, Koziol JA, Copeland BR, del Zoppo GJ (1999) Activated microvessels express vascular endothelial growth factor and integrin alpha(v)beta3 during focal cerebral ischemia. *J Cereb Blood Flow Metab* 19:1038-1050.

Adams HP Jr, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, Marsh EE 3rd. 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.

Adams HP Jr, del Zoppo G, Alberts MJ, Bhatt DL, Brass L, Furlan A et al.; American Heart Association; American Stroke Association Stroke Council; Clinical Cardiology Council; Cardiovascular Radiology and

Intervention Council; Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease and Quality of Care Outcomes in Research Interdisciplinary Working Groups. Guidelines for the early management of adults with ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, Clinical Cardiology Council, Cardiovascular Radiology and Intervention Council, and the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease and Quality of Care Outcomes in Research Interdisciplinary Working Groups: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline as an educational tool for neurologists. *Stroke*. 2007;38:1655-711.

Adams HP Jr, Effron MB, Torner J, Dávalos A, Frayne J, Teal P et al.; AbESTT-II Investigators. Emergency administration of abciximab for treatment of patients with acute ischemic stroke: results of an international phase III trial: Abciximab in Emergency Treatment of Stroke Trial (AbESTT-II). *Stroke*. 2008;39:87-99.

Alexandrov AV, Demchuk AM, Felberg RA, Christou I, Barber PA, Burgin WS et al. High rate of complete recanalization and dramatic clinical recovery during tPA infusion when continuously monitored with 2-MHz transcranial doppler monitoring. *Stroke*. 2000;31:610-4.

Alexandrov AV, Burgin SW, Demchuk AM, El-Mitwalli A, Grotta JC. Speed of intracranial clot lysis with intravenous tissue plasminogen activator therapy:

sonographic classification and short-term improvement. *Circulation*. 2001;103:2897–2902.

Alexandrov AV, Molina CA, Grotta JC, Garami Z, Ford SR, Alvarez-Sabin J et al. Ultrasound-enhanced systemic thrombolysis for acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2004;351:2170–2178.

Alexandrov AV. Ultrasound enhancement of fibrinolysis. *Stroke*. 2009;40:S107-10. 206

Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A et al. High-dose Atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. The Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) Investigators. *N Engl J Med* 2006; 355:549-59

Amarenco P, Bogousslavsky J, Caplan LR, Donnan GA, Hennerici MG. New approach to stroke subtyping: the A-S-C-O (phenotypic) classification of stroke. *Cerebrovasc Dis*. 2009;27:502-8.

Ames A, 3rd, Wright RL, Kowada M, Thurston JM, Majno G (1968) Cerebral ischemia. II. The no-reflow phenomenon. *Am J Pathol* 52:437-453.

Arboix J, Álvarez-Sabin J, Soler L, por el comité ad hoc del Grupo de Estudio de las Enfermedades Cerebrovasculares de la Sociedad Española de Neurología. Ictus. Clasificación y criterios diagnósticos. En Díez-Tejedor E, ed. Guía para el tratamiento y prevención del ictus. *Neurologia* 1998; 13 (Supl 3): 3-10.

Armario P, Martín-Baranera M, Miguel Ceresuela L, Hernández Del Rey R, Iribarnegaray E, Pintado S et al. Blood pressure in the initial phase of acute ischaemic stroke: evolution and its role as an independent prognosis factor at discharge and after 3 months of follow-up. *Blood Press*. 2008;17:284-90.

Aschner JL, Lum H, Fletcher PW, Malik AB (1997) Bradykinin- and thrombin-induced increases in endothelial permeability occur independently of phospholipase C but require protein kinase C activation. *J Cell Physiol* 173:387-396.

Asplund K, Stegmayr B, Peltonen M. From the twentieth to the twenty-first century: a public health perspective on stroke. In: Ginsberg MD, Bogousslavsky J, eds. *Cerebrovascular Disease Pathophysiology, Diagnosis, and Management*. Malden, Mass: Blackwell Science; 1998; 2:chap 64.

Astrup J, Siesjo BK, Symon L (1981) Thresholds in cerebral ischemia - the ischemic penumbra. *Stroke* 12:723-725

Ay H, Benner T, Arsava EM, Furie KL, Singhal AB, Jensen MB, et al. A computerized algorithm for etiologic classification of ischemic stroke: the Causative Classification of Stroke System. *Stroke*. 2007 Nov;38:2979-84

B

Back T (1998) Pathophysiology of the ischemic penumbra--revision of a concept. *Cell Mol Neurobiol* 18:621-638

Bajzar L, Manuel R, Nesheim MR. Purification and characterisation of TAFI, a thrombin-activable fibrinolysis inhibitor. *J Biol Chem*. 1995; 270: 14477-14473.

a) Bajzar L, Nesheim ME, Tracy PB: The profibrinolytic effect of activated protein C in clots formed from plasma is TAFI-dependent. *Blood* 1996; 88: 2093–2100.

b) Bajzar L, Morser J, Nesheim M. TAFI, or plasma procarboxypeptidase B, couples the coagulation and fibrinolytic cascades through the thrombin-thrombomodulin complex. *J Biol Chem* 1996;271:16603–16608.

Baron JC (2001) Mapping the ischaemic penumbra with PET: a new approach. *Brain* 124:2-4.

Barone FC, Feuerstein GZ (1999) Inflammatory mediators and stroke: new opportunities for novel therapeutics. *J Cereb Blood Flow Metab* 19:819-834.

Barrett Connor E, Khaw, KT. Diabetes mellitus: an independent risk factor for stroke? *Am J Epidemiol* 1988;128:116-123.

Becker RC. Biomarkers in atrial fibrillation: investigating biologic plausibility, cause, and effect. *J Thromb Thrombolysis*. 2005;19:71-75.

Bierhaus A, Illmer T, Kasper M, Luther T, Quehenberger P, Tritschler H et al. Advanced glycation end product (AGE)-mediated induction of tissue factor in cultured endothelial cells is dependent on RAGE. *Circulation* 1997;96:2262– 71.

Biomarkers Definitions Working Group: Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther*. 2001;69:89-95.208

Stroke 2005;36:1189-94.

Bonaa KH, Njolstad I, Ueland PM et al. Homocysteine lowering and cardiovascular events after acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2006; 354:1578-88.

Bose A, Henkes H, Alfke K, Reith W, Mayer TE, Berlis A et al.; Penumbra Phase 1 Stroke Trial Investigators. The Penumbra System: a mechanical device for the treatment of acute stroke due to thromboembolism. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2008;29:1409-13.

Bostom, Andrew G. Nonfasting Plasma Total Homocysteine Levels and Stroke Incidence in Elderly Persons: The Framingham Study. *Ann Intern Med* 1999;131:352-355

Boushey CJ, Beresford SA, Omenn GS et al. A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. Probable benefits of increasing folic acid intakes. *JAMA* 1995; 274:1049-57.

Broughton BR, Reutens DC, Sobey CG. Apoptotic mechanisms after cerebral ischemia. *Stroke*. 2009;40:e331-9.

C

Campbell DJ, Woodward M, Chalmers JP, Colman SA, Jenkins AJ, Kemp BE et al. Soluble vascular cell adhesion molecule 1 and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in predicting ischemic stroke in patients with cerebrovascular disease. *Arch. Neuro*. 2006;63: 60-65

Carlioni S, Mazzoni E, Cimino M, De Simoni MG, Perego C, Scopa C et al. Simvastatin reduces caspase-3 activation and inflammatory markers induced by hypoxia-ischemia in the newborn rat. *Neurobiol Dis*. 2006;21:119-26. 209

Casas JP, Hingorani AD, Bautista LE, Sharma P. Meta-analysis of genetic studies in ischemic stroke: thirty-two genes involving approximately 18,000 cases and 58,000 controls. *Arch Neurol*. 2004;61:1652-61.

Casper ML, Nwaise IA, Croft JB, Nilasena DS. Atlas of Stroke Hospitalizations Among Medicare Beneficiaries. Atlanta, Ga: US Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention; 2008.

Castellanos M, Leira R, Serena J, Blanco M, Pedraza S, Castillo J et al. Plasma cellular-fibronectin concentration predicts hemorrhagic transformation after thrombolytic therapy in acute ischemic stroke. *Stroke* 2004;35:1671-76.

Castellanos M, Leira R, Serena J, Pumar JM, Lizasoain I, Castillo J, Davalos A (2003) Plasma metalloproteinase-9 concentration predicts hemorrhagic transformation in acute ischemic stroke. *Stroke* 34:40-46.

Castillo J, Bogousslavsky J. Today classification of stroke. *Cerebrovasc Dis* 1997; 7 (Suppl): 5-11.

Castillo J, Davalos A, Naveiro J, Noya M (1996) Neuroexcitatory amino acids and their relation to infarct size and neurological deficit in ischemic stroke. *Stroke* 27:1060-1065. –

Castillo J (1999) [Biochemistry of cerebral ischemia]. *Neurologia* 14 Suppl 4:17-23. –

Castillo J (2000) [Physiopathology of cerebral ischemia]. *Rev Neurol* 30:459-464.

Castillo J, Leira R (2001) Predictors of deteriorating cerebral infarct: role of inflammatory mechanisms. Would its early treatment be useful? *Cerebrovasc Dis* 11 Suppl 1:40-48. –

Castillo J, Moro MA, Blanco M, Leira R, Serena J, Lizasoain I, Davalos A (2003) The release of tumor necrosis factor-alpha is associated with ischemic tolerance in human stroke. *Ann Neurol* 54:811-819.

Chalela JA, Kidwell CS, Nentwich LM, Luby M, Butman JA, Demchuk AM et al. Magnetic resonance imaging and computed tomography in emergency assessment of patients with suspected acute stroke: a prospective comparison. *Lancet*. 2007;369:293-8.

Chen Y, Swanson RA (2003) Astrocytes and brain injury. *J Cereb Blood Flow Metab* 23:137-149.

Cheng T, Petraglia AL, Li Z, Thiyagarajan M, Zhong Z, Wu Z et al. Activated protein C inhibits tissue plasminogen activator-induced brain hemorrhage. *Nat Med*. 2006;12:1278-1285.

Chobanian AV, Bakris GL, Black HR et al, for the National Heart, Lung, and Blood Institute Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. The Seventh Report of the Joint National Committee of Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 Report. *JAMA* 2003; 289:2560-72. 43.- UK Prospective Diabetes Study (UKP

Christou I, Alexandrov AV, Burgin WS, Wojner AW, Felberg RA, Malkoff M et al. Timing of recanalization after tissue plasminogen activator therapy determined by transcranial Doppler correlates with clinical recovery from ischemic stroke. *Stroke*. 2000;31:1812–1816.

Choi DW, Rothman SM (1990) The role of glutamate neurotoxicity in hypoxic-ischemic neuronal death. *Annu Rev Neurosci* 13:171-182.

Clark SR, McMahan CJ, Gueorguieva I, Rowland M, Scarth S, Georgiou R et al. Interleukin-1 receptor antagonist penetrates human brain at experimentally therapeutic concentrations. *J Cereb Blood Flow Metab* 2008;28:387-94.

Counsell C, Dennis M, McDowall M, Warlow C. Predicting outcome after acute and subacute stroke: development and validation of new prognostic models. *Stroke*. 2002;33:1041-7.

Counsell C, Dennis M, McDowall M. Predicting functional outcome in acute stroke: comparison of a simple six variable model with other predictive systems and informal clinical prediction. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004;75:401-5.

Counsell R, Roberts L. Assessment of clinical outcomes in acute stroke trials. *Stroke* 1998; 28: 986-991.

Côté R, Wolfson C, Solymoss S, Mackey A, Leclerc JR, Simard D et al. Hemostatic markers in patients at risk of cerebral ischemia. *Stroke*. 2000;31:1856-62.

Comess KA, DeRook FA, Beach KW, Lytle NJ, Golby AJ, Albers GW. Transesophageal echocardiography and carotid ultrasound in patients with cerebral ischemia: prevalence of findings and recurrent stroke risk.

J Am Coll Cardiol 1994;23:1598–1603.

Coughlin SR. Thrombin signalling and protease-activated receptors. Nature 2000;407:258–264.

Cruz Jentolt AJ . «El índice de Katz». Rev. Española de Geriatria y Gerontología. 1991; 26, (5), 338-348.

Cuadrado E, Ortega L, Hernández-Guillamon M, Penalba A, Fernández-Cadenas I, Rosell A et al. Tissue plasminogen activator (t-PA) promotes neutrophil degranulation and MMP-9 release. J Leukoc Biol. 2008;84:207-14.

Culmsee C, Zhu C, Landshamer S, Becattini B, Wagner E, Pellecchia M et al. Apoptosis-inducing factor triggered by poly(ADP-ribose) polymerase and Bid mediates neuronal cell death after oxygen-glucose deprivation and focal cerebral ischemia. J Neurosci. 2005;25:10262–10272.

D

Dassan P, Keir G, Brown MM. Criteria for a clinically informative serum biomarker in acute ischaemic stroke: a review of S100B. Cerebrovasc Dis. 2009;27:295-302.

Dávalos A, Castillo J, Alvarez-Sabín J, Secades JJ, Mercadal J, López S et al. Oral citicoline in acute ischemic stroke: an individual patient data pooling analysis of clinical trials. Stroke. 2002;33:2850-7.

Dawson J, Lees J, Chang TO, Walters M, myzoon MR, Stephen M, Diener HC, Lees K. Association between disability measures and healthcare costs after initial treatment for acute stroke. Stroke 2007; 38:1893-1898

Dawson VL, Dawson TM (1996) Free radicals and neuronal cell death. Cell Death Differ 3:71-78.

De Haan RJ, Limburg M, Bossuyt P, van der Meulen J, Aaronson NK,. The clinical meaning of Rankin hándicap grades after stroke. Stroke 1995; 26: 2027-2030.

23: 1627-1638. 171 Kasner Scout. Clinical interpretation and use of stroke scales. Lancet Neurol 2006; 5: 603-12.

Díez-Tejedor E, Soler R. Concepto y clasificación de las enfermedades cerebrovasculares. En Castillo J, Álvarez J, Martí J, Martínez E, Matías-Guiu J, eds. Manual de enfermedades Vasculares cerebrales. Barcelona: Prous Science; 1999. p. 43-54.

Delgado P, Alvarez Sabin J, Santamarina E, Molina CA, Quintana M, Rosell A et al. Plasma S100B level after acute spontaneous intracerebral hemorrhage. Stroke. 2006;37:2837-9. 211

Demchuk AM, Morgenstern LB, Krieger DW, Linda Chi T, Hu W, Wein TH et al. Serum glucose level and diabetes predict tissue plasminogen activator-related intracerebral hemorrhage in acute ischemic stroke. *Stroke*. 1999;30:34-9.

Demchuk AM, Burgin WS, Christou I, Felberg RA, Barber PA, Hill MD et al. Thrombolysis in Brain Ischemia (TIBI) transcranial Doppler flow grades predict clinical severity, early recovery, and mortality in patients treated with intravenous tissue plasminogen activator. *Stroke*. 2001; 32:89- 93

Díez-Tejedor E, Soler R. Concepto y clasificación de las enfermedades cerebrovasculares. En Castillo J, Álvarez J, Martí J, Martínez E, Matías-Guiu J, eds. *Manual de enfermedades Vasculares cerebrales*. Barcelona: Prous Science; 1999. p. 43-54.

Dominiczak AF, McBride MW. Genetics of common polygenic stroke. *Nat. Genet*. 2003;35:116–117.

Dzialowski I, Pexman JH, Barber PA, Demchuk AM, Buchan AM, Hill MD; CASES Investigators. Asymptomatic hemorrhage after thrombolysis may not be benign: prognosis by hemorrhage type in the Canadian alteplase for stroke effectiveness study registry. *Stroke*. 2007;38:75-9.212

E

Eckert B, Koch C, Thomalla G, Kucinski T, Grzyska U, Roether J et al. Aggressive therapy with intravenous abciximab and intra-arterial rtPA and additional PTA/stenting improves clinical outcome in acute vertebrobasilar occlusion: combined local fibrinolysis and intravenous abciximab in acute vertebrobasilar stroke treatment (FAST): results of a multicenter study. *Stroke*. 2005;36:1160-5.

Elmore S. Apoptosis: a review of programmed cell death. *Toxicol Pathol*. 2007;35:495–516.

Emerich DF, Dean RL, 3rd, Bartus RT (2002) The role of leukocytes following cerebral ischemia: pathogenic variable or bystander reaction to emerging infarct? *Exp Neurol* 173:168-181

Endres M, Wang ZQ, Namura S, Waeber C, Moskowitz MA. Ischemic brain injury is mediated by the activation of poly(ADPribose) polymerase. *J Cereb Blood Flow Metab*. 1997;17:1143–1151.

Eriksson M, Norrving B, Terént A, Stegmayr B. Functional outcome 3 months after stroke predicts longterm survival. *Cerebrovasc Dis*. 2008;25:423-9.

Esmon CT. The protein C pathway. *Chest*. 2003;124:265-325.

Evans A, Harraf F, Donaldson N et al. Randomized controlled study of stroke unit versus stroke team care in different stroke subtypes. *Stroke* 2002; 33:449-55.

F

Farooqui AA, Horrocks LA, Farooqui T (2007) Modulation of inflammation in brain: a matter of fat. *J Neurochem* 101:577-599.

Feigin VL, Lawes CM, Bennett DA, Anderson CS. Stroke epidemiology: a review of population-based studies of incidence, prevalence, and case-fatality in the late 20th century. *Lancet Neurol.* 2003;2(1):43-53.

Feinberg WM, Bruck DC, Ring ME, Corrigan JJ Jr. Hemostatic markers in acute stroke. *Stroke.* 1989;20:592-7.

Feuerstein GZ, Wang X, Barone FC (1998) The role of cytokines in the neuropathology of stroke and neurotrauma. *Neuroimmunomodulation* 5:143-159

Fiorelli M, Bastianello S, von Kummer R, del Zoppo GJ, Larrue V, Lesaffre E et al. 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;30:2280-4.

Fleury V, Lijnen HR, Angles Cano E. Mechanism of the enhanced intrinsic activity of single-chain urokinase-type plasminogen activator during ongoing fibrinolysis. *J Biol Chem.* 1993;268:18554-18559.214.

Foerch C, Wunderlich MT, Dvorak F, Humpich M, Kahles T, Goertler M et al. Elevated serum S100B levels indicate a higher risk of hemorrhagic transformation after thrombolytic therapy in acute stroke. *Stroke.* 2007;38:2491-5.

Folsom AR, Rosamond WD, Shahar E, Cooper LS, Aleksic N, Nieto FJ, et al. Prospective study of markers of hemostatic function with risk of ischemic stroke: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study Investigators. *Circulation.* 1999;100:736-742.

Fuentes B, Díez-Tejedor E. Unidades de Ictus: una necesidad asistencial coste-efectiva. *Neurología* 2007; 22:456-66.

G

Gasche Y, Copin JC, Sugawara T, Fujimura M, Chan PH. Matrix metalloproteinase inhibition prevents oxidative stress-associated blood-brain barrier disruption after transient focal cerebral ischemia. *J Cereb Blood Flow Metab* 2001;21:1393-400.

Gidday JM, Gasche Y G, Copin J C, Shah A R, Perez R S, Shapiro S D et al. Leukocyte-derived matrix metalloproteinase-9 mediates blood-brain barrier breakdown and is proinflammatory after transient focal cerebral ischemia *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2005; 289:558-568.

Grandati M, Verrecchia C, Revaud ML, Allix M, Boulu RG, Plotkine M (1997) Calcium-independent NO-synthase activity and nitrites/nitrates production in transient focal cerebral ischaemia in mice. *Br J Pharmacol* 122:625-630.

Govan L, Langhorne P, Weir CJ. Categorizing stroke prognosis using different stroke scales. *Stroke*. 2009;40(10):3396-9.

H

Haan RJ, Limburg M, Van der Muelen JHP, Jacobs HM, Aaronson NK. Quality of life after stroke: impact of stroke type and lesion localitation. *Stroke* 1995; 26: 402-8.

Hacke W, Kaste M, Fieschi C, Toni D, Lesaffre E, von Kummer R et al. Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke. The European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS). *JAMA*. 1995;274:1017-25.

Hacke W, Kaste M, Fieschi C, von Kummer R, Davalos A, Meier D et al. Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS II). Second European-Australasian Acute Stroke Study Investigators. *Lancet*. 1998;352:1245-51.

Hacke W, Albers G, Al-Rawi Y, Bogousslavsky J, Davalos A, Eliasziw M et al.; DIAS Study Group. The Desmoteplase in Acute Ischemic Stroke Trial (DIAS): a phase II MRI-based 9-hour window acute stroke thrombolysis trial with intravenous desmoteplase. *Stroke*. 2005;36:66-73.

Hacke W, Furlan AJ, Al-Rawi Y, Davalos A, Fiebich JB, Gruber F et al. Intravenous desmoteplase in patients with acute ischaemic stroke selected by MRI perfusion diffusion weighted imaging or perfusion CT (DIAS-2): a prospective, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet Neurol*. 2009;8:141-50.

Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, Brozman M, Dávalos A, Guidetti D et al.; ECASS Investigators. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2008;359:1317-29.

Hamman GF y del Zoppo GJ (2004) *Stroke. Pathophysiology, Diagnosis and Management* 4ª edición. Ed. Churchill livingstone; 48, 775-783.

Harwood RH, Ebrahim S. Measuring the outcomes of day hospital attendance: a comparison of the Barthel Index and London Handicap Scale. *Clinical Rehabil* 2000; 14: 527-531.

Hassid BG, Nair MN, Ducruet AF, Otten ML, Komotar RJ, Pinsky DJ et al. Neuronal RAGE expression modulates severity of injury following transient focal cerebral ischemia. *J Clin Neurosci*. 2009;16:302-6.

Heart Disease and Stroke Statistics -- 2004 Update. American Heart Association. Disponible en: <http://www.americanheart.org/downloadable/heart/1079736729696HDSStats2004UpdateRE.V3-19-04.pdf>.

Hallenbeck JM (2002). The many faces of tumor necrosis factor in stroke. *Nat Med* 8:1363-1368.

Heiss WD, Graf R (1994). The ischemic penumbra. *Curr Opin Neurol* 7:11-19.

Hornig CR, Bauer T, Simon C, Trittmacher S, Dorndorf W. Hemorrhagic transformation in cardioembolic cerebral infarction. *Stroke*. 1993;24:465-468.

Heiss WD, Kracht LW, Thiel A, Grond M, Pawlik G (2001) Penumbra probability thresholds of cortical flumazenil binding and blood flow predicting tissue outcome in patients with cerebral ischaemia. *Brain* 124:20-29.

Heo JH, Lucero J, Abumiya T, Koziol JA, Copeland BR, del Zoppo GJ (1999) Matrix metalloproteinases increase very early during experimental focal cerebral ischemia. *J Cereb Blood Flow Metab* 19:624-633.

Hou P, Troen T, Ovejero MC, Kirkegaard T, Andersen TL, Byrjalsen I et al. Matrix metalloproteinase-12 (MMP-12) in osteoclasts: new lesson on the involvement of MMPs in bone resorption. *Bone*. 2004;34:37-47.

Hou ST, MacManus JP. Molecular mechanisms of cerebral ischemia induced neuronal death. *Int. Rev. Cytol.* 2002;221:93-148.

Hu YY, Dong XQ, Yu WH, Zhang ZY. Change in plasma S100B level after acute spontaneous basal ganglia hemorrhage. *Shock*. 2010;33:134-40.

I

Iadecola C, Xu X, Zhang F, el-Fakahany EE, Ross ME (1995) Marked induction of calcium-independent nitric oxide synthase activity after focal cerebral ischemia. *J Cereb Blood Flow Metab* 15:52-59. - Iadecola C (2004) Bone marrow spawns brain killers. *Nat Med* 10:1044-1045

Instituto Nacional de Estadística [sede Web]. Madrid: Sede central del Instituto Nacional de Estadística [acceso 6 de mayo de 2008]. Defunciones según la causa de muerte. Disponible en: http://www.ine.es/inebmenu/mnu_salud.htm.

Instituto Nacional de Servicios Sociales, (IMSERSO). Madrid: Grafo, 2002. .

Encuesta sobre discapacidades, deficiencias y estados de salud, 1999. Madrid: INE, IMSERSO y ONCE, 2002.

Ikram MA, Seshadri S, Bis JC, Fornage M, DeStefano AL, Aulchenko YS et al. Genomewide association studies of stroke. *N Engl J Med*. 2009;360:1718-28.

J

Jauch EC, Lindsell C, Broderick J, Fagan SC, Tilley BC, Levine SR et al. Association of serial biochemical markers with acute ischemic stroke – the National Institute of Neurological Disorders and Stroke Recombinant Tissue Plasminogen Activator Stroke Study. *Stroke* 2006; 37: 2508–2513.

Jensen JK, Mickley H, Bak S, Korsholm L, Kristensen SR. Serial measurements of N-terminal pro-brain natriuretic peptide after acute ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis.* 2006;22:439-444

Jerrard-Dune. *Arterioscler Thromb. Vasc. Biol.* (2003); 23(2) 302-6.

Johnston SC, Rothwell PM, Nguyen-Huynh MN, Giles MF, Elkins JS, Bernstein AL et al. Validation and refinement of scores to predict very early stroke risk after transient ischaemic attack. *Lancet.* 2007;369:283-92.

Jørgensen HS, Nakayama H, Raaschou HO, Olsen TS. Intracerebral Hemorrhage versus infarction: stroke severity, risk factors, and prognosis. *Ann Neurol.* 1995;38:45-50.

K

Kamiya T, Katayama Y, Kashiwagi F, Terashi A (1993) The role of bradykinin in mediating ischemic brain edema in rats. *Stroke* 24:571-575; discussion 575-576.

Katan M, Fluri F, Morgenthaler NG, Schuetz P, Zweifel C, Bingisser R et al. Copeptin: a novel, independent prognostic marker in patients with ischemic stroke. *Ann Neurol.* 2009;66:799-808.

Katzan IL, Sila CA, Furlan AJ. Community use of intravenous tissue plasminogen activator for acute stroke: results of the brain matters stroke management survey. *Stroke.* 2001; 32: 861-5.

Kaur J, Zhao Z, Klein GM, Lo EH, Buchan AM. The neurotoxicity of tissue plasminogen activator? *J Cereb Blood Flow Metab.* 2004;24:945-63.

Kelley-Hayes M, Beiser A, Kase CS, Scaramucci A, D'Agostino RB, Wolf PA. The influence of gender and age on disability following ischemic stroke: the Framingham study. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2003;12:119-126.

Kelly PJ, Furie KL, Shafqat S, Rallis N, Chang Y, Stein J. Functional recovery following rehabilitation after hemorrhagic and ischemic stroke. *Arch Phys Med Rehabil.* 2003;84(7):968

Kelly PJ, Morrow JD, Ning M, Koroshetz W, Lo EH, Terry E et al. Oxidative stress and matrix metalloproteinase-9 in acute ischemic stroke. The biomarker evaluation for antioxidant therapies in stroke (BEAT-Stroke) Study. *Stroke* 2008;39:100-4.

Kerenyi L, Kardos L, Szász J, Szatmári S, Bereczki D, Hegedüs K et al. Factors influencing hemorrhagic transformation in ischemic stroke: a clinicopathological comparison. *Eur J Neurol.* 2006;13:1251-5.

Kerr LE, McGregor AL, Amet LE, Asada T, Spratt C, Allsopp TE et al. Mice overexpressing human caspase 3 appear phenotypically normal but exhibit increased apoptosis and larger lesion volumes in response to transient focal cerebral ischaemia. *Cell Death Differ.* 2004;11:1102-11.

Khatri P, Wechsler LR, Broderick JP. Intracranial hemorrhage associated with revascularization therapies. *Stroke.* 2007;38:431-40.

Kiely DK, Wolf PA, Cupples LA, Beiser AS, Myers RH. Familial aggregation of stroke. The Framingham Study. *Stroke.* 1993;24:1366-71.

Kissela B, Lindsell CJ, Kleindorfer D, Alwell K, Moomaw CJ, Woo D et al. Clinical prediction of functional outcome after ischemic stroke: the surprising importance of periventricular white matter disease and race. *Stroke.* 2009;40:530-6.

Klungel OH, Kaplan RC, Heckbert SR, Smith NL, Lemaitre RN, Longstreth WT Jr et al. Control of blood pressure and risk of stroke among pharmacologically treated hypertensive patients. *Stroke.* 2000;31:420-4.

Koster T, Rosendaal FR, Briët E, van der Meer FJ, Colly LP, Trienekens PH et al: Protein C deficiency in a controlled series of unselected outpatients: an infrequent but clear risk factor for venous thrombosis (Leiden Thrombophilia Study). *Blood* 1995; 85: 2756–2761.

Kwon S, Hartzema AG, Duncan PW, Min-Lai S. Disability measures in stroke: relationship among the Barthel Index, the Functional Independence Measure, and the Modified Rankin Scale. *Stroke.* 2004; 35:918–923..

L

Lander HM, Tauras JM, Ogiste JS, Hori O, Moss RA, Schmidt AML. Activation of the receptor for advanced glycation end products triggers a p21(ras)-dependent mitogen-activated protein kinase pathway regulated by oxidant stress. *J Biol Chem* 1997;272:17810–4.

Lapchak PA, Chapman DF, Zivin JA. Metalloproteinase inhibition reduces thrombolytic (tissue plasminogen activator)-induced hemorrhage after thromboembolic stroke. *Stroke* 2000;31:3034-40.

Larrue V, von Kummer R R, Müller A, Bluhmki E. Risk factors for severe hemorrhagic transformation in ischemic stroke patients treated with recombinant tissue plasminogen

activator: a secondary analysis of the European-Australasian Acute Stroke Study (ECASS II). *Stroke*. 2001;32:438-41.

Laskowitz DT, Blessing R, Floyd J, White WD, Lynch JR. Panel of biomarkers predicts stroke. *Ann NY Acad Sci* 2005;1053:30.

Laskowitz DT, Kasner SE, Saver J, Remmel KS, Jauch EC. Clinical usefulness of a biomarker-based diagnostic test for acute stroke: the Biomarker Rapid Assessment in Ischemic Injury (BRAIN) study. *Stroke* 2009;40:77– 85.

Law J, Fielding B, Jackson D, Turner-Stokes L. The UK FIM+ FAM extended activities of daily living module: evaluation of scoring accuracy and reliability. *Disabil Rehabil*. 2009;31(10):825-30.

Lewis SC, Sandercock PA, Dennis MS; SCOPE (Stroke Complications and Outcomes Prediction Engine) Collaborations. Predicting outcome in hyper-acute stroke: validation of a prognostic model in the Third International Stroke Trial (IST3). *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008;79:397-400.

Lipton P (1999) Ischemic cell death in brain neurons. *Physiol Rev* 79:1431-1568.

Lloyd-Jones D, Adams R, Carnethon M, De Simone G, Ferguson TB, Flegal K et al.; American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics-2009 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation*. 2009;119:480-6.

Le DA, Wu Y, Huang Z, Matsushita K, Plesnila N, Augustinack JC et al. Caspase activation and neuroprotection in caspase-3-deficient mice after in vivo cerebral ischemia and in vitro oxygen glucose deprivation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2002;99:15188–15193.

Lee PN, Forey BA. Environmental tobacco smoke exposure and risk of stroke in nonsmokers: a review with meta-analysis. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2006;15:190-201.

Li DR, Michiue T, Zhu BL, Ishikawa T, Quan L, Zhao Det al. Evaluation of postmortem S100B levels in the cerebrospinal fluid with regard to the cause of death in medicolegal autopsy. *Leg Med (Tokyo)*.2009;11:S273-5.

Liberatore GT, Samson A, Bladin C, Schleuning WD, Medcalf RL. Vampire bat salivary plasminogen activator (desmoteplase): a unique fibrinolytic enzyme that does not promote neurodegeneration. *Stroke*. 2003;34:537–543

Libman RB, Wirkowski E, Alvir J, Rao TH. Conditions that mimic stroke in the emergency department. Implications for acute stroke trials. *Arch Neurol*. 1996;53:404

Loh KP, Huang SH, De Silva R, Tan BK, Zhu YZ. Oxidative stress: apoptosis in neuronal injury. *Curr Alzheimer Res.* 2006;3:327–337.

Love S. Apoptosis and brain ischaemia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2003;27:267–282.

Luepker RV, Arnett DK, Jacobs DR Jr, Duval SJ, Folsom AR, Armstrong C et al. Trends in blood pressure, hypertension control, and stroke mortality: the Minnesota Heart Survey. *Am J Med.* 2006;119:42–49.

Laskowitz DT, Blessing R, Floyd J, White WD, Lynch JR. Panel of biomarkers predicts stroke. *Ann NY Acad Sci* 2005;1053:30.

M

Martí-Fàbregas J, Borrell M, Cocho D, Belví R, Castellanos M, Montaner J et al. Hemostatic markers of recanalization in patients with ischemic stroke treated with rt-PA. *Neurology.* 2005;65:366-70.

Martí-Fàbregas J, Bravo Y, Cocho D, Martí-Vilalta JL, Díaz-Manera J, San Román L et al. Frequency and predictors of symptomatic intracerebral hemorrhage in patients with ischemic stroke treated with recombinant tissue plasminogen activator outside clinical trials. *Cerebrovasc Dis.* 2007;23:85-90.

Matsuda S, Umeda M, Uchida H, Kato H, Araki T. Alterations of oxidative stress markers and apoptosis markers in the striatum after transient focal cerebral ischemia in rats. *J Neural Transm* 2009;116:395-404.

Mohr JP, Biller J, Hilal SK et al. Magnetic resonance versus computed tomographic imaging in acute stroke. *Stroke* 1995; 26:807-12.

Molina CA, Montaner J, Abilleira S, Arenillas JF, Ribo M, Huertas R et al. Time course of tissue plasminogen activator-induced recanalization in acute cardioembolic stroke: a case-control study. *Stroke.* 2001;32:2821–2827.

Molina CA, Alexandrov AV, Demchuk AM, Saqur M, Uchino K, Alvarez-Sabín J; CLOTBUST Investigators. Improving the predictive accuracy of recanalization on stroke outcome in patients treated with tissue plasminogen activator. *Stroke.* 2004;35:151-6.

Molina CA, Ribo M, Rubiera M, Montaner J, Santamarina E, Delgado-Mederos R et al. Microbubble administration accelerates clot lysis during continuous 2-MHz ultrasound monitoring in stroke patients treated with intravenous tissue plasminogen activator. *Stroke.* 2006;37:425– 429.

Moncada S, Higgs A (1993) The L-arginine-nitric oxide pathway. *N Engl J Med* 329:2002-2012.

Mondino A, Blasi F. uPA and uPAR in fibrinolysis, immunity and pathology. *Trends Immunol* 2004;25:450- 455.

Montaner J, Alvarez-Sabin J. La escala de ictus del National Institute of Health (NIHSS) y su adaptación al español = Nih stroke scale and its adaptation to spanish. *Neurología* 2006; 21: 192-202.

Montaner J (2006) Stroke biomarkers: Can they help us to guide stroke thrombolysis? *Drug News Perspect* 19:523-532.

Mouw G, Zechel JL, Zhou Y, Lust WD, Selman WR, Ratcheson RA. Caspase-9 inhibition after focal cerebral ischemia improves outcome following reversible focal ischemia. *Metab Brain Dis.* 2002;17:143–151.

Multicenter trial of hemodilution in ischemic stroke--background and study protocol. Scandinavian Stroke Study Group. *Stroke* 1985 ;16(5):885-90.

Musicco M, Emberti L, Nappi G, Caltagirone C. Early and long-term outcome of rehabilitation in stroke patients: the role of patient characteristics, time of initiation, and duration of interventions. *Arch Phys Med Rehabil.* 2003;84

N

Nakayama HS, Jorgensen HS, Raaschou HO, Olsen TS. Recovery of upper extremity function in stroke patients: The Copenhagen stroke study. *Arch Phys Med Rehabil* 1994; 75: 394-398

Nakayama H, Jørgensen HS, Raaschou HO, Olsen TS. The influence of age on stroke outcome. The Copenhagen Stroke Study. *Stroke.* 1994;25(4):808-13.

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.

National Institute of Neurological Disorders and Stroke. Classification of cerebrovascular disease III. *Stroke* 1990; 21: 637-741.

Nedergaard M, Dirnagl U (2005) Role of glial cells in cerebral ischemia. *Glia* 50:281-286.

O

Okada Y, Shibasaki K, Kimura K, Iguchi Y, Miki T. Brain natriuretic peptide as a predictor of delayed atrial fibrillation after ischaemic stroke and transient ischaemic attack. *Eur J Neurol.* 2009 Oct 21.

Okada Y, Copeland BR, Fitridge R, Koziol JA, del Zoppo GJ (1994) Fibrin contributes to microvascular obstructions and parenchymal changes during early focal cerebral ischemia and reperfusion. *Stroke* 25:1847-1853; discussion 1853-1844.

Organización Mundial de la Salud. Clasificación Internacional de Deficiencias, Discapacidades y Minusvalías. Madrid: Ministerio de Trabajo y Asuntos sociales, Instituto Nacional de Servicios Sociales, 1997.

Organización Mundial de la Salud. The atlas of disease cardiovascular and stroke, 2011.

13. Instituto Nacional de Estadística. Defunciones según la causa de muerte. 2011. [citado 27 de julio de 2013]. Recuperado a partir de: <http://www.ine.es/prensa/np767.pdf>. 14. Arias Cuadrado Á. Rehabilitación del ACV: evaluación, pronóstico y tratamiento. *Galicia Clin*. 2009;70:25-40.

P

Paciaroni M, Agnelli G, Corea F, Ageno W, Alberti A, Lanari A et al. Early hemorrhagic transformation of brain infarction: rate, predictive factors, and influence on clinical outcome: results of a prospective multicenter study. *Stroke*. 2008;39:2249-56.

Pan SL, Wu SC, Lee TK, Chen TH. Reduction of disability after stroke is a more informative predictor of long-time survival than initial disability status. *Disabil Rehabil* 2007; 29: 417-23.

Pan SL, Lien IN, Yen MF, Lee TK, Chen THH. Dynamic aspect of functional recovery after stroke using a multistate model. *Arch Phys Med Rehabil*. 2008;89(6):1054-60.

World Health Organization. Recommendations on stroke prevention, diagnosis, and therapy: report of the WHO Task Force on stroke and other cerebrovascular disorders. *Stroke*. 1989;20(10):1407-31.

Parsons MW, Miteff F, Bateman GA, Spratt N, Loiselle A, Attia J et al. Acute ischemic stroke: imaging-guided tenecteplase treatment in an extended time window. *Neurology*. 2009;72:915-21.

Pexman JH, Barber PA, Hill MD et al. Use of the Alberta Stroke Programme Early CT Score (ASPECTS) for assessing CT scans in patients with acute stroke. *AJNR Am J Neuroradiol* 2001; 22:1534-42.

Pichiule P, Chavez JC, Schmidt AM, Vannucci SJ. Hypoxia-inducible factor-1 mediates neuronal expression of the receptor for advanced glycation end products following hypoxia/ischemia. *J Biol Chem*. 2007;282:36330-40.

Poncyłjusz W, Falkowski A, Kojder I, Cebula E, Sagan L, Czechowski J et al. Treatment of acute ischemic brain infarction with the assistance of local intraarterial thrombolysis with recombinant tissue-type plasminogen activator. *Acta Radiol*. 2007;48:774-80.

Pulsinelli W (1992) Pathophysiology of acute ischaemic stroke. *Lancet* 339:533-536.

Q

Quinn TJ, Dawson J, Walters MR, Lees KR. Reliability of the Modified Rankin Scale A Systematic Review. *Stroke*. 2009;40(10):3393-5.

Quinn TJ, Langhorne P, Stott DJ. Barthel Index for stroke trials development, properties, and application. *Stroke*. 2011;42(4):1146-51.

R

Rallidis LS, Vikelis M, Panagiotakos DB, Rizos I, Zolindaki MG, Kaliva K et al. Inflammatory markers and in-hospital mortality in acute ischaemic stroke. *Atherosclerosis* 2006;189:193-7.

Rankin J. Cerebral vascular accidents in patients over the age of 60: II. Prognosis. *Scott Med J*. 1957; 2: 200-15.

Ransom BR, Sontheimer H (1992) The neurophysiology of glial cells. *J Clin Neurophysiol* 9:224-251.

Rodríguez-Yáñez M, Castellanos M, Blanco M, Millán M, Nombela F, Sobrino T et al. Micro- and macroalbuminuria predict hemorrhagic transformation in acute ischemic stroke. *Neurology*. 2006;67:1172- 7.

Rosell A, Ortega A, Álvarez-Sabín J, Vilalta A, Fernández-Cadenas I, Ribó M et al. Sobreexpresión de metaloproteasa-9 en parénquima y microdializado cerebral tras el

Röther J, Schellinger PD, Gass A, Siebler M, Villringer A, Fiebich JB et al. Effect of intravenous thrombolysis on MRI parameters and functional outcome in acute stroke <6 hours. *Stroke*. 2002;33:2438-45.

Rosenberg GA, Navratil M, Barone F, Feuerstein G (1996) Proteolytic cascade enzymes increase in focal cerebral ischemia in rat. *J Cereb Blood Flow Metab* 16:360-366. –

Rosenberg GA (2002) Matrix metalloproteinases in neuroinflammation. *Glia* 39:279-291

S

Schiffer D, Giordana MT, Migheli A, Giaccone G, Pezzotta S, Mauro A (1986) Glial fibrillary acidic protein and vimentin in the experimental glial reaction of the rat brain. *Brain Res* 374:110-118.

Schneider GH, Baethmann A, Kempfski O (1992) Mechanisms of glial swelling induced by glutamate. *Can J Physiol Pharmacol* 70 Suppl:S334-343.

Seidel G, Cangür H, Albers T, Burgemeister A, Meyer-Wiethe K. Sonographic evaluation of hemorrhagic transformation and arterial recanalization in acute hemispheric ischemic stroke. *Stroke*. 2009;40:119-23.6.

Sienkiewicz-Jarosz H, Gałecka-Wolska M, Bidziński A, Turzyńska D, Sobolewska A, Lipska B et al. Predictive value of selected biochemical markers of brain damage for functional outcome in ischaemic stroke patients. *Neurol Neurochir Pol*. 2009;43:126-33.

Sorimachi T, Fujii Y, Tsuchiya N, Nashimoto T, Harada A, Ito Y et al. Recanalization by mechanical embolus disruption during intra-arterial thrombolysis in the carotid territory. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2004;25:1391-402.

Stineman MG, Maislin G, Fiedler RC, Granger CV. A prediction model for functional recovery in stroke. *Stroke*. 1997;28(3):550-6.

Stineman MG, Goin JE, Granger CV, Fiedler R, Williams SV. Discharge motor FIM-function related groups. *Arch Phys Med Rehabil*. 1997;78(9):980-5

Straub S, Junghans U, Jovanovic V, Wittsack HJ, Seitz RJ, Siebler M. Systemic thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator and tirofiban in acute middle cerebral artery occlusion. *Stroke*. 2004;35:705-9.

Stroke Unit Trialists' Collaboration. Organised inpatient (stroke unit) care for stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007 Oct 17;(4):CD000197.

Sturm J, Donnan G, Dewey H, McDonnell R, Gilligan A, Thrift A. Determinants of handicap after stroke. The North east Melbourne Stroke Incidence (NEMESIS). *Stroke* 2004; 35: 715-20.

Sulter G, Steen C, De Keyser J. Use of the Barthel index and Modified Rankin scale in acute stroke trials. *Stroke*. 1999;30(8):1538-41. 125. Young FB, Lees KR, Weir CJ. Strengthening acute stroke trials through optimal use of disability end points. *Stroke*. 2003;34(11):2676-80

T

Tanne D, Macko RF, Lin Y, Tilley BC, Levine SR; NINDS rtPA Stroke Study Group. Hemostatic activation and outcome after recombinant tissue plasminogen activator therapy for acute ischemic stroke. *Stroke*. 2006;37:1798-1804.

Teasell R, Graham JR, Pereira S, Moses M, Salter K, Foley N, et al. Rehabilitation of severe stroke. 2011. [citado 12 de junio de 2013]. Recuperado a partir de: http://www.ebrsr.com/uploads/Module_23_SevereStroke_2011

Tejada J, Diez-Tejedor E, Hernandez-Echebarria L, Balboa O. Does a relationship exist between carotid stenosis and lacunar infarction? *Stroke* 2003;34:1404 –1411.

Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke: the National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. *N Engl J Med*. 1995;333:1581–1587.

The European ad Hoc Consensus Group. European strategies for early intervention in stroke. A report of an hoc consensus group meeting. *Cerebrovasc Dis* 1996; 6:315-24.

Toni D, Fiorelli M, Bastianello S, Sacchetti ML, Sette G, Argentino C 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.

Truelsen T, Ekman M, Boysen G. Cost of stroke in Europe. *Eur J Neurol*. 2005; 12 Suppl 1: 78-84. Tsivgoulis G, Molina CA, Eggers J, Perren F, Rubiera M, Larrue V et al. Safety and efficacy of ultrasound-enhanced thrombolysis: a meta-analysis of randomized and nonrandomized studies. *Stroke*. 2008;39:593–594.

Tower DB, Young OM (1973) The activities of butyrylcholinesterase and carbonic anhydrase, the rate of anaerobic glycolysis, and the question of a constant density of glial cells in cerebral cortices of various mammalian species from mouse to whale. *J Neurochem* 20:269-278.

Turner-Stokes L, Nyein K, Turner-Stokes T, Gatehouse C. The UK FIM+ FAM: development and evaluation. *Clin Rehabil*. 1999;13(4):277-87.

Turner-Stokes L, Siegert RJ. A comprehensive psychometric evaluation of the UK FIM+ FAM. *Disabil Rehabil*. 2013;(0):1-11.

U

Uyttenboogaart M, Stewart RE, Vroomen PC, De Keyser J, Luijckx GJ. Optimizing cutoff scores for the Barthel Index and the Modified Rankin Scale for defining outcome in acute stroke trials. *Stroke*. 2005;36(9):1984-7.

V

Van Swieten JC, Koudstaal PJ, Visser MC, Schouten HJA, Van Gijn J. Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. *Stroke* 1988; 19: 604-607.

Veerbeek JM, Kwakkel G, Van Wegen EE, Ket JC, Heymans MW. Early prediction of outcome of activities of daily living after stroke. A systematic review. *Stroke*. 2011;42(5):1482-8.

Vermeer SE, Den Heijer T, Koudstaal PJ et al. Incidence and risk factors of silent brain infarcts in the population-based Rotterdam Scan Study. *Stroke* 2003; 34:392-6.

W

Wahlgren N, Ahmed N, Dávalos A, Ford GA, Grond M, Hacke W et al: Thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke in the Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study (SITSMOST): an observational study. *Lancet* 2007;369:275–282.

Wahlgren N, Ahmed N, Eriksson N, Aichner F, Bluhmki E, Dávalos A et al.; Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-MONitoring Study Investigators. Multivariable analysis of outcome predictors and adjustment of main outcome results to

baseline data profile in randomized controlled trials: Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-MONitoring Study (SITS-MOST). *Stroke*. 2008;39:3316-22.

Wang JY, Zhou DH, Li J, Zhang M, Deng J, Gao C et al. Association of soluble intercellular adhesion molecule 1 with neurological deterioration of ischemic stroke: The Chongqing Stroke Study. *Cerebrovasc Dis* 2006;21:67-73.

Wardlaw JM, Zoppo G, Yamaguchi T, Berge E. Thrombolysis for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;(3):CD000213.

Weimar C, König IR, Kraywinkel K, Ziegler A, Diener HC. Age and National Institutes of Health Stroke Scale Score within 6 hours after onset are accurate predictors of outcome after cerebral ischemia development and external validation of prognostic models. *Stroke*. 2004;35(1):158-62.

Whiteley W, Chong WL, Sengupta A, Sandercock P. Blood markers for the prognosis of ischemic stroke: a systematic review. *Stroke*. 2009;40:e380-9.

Willemsse JL, Brouns R, Heylen E, De Deyn PP, Hendriks DF. Carboxypeptidase U (TAFIa) activity is induced in vivo in ischemic stroke patients receiving thrombolytic therapy. *J Thromb Haemost* 2008;6:200-2.

Wiman B, Collen D. Molecular mechanism of physiological fibrinolysis. *Nature*. 1978;272:549-550.

Wityk RJ, Lewin JJ 3rd. Blood pressure management during acute ischaemic stroke. *Expert Opin Pharmacother*. 2006;7:247-58.

Wood PHN. Appreciating the consequences of disease: the international classification of impairments, disabilities and handicaps. *WHO Chron* 1980;34:376-10.

World Health Organization. The global burden of disease, 2004

Y

Yepes M, Lawrence DA. New functions for an old enzyme: nonhemostatic roles for tissue-type plasminogen activator in the central nervous system. *Exp Biol Med*. 2004;229:1097-1104.

Yusuf S, Sleight P, Pogue J et al. Effects of an Angiotensin-converting enzyme inhibitor, Ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *New Engl J Med* 2000; 342:145-53. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Erratum in: *New Engl J Med* 2000; 342:1376.

Z

Zhang FY, Chen XC, Ren HM, Bao WM (2006) Effects of ischemic preconditioning on blood-brain barrier permeability and MMP-9 expression of ischemic brain. *Neurol Res* 28:21-24.

Zhang J, Dawson VL, Dawson TM, Snyder SH (1994) Nitric oxide activation of poly(ADP-ribose) synthetase in neurotoxicity. *Science* 263:687-689.

Zhang ZG, Zhang L, Jiang Q, Zhang R, Davies K, Powers C, Bruggen N, Chopp M (2000) VEGF enhances angiogenesis and promotes blood-brain barrier leakage in the ischemic brain. *J Clin Invest* 106:829-838.