

**UNIVERSIDAD CATÓLICA DE VALENCIA**  
**"San Vicente Mártir"**

# **FARMACOLOGÍA EN EL ICTUS. REVISIÓN SISTEMÁTICA**

**TRABAJO FIN DE GRADO PARA OPTAR AL TÍTULO DE**  
**"GRADO EN ENFERMERÍA"**

**Presentado por:**

**D<sup>a</sup> María Giménez Martín**

**Tutora:**

**Dra. Mariola Belda Antolí**

**Valencia, a 16 de junio de 2020**

## **AGRADECIMIENTOS**

Principalmente, quiero expresar mi agradecimiento a la Universidad Católica de Valencia por ofrecerme la oportunidad de finalizar el Grado de Enfermería con este trabajo de investigación, que personalmente significa mucho para mí.

Agradecer también a mi tutora del Trabajo de Fin de Grado, Mariola Belda Antolí, por guiarme, ayudarme y dedicarme su tiempo para la consecución del trabajo.

Dar las gracias a toda mi familia, pero en especial a mis padres y mi hermano, por ser el apoyo incondicional y el aliento durante la realización del trabajo, el cual es tan especial para ellos como para mí.

Por último, agradecer a mis amigas y a las dos personas que gracias a Enfermería me llevo para toda la vida; Ruan, por aparecer cuando más lo necesitaba; Alba, por avisarme en el momento justo la posibilidad que tenía de hacer este trabajo.

## RESUMEN

**Introducción:** El ictus es la segunda causa de mortalidad y la primera de discapacidad en el mundo. Ante la importancia, se inició un análisis desde su contexto interviniendo en distintos ámbitos para una posterior orientación a su tratamiento farmacológico.

**Objetivo:** Se evaluó la evidencia científica y se comparó la eficacia del tratamiento farmacológico en el ictus utilizado en la práctica clínica y los fármacos investigados al respecto, clasificados en dos etapas: etapa aguda del ictus y etapa post-ictus.

**Material y métodos:** Se realizó una búsqueda bibliográfica en las bases de datos MEDLINE y CINAHL. El proceso de selección de estudios se elaboró en base a la pregunta de investigación, los objetivos planteados y criterios de selección.

**Resultados:** Un total de veinticuatro artículos conformó la muestra de la revisión, con doce estudios correspondientes a cada etapa formulada en el objetivo. Se evaluó la evidencia científica según la escala SIGN.

**Conclusiones:** Tras la lectura detallada de los artículos, se concluyó que se consiguen los objetivos propuestos, y por medio de los resultados finales obtenidos, se demostró superioridad de las estrategias terapéuticas de los estudios sobre el actual tratamiento farmacológico en la aplicación clínica.

**Palabras clave:** ictus, accidente cerebrovascular, tratamiento farmacológico, fármacos, trombólisis intravenosa, neuroprotección, prevención secundaria, rehabilitación.

## **ABSTRACT**

**Introduction:** Stroke is a leading cause of mortality and disability worldwide. Due to its importance, a study has been carried out from the background, with a focus on pharmacological therapies.

**Purpose:** We evaluated the evidence and compared the efficacy of drug therapies used in routine clinical practice and new pharmacological agents, classified in two stages: acute phase and chronic phase.

**Methods:** We accomplished a literature search through databases as MEDLINE and CINAHL. Selection proceedings were a research question, aim of the study and inclusion criteria.

**Results:** We identified twenty-four articles which are the sample of the systematic review. The sample have twelve studies related to the two phases. We evaluated the evidence with the SIGN method.

**Conclusions:** Once read the articles, we concluded that we achieve the purpose of the study and, by means of the final outcomes, we demonstrated that new pharmacological strategies are superior to drug therapies used in routine clinical practice.

**Keywords:** stroke, brain ischemia, cerebral infarction, brain injuries, drug therapy, thrombolytic therapy, neuroprotective agents, secondary prevention, rehabilitation.

# ÍNDICE

<b>1. INTRODUCCIÓN</b> .....	1
1.1 Marco teórico .....	1
1.1.1 Isquemia-reperfusión: Fisiopatología y enfermedades .....	1
1.1.2 Concepto de ictus .....	2
1.1.2.1 Incidencia y prevalencia .....	3
1.1.2.2 Factores de riesgo .....	3
1.1.2.3 Etiología y clasificación .....	5
1.1.2.4 Clínica .....	8
1.1.2.5 Diagnóstico .....	9
1.1.2.6 Tratamiento .....	12
1.1.2.7 Intervención de enfermería .....	16
1.2 Justificación .....	17
<b>2. OBJETIVOS</b> .....	18
2.1 Objetivo general .....	18
2.2 Objetivo específico .....	18
<b>3. MATERIAL Y MÉTODOS</b> .....	19
3.1 Diseño de investigación .....	19
3.2 Procedimiento .....	19
3.2.1 Pregunta de investigación .....	19
3.2.2 Estrategia de búsqueda .....	19
3.2.3 Criterios de selección .....	21
3.2.3.1 Criterios de inclusión y exclusión .....	22
3.2.4 Criterios de evaluación de calidad .....	22
<b>4. RESULTADOS</b> .....	23

<b>5. DISCUSIÓN</b> .....	49
5.1 Valoración de la evidencia, interpretación y comparación de los resultados ....	49
5.2 Proyección, limitaciones del estudio y futuras líneas de investigación .....	55
<b>6. CONCLUSIONES</b> .....	57
<b>7. BIBLIOGRAFÍA</b> .....	58
<b>8. ANEXOS</b> .....	64

## ÍNDICE DE TABLAS

<b>Tabla 1.</b> Factores de riesgo modificables .....	4
<b>Tabla 2.</b> Factores de riesgo potencialmente modificables .....	4
<b>Tabla 3.</b> Factores de riesgo no modificables .....	5
<b>Tabla 4.</b> Pregunta PICO .....	19
<b>Tabla 5.</b> Ecuaciones de búsqueda .....	21
<b>Tabla 6.</b> Resultados pregunta PICO artículo 18 .....	25
<b>Tabla 7.</b> Resultados pregunta PICO artículo 19 .....	26
<b>Tabla 8.</b> Resultados pregunta PICO artículo 20 .....	27
<b>Tabla 9.</b> Resultados pregunta PICO artículo 21 .....	28
<b>Tabla 10.</b> Resultados pregunta PICO artículo 22 .....	29
<b>Tabla 11.</b> Resultados pregunta PICO artículo 23 .....	30
<b>Tabla 12.</b> Resultados pregunta PICO artículo 24 .....	31
<b>Tabla 13.</b> Resultados pregunta PICO artículo 25 .....	32
<b>Tabla 14.</b> Resultados pregunta PICO artículo 26 .....	33
<b>Tabla 15.</b> Resultados pregunta PICO artículo 27 .....	34
<b>Tabla 16.</b> Resultados pregunta PICO artículo 28 .....	35
<b>Tabla 17.</b> Resultados pregunta PICO artículo 29 .....	36
<b>Tabla 18.</b> Resultados pregunta PICO artículo 30 .....	37
<b>Tabla 19.</b> Resultados pregunta PICO artículo 31 .....	38
<b>Tabla 20.</b> Resultados pregunta PICO artículo 32 .....	39
<b>Tabla 21.</b> Resultados pregunta PICO artículo 33 .....	40
<b>Tabla 22.</b> Resultados pregunta PICO artículo 34 .....	41
<b>Tabla 23.</b> Resultados pregunta PICO artículo 35 .....	42
<b>Tabla 24.</b> Resultados pregunta PICO artículo 36 .....	43
<b>Tabla 25.</b> Resultados pregunta PICO artículo 37 .....	44
<b>Tabla 26.</b> Resultados pregunta PICO artículo 38 .....	45
<b>Tabla 27.</b> Resultados pregunta PICO artículo 39 .....	46
<b>Tabla 28.</b> Resultados pregunta PICO artículo 40 .....	47
<b>Tabla 29.</b> Resultados pregunta PICO artículo 41 .....	48

## ÍNDICE DE FIGURAS

<b>Figura 1.</b> Diagrama de flujo PRISMA .....	24
-------------------------------------------------	----



## ÍNDICE DE SIGLAS

**ATP:** Adenosín trifosfato.

**OMS:** Organización Mundial de la Salud.

**AIT:** Accidente isquémico transitorio.

**TOAST:** Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Registry.

**TC:** Tomografía computarizada.

**RM:** Resonancia magnética.

**RM-DWI:** Resonancia magnética de difusión.

**RM-PWI:** Resonancia magnética de perfusión.

**INR:** International Normalized Ratio.

**rt-PA:** Activador tisular del plasminógeno recombinante.

**NINDS:** National Institute of Neurological Disorders.

**EMEA:** Agencia Europea del Medicamento.

**NIHSS:** National Institutes of Health Stroke Scale.

**FDA:** Food and Drug Administration.

**MeSH:** Medical Subjects Headings.

**DECS:** Descriptores en Ciencias de la Salud.

**SIGN:** Scottish Intercollegiate Guidelines Network.

**PRISMA:** Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses.

**mRS:** Modified Rankin Scale.

**SSRIs:** Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina.



## 1. INTRODUCCIÓN

### 1.1 Marco teórico

#### 1.1.1 Isquemia-reperusión: Fisiopatología y enfermedades

La obstrucción aguda de una arteria produce una disminución del flujo sanguíneo en el área de irrigación que corresponda. Esta isquemia produce una hipoperfusión grave cuando el flujo sanguíneo se encuentra por debajo de 10ml/100g por minuto. Este foco de hipoperfusión está rodeado por el área de penumbra, en la cual la isquemia es menos grave ya que su irrigación procede también de vasos arteriales colaterales<sup>1</sup>.

Esta reducción del flujo sanguíneo que hemos señalado anteriormente conlleva una falta en la aportación de oxígeno y glucosa a las células que constituyen el tejido que perfunde esta arteria obstruida. A raíz de esta carencia de oxígeno y glucosa es cuando comienza el fallo energético en la célula, el cual está relacionado con la suspensión de los procesos de fosforilación oxidativa y la alteración en la producción de ATP.

Este déficit en los procesos intracelulares que constituyen el metabolismo celular dará lugar a una serie de cambios moleculares. Uno de estos cambios es el fallo en la bomba de sodio-potasio ATPasa, la cual regula el transporte de sodio y potasio a través de la membrana celular, este fallo producirá la entrada de sodio a la célula y el incremento de potasio extracelular. Junto a la entrada de sodio al espacio intracelular, también se da al mismo tiempo un aumento del calcio intracelular gracias a la apertura de canales de calcio dependientes de voltaje, al incremento de glutamato y a la hiperexcitación de receptores glutaminérgicos. Estos iones intracelulares en un ambiente acidótico e hiperexcitado generarán la despolarización de la célula, que será el inicio del daño celular irreversible. Por otro lado, durante la isquemia y reperusión se originan unas sustancias tóxicas que son los radicales libres, siendo especialmente rápida su producción después de la reperusión. Los radicales libres son moléculas muy reactivas y que se producen por medio de mecanismos distintos a los descritos anteriormente.



Una vez ya se ha producido la muerte celular en la isquemia, esta puede confluir en dos formas distintas. La más habitual es la necrosis, la cual es la consecuencia directa del fracaso energético que se ha desencadenado dando lugar a un edema citotóxico y su posterior lisis. La otra vía de muerte celular es la apoptosis, donde se lleva a cabo la activación de mecanismos intracelulares que hacen que la célula se degrade paulatinamente para ser eliminada posteriormente por células fagocíticas<sup>2</sup>.

La lesión por reperusión es el principal agente impulsor del estrés oxidativo en el área de penumbra de la lesión isquémica. Aunque actualmente la reperusión precoz es una alternativa terapéutica, siempre y cuando esté dentro del límite de tiempo, que es la llamada ventana terapéutica. El daño causado por la reperusión se origina en las alteraciones celulares descritas previamente, provocadas por la isquemia. Por lo tanto, en la isquemia, etapa primordial en la lesión, tan pronto como comience la perfusión podrá restaurarse la homeostasis celular, y por consiguiente, la viabilidad de la célula<sup>3</sup>.

La lesión isquemia-reperusión se puede producir en cualquier vaso del cuerpo y afectar al órgano que este perfunde. Algunas patologías que puede producir son el infarto agudo de miocardio y angina de pecho, patología vascular medular isquémica con infarto medular, enfermedad cerebrovascular con trombosis cerebral y encefalopatía, colitis isquémica o enfermedad renal isquémica aterosclerótica entre otras. Entre las enfermedades provenientes de la lesión isquemia-reperusión se opta por resaltar el ictus como patología principal para el posterior estudio de su tratamiento farmacológico.

### **1.1.2 Concepto de Ictus**

El ictus o accidente cerebrovascular es un trastorno neurológico a raíz de una alteración en el flujo sanguíneo de una parte del cerebro secundaria a una isquemia o hemorragia, produciendo una pérdida de la función en la zona afectada que puede ser transitoria o permanente<sup>4</sup>.



### **1.1.2.1 Incidencia y prevalencia**

Actualmente el accidente cerebrovascular representa la segunda causa de mortalidad en el mundo, y concretamente en nuestro país la primera causa de muerte entre la población femenina y la segunda en hombres. Además, tanto en España como en el resto del mundo ya se trata de la primera causa de discapacidad en el adulto.

Cada año se producen 120.000 casos nuevos entre la población española, de los cuales 40.000 evolucionan hasta el fallecimiento de dichas personas. Este problema se ve agravado por el envejecimiento de la población española, ya que la edad representa el factor de riesgo no modificable más importante de la enfermedad vascular cerebral. La incidencia del ictus aumenta debido al incremento de la esperanza de vida, así lo ratifica el 75% de los casos de esta patología que ocurren hoy por hoy, afectando todos estos a personas mayores de 65 años. Respecto a esto La Organización Mundial De La Salud (OMS) augura un futuro poco esperanzador, y es que en 2050 la mitad de la población mayor de 65 años tendrá muchas probabilidades de sufrir un ictus.

Globalmente existen también diferencias en la incidencia de la enfermedad entre los distintos países. En los últimos años se ha ido observando una tendencia de disminución en los países industrializados respecto a los países en vías de desarrollo, la cual ha aumentado considerablemente<sup>5</sup>.

### **1.1.2.2 Factores de riesgo**

Retrocediendo a lo citado anteriormente, el ictus se trata de una enfermedad con una prevalencia, mortalidad y morbilidad muy elevadas. En este punto surge la intención de afrontar la enfermedad mediante la prevención. Para ello es necesario identificar los agentes predisponentes que la propician y controlar aquellos que estén en nuestras manos. Un manejo que es primordial para la prevención primaria de esta afección y para disminuir las posibilidades de una recidiva posteriormente.



Tabla 1: Factores de riesgo modificables

<b>Modificables</b>
Hipertensión arterial
Cardiopatía [Fibrilación auricular, Endocarditis infecciosa, Estenosis mitral, Infarto de miocardio reciente]
Tabaquismo
Anemia de células falciformes
AITs previos
Estenosis carotídea asintomática

Fuente: Elaboración propia

Tabla 2: Factores de riesgo potencialmente modificables

<b>Potencialmente modificables</b>
Diabetes mellitus
Hiperhomocisteinemia
Hipertrofia ventricular izquierda
Dislipemia
Otras cardiopatías [Miocardiopatía, Discinesia de la pared ventricular, Endocarditis no bacteriana, Calcificación del anillo mitral, Prolapso mitral, Contraste ecocardiográfico espontáneo, Foramen oval permeable, Aneurisma del septo atrial]
Uso de anticonceptivos orales
Excesivo consumo de alcohol
Consumo de drogas
Sedentarismo
Obesidad
Dieta
Hematocrito elevado
Hiperinsulinemia/resistencia a la insulina
Desencadenantes agudos: estrés
Migraña
Hipercoagulabilidad e inflamación
Formación de fibrina y Fibrinólisis
Fibrinógeno
Anticuerpos anticardiolipinas
Causas congénitas
Enfermedades subclínicas
Engrosamiento de la íntima-media
Ateromatosis aórtica
Relación entre la presión arterial tobillo-brazo
Resonancias magnéticas que simulan un infarto cerebral
Factores socioeconómicos

Fuente: Elaboración propia



Tabla 3: Factores de riesgo no modificables

No modificables
Edad
Sexo
Factores hereditarios
Raza/etnia
Localización geográfica
Estación del año
Clima

Fuente: Elaboración propia

### 1.1.2.3 Etiología y clasificación

En cuanto a su clasificación el ictus puede dividirse en dos tipos según su naturaleza, Ictus isquémico e ictus hemorrágico.

Ictus isquémico: Este se trata del ictus más común y supone el 85% del total de los casos que se producen. Este tipo de ictus tiene lugar cuando un vaso se obstruye por un trombo o émbolo, paralizando así la circulación sanguínea y alterando la función de la región del cerebro que irriga. Para clasificar el ictus isquémico según su etiología nos vamos a basar en la clasificación realizada por el ensayo clínico Trial of Org 10172 in Acute Stroke Registry (TOAST), el cual distingue cinco subtipos de ictus:

- Ictus aterotrombótico: Esta clase de accidente cerebrovascular tiene su origen en la enfermedad aterosclerótica y sus complicaciones, como son la estenosis (estrechamiento de la arteria debido a las placas de ateroma) y el tromboembolismo (desprendimiento de estas placas). La aterosclerosis puede ser con estenosis (mayor o igual del 50% del diámetro de la arteria, u oclusión) o sin estenosis (menos del 50%)
- Ictus cardioembólico: En este grupo el ictus se produce por un émbolo de origen cardiogénico que es bombeado a la circulación, desplazándose hasta arterias cerebrales y obstruyéndolas. Algunas enfermedades que lo provocan son la fibrilación auricular paroxística o persistente, endocarditis, cardiomiopatía dilatada, enfermedad valvular, foramen oval permeable o trombos murales producidos por infarto agudo de miocardio.



- Ictus lacunar: Este ictus es consecuencia de un infarto de pequeño tamaño en un vaso de poco calibre también, normalmente la lesión tiene menos de 15mm. Este vaso se encuentra en el territorio de las arterias perforantes cerebrales y el infarto es secundario a arteriopatía, lipohialinosis o microateromatosis de dicho vaso.
- Ictus de causa inusual: La isquemia que produce el infarto cerebral no se relaciona con la enfermedad aterosclerótica, el cardioembolismo ni el infarto lacunar. Su origen remite a enfermedades sistémicas como infección, neoplasia, migraña o síndrome mieloproliferativo entre otras.
- Ictus criptogénico o de etiología indeterminada: Se trata de un infarto de tamaño medio o grande, en el que se descarta alguna de las causas descritas anteriormente. La isquemia se localiza en el área cortical o subcortical, en territorio tanto carotideo como vertebrobasilar.

Ictus hemorrágico: El ictus de origen hemorrágico abarca el restante 15% del total de la incidencia. Este trastorno sucede tras el desgarramiento de un vaso sanguíneo y la consecuente extravasación de sangre al tejido adyacente. Según se localice esta sangre, la hemorragia intracraneal será de un tipo u otro. Por lo tanto, clasificamos el ictus hemorrágico en cuatro grupos. Además, hacemos referencia a las causas que producen cada tipo de hemorragia

- Hemorragia intracerebral: Aquí encontramos dos subgrupos de ictus; Hemorragia parenquimatosa, la sangre se extravasa dentro del parénquima cerebral, concretamente puede tratarse de una hemorragia lobar, profunda, troncoencefálica y cerebelosa; el otro subgrupo es la hemorragia ventricular, donde el sangrado se produce dentro o alrededor de los ventrículos.



En cuanto a su etiología, clasificamos la hemorragia intracerebral en primaria y secundaria; cuando la hemorragia es primaria es porque el vaso se encuentra debilitado por algún tipo de proceso degenerativo; por el contrario, cuando es secundaria la rotura se produce a raíz de otro tipo de patologías.

- Hemorragia subaracnoidea: La mayoría de las veces esta hemorragia se produce por la rotura de una aneurisma. Por lo tanto, se clasifica en aneurismática y no aneurismática.
- Hematoma subdural y hematoma epidural: Mayormente suelen ser consecuencia de un traumatismo craneal<sup>7</sup>.

Según la evolución que adquiera, el ictus puede clasificarse en Ataque isquémico transitorio e Infarto cerebral, y este último a su vez, en Infarto establecido e Infarto progresivo.

Accidente isquémico transitorio (AIT): Este tipo de accidente cerebrovascular posee una naturaleza menos grave que los dos anteriores. Como su propio nombre indica, tiene un carácter transitorio, ya que la respuesta neurológica se recupera antes de las 24 horas transcurridas tras el evento. No obstante, una vez sufrido el AIT las probabilidades de padecer un ictus poco tiempo después son grandes. Según el territorio afectado, el AIT se puede clasificar en carotideo, vertebrobasilar y de localización indeterminada.

Infarto establecido: El paciente con este infarto experimenta muy pocos cambios o incluso ninguno en el déficit neurológico durante las primeras 24h de observación, este déficit no suele variar pasadas las 6h.

Infarto progresivo: En este infarto los síntomas neurológicos del paciente progresan durante varias horas, debido a un supuesto aumento del trombo y por lo tanto, de la isquemia<sup>4</sup>.





#### 1.1.2.4 Clínica

El sufrimiento del ictus conlleva una serie de manifestaciones clínicas para la persona que lo padece, manifestaciones que vamos a dividir en dos grupos; el primer grupo está compuesto por los signos de inicio; el segundo comprende los patrones más habituales de disfunción neurológica en el ictus según la localización del área que haya sido afectada.

##### Signos de inicio en el ictus

- Adormecimiento o debilidad repentina de la cara (con desvío de la boca hacia un lado), del brazo o de la pierna, sobre todo si afecta a una mitad del cuerpo.
- Confusión súbita; dificultad para hablar, pronunciar o entender palabras.
- Dificultad para ver en uno o ambos ojos (incluye tanto pérdida de visión como visión doble)
- Dificultad repentina para caminar, inestabilidad, pérdida de balance o de la coordinación (de pie, al caminar, o al utilizar las extremidades)

##### Afectación neurológica según el área

##### Afectación del hemisferio izquierdo dominante

- Afasia: Trastorno del lenguaje que se caracteriza por la incapacidad o dificultad de hablar.
- Hemianopsia homónima derecha: Alteración que consiste en una reducción del campo visual derecho. El ojo derecho pierde la mitad derecha de su campo visual y el ojo izquierdo también su mitad derecha.
- Déficit motor o sensitivo en hemicuerpo derecho.
- Desviación de la mirada a la derecha.



### Afectación del hemisferio derecho no dominante

- Negligencia o extinción: Incapacidad o dificultad para detectar, atender o responder a estímulos presentados contralateralmente a la lesión cerebral, en ausencia de trastornos elementales sensitivos o motores.
- Hemianopsia homónima izquierda: Alteración que esta vez se trata de una disminución del campo visual izquierdo.
- Déficit motor o sensitivo en hemicuerpo izquierdo.
- Desviación de la mirada a la izquierda

### Afectación del troncoencéfalo o cerebelo

- Trastorno del nivel de conciencia.
- Ataxia: Falta de control muscular o coordinación de los movimientos.
- Nistagmo: Movimientos rápidos e involuntarios de los globos oculares
- Disfagia: Alteración asociada a las molestias o problemas al tragar.
- Disartria: Dificultad para articular sonidos y palabras causada por una parálisis o una ataxia de los centros nerviosos que rigen los órganos fonatorios.
- Vértigo o inestabilidad.
- Visión doble<sup>8,9</sup>.

#### **1.1.2.5 Diagnóstico**

La identificación precoz del ictus entraña un diagnóstico etiopatogénico rápido para establecer cuanto antes el tratamiento adecuado. El objetivo primordial en este manejo es reducir el daño cerebral irreversible y que la capacidad funcional del paciente se altere lo menos posible tras el evento. Una vez confirmado el ictus, nos enfocamos en tres aspectos: la hora de inicio del cuadro clínico para valorar la instauración de la terapia fibrinolítica, la historia clínica donde se revisan antecedentes personales del paciente como puede ser el consumo de fármacos o factores de riesgo vasculares, y por último una exploración tanto general como neurológica<sup>10</sup>.



En la exploración neurológica una vez establecida la topografía, extensión y grado de afectación neurológica de la lesión, es necesario averiguar la naturaleza del ictus, isquémico o hemorrágico. Para ello se hace uso de técnicas de neuroimagen, se utiliza tanto la tomografía computarizada (TC) como la resonancia magnética (RM).

Tomografía computarizada (TC): La tomografía computarizada se trata de la primera alternativa neurorradiológica ya que distingue con mucha precisión un ictus isquémico de uno hemorrágico. Presenta algunas limitaciones como una gran variabilidad en la identificación de signos precoces de infarto o escasa sensibilidad para la detección temprana de tejido isquémico. Además, el establecimiento de TC helicoidales o multicore que se basa en la obtención de TC angiográfica y TC de perfusión permite conseguir información en cuanto a la existencia de estenosis en las arterias y el estado hemodinámico del parénquima cerebral.

Resonancia magnética (RM): Esta otra técnica de neuroimagen no tiene más sensibilidad en la detección del ictus que la TC. Aunque es más sensible y específica en la identificación topográfica de algunos infartos, determinando también el agente causante. Se aconseja su uso en los ictus lacunares y los que afectan al área vertebrobasilar. Últimamente se ha ido incorporando nuevas secuencias (RM multimodal) que posibilitan la valoración fisiopatológica del infarto en su fase aguda. Estas secuencias son:

- Resonancia magnética de difusión (RM-DWI)
- Resonancia magnética de perfusión (RM-PWI)
- Angiografía por resonancia magnética
- Resonancia magnética gradiente-echo o T2\*

Después de identificar el ictus isquémico hay que averiguar en qué estado se encuentran los vasos intracraneales y extracraneales, para esto se utilizan técnicas de ultrasonidos como ecografía y doppler.



Actualmente se usan métodos en los que se combina la ecografía y el doppler, los cuales examinan esta circulación con más rapidez y exactitud.

Dúplex de troncos supraaórticos: Nos permite saber si existen placas de ateroma o lesiones endoteliales en las arterias extracraneales.

Dúplex transcraneal: A través de la ventana transtemporal se visualiza el estado del polígono de Willis y sus arterias principales evaluando los detalles de la obstrucción. Esta técnica es muy útil cuando se administra el tratamiento fibrinolítico y se necesita realizar un control de la arteria.

Para terminar la valoración diagnóstica en la fase aguda del ictus se realizará al paciente un análisis de sangre venosa periférica para medir una serie de variables que influirán en el tratamiento que se aplique al paciente. En este análisis sanguíneo se tomarán muestras referentes a bioquímica con glucemia, electrolitos, estudio de función renal y hepática, hemograma con recuento, fórmula leucocitaria y plaquetas, estudio de coagulación con tiempo de protombina, tiempo parcial de tromboplastina e INR.

Respecto al conjunto de técnicas diagnósticas que se llevan a cabo para averiguar la etiopatogenia del ictus se encuentra el estudio de laboratorio que entraña pruebas hemotológicas, pruebas bioquímicas, estudios endocrinológicos, estudios inmunológicos y serológicos. Por otra parte, también estudio histológico (examen de muestras de tejido bajo un microscopio), estudio genético, estudio del líquido cefalorraquídeo, radiografía de tórax, estudio angiográfico (angio-TC o angio-RM), estudio ultrasonográfico y estudio cardíaco que agrupa métodos diagnósticos como el electrocardiograma, electrocardiograma-holter, ecocardiografía transtorácica y ecocardiografía transesofágica<sup>11</sup>.



### 1.2.2.6 Tratamiento

#### Medidas generales

Desde el inicio del ataque cerebrovascular tiene que haber una estabilización de los parámetros de glucosa, temperatura, presión arterial y saturación arterial de oxígeno. La obtención de unos valores adecuados respecto a estos factores ha demostrado contribuir a una mejor evolución de la enfermedad. Es prioritario revertir tanto la hipoglucemia como la hiperglucemia, la hiperglucemia en concreto aumenta las posibilidades de un mal pronóstico. La temperatura elevada tiene que ser también abordada rápidamente, ya que sugiere la existencia de una posible infección.

Por otra parte, el control de la presión arterial es vital, aunque muchas veces se regula de manera independiente. La hipotensión arterial sucede menos en relación con la hipertensión, pero las dos son indicativas de corrección rápida. La reducción de la hipertensión arterial disminuye el edema cerebral y el riesgo de hemorragia. Sin embargo, un gran descenso en la presión arterial no es recomendable respecto a la perfusión del área de penumbra puesto que puede incrementar la región isquémica. El manejo de la presión arterial depende si está indicada la trombólisis, si no se va a realizar el tratamiento fibrinolítico no es recomendable variar la hipertensión salvo si esta se encuentra por encima de 220mmHg como valor sistólico y 120mmHg de cifra diastólica, en este caso se administrará labetalol o nicardipino por vía intravenosa.

Si por el contrario está pautada la terapia trombolítica, la estabilización de la hipertensión debe ser más rigurosa en las primeras 24 horas ya que una de las complicaciones de la administración de fármacos fibrinolíticos es la hemorragia intracraneal, se aconseja entonces el tratamiento hipertensivo si se rebasa la sistólica de 185mmHg y la diastólica de 110mmHg. Por último, la saturación arterial de oxígeno debe ser superior al 95%, además se ha demostrado que la administración de oxígeno sin hipoxemia no es favorable para el tratamiento<sup>8</sup>.



### Tratamiento trombolítico: Trombólisis intravenosa

Actualmente la trombólisis intravenosa con activador tisular del plasminógeno recombinante (rt-PA) se trata del tratamiento trombolítico aprobado más efectivo. Este tratamiento se ocupa de la reperfusión de la región infartada formada por un área isquémica que ya no se puede revertir y otra que es la denominada zona de penumbra que todavía es recuperable. El factor tiempo es el que determina el éxito en la trombólisis intravenosa con rt-PA, cuanto más rápida sea su administración más eficaz será. Además, posee una ventana terapéutica limitada siendo solo posible la aplicación del tratamiento durante las primeras 4,5h tras el ictus, es por esto que hoy por hoy son pocos los pacientes que se benefician de la terapia trombolítica intravenosa. La dosis aprobada es 0,9mg/kg (máximo de 90mg) con el 10% suministrado en bolo y el resto en infusión continua durante 1 hora dentro del periodo ventana 0-4,5 horas.

Esta pauta se aceptó a raíz del estudio NINDS elaborado en 1996 y hoy en día la indicación se encuentra avalada por la EMEA (Agencia Europea del Medicamento) justificada en los resultados del estudio SITS-MOST. Las indicaciones para el tratamiento trombolítico son ictus isquémico con reconocimiento de sus signos y síntomas, una duración de 0-4,5h de evolución, déficit neurológico (escala NIHSS 5-25) y descarte de hemorragia cerebral<sup>8</sup>.

### Neurointervencionismo

El tratamiento neurointervencionista se compone de distintas técnicas como la trombólisis intraarterial local, la trombólisis mecánica, donde se realiza una revascularización mediante dispositivos endovasculares, y la trombólisis combinada, que se trata de la fibrinólisis intraarterial y mecánica asociadas a la trombólisis intravenosa con rt-PA. El objetivo en la irrupción del neurointervencionismo es aumentar la ventana terapéutica ya que permite la lisis del coágulo pasado el periodo 0-4,5h.



Aunque el tratamiento no se encuentra respaldado por ningún estudio clínico con evidencia científica de clase 1, existen garantías en su aplicación en oclusión de la circulación posterior durante las 24h tras cuadro clínico u obstrucciones de la arteria cerebral media a las 6h de inicio con contraindicaciones en trombólisis intravenosa, esta última es una de las indicaciones establecidas del tratamiento intervencionista en el ictus agudo reunidas en guías de práctica clínica de organizaciones científicas de renombre internacional. Este tratamiento al precisar de un contexto muy específico y personal altamente especializado no se ha incorporado al sistema sanitario español pero posee grandes expectativas de conseguirlo en un futuro<sup>8 12</sup>.

### Neuroprotección

La neuroprotección es una terapia farmacológica que también tiene el propósito de salvar el tejido que se encuentra en el área de penumbra. Se está investigando en torno a fármacos neuroprotectores que intervendrían en distintas fases del ictus inhibiendo los mecanismos que producen la lesión por isquemia-reperfusión. Esta alternativa aumentaría la ventana terapéutica y complementaría a los tratamientos de revascularización descritos anteriormente.

Aunque existe mucha esperanza en cuanto al futuro de la neuroprotección y actualmente se están estudiando numerosos agentes que podrían ser beneficiosos, no existe hasta la fecha ningún fármaco que haya demostrado su eficacia en la aplicación clínica<sup>8</sup>.

### Prevención secundaria y complicaciones neurológicas

Respecto a la prevención secundaria de otro ataque cerebrovascular se aplica una terapia basada en fármacos antiagregantes plaquetarios o anticoagulantes. La administración de la terapia antiagregante o anticoagulante suele iniciarse a las 48h ya que se encuentra contraindicada durante las 24h siguientes del ictus.



Las 4 drogas antiagregantes plaquetarias aprobadas por la FDA (Food and Drug Administration) para la prevención secundaria son la aspirina, combinación de aspirina con dipiridamol, clopidogrel y ticlodipina. Por otra parte, el tratamiento anticoagulante se centra en anticoagulantes orales como la warfarina, además también está aceptado el uso de heparina de bajo peso molecular por vía intravenosa, salvo contraindicación<sup>13</sup>.

Aunque la etapa aguda del ictus ya se ha producido, el paciente es susceptible de una serie de complicaciones clínicas, en las que se lleva a cabo un plan de medidas terapéuticas para su prevención. Una de las complicaciones más importantes es el edema cerebral que causa una hipertensión intracraneal. El edema alcanza su pico a los 3-5 días de evolución y en ocasiones es más precoz manifestándose a los 2 días, para prevenirlo se utilizan medidas como elevar el cabezal de la cama a 30°. Otra de las causas de la hipertensión intracraneal es la hidrocefalia donde está indicado el drenaje, fármacos antihipertensivos con efecto vasodilatador cerebral, hiperventilación temporal, manitol intravenoso y la hemicraniectomía en algunos casos. Por otro lado, otra complicación considerable son las convulsiones en las primeras 24h que pueden dar lugar a un estado epiléptico, se recomienda el tratamiento anticonvulsivo una vez desarrollados los síntomas, desaconsejándose así la profilaxis anticonvulsiva. Otras complicaciones probables son la transformación hemorrágica relacionada con el uso de trombolíticos y/o anticoagulantes, la neumonía o la infección y sepsis asociadas a la utilización de sonda vesical<sup>8</sup>

### Rehabilitación

El tratamiento rehabilitador tiene que ser establecido cuanto antes y si las condiciones del paciente lo permiten, puede iniciarse al día siguiente del ictus. El objetivo es prevenir el deterioro funcional, por lo que se llevará a cabo una terapia multidisciplinar que abarque la rehabilitación de todas las funciones alteradas del paciente.





La importancia del comienzo precoz del tratamiento está comprobada, siendo mayor en el primer mes y menor del tercer al sexto mes. Sin embargo, no existe información que avale el mismo beneficio una vez transcurridos los 6 meses. Ya que el factor tiempo es determinante en la recuperación, la constancia con el tratamiento rehabilitador durante los 6 meses post-ictus será clave para el futuro funcional y autosuficiente del paciente<sup>14</sup>.

#### **1.1.2.7 Intervención de enfermería**

La implicación de enfermería respecto al paciente que sufre un ictus es vital desde el inicio hasta el final. El proceso asistencial va ligado al tratamiento indicado anteriormente donde las actividades de enfermería se enfocan en las necesidades del paciente durante cada fase de la enfermedad, que comienzan desde la monitorización inicial hasta los cuidados post-ictus tanto en el hospital como en el centro de salud, posteriormente. Tras la identificación de las necesidades de salud desde una visión holística del paciente con ictus, se implementan los planes de cuidados más apropiados para solventar estas necesidades. Para solucionarlas es prioritario actuar de una manera específica, localizando los signos y síntomas que indiquen un desequilibrio fisiológico, y llevando a cabo de manera segura las distintas pautas y protocolos tanto médicos como enfermeros.

La enfermedad cerebrovascular puede acarrear una serie de limitaciones al paciente, en este momento el papel de enfermería es un elemento fundamental en la readaptación del paciente a las actividades de la vida diaria, donde la enfermera tendrá que establecer una relación basada en la comunicación y confianza. Por lo tanto, el objetivo de enfermería será ofrecer una educación sanitaria basada en la evidencia científica junto al apoyo emocional que el paciente va a necesitar para afrontar su recuperación<sup>15</sup>.



## 1.2. Justificación

La revisión sistemática que nos atañe se enfoca en la farmacología del ictus. La elección de centrarnos en el tratamiento farmacológico que se investiga en el ictus nace principalmente de la escasa opción farmacológica que existe en la actualidad, reduciéndose esta prácticamente a la trombólisis intravenosa con activador tisular del plasminógeno recombinante (rt-PA) durante la fase aguda de la enfermedad y que, debido al límite de tiempo en su aplicación, la denominada ventana terapéutica, muy pocos pacientes acaban beneficiándose de ella. Por otro lado, la elección del ictus viene dada por la elevada incidencia que existe globalmente de la patología, y la alta discapacidad que genera en las personas que la padecen, ya que el daño principal reside en el cerebro, órgano esencial y control de los demás.

El reducido campo farmacológico, la importancia del accidente cerebrovascular y su mal pronóstico de cara al futuro han sido nuestras principales motivaciones para ahondar en los últimos estudios en cuanto a las aplicaciones farmacológicas. Por lo tanto, el resultado es un resumen de fármacos que se están analizando actualmente para la aplicación clínica, con el propósito de estimular futuras líneas de investigación.



## 2. OBJETIVOS

### 2.1 Objetivo general

El objetivo general de esta revisión es evaluar la evidencia científica del tratamiento farmacológico actualmente aprobado en el ictus y los fármacos que se están investigando para ampliar las opciones terapéuticas.

### 2.2 Objetivo específico

El objetivo específico es describir y comparar estos fármacos que se administran dividiéndolos en dos etapas de la enfermedad cerebrovascular:

- Etapa aguda del ictus: Abarca tanto los fármacos trombolíticos como los posibles fármacos neuroprotectores.
- Etapa post-ictus: Se centra en la terapia farmacológica para la prevención secundaria, y también, en posibles fármacos que mejoran los déficits funcionales durante una fase más crónica de la enfermedad.



### 3. MATERIAL Y MÉTODOS

#### 3.1 Diseño de investigación

Este trabajo se trata de un estudio de revisión sistemática de literatura científica sobre el tema propuesto.

#### 3.2 Procedimiento

##### 3.2.1 Pregunta de investigación

Para iniciar nuestro proceso de búsqueda de información, primero se debe plantear una pregunta clínica para saber los resultados que queremos obtener. Esta pregunta la vamos a redactar en formato PICO, la cual se elabora del siguiente modo:

Tabla 4: Pregunta PICO

<b>P</b>	Paciente o patología de interés	Pacientes que han sufrido un ictus
<b>I</b>	Intervención que se va a analizar	Tratamiento farmacológico aprobado e indicado en el ictus
<b>C</b>	Comparación con otras intervenciones	Comparación terapéutica entre el tratamiento farmacológico aprobado y la aplicación de nuevos fármacos en proceso de investigación
<b>O</b>	Resultados o desenlaces deseados	Prolongar la ventana terapéutica, prevenir la reincidencia del ictus y mejorar la rehabilitación funcional

Fuente: Elaboración propia

¿Las nuevas estrategias farmacológicas que están surgiendo para el paciente con ictus aumentan la famosa “ventana terapéutica”, previenen la recurrencia del ictus y reducen el déficit funcional en comparación con el tratamiento farmacológico aprobado e indicado actualmente?

##### 3.2.2 Estrategia de búsqueda

Se realiza una primera búsqueda de información que la identificamos con el objetivo general planteado y el periodo de tiempo comprende los meses entre noviembre y marzo de 2019/20.



Esta búsqueda es una inmersión inicial en toda la información farmacológica pertinente al ictus, en la que se aprovecha también para analizar el tema y recopilar datos relevantes de la enfermedad de forma general. En esta primera búsqueda se fragua la idea del objetivo específico de la revisión. La búsqueda se realiza en la base de datos MEDLINE por vía de la plataforma PUBMED. Respecto al método para localizar la documentación científica se lleva a cabo una búsqueda de los conceptos que nos interesan de dos modos:

El primero consta de una búsqueda por descriptores en la base de datos MeSH (Medical Subjects Headings), la cual contiene el tesoro, que es el vocabulario específico de medicina en inglés. La traducción de estas palabras la realizamos previamente mediante DECS. Esta búsqueda está compuesta por un concepto principal y sinónimos que unimos con el operador booleano OR, quedando guardada. Esta palabra principal y sus términos relacionados son “Stroke” OR “Brain injuries” OR “Cerebral infarction” OR “Brain Ischemia” OR “Reperfusion injury”.

El segundo modo es la búsqueda de estos descriptores anteriores por palabra clave, pasando todos los conceptos previos a la base de datos donde vamos a encontrar los documentos por medio de los campos Title/Abstract. Finalmente unimos y expandimos la búsqueda mediante el operador booleano OR de nuestro concepto “descriptor” con nuestro término “palabra clave”.

A continuación de la búsqueda del primer concepto, ejecutamos la misma operación con el otro concepto que nos atañe, que es la farmacología. En esta ocasión utilizamos conceptos relativos a los fármacos que son “Drug therapy” OR “Therapeutics” OR “Stroke rehabilitation” OR “pharmacology, clinical”. Ya que se tratan de términos distintos, esta vez lo unificamos todo con el operador booleano AND dando lugar a nuestra ecuación final de búsqueda. Esta ecuación final de búsqueda nos proporciona una serie de resultados, a los que aplicamos una serie de filtros que son; temporalidad, publicaciones de los últimos 5 años; idiomas, artículos en inglés y español; y estudios en población humana.



La segunda búsqueda corresponde enteramente al objetivo específico de nuestro trabajo y se realiza durante abril de 2020. Para responder con objetivos concretos de las dos etapas propuestas en el objetivo específico se elaboran 4 ecuaciones finales de búsqueda que relacionamos con el tratamiento trombolítico, la neuroprotección, los fármacos para la prevención secundaria y la terapia farmacológica para la rehabilitación funcional. Esta vez se han alternado dos fuentes de información, que son la base de datos CINAHL en la plataforma EBSCOHOST y la base de datos MEDLINE en PUBMED. Respecto a la metodología de las 4 ecuaciones finales de búsqueda, se ha empleado el mismo procedimiento descrito en el previamente.

Tabla 5: Ecuaciones de búsqueda

	1º Concepto	2º Concepto	Ecuación final
<b>1º Ecuación</b>	“Stroke” OR “Brain ischemia” OR “Cerebral infarction” OR “Cerebral ischemia” OR “Brain Injuries”	“Thrombolytic therapy” OR “Fibrinolytic Agents” OR “Tissue Plasminogen Activator”	Unión del 1º y 2º concepto con “AND”
<b>2º Ecuación</b>	“Stroke” OR “Brain ischemia” OR “Cerebral infarction” OR “Cerebral ischemia” OR “Brain Injuries”	“Neuroprotective Agents” OR “Drug therapy” OR “Therapeutics”	Unión del 1º y 2º concepto con “AND”
<b>3º Ecuación</b>	“Stroke” OR “Brain ischemia” OR “Cerebral infarction” OR “Cerebral ischemia” OR “Brain Injuries”	“Secondary Prevention” OR “Platelet Aggregation Inhibitors” OR “Anticoagulants”	Unión del 1º y 2º concepto con “AND”
<b>4º Ecuación</b>	“Stroke” OR “Brain ischemia” OR “Cerebral infarction” OR “Cerebral ischemia” OR “Brain Injuries”	“Recovery of function” OR “Rehabilitation” OR “Drug therapy”	Unión del 1º y 2º concepto con “AND”

Fuente: Elaboración propia

### 3.2.3 Criterios de selección

Se establecen unos criterios de inclusión y exclusión para la selección final de artículos:



### **3.2.3.1 Criterios de inclusión y exclusión**

Se seleccionan las publicaciones que se centran en la población que ha padecido ictus, donde el objeto de estudio es el tratamiento farmacológico en cualquiera de nuestras etapas planteadas. Los artículos se pueden obtener a texto completo, donde nuestras palabras clave se localizan en el título o resumen. Para finalizar, se incluyen en la selección final los estudios analíticos que se tratan de ensayos clínicos o estudios de cohortes, en los que se ha aplicado el conjunto de filtros; temporalidad, registros de los últimos 5 años; idiomas, artículos en inglés y español; y estudios en población humana. La priorización del ensayo clínico como estudio de referencia para esta revisión sistemática es secundaria a su carácter experimental, que con mayor seguridad establece la causalidad de una asociación. Tras el ensayo clínico, antepone los estudios de cohortes por sus similitudes metodológicas, aunque con diferencias en la forma de selección de los sujetos y su naturaleza observacional. Mientras que el descarte de revisiones sistemáticas y metaanálisis viene dado por el análisis de los resultados obtenidos de gran cantidad de estudios y su trabajo con grandes muestras.

Se descartan las publicaciones obtenidas en las que figura otro tipo de enfermedad neurológica que no es el ictus o estudios que tratan sobre la disfunción neurológica con causas distintas a la lesión por isquemia-reperusión. Se excluyen también los documentos que analizan otros tratamientos en los que la base no es la farmacología. Además, tampoco hacemos uso de aquellos artículos que no tenemos acceso a texto completo, documentos duplicados en las distintas búsquedas y estudios donde las palabras clave no aparecen en el título o resumen. Finalmente, tras la síntesis cualitativa de la información, se relegan las revisiones sistemáticas y metaanálisis, dando resultado a la selección final de artículos.

### **3.2.4 Criterios de evaluación de calidad**

Para llevar a cabo la evaluación del nivel de evidencia y grado de recomendación de los ensayos clínicos y estudios de cohortes seleccionados utilizamos el método SIGN<sup>16</sup> (Scottish Intercollegiate Guidelines Network). (ANEXO 1)



#### 4. RESULTADOS

Tras un procedimiento exhaustivo de búsqueda una vez propuestos nuestros objetivos de la revisión sistemática, se seleccionan los documentos en base a nuestros criterios de selección y el acrónimo PICO. Esta estrategia de búsqueda, como hemos indicado anteriormente, se realiza mediante una primera búsqueda general para recopilar información sobre la farmacología en el ictus, y una segunda búsqueda específica para responder a las dos etapas planteadas en nuestro objetivo específico. Un último proceso de búsqueda que ejecutamos por medio de cuatro ecuaciones de búsqueda, las cual hemos detallado en el apartado material y métodos, y se encuentran indicadas en las tablas de nuestra selección final de resultados.

Una vez efectuada la identificación de resultados tras ejecución de las ecuaciones de búsqueda tanto en PUBMED como EBSCOHOST, los documentos se someten a un proceso de cribado atendiendo a nuestros criterios de exclusión como archivos duplicados, registros donde nuestras palabras clave no se localizan en el título o resumen y estudios cuyo tema principal no se relaciona con el tratamiento farmacológico en el ictus. Después de las publicaciones obtenidas tras el procedimiento de cribado, se inicia el análisis de su elegibilidad descartando aquellas que no es posible obtener a texto completo dando lugar a nuestros documentos finales para la síntesis cualitativa de la revisión sistemática. Por último, para reducir estos resultados y llegar a la síntesis cuantitativa de la revisión sistemática, se excluyen los artículos a texto completo que no se tratan de ensayos clínicos o estudios de cohortes, los cuales son en su mayoría revisiones sistemáticas y metaanálisis.

La cantidad total de los resultados finales incluidos en nuestra revisión sistemática es de 24 artículos con 6 estudios obtenidos por cada ecuación de la 2ª búsqueda específica llevada a cabo. Estos resultados se presentan en tablas individuales indicando los datos de la publicación, el contenido de la investigación y la evaluación del nivel de evidencia y grado de recomendación por criterios SIGN<sup>16</sup>, con un total de 22 ensayos clínicos y 2 estudios de cohortes. Por último, el proceso de selección de artículos se describe en el diagrama de flujo planteado por la declaración PRISMA<sup>17</sup>. 23



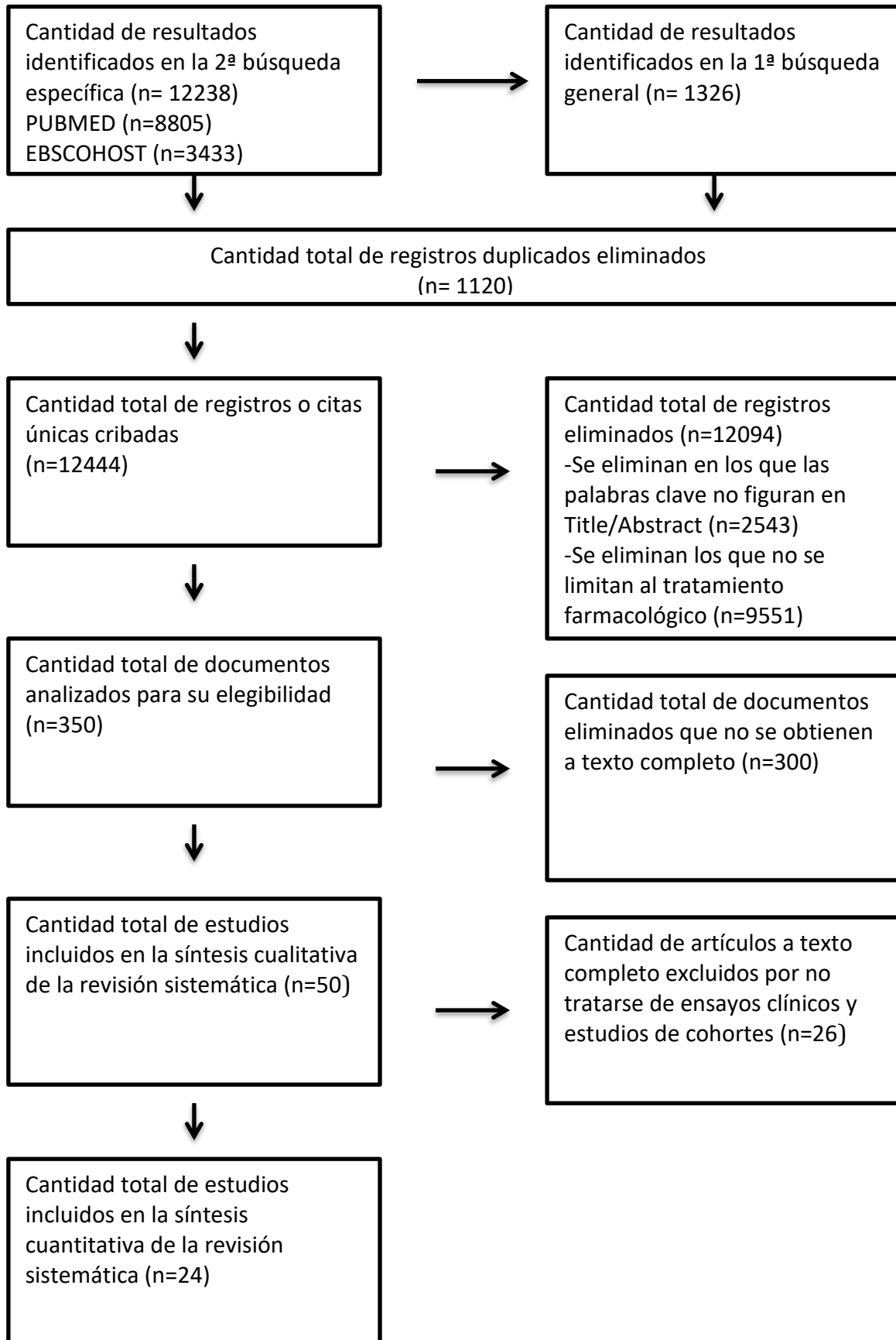


Figura 1: Diagrama de flujo PRISMA

TABLA 6: Resultados pregunta PICO artículo 18

CLASIFICACIÓN DE LOS RESULTADOS DE LOS ARTÍCULOS INCLUIDOS EN LA REVISIÓN OBTENIDOS DE LA 1ª ECUACIÓN DE BÚSQUEDA [TROMBÓLISIS]						
Artículo 18. DATOS DE LA PUBLICACIÓN						
BASE DE DATOS	TÍTULO	AUTORES	AÑO	PAÍS	NIVEL DE EVIDENCIA	GRADO DE RECOMENDACIÓN
MEDLINE EN PUBMED	Tenecteplase Versus Alteplase Before Thrombectomy for Ischemic Stroke <sup>18</sup>	Campbell <i>et al.</i>	2018	Australia	1+	A
CONTENIDO DE LA INVESTIGACIÓN						
OBJETIVOS	MUESTRA "n"	TIPO DE ESTUDIO	INTERVENCIONES	RESULTADOS	CONCLUSIONES	
Comparar la eficacia de la alteplasa vs. tenecteplasa en pacientes antes de recibir la trombectomía, con posible aumento de la reperusión con tenecteplasa	202 pacientes Pacientes con oclusión en la arteria carótida interna, el primer segmento de la arteria cerebral media y el segundo segmento de la arteria basilar. Pacientes con posibilidad de recibir la trombólisis antes de las 4,5h y la trombectomía antes de las 6h	Ensayo clínico aleatorizado	101 pacientes reciben una dosis de alteplasa de 0,9 mg por kg, con máximo de 90mg. Los otros 101 tratados con tenecteplasa con dosis de 0,25mg por kg, con máximo de 25mg. La ventana terapéutica establecida es 4,5h	Reperusión mayor del 50% en el 22% de pacientes con tenecteplasa y el 10% con alteplasa. Los pacientes con tenecteplasa consiguen mejor resultado funcional a los 90 días post-ictus. Porcentaje del 1% de hemorragia cerebral en los 2 grupos	La administración de tenecteplasa antes de la trombectomía es más rápida y no es inferior respecto a la reperusión a la alteplasa. El resultado funcional general es mejor con tenecteplasa pero la recuperación de las funciones individualmente no difiere	

TABLA 7: Resultados pregunta PICO artículo 19

Artículo 19. DATOS DE LA PUBLICACIÓN						
BASE DE DATOS	TÍTULO	AUTORES	AÑO	PAÍS	NIVEL DE EVIDENCIA	GRADO DE RECOMENDACIÓN
MEDLINE EN PUBMED	A pragmatic approach to sonothrombolysis in acute ischemic stroke the Norwegian randomised controlled sonothrombolysis in acute stroke study NOR-SASS <sup>19</sup>	Nacu <i>et al.</i>	2015	Noruega	1++	A
CONTENIDO DE LA INVESTIGACIÓN						
OBJETIVOS	MUESTRA "n"	TIPO DE ESTUDIO	INTERVENCIONES	RESULTADOS	CONCLUSIONES	
Evaluación clínica: 1.Sonotrombólisis (ultrasonido con rt-PA) vs. sonotrombólisis falsa en pacientes aptos 2.Sonólisis (ultrasonido) vs. sonólisis falsa en pacientes no aptos	176 pacientes. Pacientes igual o mayores de 18 años. Pacientes con oclusión arterial intracraneal. Pacientes admitidos para tratamiento antes de las 4,5h	Ensayo clínico aleatorizado	1. Sonotrombólisis/ sonólisis en 1h con una sonda de ultrasonido de 2MHz 2. Se evalúa recanalización a los 60min de la sonotrombólisis/sonólisis 3. Resonancia magnética y angiografía a las 24h	Tanto la sonotrombólisis como sonólisis mejoran la recanalización y reperusión. Pueden salvar tejido isquémico sin ser un riesgo	El estudio NOR-SASS comprueba que el ultrasonido puede ser una opción pragmática para el tratamiento de pacientes idóneos/no idóneos de trombólisis intravenosa	

TABLA 8: Resultados pregunta PICO artículo 20

Artículo 20. DATOS DE LA PUBLICACIÓN						
BASE DE DATOS	TÍTULO	AUTORES	AÑO	PAÍS	NIVEL DE EVIDENCIA	GRADO DE RECOMENDACIÓN
MEDLINE EN PUBMED	A Randomized Trial of Intraarterial Treatment for Acute Ischemic Stroke <sup>20</sup>	Berkhemer <i>et al.</i>	2015	Holanda	1++	A
CONTENIDO DE LA INVESTIGACIÓN						
OBJETIVOS	MUESTRA "n"	TIPO DE ESTUDIO	INTERVENCIONES	RESULTADOS	CONCLUSIONES	
Comprobar la efectividad en la recuperación funcional tras tratamiento intraarterial para la revascularización de emergencia en pacientes con ictus isquémico	500 pacientes. Pacientes entre 23 a 96 años. Pacientes con oclusión arterial proximal en la circulación anterior cerebral tratables antes de las 6h. 445 pacientes son tratados con alteplasa antes de la aleatorización.	Ensayo clínico aleatorizado	Se asigna aleatoriamente a 233 pacientes aptos el tratamiento intraarterial con el cuidado habitual y únicamente a 267 pacientes el cuidado habitual. El tratamiento intraarterial se puede administrar dentro de las 6h. El primer resultado se mide a los 90 días con la mRS	Se produce una diferencia de 13,5 puntos de porcentaje en el índice de la escala mRS en favor del tratamiento intraarterial (32.6% vs. 19.1%). No se producen diferencias notables en la incidencia de mortalidad o hemorragias intracerebrales	En pacientes con ictus isquémico producido por una oclusión intracraneal proximal en la circulación anterior, el tratamiento intraarterial administrado en las 6h tras los signos y síntomas de inicio del ictus es efectivo y seguro	

TABLA 9: Resultados pregunta PICO artículo 21

Artículo 21. DATOS DE LA PUBLICACIÓN						
BASE DE DATOS	TÍTULO	AUTORES	AÑO	PAÍS	NIVEL DE EVIDENCIA	GRADO DE RECOMENDACIÓN
MEDLINE EN PUBMED	Randomized, controlled, dose escalation trial of a protease-activated receptor- 1 agonist in acute ischemic stroke: Final results of the RHAPSODY trial <sup>21</sup>	Lyden <i>et al.</i>	2020	Estados Unidos	1+	A
CONTENIDO DE LA INVESTIGACIÓN						
OBJETIVOS	MUESTRA "n"	TIPO DE ESTUDIO	INTERVENCIONES	RESULTADOS	CONCLUSIONES	
Evaluar la tolerancia, farmacocinética y protección de 3K3A-APC (variante recombinante de la proteína humana activada C) con rt-PA en pacientes con ictus aptos para trombólisis, trombectomía o ambas	110 pacientes. Pacientes entre 18 a 90 años. Pacientes con ictus isquémico secundario a oclusión aptos para recibir rt-PA intravenoso o trombectomía. Pacientes con igual o menos de 5 en la NIHSS en la aleatorización	Ensayo clínico aleatorizado	Se usa un método de revaloración para obtener las dosis máximas de 3K3A-APC: 120, 240, 360, 540 µg/kg. Después del rt-PA, trombectomía o ambas, los pacientes son alternados con una de estas dosis o placebo	Se adjudica la dosis de 540µg/kg como dosis máxima tolerada. El agente farmacológico es bien tolerado con todas las dosis descritas.	Se necesitan más estudios respecto a las dosis del 3K3A-APC para medir la efectividad y actividad. La sugerencia de protección vascular todavía requiere confirmación	

TABLA 10: Resultados pregunta PICO artículo 22

Artículo 22. DATOS DE LA PUBLICACIÓN						
BASE DE DATOS	TÍTULO	AUTORES	AÑO	PAÍS	NIVEL DE EVIDENCIA	GRADO DE RECOMENDACIÓN
MEDLINE EN PUBMED	Fingolimod Enhances the Efficacy of Delayed Alteplase Administration in Acute Ischemic Stroke by Promoting Anterograde Reperfusion and Retrograde Collateral Flow <sup>22</sup>	Tian <i>et al.</i>	2018	China	1+	A
CONTENIDO DE LA INVESTIGACIÓN						
OBJETIVOS	MUESTRA "n"	TIPO DE ESTUDIO	INTERVENCIONES	RESULTADOS	CONCLUSIONES	
Determinar la eficacia de la administración combinada de fingolimod (inmunosupresor) y alteplasa con la ventana terapéutica ampliada en pacientes con ictus	46 pacientes. Pacientes mayores de 18 años. Pacientes con oclusión en la arteria carótida interna o arteria cerebral media con oclusión proximal dentro de las 4,5 a 6h después de signos y síntomas	Ensayo clínico aleatorizado	Los pacientes se encuentran dentro de las 4,5/6h y aleatoriamente 23 son asignados para recibir solo alteplasa Y 23 con alteplasa y fingolimod	El grupo con alteplasa y fingolimod muestra mejor resultado a las 24h y a los 90 días según la escala mRS, con reducción de la lesión isquémica	Fingolimod puede mejorar la eficacia de la alteplasa dentro de las 4,5/6h promoviendo la reperusión anterior y posterior colateral	

TABLA 11: Resultados pregunta PICO artículo 23

Artículo 23. DATOS DE LA PUBLICACIÓN						
BASE DE DATOS	TÍTULO	AUTORES	AÑO	PAÍS	NIVEL DE EVIDENCIA	GRADO DE RECOMENDACIÓN
MEDLINE EN PUBMED	Randomized, multi-center trial of argatroban with recombinant tissue plasminogen activator for acute stroke (ARTSS-2) <sup>23</sup>	Barreto <i>et al.</i>	2017	Estados Unidos	1++	A
CONTENIDO DE LA INVESTIGACIÓN						
OBJETIVOS	MUESTRA "n"	TIPO DE ESTUDIO	INTERVENCIONES	RESULTADOS	CONCLUSIONES	
Evaluar la seguridad y probabilidad de resultados favorables de la administración de argatroban, inhibidor de trombina, con rt-PA en pacientes con ictus isquémico.	90 pacientes. Pacientes mayores de 18 años dentro de las 4,5h. 29 pacientes solo con rt-PA, 31 con rt-PA y dosis alta de argatroban y 30 con rt-PA y dosis baja de argatroban.	Ensayo clínico aleatorizado	Los pacientes son tratados con dosis estándar de rt-PA y son asignados a recibir argatroban o solo rt-PA. La dosis de argatroban es (100µg/kg en bolo) seguido de una infusión de o 1µg/kg/min (dosis baja) or 3µg/kg/min (dosis alta) en 48h	Los índices de hemorragia intracerebral son similares en el grupo control (10%), dosis baja (13%) y dosis alta (7%). A los 90 días la proporción que puntúan 0-1 en la escala mRS es: grupo control (21%), dosis baja (30%) y dosis alta (32%)	En pacientes tratados con rt-PA, la administración de argatroban no se asocia con incremento de hemorragia intracerebral y otorga evidencia de la necesidad de un ensayo clínico definitivo.	

TABLA 12: Resultados pregunta PICO artículo 24

CLASIFICACIÓN DE LOS RESULTADOS DE LOS ARTÍCULOS INCLUIDOS EN LA REVISIÓN OBTENIDOS DE LA 2ª ECUACIÓN DE BÚSQUEDA [NEUROPROTECCIÓN]						
Artículo 24. DATOS DE LA PUBLICACIÓN						
BASE DE DATOS	TÍTULO	AUTORES	AÑO	PAÍS	NIVEL DE EVIDENCIA	GRADO DE RECOMENDACIÓN
CINAHL EN EBSCOHOST	Randomized controlled trial validating the use of perispinal etanercept to reduce post-stroke disability has wide-ranging implications <sup>24</sup>	Clark <i>et al.</i>	2020	Australia	1++	A
CONTENIDO DE LA INVESTIGACIÓN						
OBJETIVOS	MUESTRA "n"	TIPO DE ESTUDIO	INTERVENCIONES	RESULTADOS	CONCLUSIONES	
Comprobar la eficacia de Etanercept (factor de necrosis antitumoral) administrado por inyección periespinal, cruzando la barrera hematoencefálica, para pacientes que han padecido un ictus.	Pacientes con mucho dolor post-ictus. El número de pacientes no consta.	Ensayo clínico aleatorizado.	Se asigna aleatoriamente a un grupo de pacientes el tratamiento con etanercept y al otro grupo control, placebo. Los pacientes son incluidos por tener dolor post-ictus por más de 4 años, entre otros síntomas.	La reducción del dolor es superior en los pacientes con etanercept que el grupo control. En un porcentaje notable de los pacientes con etanercept hay un rápido abatimiento del dolor (dentro de los 30 min). El alivio dura casi 30 días.	A pesar de la eficacia de etanercept son necesarios ensayos más grandes para validar su uso en la práctica clínica. A raíz de evaluar la administración de etanercept por vía periespinal, otros fármacos se pueden beneficiar del ensayo	



TABLA 13: Resultados pregunta PICO artículo 25

Artículo 25. DATOS DE LA PUBLICACIÓN						
BASE DE DATOS	TÍTULO	AUTORES	AÑO	PAÍS	NIVEL DE EVIDENCIA	GRADO DE RECOMENDACIÓN
MEDLINE EN PUBMED	Safety and Optimal Neuroprotection of Neu2000 in acute Ischemic Stroke with recanalization: study protocol for a randomized, double-blinded, placebo controlled, phase-II trial <sup>25</sup>	Hong <i>et al.</i>	2018	Corea del sur	1++	A
CONTENIDO DE LA INVESTIGACIÓN						
OBJETIVOS	MUESTRA "n"	TIPO DE ESTUDIO	INTERVENCIONES	RESULTADOS	CONCLUSIONES	
Determinar si el agente neuroprotector Neu2000 antes de la trombectomía es seguro y ofrece buen resultado	210 pacientes. Pacientes mayores de 19 años. Pacientes con oclusión en la circulación anterior. Pacientes con moderados y severos síntomas de déficit neurológico	Ensayo clínico aleatorizado.	Pacientes aptos para trombectomía son asignados en 3 grupos: 70 pacientes en el grupo control (placebo), 70 en el grupo con dosis baja (2,75g) y 70 en último grupo con dosis alta (5,25) de Neu2000	Neu2000 es seguro y eficaz respecto al daño tisular y el resultado clínico	Un futuro ensayo fase 3 se tiene en cuenta para analizar y otorgar más evidencia a las propiedades neuroprotectoras	

TABLA 14: Resultados pregunta PICO artículo 26

Artículo 26. DATOS DE LA PUBLICACIÓN						
BASE DE DATOS	TÍTULO	AUTORES	AÑO	PAÍS	NIVEL DE EVIDENCIA	GRADO DE RECOMENDACIÓN
MEDLINE EN PUBMED	Clinical Effects of Early Edaravone Use in Acute Ischemic Stroke Patients Treated by Endovascular Reperfusion Therapy <sup>26</sup>	Enomoto <i>et al.</i>	2019	Japón	2++	B
CONTENIDO DE LA INVESTIGACIÓN						
OBJETIVOS	MUESTRA "n"	TIPO DE ESTUDIO	INTERVENCIONES	RESULTADOS	CONCLUSIONES	
Evaluar la eficacia de edaravone (protector frente al estrés oxidativo) en pacientes con ictus tratados con técnicas endovasculares	11508 pacientes. El grupo con tratamiento de edaravone comienza a los 2 días. Los pacientes son aptos para trombectomía (técnicas endovasculares).	Estudio retrospectivo de cohortes	Se compara independencia funcional, mortalidad hospitalaria y hemorragia intracraneal entre el grupo control de 1227 pacientes y el grupo tratado con edaravone de 10281 pacientes	El grupo con edaravone consigue mayor porcentaje en cuanto a funcionalidad y menor porcentaje en mortalidad hospitalaria y hemorragia intracraneal que el grupo control	El tratamiento combinado con edaravone y técnica endovascular puede ser una estrategia terapéutica prometedora y su confirmación dependerá de futuros ensayos clínicos	

TABLA 15: Resultados pregunta PICO artículo 27

Artículo 27. DATOS DE LA PUBLICACIÓN						
BASE DE DATOS	TÍTULO	AUTORES	AÑO	PAÍS	NIVEL DE EVIDENCIA	GRADO DE RECOMENDACIÓN
MEDLINE EN PUBMED	Minocycline in Acute Cerebral Hemorrhage an early phase randomized trial <sup>27</sup>	Fouda <i>et al.</i>	2017	Estados Unidos	1++	A
CONTENIDO DE LA INVESTIGACIÓN						
OBJETIVOS	MUESTRA "n"	TIPO DE ESTUDIO	INTERVENCIONES	RESULTADOS	CONCLUSIONES	
Evaluar las características farmacocinéticas e antiinflamatorias de la minociclina tras hemorragia cerebral, así como la seguridad en su aplicación	16 pacientes. Pacientes igual o mayores de 18 años. Pacientes con hemorragia intracraneal que se les puede administrar medicamentos 24h después del cuadro clínico	Ensayo clínico aleatorizado	Pacientes con hemorragia cerebral se dividen en grupo control con 8 pacientes y grupo de 8 pacientes con 400mg de minociclina intravenosa, seguido de 400mg de minociclina oral en 4 días. Los marcadores serológicos de la última dosis se utilizan para analizar	No se observan diferencias en marcadores de inflamación o aumento de hematoma/edema. La concentración de los niveles de neuroprotección (mayor de 3mg/L) se mantiene en 5 de 7 pacientes	En la hemorragia cerebral, la dosis de 400mg de minociclina es segura y consigue concentraciones de marcadores neuroprotectores en suero	

TABLA 16: Resultados pregunta PICO artículo 28

Artículo 28. DATOS DE LA PUBLICACIÓN						
BASE DE DATOS	TÍTULO	AUTORES	AÑO	PAÍS	NIVEL DE EVIDENCIA	GRADO DE RECOEMENDACIÓN
CINAHL EN EBSCOHOST	Randomized Controlled Trial of Early Versus Delayed Statin Therapy in Patients With Acute Ischemic Stroke ASSORT Trial <sup>28</sup>	Yoshimura <i>et al.</i>	2017	Japón	1-	No se recomienda
CONTENIDO DE LA INVESTIGACIÓN						
OBJETIVOS	MUESTRA "n"	TIPO DE ESTUDIO	INTERVENCIONES	RESULTADOS	CONCLUSIONES	
Evaluar la eficacia de la administración precoz de estatinas vs. Tardía y comprobar la mejora funcional a los 90 días después del ictus asociada a la administración temprana de estatinas	257 pacientes. Pacientes igual o mayores de 20 años. Pacientes con ictus isquémico y dislipidemia.	Ensayo clínico aleatorizado	Pacientes con ictus y dislipidemia aleatoriamente reciben estatinas en las 24h tras admisión en el grupo con tratamiento temprano de 131 pacientes o en el 7º día en el grupo con tratamiento tardío con 126 pacientes. Las estatinas son administradas durante 12 semanas	La discapacidad evaluada a los 90 días con la escala mRS no difiere entre los grupos. La seguridad en la aplicación de las estatinas es la misma en los dos grupos.	El ensayo clínico no muestra superioridad del tratamiento precoz con estatinas sobre el atraso respecto a la aplicación de estatinas.	

TABLA 17: Resultados pregunta PICO artículo 29

Artículo 29. DATOS DE LA PUBLICACIÓN						
BASE DE DATOS	TÍTULO	AUTORES	AÑO	PAÍS	NIVEL DE EVIDENCIA	GRADO DE RECOMENDACIÓN
CINAHL EN EBSCOHST	Erythropoietin improves long-term neurological outcome in acute ischemic stroke patients: a randomized, prospective, placebo-controlled clinical trial <sup>29</sup>	Tsai <i>et al.</i>	2015	Taiwan	1++	A
CONTENIDO DE LA INVESTIGACIÓN						
OBJETIVOS	MUESTRA "n"	TIPO DE ESTUDIO	INTERVENCIONES	RESULTADOS	CONCLUSIONES	
El objetivo principal es evaluar la eficacia y seguridad de la eritropoyetina basadas en el resultado funcional del paciente a los 90 días y a los 5 años, como objetivo secundario	142 pacientes. Pacientes de cualquier edad. Pacientes con ventana terapéutica entre 48h y 78h tras ictus	Ensayo clínico aleatorizado	Se establece un grupo control tratado con placebo de 71 pacientes y otro de 71 también tratado con dosis consecutivas de eritropoyetina (5000 U/dosis subcutánea) administradas a las 48h y a las 72h tras el ictus	El índice de Barthel (menor de 35) y la posibilidad de tener un evento adverso (segundo ictus, muerte) a largo plazo es menor en el grupo tratado con eritropoyetina	El tratamiento con eritropoyetina mejora considerablemente el déficit neurológico en pacientes tras sufrir un ictus	

TABLA 18: Resultados pregunta PICO artículo 30

CLASIFICACIÓN DE LOS RESULTADOS DE LOS ARTÍCULOS INCLUIDOS EN LA REVISIÓN OBTENIDOS DE LA 3ª ECUACIÓN DE BÚSQUEDA [PREVENCIÓN SECUNDARIA]						
Artículo 30. DATOS DE LA PUBLICACIÓN						
BASE DE DATOS	TÍTULO	AUTORES	AÑO	PAÍS	NIVEL DE EVIDENCIA	GRADO DE RECOMENDACIÓN
CINAHL EN EBSCOHOST	Treatment of Rivaroxaban versus Aspirin for Non-disabling Cerebrovascular Events (TRACE): study protocol for a randomized controlled trial <sup>30</sup>	Yang <i>et al.</i>	2015	China	1+	A
CONTENIDO DE LA INVESTIGACIÓN						
OBJETIVOS	MUESTRA "n"	TIPO DE ESTUDIO	INTERVENCIONES	RESULTADOS	CONCLUSIONES	
Comprobar la seguridad de Ribaroxaban y la capacidad de prevenir el riesgo de ictus una vez administrado en las 24h tras accidente isquémico transitorio e ictus menor.	4400 pacientes. Pacientes con igual o más de 18 años. Pacientes con menos de 24h tras signos y síntomas. Pacientes con puntuación de más de 2 en la mRS o igual o más de 4 en la NIHSS	Ensayo clínico aleatorizado.	Se establecen dos grupos: el primero con régimen de 14 días tomando una dosis de 10mg de rivaroxaban oral diaria, el otro grupo durante 14 días con dosis de 100mg de aspirina oral diaria.	El tratamiento con rivaroxaban puede prevenir más eventos cerebrovasculares después del accidente isquémico transitorio/ictus menor que la aspirina.	Aunque el rivaroxaban parece seguro y efectivo, todavía son pocos los ensayos clínicos llevados a cabo para verificar el efecto de rivaroxaban tras accidente isquémico transitorio/ictus menor	

TABLA 19: Resultados pregunta PICO artículo 31

Artículo 31. DATOS DE LA PUBLICACIÓN						
BASE DE DATOS	TÍTULO	AUTORES	AÑO	PAÍS	NIVEL DE EVIDENCIA	GRADO DE RECOMENDACIÓN
CINAHL EN EBSCOHOST	Oxidized Phospholipids on Apolipoprotein B-100 and Recurrent Ischemic Events Following Stroke or Transient Ischemic Attack <sup>31</sup>	Byun <i>et al.</i>	2017	Estados Unidos	1-	No se recomienda
CONTENIDO DE LA INVESTIGACIÓN						
OBJETIVOS	MUESTRA "n"	TIPO DE ESTUDIO	INTERVENCIONES	RESULTADOS	CONCLUSIONES	
Evaluar si pacientes con ictus previo y niveles altos de fosfolípidos oxidados en la apolipoproteína B-100 sin ser debido a la enfermedad coronaria están en riesgo de otro nuevo ictus y eventos coronarios a raíz de un tratamiento con dosis elevadas de estatinas	4731 pacientes. Pacientes que han padecido un ictus o accidente isquémico transitorio 1 mes o 6 meses antes del estudio. Pacientes con niveles de LDL-C de 100 a 190 mg/dl y no tienen enfermedad coronaria	Ensayo clínico aleatorizado	Se comparan datos del ensayo clínico SPARCL respecto a los fosfolípidos oxidados en la apolipoproteína B-100 en 4385 pacientes y en 3106 pacientes 5 años después, con una asignación aleatorizada de placebo o 80mg de atorvastatina	Pacientes que desarrollan un segundo ictus o eventos coronarios tienen niveles altos de fosfolípidos oxidados en la apolipoproteína B-100, comparado con los que no lo sufren.	La ausencia de interacción entre el tratamiento con estatinas y los fosfolípidos oxidados en la apolipoproteína B-100 sugiere que estos fosfolípidos sin estatinas, pueden ser objetivos terapéuticos para reducir el riesgo de eventos coronarios y la recidiva del ictus	

TABLA 20: Resultados pregunta PICO artículo 32

Artículo 32. DATOS DE LA PUBLICACIÓN						
BASE DE DATOS	TÍTULO	AUTORES	AÑO	PAÍS	NIVEL DE EVIDENCIA	GRADO DE RECOMENDACIÓN
MEDLINE EN PUBMED	Clopidogrel With Aspirin in Acute Minor Stroke or Transient Ischemic Attack (CHANCE) Trial <sup>32</sup>	Wang <i>et al.</i>	2015	China	1++	A
CONTENIDO DE LA INVESTIGACIÓN						
OBJETIVOS	MUESTRA "n"	TIPO DE ESTUDIO	INTERVENCIONES	RESULTADOS	CONCLUSIONES	
El ensayo clínico CHANCE tiene como objetivo evaluar si el tratamiento combinado con clopidogrel y aspirina administrado pronto después de un accidente isquémico transitorio/ictus menor puede reducir el riesgo de un nuevo ictus	5170 pacientes: Pacientes con igual o más de 40 años. Pacientes tratados 24h después del ictus. Diagnóstico de ictus menor o accidente isquémico transitorio	Ensayo clínico aleatorizado	2 grupos asignados aleatoriamente a 2 tratamientos en las 24h tras accidente isquémico transitorio/ictus menor: 1. 300mg de clopidogrel el primer día, seguido de 75mg/día de clopidogrel durante 90 días y 75mg/día de aspirina en los primeros 21 días. 2. 75mg/día de aspirina en 90 días	Se evalúan los resultados en base a la incidencia del ictus durante un año de seguimiento: El ictus les sucede a 275 pacientes en el grupo con clopidogrel y aspirina (10,6%) comparado con los 362 pacientes que sufren ictus en el grupo tratado solo con aspirina (14,0%)	El beneficio del tratamiento precoz con clopidogrel y aspirina con el objetivo de reducir el riesgo de otro evento cerebrovascular persiste durante un año de seguimiento	



TABLA 21: Resultados pregunta PICO artículo 33

Artículo 33. DATOS DE LA PUBLICACIÓN						
BASE DE DATOS	TÍTULO	AUTORES	AÑO	PAÍS	NIVEL DE EVIDENCIA	GRADO DE RECOMENDACIÓN
MEDLINE EN PUBMED	Protocol for Cilostazol Stroke Prevention Study for Antiplatelet Combination (CSPS.com): a randomized, open-label, parallel-group trial <sup>33</sup>	Toyoda <i>et al.</i>	2015	Japón	1-	No se recomienda
CONTENIDO DE LA INVESTIGACIÓN						
OBEJTIIVOS	MUESTRA "n"	TIPO DE ESTUDIO	INTERVENCIONES	RESULTADOS	CONCLUSIONES	
Evaluar el efecto preventivo del cilostazol con aspirina o clopidogrel en la recurrencia del ictus comparado con la monoterapia de aspirina o clopidogrel en pacientes con riesgo de ictus no cardioembólico	4000 pacientes. Pacientes de 20 a 85 años. Diagnóstico de ictus no cardioembólico 8 y 180 días antes del tratamiento	Ensayo clínico aleatorizado	1. Grupo con cilostazol oral (100mg/2 veces/día) y aspirina (81/100mg) o clopidogrel (50/75mg) 1 vez/día 2. Grupo con monoterapia diaria de aspirina (81/100mg) o clopidogrel (50/75mg)	Los resultados se obtienen en base a la recurrencia de otro ictus isquémico o secundariamente, la ocurrencia de otros eventos como infarto de miocardio, muerte por cualquier causa u patologías vasculares	Se espera que este estudio aporte evidencia en cuanto a una mejor prevención del ictus isquémico con el tratamiento de cilostazol y aspirina/clopidogrel	

TABLA 22: Resultados pregunta PICO artículo 34

Artículo 34. DATOS DE LA PUBLICACIÓN						
BASE DE DATOS	TÍTULO	AUTORES	AÑO	PAÍS	NIVEL DE EVIDENCIA	GRADO DE RECOMENDACIÓN
MEDLINE EN PUBMED	The Acute Stroke or Transient Ischemic Attack Treated with Ticagrelor and Aspirin for Prevention of Stroke and Death (THALES) Trial: Rationale and design <sup>34</sup>	Johnston <i>et al.</i>	2019	Reino Unido	1++	A
CONTENIDO DE LA INVESTIGACIÓN						
OBJETIVOS	MUESTRA "n"	TIPO DE ESTUDIO	INTERVENCIONES	RESULTADOS	CONCLUSIONES	
Investigar si la combinación de ticagrelor con aspirina es superior al tratamiento solo con aspirina respecto a la prevención del ictus o muerte en pacientes con accidente isquémico transitorio o ictus no cardioembólico	13000 pacientes. Pacientes igual o mayores de 40 años. Tratamiento 24h después de cuadro clínico inicial. Diagnóstico de ictus no cardioembólico.	Ensayo clínico aleatorizado	2 terapias con ticagrelor y aspirina o placebo. La terapia con ticagrelor son 180mg/1ºdía seguido de 90mg/2veces/día hasta los 30 días y dosis de 300/325mg/1ºdía de aspirina seguido de 75/100mg hasta los 30 días	El primer resultado en cuanto a la eficacia del tratamiento está basado en el tiempo transcurrido hasta la primera hemorragia intracraneal o muerte dentro de los 30 días de seguimiento	Los datos obtenidos avalan el potencial de la terapia con ticagrelor y aspirina. A pesar de los resultados favorables aún hay dudas respecto a los riesgos y beneficios de la terapia. THALES intentará resolver esto con otro estudio	

TABLA 23: Resultados pregunta PICO artículo 35

Artículo 35. DATOS DEL ARTÍCULO						
BASE DE DATOS	TÍTULO	AUTORES	AÑO	PAÍS	NIVEL DE EVIDENCIA	GRADO DE RECOMENDACIÓN
CINAHL EN EBSCOHOST	Antiplatelet therapy with aspirin clopidogrel and dipyridamole versus clopidogrel alone or aspirin and dipyridamole in patients with acute cerebral ischaemia (TARDIS): a randomised, open-label, phase 3 superiority trial <sup>35</sup>	Bath <i>et al.</i>	2018	Reino Unido	1-	No se recomienda
CONTENIDO DE LA INVESTIGACIÓN						
OBJETIVOS	MUESTRA "n"	TIPO DE ESTUDIO	INTERVENCIONES	RESULTADOS	CONCLUSIONES	
Comparar la seguridad y efectividad del tratamiento intensivo con aspirina, clopidogrel y dipiridamol con las terapias estándar	3096 pacientes. Pacientes igual o mayores de 50 años. Diagnóstico de ictus isquémico o accidente isquémico transitorio 48h antes	Ensayo clínico aleatorizado	48h después de ictus/AIT: Primer grupo de 1556 pacientes con 75mg de aspirina, 75mg de clopidogrel y 200mg de dipiridamol 2 veces/día. Segundo grupo de 1540 pacientes solo clopidogrel o aspirina y dipiridamol	No se reduce la incidencia y severidad de un nuevo ictus y hay un considerable aumento de hemorragia. Se utiliza la escala mRS	No se debe usar el tratamiento intensivo con aspirina, clopidogrel y dipiridamol en la práctica clínica	

TABLA 24: Resultados pregunta PICO artículo 36

CLASIFICACIÓN DE LOS RESULTADOS DE LOS ARTÍCULOS INCLUIDOS EN LA REVISIÓN OBTENIDOS DE LA 4ª ECUACIÓN DE BÚSQUEDA [REHABILITACIÓN FUNCIONAL]						
Artículo 36. DATOS DE LA PUBLICACIÓN						
BASE DE DATOS	TÍTULO	AUTORES	AÑO	PAÍS	NIVEL DE EVIDENCIA	GRADO DE RECOMENDACIÓN
CINAHL EN EBSCOHOST	Safety and efficacy of co-careldopa as an add-on therapy to occupational and physical therapy in patients after stroke (DARS): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial <sup>36</sup>	Ford <i>et al.</i>	2019	Reino Unido	1-	No se recomienda
CONTENIDO DE LA INVESTIGACIÓN						
OBJETIVOS	MUESTRA "n"	TIPO DE ESTUDIO	INTERVENCIONES	RESULTADOS	CONCLUSIONES	
Analizar la seguridad y eficacia de la co-careldopa (dopamina) con la terapia ocupacional y fisioterapia en la rehabilitación temprana del ictus	593 pacientes. Pacientes con diagnóstico de ictus isquémico o hemorrágico 5 a 42 días antes del estudio. Los pacientes son incapaces de andar 10m	Ensayo clínico aleatorizado	1 grupo de 308 pacientes con dosis inicial de 62,5mg (levodopa y carbidopa) y dosis siguiente de 125mg. 2 grupo de 285 pacientes con tratamiento de placebo. Los pacientes lo toman 45/60min antes de las terapias	No se observa mejoría en la deambulaci3n con co-careldopa comparada con placebo, se evalúa con el índice de movilidad de Rivermead	Co-careldopa junto a la terapia ocupacional y fisioterapia no parece mejorar la funci3n motora en los pacientes.	

TABLA 25: Resultados pregunta PICO artículo 37

Artículo 37. DATOS DE LA PUBLICACIÓN						
BASE DE DATOS	TÍTULO	AUTORES	AÑO	PAÍS	NIVEL DE EVIDENCIA	GRADO DE RECOMENDACIÓN
CINAHL EN EBSCOHOST	Cerebrolysin combined with rehabilitation promotes motor recovery with severe motor impairment after stroke <sup>37</sup>	Chang <i>et al.</i>	2016	Corea del sur	1++	A
CONTENIDO DE LA INVESTIGACIÓN						
OBJETIVOS	MUESTRA "n"	TIPO DE ESTUDIO	INTERVENCIONES	RESULTADOS	CONCLUSIONES	
Evaluar si la cerebrolisina (neuropéptido) aporta beneficio a la recuperación motora junto a terapias de rehabilitación en pacientes con moderada/severa discapacidad	70 pacientes. Pacientes se tratan 7 días después del ictus. Pacientes con moderada a severa disfunción motora	Ensayo clínico aleatorizado	Se asigna aleatoriamente a un grupo de 35 pacientes el tratamiento con cerebrolisina y el otro grupo de 35 pacientes se trata con placebo a los 7 días de sufrir un ictus y durante 21 días. La evaluación se realiza al inicio y a los 2/3 meses después	El grupo tratado con cerebrolisina obtiene mejor resultado respecto a la recuperación de la motricidad que el grupo con placebo. Los efectos de cerebrolisina se analizan con incrementos de difusividad corticospinal	La combinación del tratamiento de rehabilitación estándar con la administración de cerebrolisina ha demostrado beneficios en la motricidad de pacientes con severa discapacidad motora debido al ictus	

TABLA 26: Resultados pregunta PICO artículo 38

Artículo 38. DATOS DE LA PUBLICACIÓN						
BASE DE DATOS	TÍTULO	AUTORES	AÑO	PAÍS	NIVEL DE EVIDENCIA	GRADO DE RECOMENDACIÓN
MEDLINE EN PUBMED	Efectos del policosanol en la recuperación funcional de pacientes hipertensos con ictus isquémico no cardiobólico <sup>38</sup>	Sánchez-López <i>et al.</i>	2018	Cuba	1++	A
CONTENIDO DE LA INVESTIGACIÓN						
OBJETIVOS	MUESTRA "n"	TIPO DE ESTUDIO	INTERVENCIONES	RESULTADOS	CONCLUSIONES	
Examinar el efecto del tratamiento con policosanol en pacientes hipertensos incluidos en dos ensayos de recuperación de ictus isquémico no cardiobólico	140 pacientes. Pacientes con edad media de 66 años. Diagnóstico de ictus no cardiobólico 30 días antes. Diagnóstico de signos de disfunción durante 24h	Ensayo clínico aleatorizado	Pacientes hipertensos con ictus con puntuación de 2 a 4 en la escala mRS se dividen aleatoriamente en dos grupos, reciben policosanol y aspirina o placebo y aspirina durante seis meses. Se evalúa la eficacia con reducción de la puntuación en la mRS.	Policosanol Y aspirina reduce la puntuación en la mRS. El efecto del tratamiento con policosanol mejora incluso después de seis meses de tratamiento. Los pacientes que tienen valores en la mRS $\leq 1$ son más en el grupo de policosanol y aspirina (80,3%) que en el de placebo	El tratamiento durante seis meses con policosanol y aspirina en pacientes hipertensos que padecen un ictus isquémico no cardiobólico evidencia ser más efectivo que el tratamiento con placebo y aspirina en la recuperación de la funcionalidad	

TABLA 27: Resultados pregunta PICO artículo 39

Artículo 39. DATOS DE LA PUBLICACIÓN						
BASE DE DATOS	TÍTULO	AUTORES	AÑO	PAÍS	NIVEL DE EVIDENCIA	GRADO DE RECOMENDACIÓN
MEDLINE EN PUBMED	Effect of Dextroamphetamine on Poststroke Motor Recovery A Randomized Clinical Trial <sup>39</sup>	Goldstein <i>et al.</i>	2018	Estados Unidos	1-	No se recomienda
CONTENIDO DE LA PUBLICACIÓN						
OBJETIVOS	MUESTRA "n"	TIPO DE ESTUDIO	INTERVENCIONES	RESULTADOS	CONCLUSIONES	
Reunir información para futuros estudios respecto a la evaluación del efecto de la dextroanfetamina combinada con fisioterapia en el restablecimiento de la función motora en pacientes con ictus y analizar la eficacia del avance	64 pacientes. Pacientes de 27 a 91 años. Tratados de 10 a 30 días después de ictus isquémico cortical o subcortical. Pacientes con moderado a severo déficit motor	Ensayo clínico aleatorizado	Un grupo de 32 pacientes es asignado aleatoriamente a un tratamiento de 10mg de dextroanfetamina y el otro grupo de 32 pacientes con placebo combinado con una 1h de fisioterapia empezando 1h después de la administración del fármaco/placebo cada 4 días tras 6 sesiones junto a otras terapias rehabilitadoras.	No se observan diferencias en cuanto a la recuperación funcional entre los dos grupos. Tampoco ocurren eventos adversos debido a la medicación en ninguno de los dos grupos.	El tratamiento combinado con dextroanfetamina y fisioterapia no mejora la recuperación motora del paciente comparado con placebo y fisioterapia durante 3 meses de evaluación tras ictus isquémico. El tratamiento es seguro.	

TABLA 28: Resultados pregunta PICO artículo 40

Artículo 40. DATOS DE LA PUBLICACIÓN						
BASE DE DATOS	TÍTULO	AUTORES	AÑO	PAÍS	NIVEL DE EVIDENCIA	GRADO DE RECOMENDACIÓN
MEDLINE EN PUBMED	Effects of fluoxetine on functional outcomes after acute stroke (FOCUS): a pragmatic, double-blind, randomised, controlled trial <sup>40</sup>	Dennis <i>et al.</i>	2019	Reino Unido	1-	No se recomienda
CONTENIDO DE LA INVESTIGACIÓN						
OBJETIVOS	MUESTRA "n"	TIPO DE ESTUDIO	INTERVENCIONES	RESULTADOS	CONCLUSIONES	
Comprobar si la administración de fluoxetina en pacientes que han padecido un ictus mejora la función neurológica	3127 pacientes. Pacientes con 18 años o más. Diagnóstico de serio déficit neurológico que garantiza 6 meses de tratamiento entre el 2º y 15º día después de ictus isquémico/hemorrágico	Ensayo clínico aleatorizado	Un grupo de 1564 pacientes inicia tratamiento con 20mg de fluoxetina al día y el otro grupo de 1563 pacientes con placebo durante 6 meses. El comienzo se sitúa entre el 2º y 15º día después del ictus	El primer resultado es la evaluación de la función neurológica con la escala mRS a los 6 meses, una 2º evaluación se realiza a los 12 meses. No se producen buenos resultados	La administración de fluoxetina durante 6 meses no parece mejorar la función motora. Aunque el tratamiento reduce la depresión, aumenta las fracturas en huesos	



TABLA 29: Resultados pregunta PICO artículo 41

Artículo 41. DATOS DE LA PUBLICACIÓN						
BASE DE DATOS	TÍTULO	AUTORES	AÑO	PAÍS	NIVEL DE EVIDENCIA	GRADO DE RECOMENDACIÓN
MEDLINE EN PUBMED	Use of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors and Outcomes in Stroke Rehabilitation: A Prospective Observational Pilot Cohort Study <sup>41</sup>	Yeo <i>et al.</i>	2019	Singapur	2-	No se recomienda
CONTENIDO DE LA INVESTIGACIÓN						
OBJETIVOS	MUESTRA "n"	TIPO DE ESTUDIO	INTERVENCIONES	RESULTADOS	CONCLUSIONES	
Analizar la asociación entre los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SSRIs) y resultados favorables en la rehabilitación funcional en pacientes asiáticos con historial de ictus	57 pacientes. Pacientes con igual o más de 21 años. Diagnóstico de ictus isquémico o hemorrágico	Estudio prospectivo de cohortes	Se incluyen pacientes que han sufrido un ictus admitidos en dos centros de rehabilitación en Singapur entre enero y julio de 2018. El 38,6% de los 57 pacientes incluidos en el estudio reciben tratamiento con SSRIs, el 61,4% se tratan con placebo	No se produce asociación entre los SSRIs con los resultados favorables esperados, los cuales se analizan con la medida de independencia funcional, índice de Barthel y la escala de la calidad de vida	El tratamiento con SSRIs no mejora la discapacidad y calidad de vida en los pacientes asiáticos estudiados con historial de ictus bajo terapia rehabilitadora	



## 5. DISCUSIÓN

### 5.1 Valoración de la evidencia, interpretación y comparación de los resultados

Una vez conseguidos los objetivos de la evaluación de la evidencia científica, la descripción y la comparación del tratamiento farmacológico dividido en etapa aguda del ictus y etapa post-ictus, procedemos a constatar mediante la interpretación de los mismos con cuáles resultados alcanzamos los desenlaces deseados de nuestra pregunta de investigación PICO.

#### Etapa aguda del ictus

En primer lugar, los doce primeros artículos según la selección expuesta hacen referencia a la etapa aguda del ictus, un periodo en el que las medidas farmacológicas se encaminan a prolongar la ventana terapéutica. Respecto a la información obtenida relativa a la fase aguda destacamos cuatro medidas terapéuticas:

1. Trombólisis intravenosa con combinación de fármacos

Identificamos el ensayo clínico realizado por Tian *et al*<sup>22</sup>. en el que se analiza la trombólisis intravenosa con la combinación farmacológica de alteplasa (rt-PA) y fingolimod (inmunosupresor) en pacientes con ictus isquémico entre 4,5h y 6h después del cuadro clínico inicial como el estudio que más satisfactoriamente consigue ampliar la ventana terapéutica.

Otro estudio con una interacción exitosa de fármacos es el ensayo clínico ARTSS-2<sup>23</sup> por Barreto *et al.*, esta vez la unión en la terapia trombolítica está compuesta por rt-PA y argatroban (inhibidor de trombina). Aunque el estudio sostiene resultados favorables respecto a los índices de hemorragia intracerebral post-ictus, no se encuentra alusión a un posible aumento de ventana terapéutica. No obstante, a raíz del éxito de ARTSS-2 se llevó a cabo otro ensayo clínico un año después en la que se hace uso de la misma combinación de fármacos, pero esta vez en pacientes con tratamiento endovascular.



La última asociación de fármacos en el tratamiento trombolítico intravenoso incluida en el análisis se lleva a cabo en el ensayo clínico RHAPSODY<sup>21</sup> por Lyden *et al.*

El estudio confirma una buena tolerancia en el paciente del agente 3K3A-APC (variante recombinante de la proteína humana activada C) con rt-PA pero con ambigüedad respecto a un posible efecto neuroprotector o prolongación de la ventana terapéutica. La agrupación de fármacos se lleva a cabo en pacientes susceptibles de trombólisis intravenosa, tromboectomía mecánica o ambas.

## 2. Neuroprotección

Entre estos agentes farmacológicos se encuentra la minociclina, el ensayo clínico realizado por Fouda *et al.*<sup>27</sup> confirma con éxito el papel neuroprotector de la minociclina en el ictus de origen hemorrágico. Junto a la función de la minociclina en el accidente cerebrovascular se sitúa también el efecto neuroprotector que ejercen otros fármacos como la eritropoyetina humana recombinante y las estatinas. Respecto a la eritropoyetina, el ensayo clínico elaborado por Tsai *et al.*<sup>29</sup> consigue una disminución del déficit neurológico mediante su uso, mientras que el ensayo clínico ASSORT<sup>28</sup> por Yoshimura *et al.* trata de averiguar si la variable del tiempo en la administración de estatinas incide en los resultados favorables de la patología.

Uno de los problemas más comunes a la hora de investigar los fármacos neuroprotectores es la dificultad que muchos tienen para atravesar la barrera hematoencefálica. En cuanto a esto, el estudio de etanercept (factor de necrosis antitumoral) en el ensayo clínico llevado a cabo por Clark *et al.*<sup>24</sup> nos muestra la eficacia de la inyección periespinal para traspasar la barrera hematoencefálica.

## 3. Neurointervencionismo

El ensayo clínico MR CLEAN conducido por Berkhemer *et al.*<sup>20</sup> es el segundo estudio después del realizado por Tian *et al.*<sup>22</sup> que prolonga la ventana terapéutica hasta las 6h después del ictus.



No obstante, no se prioriza este ensayo ya que posee el neurointervencionismo como método, el cual no se encuentra tan extendido como la trombólisis intravenosa por su infraestructura e indicaciones muy específicas.

Aunque Campbell *et al.*<sup>18</sup> con su ensayo clínico no consigue aumentar la ventana terapéutica, realiza una comparación de fármacos fibrinolíticos en la trombólisis intravenosa con el hallazgo de una sutil superioridad de tenecteplasa sobre alteplasa. Los participantes del estudio son asignados con un tratamiento combinado de trombólisis intravenosa y trombectomía mecánica.

Los otros dos artículos incluidos estudian dos fármacos neuroprotectores en pacientes con indicaciones de trombectomía mecánica. El primer ensayo clínico por Hong *et al.*<sup>25</sup> evalúa el papel de Neu2000 (sulfasalazina). El tratamiento pautado se compone de trombólisis intravenosa con rt-PA dentro de las 4,5h y la aplicación posterior de trombectomía mecánica y administración intravenosa de Neu2000. Aunque se comprueba su seguridad y eficacia, se necesitan más ensayos para evaluar el potencial neuroprotector del fármaco. El otro ensayo clínico que también consigue buenos resultados neuroprotectores junto a la trombectomía es el ejecutado por Enomoto *et al.*<sup>26</sup>, el cual analiza la capacidad de edaravone frente al estrés oxidativo de la lesión que desencadena el ictus.

#### 4. Ultrasonido

En el ensayo clínico NOR-SASS<sup>19</sup>, Nacu *et al.* alcanza resultados muy favorables respecto a la recanalización mediante técnicas de ultrasonido. La combinación de la técnica de ultrasonido con la administración intravenosa de rt-PA acelera el proceso trombolítico.



## Etapas post-ictus

- Prevención secundaria

La prevención de recurrencia del ictus es el primer objetivo una vez estabilizado el evento cerebrovascular. Respecto a esto, identificamos seis artículos en los que se busca prevenir la reincidencia del ictus. En estos ensayos clínicos destacan tres tratamientos: Monoterapia, terapia doble y terapia triple de fármacos antiagregantes plaquetarios o anticoagulantes.

### 1. Monoterapia

El ensayo clínico TRACE<sup>30</sup> realizado por Yang *et al.* compara la eficacia entre rivaroxaban (anticoagulante oral) y aspirina (antiagregante plaquetario). A pesar de comprobar la seguridad y efectividad de rivaroxaban, todavía se necesitan más estudios que constaten los efectos en la administración de este anticoagulante oral. Además, el ensayo clínico se enfoca en pacientes con eventos cerebrovasculares menores, convirtiéndose una incógnita la prevención secundaria con rivaroxaban en pacientes con ictus de mayores dimensiones.

Por otro lado, las estatinas conocidas por sus propiedades neuroprotectoras, se alzan esta vez como una propuesta terapéutica para prevenir la recurrencia del ictus. El ensayo clínico SPARCL<sup>31</sup> llevado a cabo por Byun *et al.* analiza la interacción de dosis elevadas de estatinas con los fosfolípidos oxidados en la apolipoproteína B-100 en pacientes con ictus y sin historial de eventos coronarios, con una consecuente ausencia de relación entre las estatinas y los fosfolípidos. Aún así, se encuentran niveles altos de los fosfolípidos oxidados en la apolipoproteína B-100 en pacientes que vuelven a tener un segundo ictus, haciendo de estos fosfolípidos un futuro objetivo terapéutico a indagar.



## 2. Terapia doble

Las terapias dobles de antiagregantes plaquetarios nos aportan los beneficios de incluir más de un fármaco antiagregante plaquetario respecto al tratamiento en la prevención de un segundo ictus. El ensayo clínico CHANCE<sup>32</sup> por Wang *et al.* aporta resultados favorables en la terapia doble con clopidogrel y aspirina durante un año de seguimiento. Aunque existe un inconveniente en el estudio y corresponde a la naturaleza del ictus en los participantes, siendo un accidente isquémico transitorio o ictus menor. También se avala el potencial preventivo en la terapia doble esta vez con ticagrelor y aspirina en el ensayo clínico THALES<sup>34</sup> hecho por Johnston *et al.*, el cual demuestra ser la mejor opción terapéutica en la prevención secundaria del ictus en comparación con la monoterapia de aspirina.

Otro ensayo clínico conducido por Toyoda *et al.*<sup>33</sup> estudia la eficacia de la terapia doble con cilostazol y aspirina o clopidogrel vs. monoterapia de aspirina o clopidogrel. Aunque no se hace referencia a resultados desfavorables, no existe suficiente evidencia que respalde la terapia doble con cilostazol y aspirina o clopidogrel.

## 3. Terapia triple

A raíz de los buenos desenlaces obtenidos en la aplicación de terapias dobles en estudios como los mostrados previamente, se elabora el ensayo clínico TARDIS<sup>35</sup> por Bath *et al.*, en el que se analiza la seguridad en la agrupación de aspirina, clopidogrel y dipiridamol como terapia tripe de fármacos antiagregantes plaquetarios. Sin embargo, este tipo de terapia no logra los beneficios de las terapias dobles antecesoras, haciendo inviable su administración en la práctica clínica.



- Rehabilitación funcional

La fase más crónica en la etapa post-ictus entraña la recuperación del déficit funcional. En ella los últimos artículos presentan el posible potencial de la farmacología para mejorar la rehabilitación funcional. Dentro de estos estudios confluyen dos variedades de tratamiento: Fármacos con terapia física coadyuvante y terapia solo con fármacos.

1. Tratamiento de rehabilitación con fármacos y terapias físicas

La combinación de fármacos con terapias físicas es la estrategia terapéutica que más se observa en los últimos artículos. El único ensayo clínico que incorpora este tratamiento y demuestra buenos resultados es el realizado por Chang *et al.*<sup>37</sup> donde se comprueba la intervención de cerebrolisina (combinación de péptidos y aminoácidos) junto a terapias de rehabilitación estándar en pacientes con discapacidad motora.

Aunque incluimos más ensayos que alternan fármacos y otras terapias, ninguno consigue obtener la contundencia del estudio previo. Uno de estos ensayos clínicos es DARS<sup>36</sup> por Ford *et al.* que analiza un tratamiento que incluye co-careldopa (levodopa y carbidopa), terapia ocupacional y fisioterapia.

Los otros estudios que no alcanzan beneficios son el ensayo clínico efectuado por Goldstein *et al.*<sup>39</sup> que estudia la administración de dextroanfetamina con fisioterapia y el estudio de cohortes hecho por Yeo *et al.*<sup>41</sup> que evalúa los SSRIs (inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina) junto a terapias de rehabilitación.

2. Tratamiento solo con fármacos

Los artículos incluidos solo hacen uso de fármacos para mejorar la funcionalidad en pacientes con ictus. El ensayo clínico ejecutado por Sánchez-López *et al.*<sup>38</sup> corrobora la eficacia del policosanol (hipocolesteromiante) en la deficiencia funcional de pacientes durante seis meses.



No obstante, encontramos un inconveniente y es que la muestra se trata de personas hipertensas, siendo esta variable condicionante para la elección del fármaco. Por lo tanto, la respuesta de pacientes sin hipertensión al tratamiento con policosanol es un interrogante. El último estudio es el ensayo clínico FOCUS<sup>40</sup> llevado a cabo por Dennis *et al.*, donde se analiza la función de la fluoxetina (antidepresivo) en pacientes durante seis meses. Aunque se consigue reducir la depresión, el fármaco no mejora la discapacidad funcional o motora.

## 5.2 Proyección, limitaciones del estudio y futuras líneas de investigación

Se considera bajo la evidencia científica demostrada que los resultados obtenidos sobre todo en el ensayo clínico realizado por Tian *et al.*<sup>22</sup>, el estudio THALES<sup>34</sup> por Johnston *et al.* y el ensayo llevado a cabo por Chang *et al.*<sup>37</sup> pueden servir de antecedentes y potenciar nuevas estrategias farmacológicas basadas en los beneficios conseguidos en los estudios.

Respecto a las limitaciones propias del estudio encontramos la limitación principal atribuible a la intervención, la ausencia de cegamiento, en los ensayos clínicos de los artículos 20, 27, 28, 29, 33 y 38. La segunda limitación que situamos en el estudio es el abandono de los participantes una vez iniciado el procedimiento, este patrón lo observamos en los ensayos clínicos de los artículos 20, 23, 28, 29, 35, 36, 37, 39 y 40, donde en muchas ocasiones el motivo reside en la imposibilidad de comprometerse a un seguimiento de largo plazo.

En cuanto a la medición de resultados finales, no obtenemos desenlaces clínicamente notables en los artículos 33, 36, 39, 40 y 41, los cuales se dividen en desenlaces negativos e indeterminados. En algunos artículos se halla como limitación el reducido número de la muestra, como sucede en los 16 pacientes del artículo 27, los 46 en el artículo 22 y los 57 en el artículo 41. La última limitación que establecemos en el estudio se trata de la identificación de efectos adversos serios que localizamos en el artículo 35.





La línea de investigación que hemos identificado como elemento muy interesante para desarrollar futuros estudios es el ensayo clínico NOR-SASS<sup>19</sup> por Nacu *et al* en el que se avala la técnica de ultrasonido como potenciadora de la trombólisis intravenosa, actualmente tratamiento farmacológico estándar, haciendo de esta opción terapéutica una estrategia a seguir estudiando respecto a la ampliación de la ventana terapéutica. Como última línea de investigación que encontramos interesante resaltar es la expuesta en el ensayo clínico por Clark *et al.*<sup>24</sup>, la cual señala la importancia de la inyección periespinal como vía de administración por su facilidad para atravesar la barrera hematoencefálica, un problema que poseen muchos fármacos y que el hallazgo en este estudio tiene que servir de base para solventarlo.



## 6. CONCLUSIONES

Tras realizar la revisión sistemática, se concluye lo siguiente:

1. La primera conclusión obtenida es la evaluación realizada de la evidencia científica de los fármacos utilizados en la práctica clínica y aquellos que están en proceso de investigación, respondiendo al objetivo general del trabajo. No obstante, aunque se comprueba la evidencia científica, se necesita más evidencia para llevar los nuevos fármacos a la aplicación clínica.
2. La segunda conclusión es el logro del análisis y comparación de todos estos fármacos distribuidos en dos etapas del accidente cerebrovascular: etapa aguda del ictus y etapa post-ictus, cumpliéndose el objetivo específico.
3. La tercera conclusión surge a raíz de la consecución de los tres resultados deseados de la pregunta PICO, lo que significa que los nuevos fármacos en investigación son superiores al tratamiento farmacológico estandarizado.



## 7. BIBLIOGRAFÍA

1. Herrera M, Gállego J, Muñoz R, Aymerich N, Zandio B. Reperusión en el ictus isquémico agudo: estado actual y futuro. *An Sist Sanit Navar*. 2008; 31:31–46.
2. Arango-Davila C, Escobar-Betancourt M, Cardona-Gómez GP, Pimienta-Jiménez H. Fisiopatología de la isquemia cerebral focal: aspectos básicos y proyección a la clínica. *Rev Neurol*. 2004; 39(2):156-65.
3. Gil N, Gómez JC, Gómez A. Radicales libres y lesión cerebral. *Univ Méd Bogotá* (Colombia). 2008; 49(2):231-42.
4. Lacruz F, Herrera M, Bujanda M, Erro E, Gállego J. Clasificación del ictus. *An Sist Sanit Navar*. 2000; 23(3):59-65.
5. Federación Española de Ictus. Ictus: un problema socio-sanitario [internet]. Barcelona: FEI; 2017 [consultado 4/05/20]. Disponible en: <https://ictusfederacion.es/infoictus/codigo-ictus/>
6. Sacco RL, Benjamine J, Broderick JP, Dyken M, Easton JD, Feinberg WM. Risk factors. AHA Conference Proceedings. *Stroke* 1997; 28:1507-17.
7. Palomino García A. Diagnóstico y manejo del ictus. *Rev Esp Pediatr*. 2017; 73(1):6-10.
8. Navarrete P, Pina F, Rodríguez R, Murillo F, Jiménez D. Manejo inicial del ictus isquémico agudo. *Med Intensiva*. 2008; 32:431–43.
9. Borrueal Aguilar MJ, Martínez Oviedo A. Código ictus en urgencias del Hospital Obispo Polanco de Teruel. *Rev Atalaya Méd*. 2013; 4:25-32.



10. Arboix A, Álvarez-Sabín J, Soler L. Ictus. Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades cerebrovasculares. *Rev Esp Cardiol*. 2007; 60(1):753-69.
11. Blanco M, Arias S, Castillo J. Diagnóstico del Accidente Cerebrovascular Isquémico. *Medicine*. 2011; 10(72):4919-23.
12. Alcázar Romero PP. Tratamiento endovascular en el ictus isquémico agudo. *Med Intensiva*. 2010; 34:361-62.
13. Fernández Dorta L, Más R, Sánchez J. Agentes antiagregantes plaquetarios en la prevención secundaria del ictus isquémico. *Rev CENIC cien Biol*. 2015; 46(2):102-18.
14. Federación Española de Ictus. Los aspectos de la rehabilitación [internet]. Barcelona: FEI; 2017 [consultado 12/05/20]. Disponible en: <https://ictusfederacion.es/infoictus/rehabilitacion/>
15. Fernández RE, López N, Martín S, Zubillaga E. Plan de cuidados de enfermería estandarizado del paciente con Ictus. *Nub cient*. 2012; 1(7):60-9.
16. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). SIGN 50: a guideline developer's handbook [consultado 10/05/20]. Disponible en: <https://www.sign.ac.uk/sign-50>.
17. PRISMA. Transparent reporting of systematic reviews and meta-analyses [consultado 12/05/20]. Disponible en: <https://www.prisma-statement.org>
18. Campbell BCV, Mitchell PJ, Churilov L, *et al*. Tenecteplase versus alteplase before thrombectomy for ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2018; 378:1573-82.



19. Nacu A, Kvistad CE, Logallo N, Naess H, Waje-Andreassen U, Aamodt A.H, *et al.* A pragmatic approach to sonothrombolysis in acute ischaemic stroke: the Norwegian randomised controlled sonothrombolysis in acute stroke study (NOR-SASS). *BMC Neurol.* 2015; 15:110.
20. Berkhemer OA, Fransen PS, Beumer D, *et al.* A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med.* 2015; 372:11-20.
21. Lyden P, Pryor KE, Coffey CS, Cudkowicz M, Conwit R, Jadhav A, *et al.* Final results of the RHAPSODY trial: a multi-center, phase 2 trial using a continual reassessment method to determine the safety and tolerability of 3K3A-APC, a recombinant variant of human activated protein c, in combination with tissue plasminogen activator, mechanical thrombectomy or both in moderate to severe acute ischemic stroke. *Ann Neurol.* 2019;85:125-36.
22. Barreto AD, Ford GA, Shen L, Pedroza C, Tyson J, Cai C, *et al* and ARTSS-2 Investigators. Randomized, multicenter trial of ARTSS-2 (Argatroban With Recombinant Tissue Plasminogen Activator for Acute Stroke). *Stroke.* 2017; 48:1608-16.
23. Tian DC, Shi K, Zhu Z, Yao J, Yang X, Su L, *et al.* Fingolimod enhances the efficacy of delayed alteplase administration in acute ischemic stroke by promoting anterograde reperfusion and retrograde collateral flow. *Ann Neurol.* 2018; 84:717-28.
24. Clarck IA. Randomized controlled trial validating the use of perispinal etanercept to reduce post-stroke disability has wide-ranging implications, *Expert Review of Neurotherapeutics.* 2010; 20(3):203-5.



25. Hong JM, Choi MH, Sohn S-I, Hwang Y-H, Ahn SH, Lee Y-B, *et al.* Safety and optimal neuroprotection of neu2000 in acute ischemic stroke with reCanalization: study protocol for a randomized, double-blinded, placebo-controlled, phase-II trial. *Trials*. 2018; 19(1):375.
26. Enomoto M, Endo A, Yatsushige H, Fushimi K, Otomo Y. Clinical effects of early edaravone use in acute ischemic stroke patients treated by endovascular reperfusion therapy. *Stroke*. 2019; 50:652-58.
27. Fouda AY, Newsome AS, Spellicy S, Waller JL, Zhi W, Hess DC, Ergul A, Edwards DJ, Fagan SC, Switzer JA. Minocycline in acute cerebral hemorrhage: an early phase randomized trial. *Stroke*. 2017; 48(10):2885-87.
28. Yoshimura S, Uchida K, Daimon T, *et al.* Randomized controlled trial of early versus delayed statin therapy in patients with acute ischemic stroke: ASSORT trial (Administration of Statin on Acute Ischemic Stroke Patient). *Stroke*. 2017; 48:3057–63.
29. Tsai TH, Lu CH, Wallace CG, Chang WN, Chen SF, Huang CR. Erythropoietin improves long-term neurological outcome in acute ischemic stroke patients: a randomized, prospective, placebo-controlled clinical trial. *Crit Care*. 2015; 19:49.
30. Yang Fang, Jiang Wenrui, Bai Ya, Han Junliang, Liu Xuedong, Zhang Guangyun, Zhao Gang. Treatment of Rivaroxaban versus Aspirin for Non-disabling Cerebrovascular Events (TRACE): study protocol for a randomized controlled trial. *BMC Neurol*. 2015; 15:195.
31. Byun YS, Yang X, Bao W, *et al.* Oxidized phospholipids on apolipoprotein B-100 and recurrent ischemic events following stroke or transient ischemic attack. *J Am Coll Cardiol*. 2017; 69:147–58



32. Wang Y, Pan Y, Zhao X, Li H, Wang D, Johnston SC, Liu L, Meng X, Wang A, Wang C, Wang Y. Clopidogrel With Aspirin in Acute Minor Stroke or Transient Ischemic Attack (CHANCE) Trial. *Circulation*. 2015; 132:40-6
33. Toyoda K, Uchiyama S, Hoshino H, Kimura K, Origasa H, Naritomi H, *et al*, CSPS.com Study Investigators. Protocol for Cilostazol Stroke Prevention Study for Antiplatelet Combination (CSPS.com): a randomized, open-label, parallel-group trial. *Int J Stroke*. 2015; 10:253-58.
34. Johnston SC, Amarenco P, Denison H, *et al*. The acute stroke or transient ischemic attack treated with ticagrelor and aspirin for prevention of stroke and death (THALES) trial: rationale and design. *Int J Stroke*. 2019; 14(7):745-51.
35. Bath PM, Woodhouse LJ, Appleton JP, *et al*. Antiplatelet therapy with aspirin, clopidogrel, and dipyridamole versus clopidogrel alone or aspirin and dipyridamole in patients with acute cerebral ischaemia (TARDIS): a randomised, open-label, phase 3 superiority trial. *Lancet Neurol*. 2018; 391(10123):850-89.
36. Ford GA, Bhakta BB, Cozens A, *et al*. Safety and efficacy of co-careldopa as an add-on therapy to occupational and physical therapy in patients after stroke (DARS): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol*. 2019; 18:530-38.
37. Chang WH, Park CH, Kim DY, Shin YI, Ko MH, Lee A, *et al*. Cerebrolysin combined with rehabilitation promotes motor recovery in patients with severe motor impairment after stroke. *BMC Neurol*. 2016; 16:31.
38. Sánchez-López J, Fernández-Travieso JC, Illnait-Ferrer J, Fernández-Dorta L, Mendoza-Castaño S, Mas-Ferreiro R, *et al*. Efectos del policosanol en la recuperación funcional de pacientes hipertensos con ictus isquémico no cardioembólico. *Rev Neurol*. 2018; 67:331-8.



39. Goldstein LB, Lennihan L, Rabadi MJ, Good DC, Reding MJ, Dromerick AW, *et al.* Effect of dextroamphetamine on poststroke motor recovery: a randomized clinical trial. *JAMA Neurol.* 2018; 75(12):1494-501.

40. Dennis M, Mead G, Forbes J, Graham C, *et al.* Effects of fluoxetine on functional outcomes after acute stroke (FOCUS): a pragmatic, double-blind, randomised, controlled trial. *Lancet Neurol.* 2019; 393(10168):265-74.

41. Yeo SH, Kong KH, Lim DC, Yau WP. Use of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors and Outcomes in Stroke Rehabilitation: A Prospective Observational Pilot Cohort Study. *Drugs R D.* 2019; 19(4): 367-79.





## ANEXOS

### Anexo 1. Niveles de evidencia y grados de recomendación del Scottish Intercollegiate Guidelines Network



## SIGN GRADING SYSTEM 1999 – 2012

### *Levels of evidence*

- 1<sup>++</sup>** High quality meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a very low risk of bias
- 1<sup>+</sup>** Well-conducted meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a low risk of bias
- 1-** Meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a high risk of bias
- 2<sup>++</sup>** High quality systematic reviews of case control or cohort or studies  
  
High quality case control or cohort studies with a very low risk of confounding or bias and a high probability that the relationship is causal
- 2<sup>+</sup>** Well-conducted case control or cohort studies with a low risk of confounding or bias and a moderate probability that the relationship is causal
- 2-** Case control or cohort studies with a high risk of confounding or bias and a significant risk that the relationship is not causal
- 3** Non-analytic studies, e.g. case reports, case series
- 4** Expert opinion



### ***Grades of recommendations***

- A** At least one meta-analysis, systematic review, or RCT rated as 1++, and directly applicable to the target population; or  
A body of evidence consisting principally of studies rated as 1+, directly applicable to the target population, and demonstrating overall consistency of results
  
- B** A body of evidence including studies rated as 2++, directly applicable to the target population, and demonstrating overall consistency of results;  
or Extrapolated evidence from studies rated as 1++ or 1+
  
- C** A body of evidence including studies rated as 2+, directly applicable to the target population and demonstrating overall consistency of results;  
or  
Extrapolated evidence from studies rated as 2++
  
- D** Evidence Level 3 or 4;  
or  
Extrapolated evidence from studies rated as 2+

### ***Good practice points***

- ☐ Recommended best practice based on the clinical experience of the guideline development group

