

# Evento cerebro vascular isquémico

Sebastián Ugarte<sup>1</sup>, Marco Muñoz<sup>1</sup>, Walter Feuerhake<sup>2</sup>, Cristian Grenett<sup>1</sup> y Sheila Cerda<sup>1</sup>

## RESUMEN

Las enfermedades vasculares cerebrales son la tercera causa de muerte en el mundo occidental y el ictus isquémico sigue siendo una causa importante de morbilidad y mortalidad, pues representa un tercio de las muertes en Norteamérica. Los pacientes con mayor riesgo de desarrollar un Evento Cerebro Vascular Isquémico (ECVI) son aquellos que presentan fibrilación auricular, estenosis arterial sintomática de una de las arterias carótidas internas o vertebrales, amaurosis fugaz u otros eventos isquémicos. La tomografía computada de cerebro inicial resulta normal en un tercio de los pacientes. Existe evidencia de que el ingreso a unidades especializadas en el manejo del ictus disminuye su riesgo de muerte, incapacidad y cuidados crónicos institucionalizados. A pesar de todo, muchos pacientes fallecen en muerte cerebral. Aunque no existen estudios clínicos sobre la mejor forma de proteger la vía aérea en pacientes con ECVI, cuando hay compromiso de conciencia e incapacidad de protegerla se utiliza de preferencia la intubación endotraqueal. Se recomienda ser prudente en el manejo de la HTA en la fase aguda del ictus isquémico. La administración intravenosa o intraarterial de agentes trombolíticos puede lograr la re-permeabilización del vaso ocluido y mejorar el resultado neurológico de los pacientes con un infarto cerebral. Sólo el rt-PA tiene clara evidencia de su beneficio. Se revisan el tratamiento del ECVI y de sus complicaciones.  
Palabras clave: Ictus, ictus isquémico

## ABSTRACT

Brain vascular diseases are the third leading cause of death in the Western world, while ischemic ictus continues to be a major cause of morbimortality, accounting for one third of all deaths in North America. Patients with a higher risk of developing an Ischemic

Cerebrovascular Event (ICE) are those presenting auricular fibrillation, symptomatic arterial stenosis in one of the vertebral or internal carotids, amaurosis fugax or other ischemic events. Initial brain computed tomography is found to be normal in a third of all patients. It has been evidenced that timely admission to Centers specialized in ictus treatment reduces death risk rates, handicaps, and residential health care for chronically-ill patients. Nevertheless, many patients die from brain death. Despite the non-existence of clinical studies on how to best protect aerial pathway in ICE patients, when there is consciousness compromise and no possibility of protecting it, endotracheal intubation is performed preferably. During acute stage of ischemic ictus a sensible management of AHT is recommended. Intravenous or intraarterial administration of thrombolytic agents may produce repermeabilization of the occluded vessel and improve neurological outcome in patients with brain infarction. Only rt-PA has proved to be clearly beneficial. Management of ICE and its complications are revised.

Key words: Ictus, ischemic ictus,

## INTRODUCCIÓN

Las enfermedades vasculares cerebrales son la tercera causa de muerte en el mundo occidental, la primera causa de discapacidad física en la población adulta y la segunda causa de demencia, después de la enfermedad de Alzheimer<sup>1,2</sup>. Su incidencia es de 170 a 180 casos por 100.000 habitantes<sup>3</sup>. El ictus isquémico sigue siendo una causa importante de morbilidad y mortalidad representando un tercio de las muertes en Norteamérica, cuya mayor proporción corresponde a los grandes infartos hemisféricos (GIH)<sup>4</sup>.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define el ictus como un síndrome clínico, presumiblemente de origen vascular, que se caracteriza por el desarrollo rápido de signos de compromiso neurológico focal (y en ocasiones global) que duran más de 24 horas o llevan a la muerte. La definición clásica de la crisis isquémica transitoria (CIT) como “un

<sup>1</sup>Unidad de Paciente Crítico y <sup>2</sup>Servicio de Neurología, Hospital del Salvador y Universidad de Chile.

síndrome clínico que se caracteriza por la pérdida aguda de funciones cerebrales focales u oculares con síntomas que duran menos de 24 horas” ha sido recientemente discutida por la *American TIA Working Group*, la que propone un criterio temporal más estricto de menos de una hora<sup>5</sup>.

El manejo de emergencia de las enfermedades cerebro vasculares agudas ha sufrido importantes cambios en los últimos años, principalmente en el caso de los *eventos cerebro vasculares isquémicos (ECVI)*. El advenimiento de las terapias trombolíticas ha sustituido ya en muchos centros, el antiguo manejo conservador por un enfoque activo, centrado en la perfusión cerebral con una estrecha ventana terapéutica.

## LA IMPORTANCIA DE LA PREVENCIÓN

Aunque no existen medidas preventivas totalmente exitosas hay intervenciones que pueden disminuir el riesgo de complicaciones mayores, muerte o incapacidad. Las principales medidas para impedir los ECVI pretenden influir sobre el curso de la enfermedad aterosclerótica, previniendo la fractura de placas, estabilizando el endotelio vascular, controlando la hipertensión arterial (HTA), la diabetes mellitus, la dislipidemia, cesando el hábito tabáquico y controlando otros factores de riesgo potencialmente corregibles. La profilaxis primaria puede tener un efecto menor en el paciente individual, pero, tiene un importante rol en los programas de salud pública<sup>6,7</sup>. La secundaria, en cambio, implica el uso de una terapia específica para evitar el ictus u otros eventos cardiovasculares en aquellos pacientes que ya han manifestado síntomas de enfermedad vascular, tales como: infarto miocárdico (IAM), angina, claudicación intermitente, aneurisma aórtico abdominal, amaurosis fugaz, CIT o ECVI previos.

Los pacientes con mayor riesgo de desarrollar un ECVI son aquellos que presentan fibrilación auricular, estenosis arterial sintomática de una de las arterias carótidas internas o vertebrales, amaurosis fugaz, CIT de cualquier origen u otros eventos isquémicos.

## DIAGNÓSTICO Y EVALUACIÓN INICIAL DEL PACIENTE CON UN EVENTO CEREBRO VASCULAR ISQUÉMICO

En el ECVI es característico el *comienzo súbito* de los síntomas y signos neurológicos, por lo que el perfil temporal de los síntomas es fundamental para realizar el diagnóstico. Aún cuando muchos pacientes con dichos eventos presentan cefalea; una cefalea especialmente intensa (“la peor que el paciente ha sufrido en su vida”); ésta usualmente corresponde a sangrado intracraneano, especialmente hemorragia subaracnoidea. Asimismo, se presentan signos de focalización neurológica, que son reflejo del área cerebral lesionada. La progresión del déficit neurológico es común, especialmente en pacientes con

enfermedad de la circulación posterior o con transformación hemorrágica de un gran infarto hemisférico (GIH).

La lista de diagnósticos diferenciales de un ECVI no es tan extensa (ver Tabla 1). Debe investigarse el trauma en aquellos pacientes que ingresan inconscientes sin aportar datos sobre su enfermedad actual, especialmente ante un estudio de imágenes que muestre sangrado intracraneano. Por lo general, la evolución de los tumores cerebrales, hematomas subdurales e infecciones del sistema nervioso central tienen un curso más prolongado que el de un ECVI. La hipoglicemia puede producir signos focales por lo que se le debe considerar en el diagnóstico diferencial, especialmente en pacientes con antecedentes de Diabetes Mellitus, usuarios de hipoglicemiantes orales o insulina.

Debe ordenarse un perfil lipídico y, eventualmente, un estudio de trombofilia cuando las causas del ECVI no quedan claras, especialmente si existe una historia personal o familiar de trombo embolismo venoarterial en personas jóvenes, (p. Ej.: trombosis venosa profunda, trombo embolismo pulmonar, aborto espontáneo, *livedo reticularis*, o ante signos clínicos sugerentes de lupus eritematoso) (ver Tabla 2). Otros exámenes de rutina son el electrocardiograma de reposo, pues existe una frecuente asociación entre enfermedad cerebrovascular y enfermedad coronaria<sup>8</sup> y la radiografía de tórax simple. En la

**TABLA 1. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DEL EVENTO CEREBROVASCULAR (EVC) ISQUÉMICO**

- ECV Hemorrágico
- Trauma Cráneo-cerebral
- Hematoma Subdural
- Absceso Cerebral
- Encefalitis
- Tumor Cerebral
- Convulsiones con parálisis post-ictal
- Desórdenes metabólicos, particularmente hipoglicemia
- Migraña

**TABLA 2. TEST DIAGNÓSTICOS ESPECIALES PARA TAMIZAJE DE ESTADOS PROTROMBÓTICOS POTENCIALMENTE CAUSALES DE ICTUS ISQUÉMICO**

- Anticuerpos antifosfolípidos: Anticoagulante lúpico
- Electroforesis para detección de anemia falciforme y hemoglobinopatías
- Fibrinógeno sérico
- Dímero D
- Productos de degradación del fibrinógeno
- Proteínas C y S
- Antitrombina III
- Factor V Leiden
- Gen de la mutación de la Protrombina

Tabla 3 encontrarán un listado de exámenes de laboratorio que se deben solicitar en la evaluación de urgencias.

La Tomografía computada de cerebro (TAC) es el examen individual más importante para el diagnóstico y tiene ventajas que la hacen atractiva en el manejo inicial del ECVI<sup>9,10,11-15</sup>. Es un examen plenamente disponible, de costo moderado, no invasivo, rápido y tiene una gran capacidad de detectar sangrado. Sin embargo, tiene limitaciones para la detección temprana de lesiones isquémicas de pocas horas de evolución y de lesiones isquémicas pequeñas, principalmente en el tronco cerebral. Con los nuevos equipos de última generación se pueden realizar estudios angiográficos para identificar la arteria ocluida y evaluar la perfusión cerebral.

Es importante señalar que algunos artefactos pueden afectar la porción más baja de la fosa posterior, por lo que los infartos de cerebelo pueden pasar desapercibidos. La ventana de la tomografía debe ajustarse de tal manera que se pueda diferenciar la materia gris de la blanca. Si hay sospecha de trauma cráneo-encefálico se deben hacer secuencias adicionales de ventana ósea buscando fracturas de cráneo, presencia de sangre o aire subdural, efusiones en los senos paranasales o en el oído medio. La presencia de un sangrado parenquimatoso podrá ser identificada en la mayoría de los casos, descartando un evento isquémico. Sin embargo, si la sangre se mezcla con el líquido cerebro espinal su densidad puede resultar similar a la del cerebro adyacente y dificultar el diagnóstico.

La TAC resulta normal en un tercio de los pacientes con ECVI<sup>16</sup>. Detecta las lesiones con una sensibilidad de 65% y especificidad de 90% en el curso de las primeras seis horas del comienzo de un accidente cerebro vascular. Asimismo, es útil para mostrar edema, apareciendo primero como una atenuación de la materia gris, observándose una pérdida de los márgenes anatómicos entre la corteza y la sustancia blanca adyacente. El control con TAC puede evidenciar, en algunos casos, la transformación hemorrágica de un infarto.

El rol de la RNM en la evaluación de urgencias del ECVI ha ido en aumento, especialmente, para la estimación del defecto de perfusión<sup>17</sup>. A pesar de que ha ganado un mayor uso en la práctica habitual, no está ampliamente disponible en los servicios de urgencias, resulta costosa y requiere mayor tiempo que la TAC para su realización. Los pacientes que están confundidos o agitados pueden no tolerar el procedimiento, al igual aquellos que sufren de claustrofobia o son usuarios de marcapasos u otros dispositivos metálicos. La RNM puede evidenciar diferencias de tamaño de las lesiones vistas durante la fase de difusión y perfusión (*mis match*) lo que es sugerente de tejido en el área de penumbra y potencialmente rescatable con una intervención precoz<sup>18</sup>. El gran aporte de la RNM es la posibilidad cierta de ampliar la ventana terapéutica.

Con frecuencia, el estudio debe ser complementado con una ecocardiografía, pudiendo ser el corazón la fuente de embolía en pacientes con ECVI<sup>19</sup>. A menudo, el ecocardiografía transtorácico debe ser completado con un ecocardiograma transesofágico, que tiene mayor capacidad para visualizar trombos auriculares<sup>20,21</sup>, de la aorta proximal y detectar comunicaciones intercavitarias utilizando medio de contraste.

**TABLA 3. ESTUDIOS DIAGNÓSTICOS DE EMERGENCIA: EVALUACIÓN DEL PACIENTE CON SOSPECHA DE ICTUS**

- Tomografía Computada de cerebro sin contraste (TAC)
- Resonancia Nuclear Magnética, si se dispone (RNM)
- Electrocardiograma
- Hemograma
- Tiempo de Protrombina y/o *International Normalized Ratio* (INR)
- Tiempo de Tromboplastina parcial activado (TTPA)
- Glicemia
- Bioquímica, electrolitos plasmáticos y gasometría arterial
- Radiografía de columna cervical en caso de trauma o inconsciencia
- Radiografía de tórax, si se sospecha enfermedad pulmonar
- Análisis de líquido cefalorraquídeo si hay sospecha de hemorragia subaracnoidea

grama transtorácico debe ser completado con un ecocardiograma transesofágico, que tiene mayor capacidad para visualizar trombos auriculares<sup>20,21</sup>, de la aorta proximal y detectar comunicaciones intercavitarias utilizando medio de contraste.

## GRAN INFARTO CEREBRAL

Se define como un GIH a aquel que compromete un 50% o más de un hemisferio cerebral, se origina principalmente por obstrucción de la arteria carótida interna (ACI) o de la arteria cerebral media (ACM) (ver Figura 1), ya sea por disección arterial aguda, trombosis *in situ* o muy cercana al vaso involucrado, embolia arterio-arterial o cardio-arterial. El tamaño del infarto se relaciona con factores como la extensión de la oclusión, la existencia de circulación colateral, la temperatura corporal central, la presión arterial y la presencia o no de reperfusión<sup>22</sup>. Su presentación clínica incluye hemiparesia o hemiplejía contralateral, hemianestesia y hemianopsia. El compromiso de las áreas de mirada premotoras lleva a la presencia de mirada adversiva ipsilateral a la lesión cerebral y contralateral a la hemiparesia. El hemisferio dominante afectado se expresa en afasia y el no dominante en heminegligencia. La apraxia de los párpados puede llevar a error en la apreciación de la conciencia del paciente. Un síndrome de Horner sugiere una disección y oclusión aguda de la ACI ipsilateral. El compromiso de conciencia está siempre presente pudiendo llegar al coma. La HTA es frecuente, pero las convulsiones son inusuales.

La mayoría de los pacientes con GIH evolucionan hacia la estabilización neurológica y hemodinámica tras su presentación aguda. El deterioro neurológico secundario sobreviene por empeoramiento del edema cerebral, el cual es más frecuente entre el tercer y quinto día de evolución<sup>23</sup>. Este se



Figura 1. Imagen de angiorrsonancia que evidencia el área de obstrucción de la arteria cerebral media en un paciente con infarto de arteria cerebral media.

manifiesta por compromiso de conciencia, anormalidades pupilares, posturas de descerebración o decorticación y alteraciones del patrón respiratorio. En estas circunstancias con frecuencia se hacen necesarias la intubación endotraqueal, ventilación mecánica, instalar terapias para combatir el edema cerebral y la hipertensión endocraneana. A pesar de todo, muchos pacientes fallecen en muerte cerebral (40 a 60%). Los que sobreviven lo hacen frecuentemente con secuelas invalidantes con una difícil reintegración a sus actividades y una mala calidad de vida posterior<sup>24,25</sup>.

En cuanto al pronóstico, existen factores detectables radiológicamente que han sido relacionados con una evolución ominosa: el aumento progresivo del área del infarto, la presencia de un trombo significativo, el compromiso de más de un 50% del territorio y la hiperdensidad de la ACM en la TAC de cerebro<sup>26,27,28</sup>. Estudios recientes han correlacionado los niveles de un componente del endotelio cerebral –la fibronectina celular–, con el grado de desarrollo de edema cerebral y un desenlace adverso; estableciendo como un poderoso predictor de deterioro neurológico un punto de corte mayor o igual a 16,6 µg/ml<sup>29</sup>.

### Tratamiento de emergencia: Manejo general

Existe evidencia de que el ingreso del paciente a unidades especializadas en el manejo del *ictus* disminuye su riesgo de

muerte, incapacidad y cuidados crónicos institucionalizados<sup>30,31</sup>. Gran parte del éxito del tratamiento en estas unidades se debe a la mayor expedición en el acceso a la terapia de reperfusión con rt-PA (Actylise®, tenecteplase)<sup>32</sup>; cuyos efectos favorables se han evidenciado en seguimientos de hasta 10 años tras el evento. Ellas deben contar con monitoreo no invasivo e invasivo de signos vitales, electrocardiografía y evaluación neurológica continua. Si el paciente presenta una condición crítica –coma o parálisis bulbar, necesitará protección de la vía aérea y apoyo ventilatorio. Este tipo de enfermos deben ser manejados en una UCI, al igual que aquellos que necesitan procedimientos quirúrgicos de emergencia como la evacuación de un hematoma con efecto de masa o el *clipaje* de un aneurisma<sup>33</sup>. De este modo, la unidad de *ictus* podría ser entendida como una unidad de cuidados intermedios especializada en el manejo agudo neurológico.

En el manejo de urgencia de estos pacientes el soporte vital básico es el elemento inicial<sup>1,9</sup> (ver Tabla 4). Aunque no existen estudios clínicos sobre la mejor forma de proteger la vía aérea en pacientes con ECVI, en pacientes con compromiso de conciencia e incapacidad para protegerla se utiliza de preferencia la intubación endotraqueal. El apoyo con ventilación mecánica puede resultar necesario si ocurre hipoventilación<sup>10</sup>. Los pacientes con ECVI deben ser monitorizados con oximetría del pulso y si esta cae bajo 92% debe administrarse oxigenoterapia, aunque,

**TABLA 4. MEDIDAS DE MANEJO DE EMERGENCIA EN PACIENTES CON EVENTO CEREBROVASCULAR AGUDO**

- Monitoree los signos vitales y haga evaluaciones neurológicas seriadas
- Proteja la vía aérea y si es necesario realice intubación endotraqueal
- Si presenta secreciones bronquiales retenidas: aspírelas frecuentemente
- Monitoree la Oximetría de pulso
- Si existe hipoxemia asista con oxígeno suplementario y ventilación mecánica
- Monitoree el ritmo cardíaco
- Trate las arritmias cardíacas graves
- Trate la fiebre
- Realice control de glicemia
- Trate la hiper e hipoglicemia
- Administre solución salina normal por vía venosa periférica
- Trate las convulsiones con fármacos anticonvulsivantes

su impacto en el pronóstico neurológico no está bien establecido (34). Se debe realizar una tomografía axial computada (TAC) o una Resonancia Nuclear Magnética (RNM) de cerebro en forma urgente<sup>22</sup>.

Como las enfermedades cardíacas son una causa importante de ECVI éstas deben estudiarse dirigidamente<sup>14,15</sup>, buscando enfermedad coronaria, arritmias, insuficiencia cardíaca y edema pulmonar<sup>17,35</sup> (ver Tabla 5).

**Presión arterial**

La HTA es común en estos pacientes, por una respuesta adrenérgica refleja y como respuesta a la agitación, dolor, estrés agudo o la suspensión de su terapia anti-hipertensiva. Puesto que la autoregulación cerebrovascular se pierde durante el ECVI en la zona infartada, bajar la presión arterial es una conducta riesgosa que puede terminar por comprometer la perfusión de las áreas de penumbra<sup>36</sup>. Sin embargo, el control de una presión arterial muy elevada puede ayudar a disminuir la formación de edema cerebral y reducir el riesgo de transformación hemorrágica. Sólo en casos de encefalopatía hipertensiva, disección aórtica, falla renal aguda, edema pulmonar agudo, insuficiencia cardíaca congestiva o infarto miocárdico en evolución se requiere una terapia antihipertensiva urgente. Existe consenso en no iniciar tratamiento de la hipertensión arterial a menos que la presión media (PAM) sea mayor a 120 mm de Hg ó la presión arterial sistólica (PAS) mayor a 220. Una PAS mayor a 185 o diastólica (PAD) mayor a 110 mm de Hg constituyen una contraindicación para la administración de rt-PA<sup>37</sup>, pues se les ha asociado a mayores complicaciones hemorrágicas<sup>38</sup>. A pesar de la preva-

**TABLA 5. ANORMALIDADES CARDIOLÓGICAS ASOCIADAS A UN ICTUS AGUDO**

- Anormalidades electrocardiográficas
- Ondas Q patológicas
  - Pérdida de ondas R
  - Elevación o depresión del segmento ST
  - Prolongación del QT
  - Ondas T negativas
  - Ondas U anormales
- Arritmias
- Bradicardia sinusal
  - Contracciones prematuras supraventriculares
  - Taquicardia supraventricular
  - Fibrilación Auricular
  - Bloqueo sino atrial
  - Disociación atrioventricular
  - Bloqueo Atrioventricular
  - Ritmo Idioventricular
  - Contracciones prematuras ventriculares uni o multifocales
  - Taquicardia ventricular no sostenida
  - Torsión de punta
  - Fibrilación o Flutter ventricular

QT: intervalo electrocardiográfico desde el comienzo del complejo QRS hasta el final de la onda T; ST: segmento electrocardiográfico respectivo

lencia de HTA en la fase aguda del ictus isquémico, no hay ensayos clínicos comparativos que indiquen cuál es su manejo óptimo. En general, se recomienda ser prudente en el manejo de la HTA en la fase aguda del ictus isquémico<sup>39,40</sup>. La hipertensión disminuirá gradualmente en las horas o días siguientes al ECVI incluso sin un tratamiento específico<sup>41</sup>.

En caso de necesitar antihipertensivos, deben usarse fármacos de corta duración y con pocos efectos sobre la circulación cerebral<sup>39,40</sup>. Debido al riesgo de empeoramiento neurológico, no debe usarse ni el nifedipino sublingual ni otros antihipertensivos que puedan causar una reducción rápida e imprevisible de la presión arterial. Se recomienda el uso de labetalol intravenoso, nicardipino, nitroprusiato y nitroglicerina<sup>40,41</sup>. Estos agentes habitualmente reducen la presión sanguínea en forma rápida y sus efectos son breves, permitiendo ajustar la dosis si se observa un deterioro neurológico. Aunque no se conoce cuál es el momento idóneo para empezar el tratamiento antihipertensivo definitivo después de un ictus, se aconseja iniciarlo después de la primera semana<sup>40</sup>.

Por otra parte, la presencia de hipotensión (definida como PAS menor a 100 mm de Hg o PAD menor a 70) se observa rara vez en estos pacientes, asociándose a un peor pronóstico neurológico y un mayor riesgo de muerte<sup>15</sup>, puesto que puede dar lugar a un incremento de la superficie infartada. Siempre se debe buscar y tratar la causa subyacente, como déficit de volumen, disección aórtica, sangrado, falla cardíaca, arritmias, etc.<sup>40,18</sup>.

## Glicemia

La hiperglicemia se observa muy frecuentemente en la fase aguda del ictus, tanto porque el enfermo es diabético, como en respuesta fisiológica al estrés. Es un predictor independiente de pobre resultado neurológico en los pacientes con ECVI<sup>42</sup>. En muchos de ellos el nivel de hiperglicemia disminuye espontáneamente después de la fase aguda.

Se deben corregir los niveles de glicemia superiores a 140 mg/dl y parece razonable mantener un nivel inferior a 200 mg/dl.

La hipoglicemia mantenida puede originar daño cerebral y debe por lo tanto tratarse inmediatamente<sup>39,18,43</sup>. Hay pocos trabajos clínicos sobre la utilidad de la infusión de insulina, glucosa y potasio en estos pacientes.

## Temperatura

La fiebre no es habitual en las primeras horas tras el evento, pero se asocia a un peor pronóstico<sup>44,11</sup> y a una mayor morbi-mortalidad debido a incremento en los requerimientos metabólicos, liberación de neurotransmisores y producción de radicales libres<sup>44</sup>. Puede ser el resultado de neumonía aspirativa o de endocarditis infecciosa (que pudo originar embolización). La fiebre de origen central es más frecuente en pacientes con hemorragia intracerebral que presentan alteraciones del centro regulador del hipotálamo<sup>12,13</sup>. Cuando ésta se sospecha en el contexto del ECVI se deben descartar primero otras causas para este signo. La hipertermia (mayor a 37,5°C) tiene que ser tratada con antipiréticos como el paracetamol y deben investigarse las causas subyacentes<sup>39,40</sup>.

Actualmente no hay evidencia de que la hipotermia conseguida mediante catéteres intravasculares mejore el pronóstico de estos pacientes<sup>45</sup>.

## Trombosis venosa profunda (TVP)

La TVP aparece habitualmente durante la primera semana después del ictus, principalmente en pacientes que están en cama e inmóviles. Hay evidencia de que hasta un 50% de los pacientes hemipléjicos la pueden desarrollar, aunque es clínicamente aparente sólo en el 5% de los casos. De manera similar, aunque las series de autopsias han mostrado con frecuencia la presencia de tromboembolismo pulmonar (TEP), este es diagnosticado clínicamente en no más de un 1 a 2% de los ictus agudos. Se recomienda el uso preventivo de anticoagulantes (heparina, heparina de bajo peso molecular o heparinoides) sólo en pacientes inmovilizados<sup>39,20</sup> pero no en forma rutinaria<sup>46</sup>. El uso tradicional de medias u otras medidas físicas de compresión no se asocia a una reducción significativa de la incidencia de TVP en los pacientes con extremidades

inferiores paréticas o pléjicas<sup>21</sup>. Es fundamental movilizar al paciente lo antes posible<sup>39,40,46</sup>.

La profilaxis con heparina de bajo peso molecular se recomienda en pacientes con plejía de una extremidad inferior que presenten factores de riesgo mayor tales como embarazo, trombofilia, insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad pulmonar obstructiva crónica descompensada, infarto agudo de miocardio, etc. No hay evidencia sobre la efectividad de la prevención primaria de la TVP más allá de los tres primeros meses en los pacientes que están en cama de forma permanente.

## TRATAMIENTO ESPECÍFICO DEL ECVI

### Trombolisis: "Proporcionando flujo sanguíneo al cerebro"

La administración intravenosa o intraarterial de agentes trombolíticos puede lograr la re-permeabilización del vaso ocluido y mejorar el resultado neurológico de los pacientes con un infarto cerebral<sup>47</sup>. Los agentes trombolíticos son activadores del plasminógeno que convierten el plasminógeno a plasmina. Ésta cliva el fibrinógeno y la red de fibrina del trombo. Sólo el rt-PA tiene vasta evidencia de su beneficio en pacientes con ECVI. El tratamiento con rt-PA debe administrarse sin demora, antes de tres horas del inicio del evento<sup>9</sup>, exclusivamente en centros hospitalarios que dispongan de personal calificado y los medios necesarios, tras haber descartado la presencia de hemorragia o de contraindicaciones. Sin embargo, el número de casos que logra ser tratado sigue siendo muy pequeño, dado su estrecha ventana terapéutica. Si bien el énfasis se ha centrado en la administración de este tratamiento en las primeras tres horas, el riesgo de algunas complicaciones hemorrágicas exige que se realice una vez comprobado en la TAC de encéfalo la ausencia de una hemorragia como causa de los síntomas neurológicos<sup>3</sup>. Tres trabajos importantes han validado el uso de rt-PA en el ECVI evidenciando un aumento de 11 a 13% el número de pacientes sin o con incapacidad mínima.

La dosis aprobada de uso de rt-PA es 0,9 mg/kg, administrando un máximo de 90 mg dentro de una hora y un 10% de ella en los primeros minutos. Esta es la primera y única intervención certificada, hasta el día de hoy, para tratar el ECVI. Dos trabajos diferentes que trataron de ampliar la ventana terapéutica a seis horas no demostraron beneficio sustancial<sup>12</sup>. El Estudio Cooperativo Europeo para el Evento Cerebro Vascular Agudo (ECASS) sugirió que los pacientes con evidencias de GIH en su TAC inicial tienen mayor mortalidad y un inaceptable riesgo de sangrado cerebral si se tratan con rt-PA.

Algunos factores se han asociado a un mayor riesgo de sangrado: la demora de la terapia trombolítica, la presencia de

hipertensión arterial diastólica, el uso de mayores dosis de rt-PA, la edad avanzada, la gravedad del ECVI en la evaluación neurológica inicial y los signos precoces de isquemia superiores a un 30% del hemisferio cerebral en la TAC de ingreso. En resumen, la administración intravenosa de rt-PA en pacientes cuidadosamente seleccionados con ECVI que pueden recibir el medicamento dentro de las primeras tres horas del inicio de sus síntomas permite calificarla como una recomendación Clase I A. La trombolisis intraarterial sólo se administra en centros que dispongan de un servicio de neuroradiología intervencionista, en pacientes muy seleccionados y con menos de 6 horas de evolución. En pacientes jóvenes, con trombosis aguda del tronco de la basilar, puede considerarse la trombolisis endoarterial en las primeras doce horas de evolución debido a su mal pronóstico.

En un estudio se encontró que la monitorización continua con Doppler transcraneal (DTC) mejoraba las tasas de recanalización arterial de manera significativa en pacientes tratados con rt-PA, aunque a los tres meses sólo persistía una tendencia a una mejor situación funcional<sup>48</sup>. Aún se requieren más estudios antes de recomendar su uso de forma rutinaria. Igualmente, se está estudiando el uso de otros agentes trombolíticos que podrían aumentar la ventana terapéutica<sup>49</sup> en diferentes ensayos clínicos aleatorizados, algunos con el apoyo de exploraciones neuro radiológicas avanzadas (RNM difusión/ perfusión/ angiografía, TAC perfusión/ angiografía).

Los malos resultados obtenidos con la estreptoquinasa la han desechado como una alternativa para realizar la trombolisis<sup>40</sup>. En tres trabajos con estreptoquinasa se demostró una mayor mortalidad, incluso con algunos casos de hemorragia intracerebral masiva<sup>11,34,44</sup>. Los anticoagulantes tampoco han mostrado beneficio<sup>50</sup>. Por ello, sólo deben considerarse en indicaciones precisas, como: fibrilación auricular, trombo intracavitario o acinesia miocárdica extensa en la ecocardiografía. En estos casos el riesgo de re-embolización es de hasta un 21% en las tres semanas siguientes al evento<sup>22</sup>.

## Antitrombóticos

Si bien los antiagregantes plaquetarios pueden reducir el riesgo de infartos en pacientes con factores de riesgo, como enfermedad arteroesclerótica, su exacto rol en el ECVI todavía no está bien aclarado<sup>7,51,52</sup>. En general, se recomienda usar 300 mg de ácido acetilsalicílico por vía oral lo antes posible tras el inicio del ictus y una vez que se haya excluido la presencia de hemorragia intracerebral, manteniéndose luego indefinidamente o hasta que se inicie otro fármaco antitrombótico<sup>37</sup>. Debe recordarse que no se puede administrar ácido acetilsalicílico en las 24 horas siguientes a la administración de trombolíticos<sup>39,40,46</sup>.

La administración precoz de anticoagulantes (heparina intravenosa, subcutánea, de bajo peso molecular o heparinoides) no está recomendada de manera rutinaria en la fase aguda del ictus isquémico<sup>30,40,46</sup>. En pacientes

seleccionados (trombosis aguda de la arteria basilar, ictus o CIT asociado con disección de la arteria carótida) puede considerarse el uso de heparina intravenosa, aunque no existe evidencia que demuestre su efectividad<sup>53</sup>.

## Neuroprotección

En general, los resultados de los ensayos clínicos con fármacos neuroprotectores o para el control del edema cerebral han sido frustrados o han proporcionado evidencia de baja calidad para recomendar su uso de manera habitual<sup>39,46</sup>.

La citicolina –un fármaco neuroprotector– ha demostrado un discreto beneficio en la recuperación neurológica a tres meses de un ictus moderado o grave, si se le administra en las primeras 24 horas del evento por 6 semanas. Sin embargo, estos hallazgos se obtuvieron en un grupo muy seleccionado de pacientes y, por lo tanto, no se pueden generalizar<sup>44</sup>. Actualmente, nuevos estudios se están desarrollando con este fármaco. Deben evitarse los fármacos depresores del sistema nervioso central<sup>46</sup>.

La hipotermia moderada (de 32 a 34°C) demostró mejorar el pronóstico neurológico tras el paro cardiaco en dos grandes estudios y disminuyó la mortalidad en un estudio clínico al compararla con controles históricos<sup>54,55</sup>. Esto concuerda con el mayor deterioro de los pacientes con alza térmica, así como el aumento de la isquemia cerebral que esta ocasiona en modelos de GIH experimental<sup>56</sup>. Con este fin se han usado sistemas de enfriamiento no invasivos, catéteres venosos centrales y arteriales<sup>57</sup>. Sin embargo, la aplicación clínica de la hipotermia no está exenta de problemas por sus múltiples efectos secundarios (principalmente neumonía, bradicardia y coagulopatías) y el rebote de la PIC durante el recalentamiento del paciente<sup>58</sup>. Los antipiréticos como el paracetamol, si bien se recomiendan, son poco efectivos. Vale recordar que la temperatura cerebral excede la temperatura central en promedio en uno a dos grados<sup>59,60</sup>.

## Tromboendarterectomía (TEA) carotídea, angioplastia y cirugía

Hay poca información sobre la eficacia del tratamiento quirúrgico (TEA) urgente en la fase aguda del ictus secundario a estenosis de la carótida (aunque se han comunicado casos aislados en los que la TEA ha sido beneficiosa). Por lo que no se recomienda de rutina la técnica quirúrgica<sup>52</sup> ni endovascular<sup>40</sup>.

Los pacientes con GIH del territorio de la ACM (o los que tienen posibilidades de desarrollar esta situación) deben ser abordados interdisciplinariamente. La descompresión quirúrgica en pacientes seleccionados de menos de 65 años y con infarto maligno de la ACM puede

reducir la mortalidad asociada a esta patología<sup>61</sup>. La hipotermia como tratamiento de este tipo de infartos ha sido estudiada en algunas series pequeñas. Pese a que es un tratamiento potencialmente útil, la evidencia actual no permite establecerla como una recomendación fuerte.

### MANEJO DE LAS COMPLICACIONES DE UN ECVI

Para identificar de manera precoz la aparición de complicaciones neurológicas se recomienda monitorizar clínicamente a los enfermos con el uso de escalas neurológicas (escala de Glasgow y NIHSS, ver Tablas 6 y 7).

#### Edema cerebral

La aparición de edema cerebral con incremento de la presión intracraneana (PIC) puede ser una complicación grave del ECVI y se asocia a mayor mortalidad<sup>62</sup>. Tanto el edema cerebral como la hipertensión intracraneana suelen suceder por oclusión de las grandes arterias cerebrales que ocasionan infartos multilobares. En general, la aparición del edema cerebral en los pacientes con ECVI es más lenta que en los pacientes con hemorragia y sus síntomas aparecen entre el segundo y cuarto día de evolución. Entre el tercero y quinto día el edema cerebral suele ser máximo, aunque en los grandes infartos cerebelosos puede ocurrir en las primeras 24 horas. Habitualmente, los signos más precoces son los cambios en el nivel de conciencia. El uso de imágenes cerebrales ayuda a evaluar esta complicación.

Los objetivos de los tratamientos del edema cerebral son:

- Reducir la presión intracraneal.
- Mantener la presión de perfusión cerebral para evitar el empeoramiento de la isquemia cerebral.
- Prevenir el daño cerebral secundario a herniación.

El manejo básico de la hipertensión intracraneal en pacientes con ictus incluye elevar la cabecera de la cama a 30°, evitar el dolor, mantener una oxigenación adecuada y normalizar la temperatura corporal<sup>18</sup>. Se deben evitar infusiones de soluciones hipo-osmolares (como p. Ej. solución de dextrosa al 5%), la hipoxemia, agitación, las náuseas y vómitos. No se recomiendan los esteroides para el tratamiento del edema cerebral y la hipertensión intracraneana secundaria de ictus isquémico<sup>39,40</sup>. La administración de soluciones osmóticas y la hiperventilación se pueden intentar en pacientes con deterioro neurológico por hipertensión intracraneana<sup>39,40</sup>. En los casos en que es secundaria a hidrocefalia puede usarse el drenaje de líquido cefalorraquídeo<sup>39,40</sup>. Se recomienda la descompresión quirúrgica y la evacuación de los grandes infartos cerebelosos que llevan a compresión del tronco encefálico<sup>39,40</sup>.

**TABLA 6 ESCALA DEL ICTUS DEL NATIONAL HEALTH INSTITUTE (NHI)**

	Puntos
• Nivel de conciencia	0-3
• Preguntas de orientación	0-2
• Respuesta a órdenes	0-2
• Movimientos oculares	0-2
• Campos visuales	0-3
• Actividad motora facial	0-3
• Actividad motora de la extremidad superior derecha	0-4
• Actividad motora de la extremidad superior izquierda	0-4
• Actividad motora de la extremidad inferior derecha	0-4
• Actividad motora de la extremidad inferior izquierda	0-4
• Función sensorial	0-2
• Coordinación de extremidades (ataxia)	0-2
• Articulación	0-2
• Lenguaje	0-3
• Negligencia	0-2

Bratt T et al. Stroke 1989; 20: 864-876.

**TABLA 7 PUNTUACIÓN DEL COMA DE GLASGOW**

	Puntos
Respuesta de apertura ocular	
• Espontánea	4
• Al habla	3
• Al dolor	2
• Sin respuesta	1
Respuesta verbal	
• Conversación normal	5
• Confusión	4
• Lenguaje inapropiado	3
• Lenguaje incomprensible	2
• No habla	1
Respuesta motora	
• Obedece órdenes	6
• Localiza	5
• Responde al dolor	4
• Respuesta flexora al dolor	3
• Respuesta extensora al dolor	2
• Sin respuesta	1

Laugfytr TW. J Neurosurg. 1979; 48: 673-678.



Los estudios clínicos iniciales atribuyeron el deterioro neurológico al desplazamiento inferior del cerebro (síndrome de herniación) a causa del aumento de la presión intracraneana (PIC). Por ello las principales estrategias buscaban reducir esta presión<sup>63</sup>. Ropper, no pudo corroborar esta hipótesis y logró correlacionar el desplazamiento horizontal con el compromiso de conciencia, usando como punto de referencia la glándula pineal<sup>64</sup>. Además, pudo comprobar que las diferencias parciales de la PIC y no su valor total se correlacionaban mejor con el deterioro neurológico. Esto fue confirmado por distintos autores que encontraron que muchos pacientes presentaban grados diversos de coma sin presentar aumento de la PIC. Asimismo, se ha encontrado una tendencia etárea (los más jóvenes tenían mayor PIC)<sup>65</sup>. Por esto se debe considerar que en gran parte de los pacientes el ascenso de la PIC no es el mecanismo fundamental del deterioro de conciencia. Las alternativas usadas clásicamente para disminuirla (ventriculostomía, manitol e hiperventilación) pueden incluso empeorar la situación contrayendo el tejido sano en relación al infartado<sup>66</sup>. Los estudios de imágenes han demostrado la existencia de este efecto, aunque no en un grado clínicamente significativo<sup>67,68</sup>.

El deterioro neurológico asociado al desarrollo de edema y desplazamiento de los tejidos cerebrales, ocurre en general en las 96 horas tras un GIH<sup>69</sup>. Los pródomos pueden incluir vómitos, somnolencia y alteraciones del patrón respiratorio: taquipnea, respiración periódica de Cheyne-Stokes. El desarrollo de anisocoria unilateral y ptosis bilateral evidencian la compresión de estructuras del hipocampo y del tercer par craneal requiriendo una intervención inmediata. La necesidad de ventilación mecánica es un factor predictor de mortalidad (66 a 76%). Diversas intervenciones específicas pueden mejorar este oscuro panorama basadas en la eventual disminución de la PIC o de sus diferenciales<sup>10,70,71</sup>. Entre estas están: la hiperventilación transitoria, la terapia osmótica, la hipotermia, los barbitúricos y la hemicraniectomía sola o con resección de tejido cerebral (uncus y lobectomía temporal).

La hiperventilación se usa ante un deterioro agudo, mientras se instalan otras medidas de efecto más prolongado, puesto que en dos a tres horas el efecto vasoconstrictor de las arterias cerebrales desaparece<sup>72</sup>. Igualmente, se debe suministrar con cautela, por cuanto durante su administración aparecen zonas de mayor isquemia en el tejido de las zonas de penumbra.

Los osmóticos como el manitol (1 gr/kg de peso endovenoso en 30 minutos o administrado por horario) son la principal alternativa terapéutica en situaciones de empeoramiento neurológico. Su efecto se atribuye a la

extracción de fluido desde el tejido cerebral por osmosis seguida de su eliminación, al promover la diuresis<sup>73,74</sup>. Sin embargo, esto no explica satisfactoriamente el efecto agudo de un bolo de manitol. Como mecanismo inicial se ha postulado una dilución del contenido venoso que lleva a una contracción de los vasos al mantenerse constante el flujo (efecto rheológico). En estudios experimentales se ha objetivado que esto sucede ya a los 30 minutos de su administración<sup>75</sup>. La solución salina hipertónica se ha introducido como un sustituto potencial del manitol, conservando su efecto osmótico y rheológico, pero disminuyendo las alteraciones electrolíticas, de volumen intravascular y la nefrotoxicidad<sup>76-80</sup>.

Los barbitúricos no son efectivos en el tratamiento de un GIH. Se les ha utilizado como terapia de rescate en casos de hipertensión endocraneana refractaria consiguiéndose la normalización de los valores de la PIC en tres horas en promedio en los respondedores. En ese estudio los no respondedores no sobrevivieron<sup>81</sup>.

La hemicraniectomía descompresiva (HCD) del hemisferio isquémico, se realiza retirando tejido óseo y formando un saco dural que contiene el tejido cerebral. Varios estudios clínicos no controlados han comparado el tratamiento quirúrgico vs. el médico exclusivo, mostrando un mejor resultado neurológico (33 vs. 24%) y menor mortalidad (11 vs. 76%)<sup>82,83</sup>. Sin embargo, es dudoso su beneficio sobre la calidad de vida a mediano y largo plazo. El estudio HEADDFIRST sólo mostró una tendencia a favor de la hemicraniectomía ( $p < 0,1$ ) en pacientes con deterioro agudo secundario. Otro estudio, el HAMLET, se está realizando en Europa con el objeto de comparar la terapia médica exclusiva o asociada a hemicraniectomía. En una pequeña serie de 4 casos de GIH y herniación del uncus resultó útil complementar la HCD con la resección de tejido cerebral. Más allá de estos hallazgos, los meta análisis de los estudios realizados hasta ahora no son proclives a la cirugía y adolecen de una marcada heterogeneidad<sup>84-86</sup>.

Los pacientes mayores de 50 años muestran peores resultados (80% de mortalidad o discapacidad grave)<sup>87</sup>. En ellos el momento de la cirugía, el hemisferio afectado o los signos de herniación no cambian mayormente estos resultados<sup>87</sup>.

## Crisis comiciales

Las convulsiones complican aproximadamente a un 5 % de los ECVI y son mas frecuentes en pacientes con infartos corticales embólicos. La presencia de *status epilepticus* es rara<sup>88</sup>. No se recomienda la profilaxis primaria con fármacos antiepilépticos, pero sí la prevención secundaria, si ya han aparecido crisis<sup>39,40,52</sup>.

## Transformación hemorrágica

La aparición de sangre en el curso de un infarto cerebral ocurre con cierta frecuencia, aunque en general es asintomática. Hasta un 5% de los pacientes desarrollan transformaciones hemorrágicas sintomáticas (Hor-

nig et al., 1986). El uso de cualquier fármaco antitrombótico, y en particular de anticoagulantes y trombolíticos, aumenta el riesgo de sufrir una transformación hemorrágica grave. El ácido acetilsalicílico también incrementa, aunque en menor medida, el riesgo de transformación hemorrágica.

## REFERENCIAS

1. EEC Committee, EEC Subcommittees, ECC Talk Forces; and Authors of Final Evidence Evaluation Worksheets 2005 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care with Treatment Recommendations Conference. 2005 American Heart Association guidelines for cardiopulmonary resuscitation an emergency cardiovascular care Part 9 adult stroke. *Circulation*. 2005; 112 (suppl): IV-111-IV120.
2. Broderick JP Logistic in acute stroke management. *Drugs*. 1997; 54 (suppl 3): 109-16.
3. Lavados PM, Sacks C, Prina L, Escobar A, Tossi C, Araya F, Feuerhake W, Galvez M, Salinas R, Alvarez G. Incidence, 30-day case-fatality rate, and prognosis of stroke in Iquique, Chile: a 2-year community-based prospective study (PISCIS project). *The Lancet* - Vol. 365, Issue 9478, 25 June 2005, pp. 2206-15.
4. Adams RA, Victor M (1993) Cerebrovascular disease in: Adams RD, Victor M (eds) Principles of Neurology McGraw-Hill Inc, New York, pp. 669-748.
5. Albers GW, Caplan LR, Easton JD, Fayad PB, Mohr JP, Saver JL, et al; TIA Working Group. Transient ischemic attack-proposal for a new definition. *N Engl J Med*. 2002; 347: 1713-6.
6. Philip B. Gorelick; Ralph L. Sacco; Don B. Smith; Mark Alberts; Lisa Mustone-Alexander; Dan Rader; Joyce L. Ross; Eric Raps; Mark N. Ozer; Lawrence M. Brass; Mary E. Malone; Sheldon Goldberg; John Booss; Daniel F. Hanley; James F. Toole; Nancy L. Greengold; David C. Rhew. Prevention of a First Stroke: A Review of Guidelines and a Multidisciplinary Consensus Statement from the National Stroke Association. *JAMA*. 1999; 281: 1112-20.
7. Philip B. Gorelick. Stroke Prevention Therapy Beyond Anti-thrombotics: Unifying Mechanisms in Ischemic Stroke Pathogenesis and Implications for Therapy: An Invited Review. *Stroke*. 2002; 33: 862-75.
8. Johnston KC, Mayer SA, Blood pressure reduction in ischemic stroke A two-edged sword?. *Neurology*. 2003; 61: 1030-1.
9. Adams H, Adams R, Del Zoppo G, Goldstein LB. A Scientific Statement from the Stroke Council of the American Heart Association/American Stroke Association. Guidelines for the Early Management of Patients With Ischemic Stroke. 2005 Guidelines Update. *Stroke*. 2005; 36: 916-23.
10. Gujjar AR, Deibert E, Manno EM, Duff S, Diringer MN. Mechanical ventilation for ischemic stroke and intracerebral hemorrhage: indications, timing and outcome. *Neurology* 1998; 51: 447-51.
11. Zaremba J. Hyperthermia in ischemic stroke. *Med Sci. Monit* . 2004; 10: 148-RA153.
12. Schwarz S, Hafner K, Aschoff A, Schwab S. Incidence and prognostic significance of fever following intracerebral hemorrhage. *Neurology*. 2000; 54: 354-61.
13. Oliveira-Filho J, Ezzeddine MA, Segal AZ, Buonanno FS, Chang Y, Ogilvy CS, et ... Relationship to vasospasm and outcome. *Neurology*. 2001; 56: 1299-1304.
14. Chua HC, Sen S, Cosgriff RF, Gerstenblith G, Beauchamp NJ Jr, Oppenheimer SM. Neurogenic ST depression in stroke. *Clin Neurol Neurosurg*. 1999; 101: 44-8.
15. Colivicchi F, Bassi A, Santini M, Caltagirone C. Prognostic Implications of Right-Sided Insular Damage, Cardiac Autonomic Derangement, and Arrhythmias After Acute Ischemic Stroke. *Stroke*. 2005; 36: 1710-15.
16. Bogousslavsky J, Aarly J et al. Board of Trustees, World Federation of Neurology. Stroke: time for a global campaign? *Cerebrovasc Dis*. 2003; 16: 111-3.
17. Yuki K, Kodama Y, Onda J, Emoto K, Morimoto T, Uozumi T. Coronary vasospasm following subarachnoid hemorrhage and electrocardiographic abnormalities. *Neurosurgery*. 1999; 75: 308-11.
18. The European Stroke Initiative Executive Committee and the EUSI Writing Committee. European Stroke Initiative Recommendations for Stroke Management. Update 2003. *Cerebrovasc Dis*. 2003; 16: 311-37.
19. De Georgia MA, Krieger DW, Abou-Chebl A, Devlin TG, Jauss M, Davis SM, et al. Cooling for acute ischemic brain damage (COOL AID). A feasibility trial of endovascular cooling. *Neurology*. 2004; 63: 312-7.
20. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Management of patients with stroke: rehabilitation, prevention and management of complications, and discharge planning. Edinburgh (United Kingdom): SIGN; 2002.
21. Mazzone C, Chiodo Grandi F, Sandercock P, Miccio M, Salvi R. Physical methods for preventing deep vein thrombosis in stroke. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2004, Issue 4. Art. No.: CD001922. pub2. DOI: 10.1002/14651858.
22. Wijidicks EFM (2003) Acute middle cerebral artery occlusion. In: Wijidicks EFM (ed) the Clinical Practice of Critical Care Neurology. Oxford University Press, New York, pp 270-90.
23. Ng LKY, Nimmannitya J (1970) Massive cerebral infarction with severe brain swelling: a clinicopathological study. *Stroke*. 1: 158-63.
24. Ropper AH, Shafran B (1984) Brain edema after stroke: clinical syndrome and intracranial pressure. *Arch Neurol*. 41: 26-9.
25. Hacke W, Schwab S, Horn M, Spranger M, De Georgia M, von Kummer R (1996) Malignant middle cerebral artery territory infarction: clinical course and prognostic signs. *Arch Neurol*. 53: 309-15.
26. MINDS rt-PA Stroke Study Group (1995) Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 333: 1581-7.
27. Manno EM, Nichols DA, Fulgham JR, Wijidicks EFM(2003)

- Computed tomographic determinants of neurological deterioration in patients with large middle cerebral artery infarctions. *Mayo Clin Proc.* 78: 156-60.
28. Lee SJL, Lee KH, Na DG, et al (2004) Multiphasic helical computed tomography predicts subsequent development of severe brain edema in acute ischemic stroke. *Arch Neurol.* 61:505-509
  29. Serena J, Blanco M, Castellanos M, et al (2005). The prediction of malignant cerebral infarction by molecular brain barrier disruption markers. *Stroke.* 36: 1921-6.
  30. Ole Morten Rønning and Bjørn Guldvog. Stroke Units Versus General Medical Wards, I: Twelve- and Eighteen-Month Survival: A Randomized, Controlled Trial. *Stroke.* 1998; 29: 58-62.
  31. Ole Morten Rønning and Bjørn Guldvog. Stroke Unit versus General Medical Wards, II: Neurological Deficits and Activities of Daily Living: A Quasi-Randomized Controlled Trial. *Stroke.* 1998; 29: 586-90.
  32. Amanda K. Gilligan, Amanda G. Thrift, Jonathan W. Sturm, Helen M. Dewey, Richard A.L. Macdonella, Geoffrey A. Donnan. Stroke Units, Tissue Plasminogen Activator, Aspirin and Neuroprotection: Which Stroke Intervention Could Provide the Greatest Community Benefit?
  33. Joseph P. Broderick, Harold P. Adams, Jr, William Barsan, William Feinberg, Edward Feldmann, James Grotta, Carlos Kase, Derek Krieger, Marc Mayberg, Barbara Tilley, Joseph M. Zabramski, and Mario Zuccarello. Guidelines for the Management of Spontaneous Intracerebral Hemorrhage: A Statement for Healthcare Professionals from a Special Writing Group of the Stroke Council, American Heart Association. *Stroke.* 1999; 30: 905-5.
  34. Ronning OM, Guldvog B. Should stroke victims routinely receive supplemental oxygen? A quasi-randomized controlled trial. *Stroke.* 1999; 30: 2033-7.
  35. Di Pasquale G, Andreoli A, Lusa AM et al. Cardiologic complications of subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurgery Sci* 1998; 42: 33-36
  36. Fulgham JR, Ingall TJ, Stead LG, Cloft HJ, Wijdicks EFM, Fleming KD (2004) Management of acute ischemic stroke. *Mayo Clin Proc.* 79: 1459-69.
  37. Kwiatkowski TG, Libman RB, Frankel M, Tilley BC, Morgenstern LB, Lu M, Broderick JP, Lewandowski CA, Marler JR, Levine SR, Brott T, The National Institute of Neurological Disorders and Stroke Recombinant Tissue Plasminogen Activator Stroke Study Group. Effects of Tissue Plasminogen Activator for Acute Ischemic Stroke at One Year. *N Engl J Med.* 1999; 340: 1781-7, Jun 10, 1999
  38. Alfredo M. Lopez-Yunez, Askiel Bruno, Linda S. Williams, Engin Yilmaz, Cristina Zurrú, and José Biller. Protocol Violations in Community-Based rt-PA Stroke Treatment Are Associated With Symptomatic Intracerebral Hemorrhage. *Stroke.* Jan 2001; 32: 12-6.
  39. Adams HP Jr, Adams RJ, Brott T, del Zoppo GJ, Furlan A, Goldstein LB, et al; Stroke Council of the American Stroke Association. Guidelines for the early management of patients with ischemic stroke: A scientific statement from the Stroke Council of the American Stroke Association (ASA). *Stroke.* 2003; 34: 1056-83.
  40. New Zealand Guidelines Group (NZGG). Life after stroke. New Zealand guideline for management of stroke. Wellington (New Zealand): New Zealand Guidelines Group (NZGG); 2003.
  41. Oliveira-Filho J, Silva SC, Trabucco CC, Pedreira BB, Sousa EU, Bacellar A. Detrimental effect of blood pressure reduction in the first 24 hours of acute stroke onset. *Neurology.* 2003 Oct 28; 61: 1047-51.
  42. Perttu J Lindsberg and Risto O Roine. Hyperglycemia in Acute Stroke. *Stroke.* 2004; 35: 363-4.
  43. Williams LS, Rotich J, Qi R, Fineberg N, Espay A, Bruno A, et al. Effects of admission hyperglycaemia on mortality and costs in acute ischaemic stroke. *Neurology.* 2002; 59: 67-71.
  44. Hajat C, Hajat S, Sharma P. Effects of poststroke pyrexia on stroke outcome: a meta-analysis of studies in patients. *Stroke.* 2000; 31: 410-4.
  45. De Georgia MA, Krieger DW, Abou-Chebl A, Devlin TG, Jauss M, Davis SM, et al. Cooling for acute ischemic brain damage (COOL AID). A feasibility trial of endovascular cooling. *Neurology.* 2004; 63: 312-7.
  46. Royal College of Physicians (RCP): The Intercollegiate Working Party. National Clinical Guidelines for Stroke. London (United Kingdom): RCP; June 2004.
  47. Adams HP, Brott TG, Furlan AJ, et al. Guidelines for thrombolytic therapy for acute stroke: a supplement to the guidelines for the management of patient with acute ischemic stroke. A statement for healthcare professionals for a Special Writing Group of the stroke council, American Heart Association. *Circulation.* 1996; 94: 1167-74.
  48. Alexandrov AV, Molina CA, Grotta JC, Garami Z, Ford SR, Alvarez-Sabin J, et al; CLOTBUST Investigators. Ultrasound-enhanced systemic thrombolysis for acute ischemic stroke. *N Engl J Med.* 2004; 351: 2170-8.
  49. Hacke W, Albers G, Al-Rawi Y, Bogousslavsky J, Davalos A, Eliasziw M, et al; DIAS Study Group. The Desmoteplase in Acute Ischemic Stroke Trial (DIAS): a phase II MRI-based 9-hour window acute stroke thrombolysis trial with intravenous desmoteplase. *Stroke.* 2005; 36: 66-73.
  50. The International Stroke Trial (IST): a randomised trial of aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19435 patients with acute ischaemic stroke. International Stroke Trial Collaborative Group. *The Lancet* - Vol. 349, Issue 9065, 31 May 1997, pp. 1569-81.
  51. Robert Adams, Joe Acker, Mark Alberts, Liz Andrews, Richard Atkinson, Kathy Fenelon, Anthony Furlan, Meighan Girgus, Katie Horton, Richard Hughes, Walter Koroshetz, Richard Latchaw, Ellen Magnis, Marc Mayberg, Arthur Pancioli, Rose Marie Robertson, Tim Shephard, Renee Smith, Sidney C. Smith, Jr, Suzanne Smith, Steven K. Stranne, Edgar J. Kenton, III, Joe Acker, Robert Adams, Gil Bashe, Altagracia Chavez, Larry B. Goldstein, Richard Hodosh, Richard Hughes, Cindy Keitel, Margaret Kelly-Hayes, Richard Latchaw, Anne Leonard, Lewis Morgenstern, Arthur Pancioli, and Jack Owen Wood. Recommendations for Improving the Quality of Care Through Stroke Centers and Systems: An Examination of Stroke Center Identification Options: Multidisciplinary Consensus Recommendations from the Advisory Working Group on Stroke Center Identification Options of the American Stroke Association. *Stroke.* 2002; 33: 1-7.
  52. The Publications Committee for the Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment Investigators Low Molecular Weight Heparinoid, ORG 10172 (Danaparoid), and Outcome After Acute Ischemic Stroke: A Randomized Controlled Trial. *JAMA.* 1998; 279: 1265-72.
  53. Beletsky et al. Cervical Arterial Dissection. *Stroke.* 2003; 34: 2856.
  54. The Hypothermia after Cardiac Arrest Study group (2002) Mild therapeutic hypothermia to improve neurological outcome after cardiac arrest, *N Engl J Med.* 346:549-556
  55. Bernard AS, Gray TW, Buist md, et al (2002) Treatment of comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest with inducer hypothermia. *N Engl J Med.* 346: 557-63.
  56. Schwab S, Sparnager M, Aschoff A, Steiner T, Hacke W (1997) Brain temperature monitoring and modulation in patients with severe MCA infarction. *Neurology.* 48: 762-7.
  57. Diringner MN for The Neurocritical Care Fever Reduction Trial group (2004) Treatment of fever in the neurologic intensive care unit with a catheter-based heat exchange system. *Crit Care Med.* 32: 559-64.
  58. Schwab S, Gergiadis D, Berrouschot J, Schellinger PD, Graffagnino C, Mayer SA (2001) Feasibility and safety of moderate hypothermia after massive hemispheric infarction. *Stroke.* 32: 2033-5.
  59. Ginsberg MD, Busto RBS (1998) Combating hyperthermia in acute

- stroke: A significant clinical concern. *Stroke*. 29: 529-34.
60. Mayer S, Commichau C, Scarmeas N, Presciutti M, Bates J, Copeland D (2001) Clinical trial of an air-cooling blanket for fever control in critically ill neurological patients. *Neurology*. 56: 292-8.
  61. Schwab S, Steiner T, Aschoff A, Schwarz S, Steiner HH, Jansen O, et al. Early hemicraniectomy in patients with complete middle cerebral artery infarction. *Stroke*. 1998; 29: 1888-93.
  62. PM Pullicino, AV Alexandrov, JA Shelton, NA Alexandrova, IT Smurawska, and JW Norris. Mass effect and death from severe acute stroke. *Neurology*. 1997; 49: 1090-5.
  63. Plum F (1966) Brain swelling and edema in cerebral vascular disease. *Res Publ Assoc Res Nerv Ment Dis*. 41: 318-48.
  64. Ropper AH (1986) Lateral displacement of the brain and level of consciousness in patients with acute hemispheric mass. *N Engl J Med*. 31: 953-8.
  65. Frank JI (1995) Large hemispheric infarction, clinical deterioration, and intracranial pressure. *Neurology*. 45: 1286-90.
  66. Kaufmann AM, Cardoso ER (1992) Aggravation of cerebral edema by multiple dose mannitol. *J Neurosurg*. 77: 584-9.
  67. Manno EM, Adams RE, Derdeyn CP, Prowers WJ, Diringner MN (1999) The effects of mannitol on cerebral edema after large hemispheric cerebral infarct. *Neurology*. 52: 583-7.
  68. Videen TO, Zazulia AR, Manno EM, et al (2001) Mannitol bolus preferentially shrinks noninfarcted brain in patients with ischemic stroke. *Neurology*. 57: 2120-2.
  69. Furlan A, Higashida R, Wiechler L, et al (1999) PROACT Investigators. Intra-arterial prourokinase for acute ischemic stroke: the PROACT II study: a randomized controlled trial. *JAMA*. 282: 2003-11.
  70. Steiner T, Mendoza G, De Georgia M, Schellinger P, Holle R, Hacke W (1997) Prognosis of stroke patients requiring mechanical ventilation in a neurological critical care unit. *Stroke*. 28: 711-5.
  71. Grotta J, Pasteur A, Khwaja G, Hamel T, Fisher M, Ramirez A (1995) Elective intubation for neurological deterioration after stroke. *Neurology*. 45: 60-644.
  72. Ropper AH (1993) Treatment of intracranial hypertension, In: Ropper AH (ed) *Neurological and Neurosurgical Intensive Care*, 3<sup>rd</sup> editions. Raven Press, New York, pp. 29-52.
  73. Steiner T, Ringleb P, Hacke E (2001) Treatment options for large hemispheric stroke. *Neurology*. 57 (Suppl 2): S61-S68.
  74. Paczynski RP, He YY, Diringner MN, Hsu CY (1997) Multiple-dose mannitol reduced brain water content in a rat model of cortical infarction. *Stroke* 28: 1437-43.
  75. Muizelaar JP, Wei EP, Kontos HA, Becker DP (1983) Mannitol causes compensatory cerebral vasoconstriction and vasodilation in response to blood viscosity changes. *J Neurosurg*. 59: 822-3.
  76. Prough DS, Zornow MH (1998) Mannitol: An old friend on the skirts? *Crit Care Med*. 26: 997-8.
  77. Suarez JI, Queshi J, Bhardway A, et al (1998) Treatment of refractory intracranial hypertension with 23.4% saline. *Crit Care Med*. 26: 1118-22.
  78. Diringner MN, Zazulia AR (2004) Osmotic therapy: fact or fiction. *Neurocrit Care*. 1:219-233
  79. Gondim Fde, A, Aiyagari V, Shackelford A, Diringner MN (2005) Osmolality not predictive of mannitol-induced acute renal insufficiency. *J Neurosurg*. 103: 444-7.
  80. Mairoriello AV, Chaljub G, Nauta HJ, Lacroix M (2002) Chemical shift imaging of mannitol in acute cerebral ischemia, Case report, *J Neurosurg*. 97: N687-689
  81. Schwab S, Spranger M, Schwarz S, Hacke W (1997) Barbiturate coma in severe hemispheric stroke: useful or obsolete? *Neurology*. 48: 1608-13.
  82. Delashaw JB, Broaddus WC, Kassal NF, et al (1990) Treatment of right hemispheric cerebral infarctions by hemicraniectomy. *Stroke*. 21: 874-81.
  83. Rieke K, Schwab S, Krieger D, et al (1995) Decompressive surgery in space-occupying hemispheric infarction: Results of an open prospective trial. *Crit Care Med*. 23: 1576-87.
  84. Doerfler A, Forsting M, Reith W, et al (1996) Decompressive craniotomy in a rat model of "malignant" cerebral hemisphere stroke: experimental support for an aggressive therapeutic approach. *J Neurosurg*. 85: 853-9.
  85. Schwab S, Steiner T, Aschoff A, et al (1998) Early hemicraniectomy in patients with complete middle cerebral artery infarction. *Stroke*. 29: 1888-93.
  86. Kalia KK, Yonas H (1993) An aggressive approach to massive middle cerebral artery infarction. *Arch Neurol*. 50: 1293-7.
  87. Gupta R, Connolly ES, Mayer S, Elkind MSV (2004) Hemicraniectomy for large middle cerebral artery territory infarction. A systematic review. *Stroke*. 35: 530-43.
  88. Daniel L, Labovitz, MD, MS, W. Allen Hauser, MD and Ralph L. Sacco. Prevalence and predictors of early seizure and status epilepticus after first stroke. *Neurology*. 2001; 57: 200-6.

Thank you for evaluating Wondershare PDF Splitter.

A watermark is added at the end of each output PDF file.

To remove the watermark, you need to purchase the software from

<http://store.wondershare.com/shop/buy/buy-pdf-splitter.html>