

Manejo inicial del ictus isquémico agudo

PEDRO NAVARRETE NAVARRO^a, FRANCISCA PINO SÁNCHEZ^a, RAFAEL RODRÍGUEZ ROMERO^b, FRANCISCO MURILLO CABEZAS^c Y M. DOLORES JIMÉNEZ HERNÁNDEZ^d

^aServicio de Cuidados Críticos y Urgencias. Hospital de Traumatología y Rehabilitación. Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada. España.

^bServicio de Radiodiagnóstico. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla. España.

^cServicio de Cuidados Críticos y Urgencias. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla. España.

^dServicio de Neurología. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla. España.

INTRODUCCIÓN

La publicación en 1995 del tratamiento trombolítico con el activador tisular del plasminógeno recombinante (rt-PA), para la recanalización farmacológica del trombo en el ictus isquémico¹ ha supuesto una revolución en el manejo del ictus isquémico agudo, enfermedad con creciente incidencia y prevalencia por el envejecimiento poblacional, segunda causa de mortalidad y principal de discapacidad² e importante impacto sociosanitario.

Han transcurrido ya 13 años desde el estudio NINDS, y hay sólidas evidencias científicas, pero asistencialmente, aún existen situaciones inmovilizadas (tabla 1)³. Un análisis de esta situación concluye que el ictus, patología hasta ahora con pocas opciones terapéuticas, requiere un manejo actual y eficaz basado en una fluida colaboración multidisciplinaria de servicios de emergencias-urgencias, cuidados críticos, neurología y radiología, integrados en estructuras y herramientas organizativas y funcionales que desarrollaremos en este capítulo, con un mensaje y un objetivo muy claros: tiempo es cerebro⁴.

MANEJO PREHOSPITALARIO

En este ámbito el objetivo prioritario consiste en educar y cambiar la actitud nihilista ante el ictus y concienciar a la población general y a los sistemas sanitarios que han de considerarla como una emergen-

cia médica con un enfoque similar al infarto de miocardio desde el inicio de los síntomas.

El primer eslabón tiene por objetivo un rápido y eficaz reconocimiento de los síntomas por los equipos prehospitalarios, utilizando herramientas validadas para este medio, como la escala de Cincinnati que valora la fuerza/simetría facial y de extremidades, así como el lenguaje⁵, o cuestionarios telefónicos como

TABLA 1. Análisis de la situación actual del ictus isquémico

¿Qué circunstancias persisten y no han variado?
Tercera causa general de mortalidad en la Comunidad Europea
Causa principal de discapacidad en el adulto
90.000 nuevos casos de ictus, con 12.000 muertes anuales en España
El 85%, isquémicos
Menos del 5% recibe trombólisis
Realidad social y sanitaria actual en el ictus
Información pública deficitaria
Tiempos de respuesta excesivos
Reconocimiento tardío de los síntomas
Hospitales no preparados
Concepto fatalista de la enfermedad
Circunstancias que están forzando el cambio
Nuevas tendencias sociosanitarias
Presiones médico-legales
Coste y carga sociosanitarios
Nuevos tratamientos
Cambios en las actitudes médicas
Fibrinólisis intravenosa (iv), conocimiento y extensión progresivos del tratamiento
Evidencia de clase I de la fibrinólisis iv con t-PA dentro de las 3 h de comienzo de síntomas
Evidencia indeterminada de fibrinólisis iv con t-PA 3-6 h después de los síntomas (ensayos tipo ECASS III)
Fibrinólisis intraarterial, evidencia de clase IIb, prourocinasa IA dentro de 3 a 6 h del comienzo de los síntomas

Correspondencia: Dr. P. Navarrete Navarro. Servicio de Cuidados Críticos y Urgencias. Hospital de Traumatología y Rehabilitación. Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Ctra. de Jaén, s/n. 18013 Granada. España. Correo electrónico: pnavarro@ugr.es

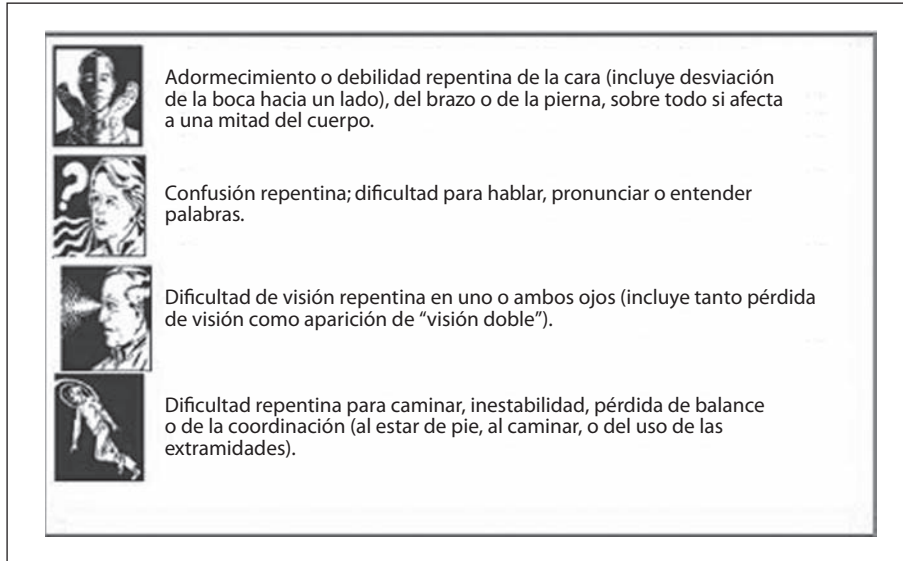


Figura 1. Síntomas de inicio en el ictus isquémico agudo.

los diseñados en Andalucía (fig. 1) en el Plan PLACA (Plan de atención al ataque cerebral en Andalucía)⁶. Estas herramientas deben activar una estructura organizativa, el Código Ictus, cuyo objetivo es facilitar el acceso en el menor tiempo posible al centro hospitalario más adecuado, movilizándolo los recursos de traslado disponibles más adecuados, en función de las necesidades de cuidados (fig. 2A), y aplicar las pautas de tratamiento y monitorización avaladas por las recientes guías (tabla 2)⁴. En este entorno la telemedicina aporta una inestimable ayuda y la colaboración entre expertos y medio comarcal.

MANEJO EN EL ÁREA DE URGENCIAS HOSPITALARIAS

Reconocimiento del cuadro clínico y diagnóstico diferencial

Comienza con el reconocimiento del déficit neurológico y se confirma que los síntomas y signos son secundarios a un ataque cerebral agudo, descartando otros imitadores clínicos como convulsiones, encefalopatías toxicometabólicas o migraña (tabla 3). Los pacientes con ictus agudo suelen iniciar los síntomas

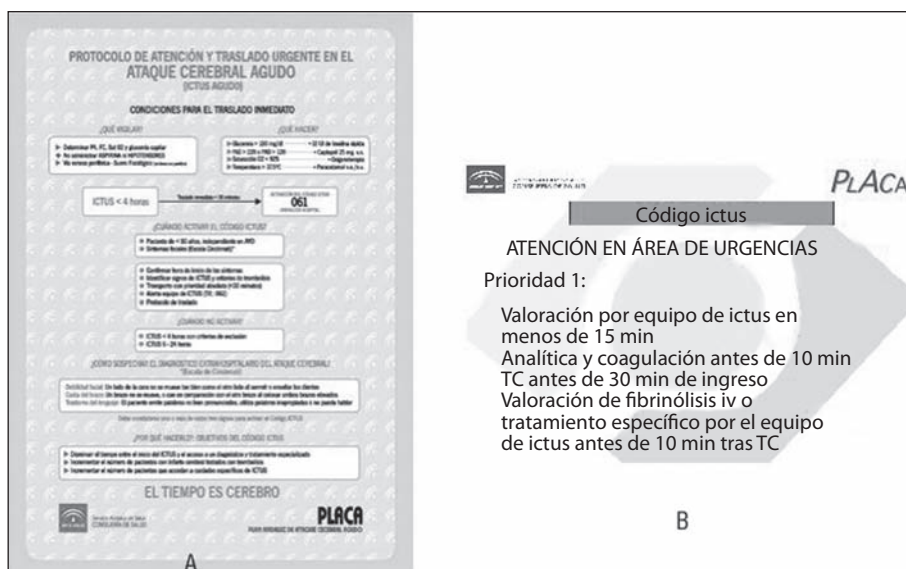


Figura 2. A: criterios de activación del Código Ictus. B: indicadores clínicos para monitorizar el proceso asistencial del ictus isquémico. TC: tomografía computarizada.

TABLA 2. Pautas de actuación inicial ante una sospecha de ictus agudo

Pautas recomendadas Actuación según recomendaciones ABC Monitorización cardíaca Vía intravenosa en el brazo no parético Mantener la SaO ₂ > 92% Descartar hipoglucemia Dieta absoluta por boca Alerta al sistema de emergencias Traslado al hospital adecuado Pautas no recomendadas Sueroterapia con dextrosa en pacientes no hipoglucémicos Hipotensión arterial/reducción excesiva de la presión arterial Administración excesiva de fluidos
--

de forma súbita más que progresiva y la mayoría de ellos están alertas y despiertos; este dato ayuda a diferenciarlos de la hemorragia cerebral (HIC) y las encefalopatías agudas. Los pacientes con afasia de origen isquémico suelen estar despiertos con la limitación de la alteración sensitiva del lenguaje o la articulación de la palabra, mientras que los pacientes con encefalopatía suelen estar estuporosos o somnolientos. La cefalea es infrecuente en el ictus isquémico. En la tabla 4 se exponen los síntomas neurológicos en función del territorio afectado.

Exploración clínica y cuantificación de la lesión neurológica

La escala más aceptada en la exploración clínica y en la que se han basado los ensayos clínicos más trascendentes sobre eficacia es la del US National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS); evalúa 11 ítems, con un intervalo de puntuación entre 0 y 42 puntos⁷. La afectación neurológica medida por esta escala es un potente predictor de la evolución funcional al año⁸.

Activación del Código Ictus

El Código Ictus es la herramienta organizativa que coordina las estructuras prehospitalarias y hospitalarias con un objetivo claro: identificar a los potenciales pacientes que se beneficiarían con la trombólisis y acortar los tiempos de traslado y diagnósticos prehospitalarios y hospitalarios movilizandolos recursos adecuados para trasladar al hospital útil.

El Código Ictus debería activarse desde el primer contacto o sospecha clínica por los equipos de emergencias/primaria, comunicando la situación al área de urgencias del hospital útil, donde el paciente entrará en una vía de manejo que confirme y evalúe el diagnóstico, active la neuroimagen, analice indicaciones y contraindicaciones, inicie parámetros de neuroprotección fisiológica a la vez que tome o desestime la decisión de trombólisis. Hay indicadores de tiempo para evaluar este proceso inicial del equipo de ictus compuesto por médicos de las áreas de cuidados críticos y urgencias, radiología y neurología (fig. 2B).

TABLA 3. Imitadores clínicos del ictus agudo

Procesos neurológicos Convulsión período postictal, parálisis de Todd Migraña acompañada con hemiplejía Hematoma subdural Absceso-tumor cerebral Esclerosis múltiple en brote evolutivo Afectación espinal Amnesia global transitoria Parálisis de Bell Encefalitis Procesos metabólicos Hipoglucemia Hiperglucemia Hiponatremia Encefalopatía hepática Sobredosis de drogas/fármacos Procesos psiquiátricos Fenómenos de conversión Simulación Otros Síncope

Hay que recordar que en nuestro entorno casi el 50% de los pacientes con ictus acuden a urgencias dentro de las primeras 3 horas de inicio de los síntomas por lo cual su reconocimiento precoz, la activación de técnicas diagnósticas y la toma de decisiones en este entorno son obligados⁹. Es fundamental que el inicio de los síntomas esté plenamente identificado, descartando a los pacientes que despiertan con ellos, no así a aquellos que presentan un cuadro de ataque isquémico transitorio con resolución de los síntomas y posterior desarrollo del ictus agudo, donde el segundo inicio de síntomas se considera como tiempo cero.

Exploraciones complementarias

Se realizará, a todos los pacientes con sospecha de ictus isquémico, hemograma completo, bioquímica con electrolitos, función renal, enzimas cardíacas y estudio completo de coagulación. En situaciones concretas son necesarias las determinaciones de función

TABLA 4. Patrones más comunes de déficit neurológico en el ictus isquémico agudo

Afectación del hemisferio izquierdo dominante Afasia Hemianopsia homónima derecha Déficit motor o sensitivo en hemicuerpo derecho Desviación de la mirada a la derecha Afectación del hemisferio derecho no dominante Negligencia o extinción Hemianopsia homónima izquierda Déficit motor o sensitivo en hemicuerpo izquierdo Desviación de la mirada a la izquierda Afectación de troncoencéfalo o cerebelo Trastorno del nivel de conciencia Ataxia o incoordinación motora Vértigo e inestabilidad Visión doble Nistagmo Disfagia Disartria
--

TABLA 5. Control de la presión arterial en el ictus isquémico agudo

Pacientes no susceptibles de trombólisis PAS \leq 220 mmHg o PAD \leq 120 mmHg, observación PAs $>$ 220 mmHg o PAD 121-140 mmHg, captopril sublingual, labetalol iv, urapidil en bolo PAD $>$ 140 mmHg, urapidil infusión iv Pacientes susceptibles de trombólisis, tratamiento previo PAS $>$ 185 mmHg o PAD $>$ 110 mmHg, captopril sublingual, labetalol iv, urapidil en bolo/nicardipino iv PAD $>$ 140 mmHg, urapidil infusión iv
--

iv: intravenoso; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica.

hepática, concentraciones de alcohol y pruebas toxicológicas. Hay que recordar que los únicos estudios requeridos para la trombólisis son el de coagulación con recuento de plaquetas y el de glucemia. Se debe realizar un electrocardiograma (ECG) para descartar arritmias cardíacas, la fibrilación auricular es lo más frecuente, u otros hallazgos en el ECG que incluyen depresión del segmento ST, prolongación del intervalo QT, ondas T invertidas o U prominentes; el infarto agudo de miocardio (IAM) puede aparecer como complicación relacionada con la liberación de catecolaminas¹⁰. Dado que los datos de la radiología de tórax muy raramente varían el manejo inicial, su realización no debe retrasar la toma de otras decisiones.

Cuidados y medidas generales

El concepto de neuroprotección neurofisiológica, término acuñado por nuestro grupo, alude a la normalización desde el inicio de los parámetros de glucosa, temperatura y presión arterial, que se ha demostrado beneficiosa, mientras la fiebre, la hiperglucemia o la hipertensión, por sí mismas, conllevan resultados funcionales desfavorables con incrementos de la morbilidad y la mortalidad⁴; especialmente, la fiebre¹¹, por lo que este parámetro ha de ser tratado precozmente identificando posibles fuentes de infección.

Es esencial y prioritario realizar un control correcto de la glucemia: la hipoglucemia puede imitar el ictus isquémico y ha de ser corregida de forma inmediata; la hiperglucemia es un factor de riesgo independiente de mal pronóstico¹². El control de la presión arterial es esencial: la hipotensión arterial es rara en este contexto y hay que corregirla de forma inmediata, su diagnóstico diferencial debe incluir el IAM, la disección aórtica y el sangrado gastrointestinal. Conviene recordar que tanto la hipertensión inducida por fármacos como la hemodilución con fluidos no han demostrado mejorar los resultados funcionales¹³. La hipertensión arterial (HTA) es frecuente, se relaciona con el propio ictus, estrés, dolor, hipertensión preexistente y respuestas fisiológicas a la hipoxia; la normalización de la presión arterial en este contexto reduce el edema cerebral y el riesgo de transformación hemorrágica, aunque una excesiva disminución de la presión arterial puede ser contraproducente al reducir la perfusión del área de penum-

bra e incrementar la zona de isquemia global¹⁴. En muchos casos la presión arterial se controla de forma espontánea. Los valores óptimos son controvertidos; si no se indica trombólisis, no se recomienda el control de la hipertensión a menos que supere cifras diastólicas de 120 mmHg o sistólicas de 220 mmHg. Se debe iniciar el tratamiento con labetalol o nicardipino intravenoso³. En el caso de tratamiento trombolítico, la HTA conlleva transformación hemorrágica por lo que su manejo ha de ser muy estricto durante las primeras 24 h; en las guías se recomienda tratamiento si la presión diastólica supera los 110 mmHg o la sistólica los 185 mmHg (tabla 5)⁴.

La saturación arterial de oxígeno debe ser mayor que el 95%; en el ictus agudo sin hipoxemia la administración de oxígeno no aporta beneficios¹⁵. Los pacientes con bajo nivel de conciencia, por edema cerebral en infartos extensos de la arteria cerebral media o por afectación del tronco del encéfalo, presentan un alto riesgo de obstrucción de la vía aérea y complicaciones respiratorias, por lo que se recomienda el control inicial con cánulas o tubo traqueal; estas complicaciones constituyen además un marcador de gravedad que conlleva tasas de mortalidad mayores del 50% a 30 días¹⁶.

DIAGNÓSTICO POR NEUROIMAGEN

En los últimos 15 años se ha redefinido el uso de la tomografía computarizada (TC) en ictus isquémico agudo y se han introducido técnicas avanzadas de neuroimagen (resonancia magnética [RM] de difusión-perfusión, TC-perfusión, angio-TC y angio-RM), que permiten analizar la lesión parenquimatosa establecida, la perfusión cerebral global y del territorio afectado, detectar afección vascular intracraneal y extracraneal concomitante y tejido cerebral viable y la penumbra isquémica, incorporando conceptos fisiológicos a la práctica clínica diaria¹⁷.

La tomografía computarizada simple

La TC simple puede ser patológica en las primeras 3 h del episodio en el 75% de los pacientes con infarto de la arteria cerebral media (ACM)¹⁸. Los signos precoces incluyen hipodensidad o edema tisular focal en la sustancia gris de la corteza cerebral y núcleos de la base. Estas áreas del cerebro más densas en TC que la sustancia blanca se reducen con el tiempo desde la oclusión del vaso en el núcleo del infarto. La hipodensidad conlleva reducción severa de la perfusión y la extensión de la hipodensidad precoz en las primeras 3-6 h predice el volumen de infarto final con escasas excepciones. La detección de lesiones isquémicas cerebrales precoces mejora si se emplean ventanas de anchura y nivel variables, que acentúan las diferencias de atenuación entre el parénquima cerebral normal y el que presenta signos sutiles de isquemia aguda¹⁹ (fig. 3). La pérdida progresiva de la diferenciación entre sustancias gris y blanca, secundaria a la afectación de los núcleos de la base y de la corteza cerebral, condi-

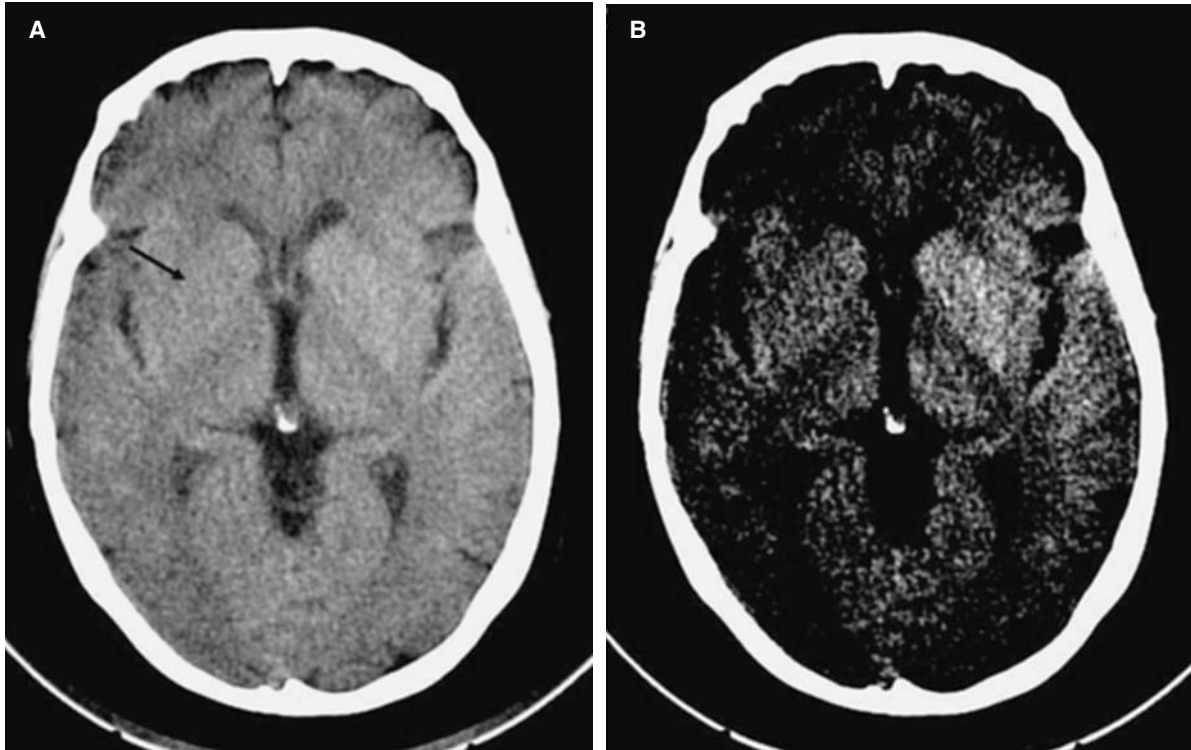


Figura 3. Tomografía computarizada (TC) en paciente con déficit hemisférico derecho de reciente instauración. A: TC de cráneo con ventana estándar, se aprecia una menor densidad localizada en el núcleo lenticular derecho en comparación con el izquierdo. B: con una ventana más estrecha aumenta la diferenciación entre la lesión isquémica y el parénquima sano adyacente.

ciona la presencia de signos de isquemia aguda en distintas localizaciones²⁰: borramiento de los ganglios de la base, que se confunden con las cápsulas interna y externa adyacentes (fig. 4), signo del ribete de la ínsula, debido a que el córtex insular presenta una atenuación similar a la cápsula externa o pérdida de la diferenciación entre sustancias gris y blanca a nivel del córtex cerebral. La aparición de efecto masa puede ser secundaria al incremento del volumen sanguíneo de perfusión, en la periferia del área afectada, o al aumento del líquido intracelular por edema citotóxico, que ocupa el núcleo del infarto. Como resultado se produce engrosamiento de las circunvoluciones con borrado de los surcos de la convexidad del cerebro o reducción de la cisura de Silvio en infartos extensos del territorio de la ACM (fig. 5).

La hiperdensidad en un segmento arterial, que en su forma más clásica se conoce como el signo de la ACM hiperdensa (fig. 6), es muy específica de oclusión por trombo, pero poco sensible (27-34%). Este signo se ha asociado con pobres resultados terapéuticos y con un riesgo elevado de hemorragia cerebral sintomática²¹.

El ensayo ECASS-II²² demostró que una extensión mayor de la hipodensidad parenquimatosa en pacientes tratados con rt-PA podía predecir un mayor riesgo de hemorragia asociada al tratamiento, lo que se denominó como la regla del «1/3 de la ACM», y tradicionalmente se considera criterio de exclusión de la trombólisis. Sin embargo, la concordancia entre ob-

servadores para estos cambios isquémicos precoces es baja y depende de la experiencia individual; para tratar de evitarla surgió una revisión sistemática de estudios de TC, el Alberta Stroke Program Early CT Score (ASPECTS), que demostró una mejor concordancia entre observadores valorando signos de presencia o ausencia de isquemia²³ en 10 áreas del cerebro; en una escala de 10 puntos, la afectación de 3 regiones (ASPECTS de 7) correspondería a la tercera parte del territorio de la ACM. Este estudio describe una tendencia a mayor riesgo de hemorragia y mala evolución en puntuaciones bajas, mayor número de áreas afectadas, pero sus datos no apoyan la exclusión de pacientes por la extensión de la afectación, y se concluye que estos signos precoces y sutiles no pueden considerarse una contraindicación absoluta, aunque se ha demostrado un mayor riesgo de hemorragia sintomática y la falta de eficacia del tratamiento en estos pacientes²⁴. Concluye que sólo debería considerarse una contraindicación al tratamiento trombolítico la presencia de hemorragia intracraneal¹ e hipodensidad evidente que ocupa más del 33% del territorio silviano ya que indicaría una evolución superior a las 3 horas.

Técnicas avanzadas de neuroimagen en el ictus isquémico

Su utilización tiene como objetivo detectar tejido rescatable en penumbra isquémica, y otras zonas

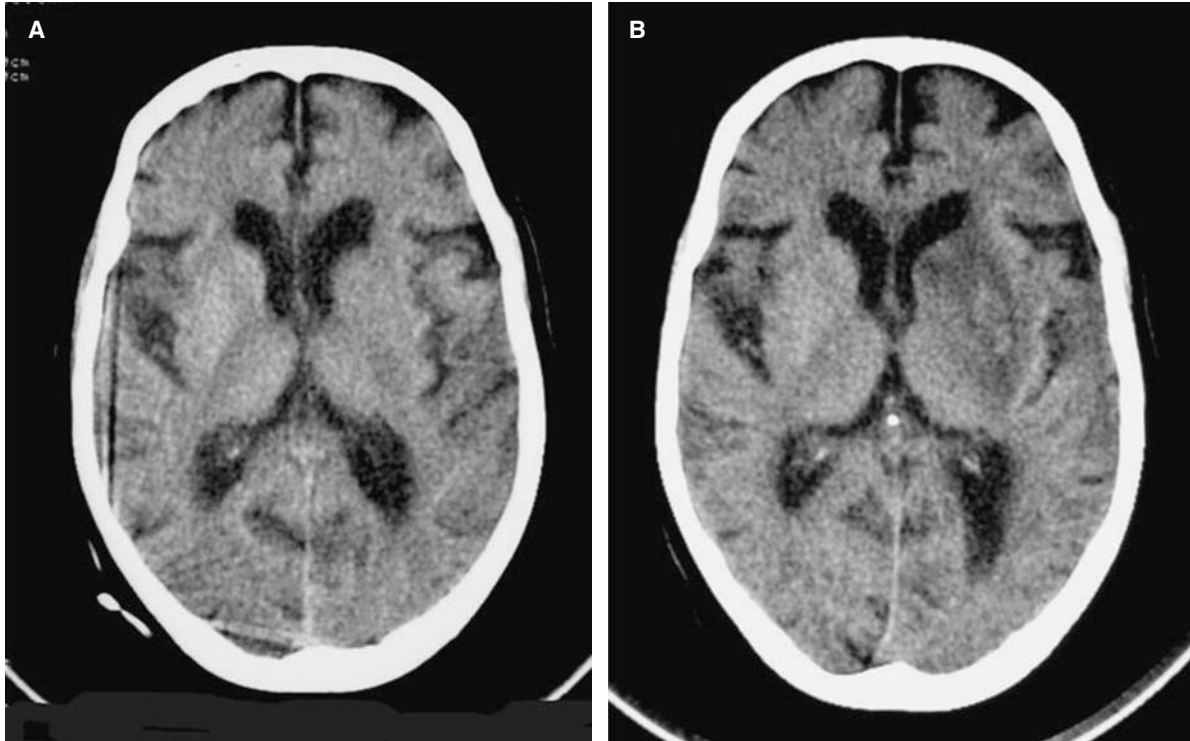


Figura 4. Tomografía computarizada en déficit hemisférico izquierdo de menos de 3 horas de evolución. A: se observa borramiento de los contornos del núcleo lenticular izquierdo que se confunde con las cápsulas interna y externa adyacentes. B: en el estudio de control se aprecia el infarto con mínimas áreas de hemorragia petequiral.

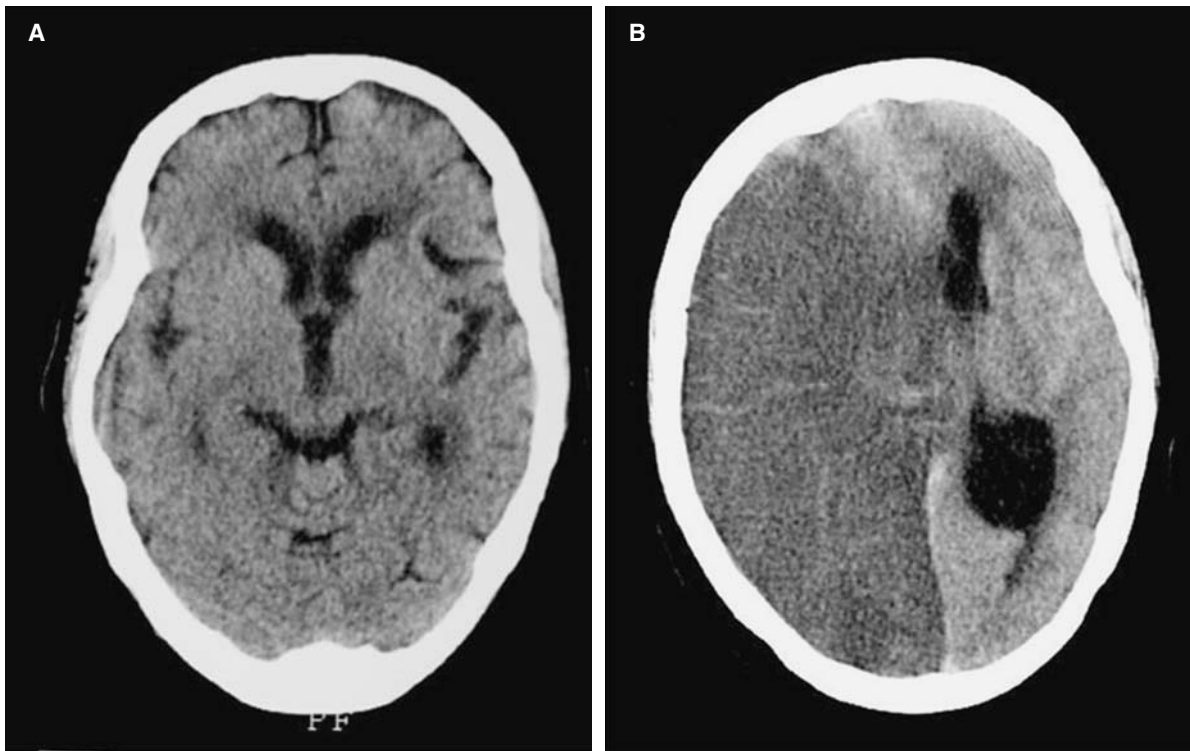


Figura 5. Tomografía computarizada en paciente con hemiplejía izquierda y hemianopsia homónima de 105 min de evolución. A: disminución del valle de Silvio y de los surcos hemisféricos derechos. B: en el control evolutivo se aprecia un infarto extenso de arterias cerebral media y cerebral posterior derechas, con gran efecto masa.

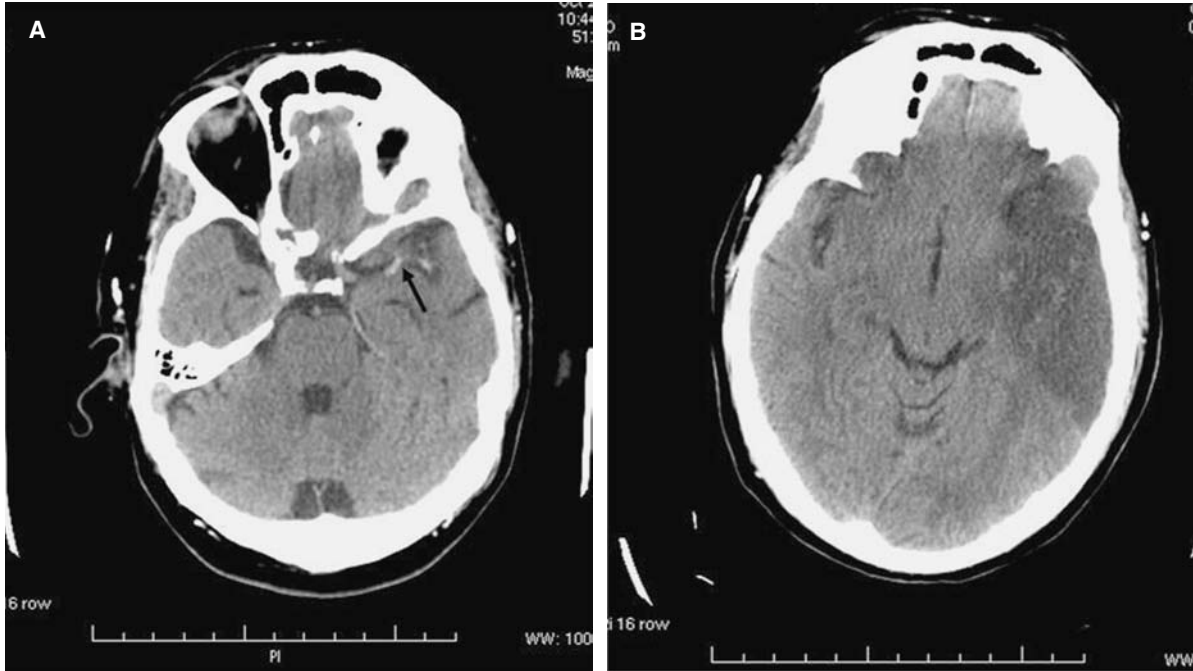


Figura 6. Ictus hemisférico izquierdo de 2 h 30 min de evolución. A: hiperdensidad de la porción distal de la arteria cerebral media (ACM) izquierda. B: tomografía computarizada de control con infarto en el territorio de ACM.

«oligoemia»²⁵ (fig. 7A). El mejor marcador del núcleo del infarto corresponde a las alteraciones observadas en difusión por RM, que corresponden a tejido dañado de manera irreversible (fig. 7B, C).

También podemos estimar el núcleo de infarto por TC avanzada multicorte. La evaluación en fase aguda de un paciente con ictus debe incluir, además de un estudio convencional, una angiografía-TC de la circulación extracraneal e intracraneal y un estudio de perfusión cerebral. En muchos casos las alteraciones observadas en las imágenes de fuente de la angiografía por TC mejoran el contraste entre tejido perfundido e hipoperfundido, permitiendo la detección del núcleo del infarto y pueden utilizarse para determinar la presencia y la extensión del tejido isquémico con una precisión similar a la que se obtiene con RM de difusión. Otro marcador fiable del núcleo es la alteración del flujo identificada en los mapas de perfusión con TC, fundamentalmente del volumen sanguíneo cerebral (VSC)²⁶.

La perfusión cerebral se puede estudiar con RM o con TC multicorte. Las técnicas de perfusión con TC se basan en la monitorización del paso de un bolo de contraste yodado a través de la circulación cerebral, éste produce un aumento transitorio de la atenuación proporcional a la cantidad de contraste presente en una región determinada. Esto se usa para generar curvas de tiempo-densidad. La TC de perfusión se debe obtener en equipos multicorte, tras el estudio sin contraste. El nivel del estudio de perfusión debe seleccionarse según los hallazgos del estudio simple y al menos uno de los cortes debe estar situado en los ganglios de la base, ya que incluye territorios irrigados

por las arterias cerebrales anterior, media y posterior. En TC de perfusión la diferencia entre el mapa de VSC y el de tiempo de tránsito medio (TTM) constituye la aproximación más simple y precisa a la penumbra isquémica. La técnica de perfusión de RM se basa en el paso de un agente de contraste a través de los capilares cerebrales, lo que condiciona una caída transitoria de la intensidad de señal en secuencia T2; la detección del cambio en la señal permite crear una curva de tiempo-intensidad de señal. La gran ventaja de la perfusión mediante RM respecto a la de TC es su capacidad de incluir en el estudio todo el volumen cerebral. Tanto en TC como en RM el procesamiento ulterior de las imágenes de fuente y de las curvas de tiempo-densidad o tiempo-intensidad proporciona una serie de mapas que describen la hemodinámica del cerebro. Desde un punto de vista práctico, en la evaluación del ictus los más empleados son el VSC, el flujo sanguíneo cerebral (FSC) y el TTM²⁷.

La diferencia entre el núcleo de infarto (lesión en difusión) y la extensión de la alteración de la perfusión constituye la «penumbra isquémica» (fig. 7). Esto se apoya en la observación de que, en ausencia de tratamiento, el tamaño final del infarto será mayor que el núcleo y puede incluir toda la penumbra isquémica. Excepto si se produce reperfusión precoz, en RM se aprecia que la lesión de difusión crece por el reclutamiento del tejido hipoperfundido, esta expansión se da sólo en los pacientes con lesión de difusión menor que la de perfusión, lo que constituye la discordancia difusión-perfusión (*mismatch*). Varios estudios han demostrado que un porcentaje considerable de pacientes con ictus

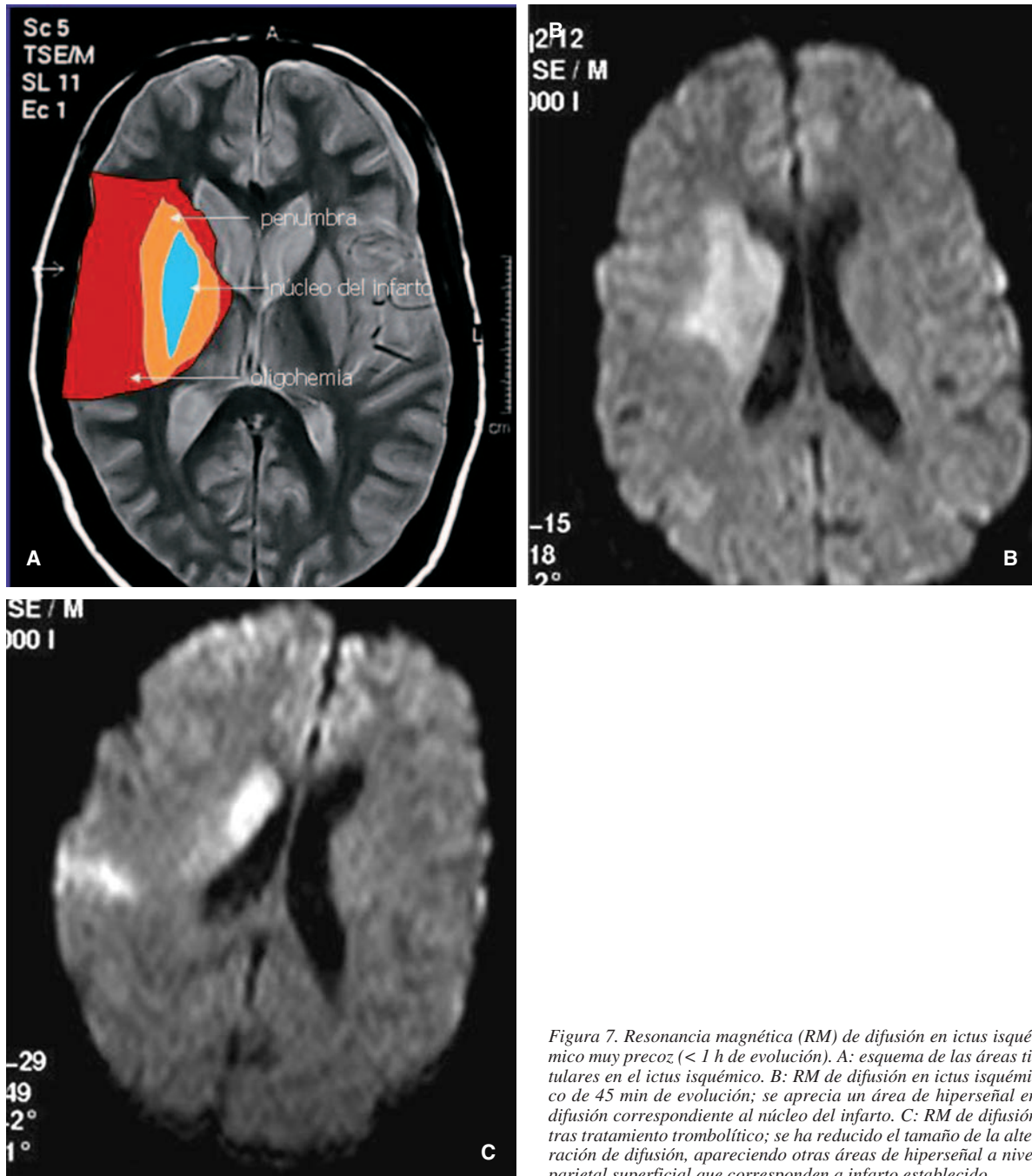


Figura 7. Resonancia magnética (RM) de difusión en ictus isquémico muy precoz (< 1 h de evolución). A: esquema de las áreas titulares en el ictus isquémico. B: RM de difusión en ictus isquémico de 45 min de evolución; se aprecia un área de hiperseñal en difusión correspondiente al núcleo del infarto. C: RM de difusión tras tratamiento trombolítico; se ha reducido el tamaño de la alteración de difusión, apareciendo otras áreas de hiperseñal a nivel parietal superficial que corresponden a infarto establecido.

isquémico tienen tejido salvable hasta 24 h después del inicio de los síntomas (el 80% a las 6 h y el 40% a las 24 h)²⁸. El patrón de discordancia se da en el 70% de los ictus de la circulación anterior en las primeras 6 h, se asocia sobre todo a oclusiones proximales de la ACM y se resuelve con la reperfusión. Si ésta se alcanza, se impedirá la extensión de la lesión de difusión; cuanto mayor es la discordancia, mayor es la posibilidad de que el déficit se reduzca de manera espectacular con la reperfusión precoz. Hay una clara evidencia de que en ausencia de discordancia

difusión/perfusión el tratamiento es, cuando menos, inútil. Aunque hay menos datos publicados acerca del uso de TC de perfusión para definir la penumbra isquémica, algunos estudios indican que proporciona información similar a la RM, con buena correlación entre TC-perfusión y RM de difusión y con una buena predicción de la evolución clínica y del volumen final de tejido infartado²⁹. Puede haber también lesiones sin discordancia con idéntica extensión de las alteraciones de difusión y perfusión o lesiones de difusión sin hipoperfusión. La lesión sin discordan-

cia plantea un dilema ya que no queda claro si toda la lesión de difusión realmente constituye un infarto sin penumbra o es posible que en la periferia de aquella exista aún tejido recuperable²⁴. El patrón de perfusión normal con lesión de difusión variable indica una recanalización espontánea en la que no está indicada la trombólisis³⁰.

Ya que el potencial de recanalización del rt-PA está reducido en oclusiones carotídeas en T y oclusiones completas del segmento M1 de la ACM, la angio-TC como la angio-RM pueden estudiar la circulación extracraneal e intracraneal y confirmar la oclusión y su localización, lo que tiene implicaciones sustanciales para el manejo de los pacientes³¹.

Estrategias para un uso más extendido del tratamiento trombolítico

En los años transcurridos desde la introducción del rt-PA se ha extendido el uso del fármaco, con la mejora de la seguridad y los resultados del tratamiento trombolítico. También se han desarrollado técnicas de TC y RM avanzadas que han hecho posible demostrar, en un contexto clínico, la penumbra isquémica. A pesar de esto, tan sólo una pequeña proporción de pacientes con ictus isquémico agudo son tratados mediante trombólisis y raramente se emplea la neuroimagen avanzada en su evaluación sistemática. Puede que la razón principal de ello sea que estos procedimientos consumen más tiempo y que el momento de inicio del ictus ha asumido un papel principal, eliminando otros factores para guiar el tratamiento. Esta práctica, que considera como factor principal y crítico el tiempo transcurrido desde el inicio del cuadro, es muy limitada, ya que la confirmación de «penumbra isquémica» y, por lo tanto, de tejido potencialmente recuperable podría conducir a la adopción de decisiones terapéuticas más racionales, permitiendo buenos resultados más allá de la ventana de 3 h. Una de las estrategias para extender el tratamiento de reperusión en ictus agudo es el uso de imagen avanzada con TC o RM para ampliar la ventana de tiempo. Diversas evidencias indican que el tratamiento se puede administrar más allá de la ventana de 3 h, siempre que se detecte penumbra isquémica, y varios artículos publicados recientemente lo demuestran.

Diversos estudios^{32,33} avalan el beneficio, la eficacia y la seguridad y complicaciones hemorrágicas de la trombólisis más allá de las primeras 3 h, seleccionando a los pacientes con penumbra isquémica con Doppler transcraneal y/o RM de difusión/perfusión basados en la discordancia difusión/perfusión del 50% o más. Estos mismos resultados no se han podido confirmar con otros trombolíticos como el desmoteplasa (DIAS-2)³⁴. Todos estos trabajos demuestran que la ventana terapéutica eficaz puede ir más allá de las 3 h en un grupo muy amplio de pacientes, validan el uso clínico de las técnicas avanzadas de neuroimagen –en especial de la RM de difusión/perfusión– para definir la penumbra isquémica y demuestran que su presencia y exten-

sión se puede usar para guiar el tratamiento de forma clínicamente relevante.

TRATAMIENTO TROMBOLÍTICO

El tratamiento más eficaz del ictus isquémico es reperfundir el área de infarto agudo compuesto por una zona de isquemia no reversible y otra de penumbra rescatable en diferente grado y que es dependiente del tiempo. Este hecho implica que la demora en instaurar la trombólisis intravenosa (iv) es la variable de éxito más relevante en toda esta estrategia. La indicación actual de este tratamiento aprobada por la EMEA (Agencia Europea del Medicamento), basada en los resultados del estudio SITS-MOST (Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study), sólo contempla el período ventana 0-3 h, cualquier otro retraso mayor constituye su contraindicación, excepto para ensayos clínicos controlados que se están realizando en fase 3, ECASS III y cuyos resultados no están contrastados aún³⁵. A este respecto hay que recordar lo antes comentado: estudios epidemiológicos realizados en España⁹ estiman que la mitad de los pacientes acuden a urgencias dentro de las primeras 3 h de inicio de los síntomas, cifra muy estimable comparada con otros países de nuestro entorno.

Indicaciones y contraindicaciones de la trombólisis

Las indicaciones son concretas: ictus isquémico con inicio conocido de los síntomas, período de 0-3 h de evolución, déficit neurológico cuantificado (escala NIHSS, 5-25) y exclusión de hemorragia cerebral por neuroimagen (tabla 6).

Tratamiento trombolítico

La trombólisis iv con rt-PA fue aprobada en Estados Unidos para el ictus isquémico entre 0 y 3 h

TABLA 6. Criterios de inclusión y exclusión para la trombólisis intravenosa con rt-PA en el ictus isquémico agudo

Criterios de inclusión
Ictus isquémico con tiempo conocido de inicio de síntomas < 3 h
Déficit neurológico objetivable
Exclusión de hemorragia cerebral por neuroimagen
Criterios de exclusión
Ictus previo o traumatismo craneoencefálico grave en los 3 meses previos
Antecedentes de hemorragia cerebral
Convulsión al inicio del ictus
HTA no controlada con las pautas recomendadas
Cirugía mayor durante los 14 días previos
Antecedente de sangrado gastrointestinal o hematuria en los 21 días previos
Punción arterial en lugar no compresible en los 7 días previos
Plaquetas < 100.000. INR > 1,5. TTPA > 2 veces el control
Glucemia < 40 mg/dl o > 400 mg/dl

de evolución en 1996, a raíz del estudio NINDS¹ (0,9 mg/kg de rt-PA iv frente a placebo), con resultados evolutivos significativamente favorables a 3 meses, acompañados de un aumento de la HIC sintomática en el grupo tratado (el 6,4 frente al 0,6%); se definió el NNT para conseguir mejoría de 3 y el de causar efectos adversos, 30-90. Esta mejoría clínica se mantuvo al año en los pacientes tratados⁸. El primer estudio europeo, European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS I), fracasó al utilizar dosis de 1,1 mg/kg de rt-PA frente a placebo dentro de las 6 h de los síntomas; el segundo, ECASS II, utilizó dosis de 0,9 mg/kg de rt-PA o placebo en las 6 h de inicio, y de nuevo no apreció diferencias, en la misma medida que tampoco lo hicieron otros estudios americanos durante ese período, aunque los análisis post hoc sí determinaron beneficio para la subpoblación tratada en el período 0-3 h²².

La eficacia y la seguridad de la trombólisis en pacientes ancianos constituye un apartado importante. El estudio NINDS fue el primero que incluyó esta población, a diferencia de otros estudios, dato de gran importancia dada su prevalencia; de este y otros estudios se concluye que la trombólisis es segura en esta población y no presenta mayor riesgo de hemorragia o transformación hemorrágica³⁶. Otro apartado importante es el relacionado con la eficacia de la trombólisis y el grado de afectación neurológica. El uso de rt-PA en pacientes con déficit leve o moderado se ha desaconsejado tradicionalmente, aunque el pronóstico clínico no sea siempre favorable, el tratamiento con rt-PA resulta seguro y más favorable en este tipo de déficit³⁷. Los pacientes con déficit severo se benefician también de este tratamiento a pesar de presentar un riesgo mayor de hemorragias¹.

Administración del trombolítico y cuidados posteriores

La dosis aprobada de rt-PA (0,9 mg/kg, dosis máxima de 90 mg, el 10% en bolo, el resto a infundir en 1 h) ha de administrarse dentro de las 3 h de evolución; cuanto antes se administre el fármaco, mayores serán los beneficios y menores las complicaciones; no hay lugar a la demora por lo que muchas veces la administración se inicia inmediatamente tras la neuroimagen de TC. Se estima que 2 millones de neuronas se pierden por cada minuto de retraso en el tratamiento.

Es recomendable que personal médico formado específicamente en este tema realice la trombólisis en el ictus isquémico, por ello la SEMICYUC ha diseñado con este objetivo un curso/taller sobre toma de decisiones clínicas en el ictus isquémico agudo. Los pacientes que han recibido el tratamiento han de ser ingresados en una UCI/unidad de cuidados intermedios con monitorización de constantes vitales cada 15 min durante las primeras 2 h, cada 30 min las 6 h siguientes y después cada hora hasta recibir el alta a las 24 h³⁸. Las punciones arteriales están contraindicadas, así como la administración de fármacos antiagregantes-anticoagulantes, durante las 24 h siguientes.

Eficacia del tratamiento con rt-PA iv. Un análisis combinado de 6 ensayos clínicos controlados ha demostrado que cuanto más precoz sea el tratamiento mayor será el beneficio; los mejores resultados se obtienen durante las primeras 2 h de inicio de los síntomas. El beneficio parece disiparse a las 4,5 h de evolución³⁹. Aunque algunos resultados de meta-análisis indiquen beneficios más allá de las 3 h, esta práctica resulta problemática ya que los dos mayores ensayos realizados no la avalan, actualmente el uso de rt-PA en la ventana 3-4,5 h se limita a ensayos clínicos controlados⁴⁰.

La trombólisis en casos seleccionados. La RM podría ser de utilidad en la selección de pacientes que se beneficiarán de este tratamiento más allá de las 3 h y serían aquellos que presentarían una diferencia entre el área de difusión y perfusión durante el período 3-6 h, o sea que presentarían área de penumbra rescatable respondiendo a la trombólisis. Para ello también se ha utilizado la TC de perfusión⁴¹.

La trombolisis intraarterial local

Necesita una infraestructura muy específica y, a diferencia de la intravenosa, no está avalada por ningún estudio clínico con evidencia de clase I; algunos autores la consideran experimental, hasta ahora un solo trabajo ha probado utilidad durante las primeras 8 h del ictus^{4,42}. No obstante, hay nuevas evidencias sobre su uso en pacientes con oclusión de la circulación posterior, arteria basilar o vertebral, tratados durante las primeras 24 h de los síntomas, así como en ictus embólicos tratados durante las 4,5 h, y en obstrucciones de la arteria cerebral media evaluadas a las 6 h de inicio y no susceptibles de trombólisis iv⁴³. La trombólisis mecánica mediante catéteres endovasculares como tratamiento combinado con la trombólisis iv o incluso como alternativa está cada vez más en boga, sólo hay series cortas de casos que revelan buenos resultados neurológicos. El tratamiento combinado de trombólisis iv (a dosis de 0,6 mg/kg) combinado con la recanalización intraarterial con rt-PA está empezando utilizarse con buenos resultados⁴⁴.

Complicaciones de la trombólisis

La complicación más temida y frecuente es la transformación hemorrágica. Se conocen factores de riesgo, el grado de afectación neurológica medida por la puntuación NIH, puntuaciones de 20 o más en la escala NIH conllevan un 17% de sangrado, en comparación con sólo un 3% en los pacientes con menos de 10 puntos NIH. La HTA es otro factor relacionado, así como el antecedente de diabetes asociada a ictus o la hiperglucemia⁴⁵. El riesgo de hemorragia se relaciona con el grado de adherencia al protocolo. Los signos precoces en la TC también pueden ser predictores, los pacientes con cambios precoces en más del 30% del territorio de la ACM son más propensos

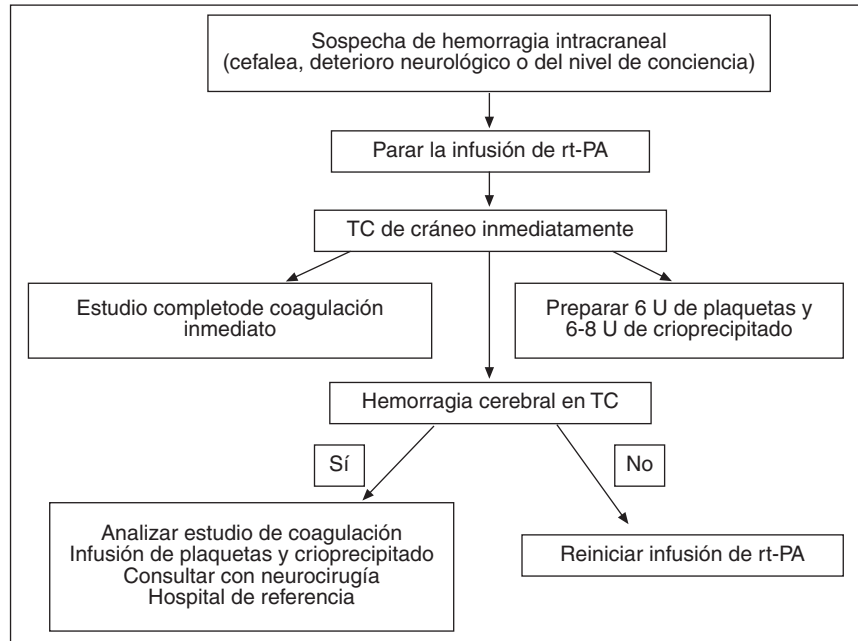


Figura 8. Algoritmo de actuación ante la hemorragia cerebral secundaria a trombólisis intravenosa.

a presentar hemorragia intracerebral³⁰. No obstante, los hallazgos isquémicos precoces no constituyen una exclusión para este tratamiento dentro de las primeras 3 h⁴⁶. La transformación hemorrágica se sospechará en los pacientes que presentan somnolencia, cefalea y deterioro neurológico; si la perfusión de rt-PA no ha finalizado, ha de ser interrumpida de forma inmediata, tras lo cual se realizará una TC para determinar la hemorragia, a la vez se realizará un estudio de coagulación completo urgente. En caso de presencia de HIC, se revertirá el efecto del rt-PA con 6-8 unidades de crioprecipitado y plaquetas (fig. 8); se puede utilizar plasma fresco como alternativa, pero desgraciadamente estas actuaciones no suelen alterar los resultados clínicos de la hemorragia³. La otra complicación potencialmente grave del rt-PA es el angioedema orolingual, afecta alrededor del 5% de los pacientes, suele ser moderado y transitorio, hay casos que han causado obstrucción severa de la vía aérea, se suele asociar al tratamiento con inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina (IECA)⁴⁷. Los corticoides y antihistamínicos administrados de forma inmediata son beneficiosos.

Tratamiento neuroprotector

Hasta la fecha ningún fármaco neuroprotector solo o como combinación al tratamiento trombolítico ha mostrado su utilidad en el ictus isquémico agudo.

COMPLICACIONES MÉDICAS Y NEUROLÓGICAS AGUDAS

Los pacientes con ictus isquémico agudo han de ser ingresados en un hospital para tratamiento, monitorización, prevención de complicaciones y rehabilitación.

La movilización precoz reduce el riesgo de complicaciones como neumonía, trombosis venosa profunda y embolia pulmonar. Las heparinas de bajo peso molecular son útiles en la prevención de estas complicaciones. Los pacientes con parálisis de pares bajos o bajo nivel de conciencia presentan trastornos de la deglución y pueden requerir nutrición enteral y fluidos iv para hidratación, asocian un alto riesgo de neumonía durante su estancia en el hospital, y esto es una causa importante de muerte¹⁶. La infección y la sepsis urinaria son frecuentes y asociadas a la sonda vesical.

La complicación neurológica aguda más temida es el empeoramiento neurológico, suele ocurrir durante las primeras 24-48 h, no hay factores que puedan predecir este deterioro, se asocia a transformación hemorrágica con o sin tratamiento trombolítico, la transformación petequial suele ser asintomática, mientras que la hemorragia y el hematoma intracerebral son sintomáticos y ocasionan un aumento de la presión intracraneal asociado o no a edema cerebral. El riesgo de hemorragia se relaciona con el uso de trombolíticos y/o anticoagulantes.

Otra complicación importante son las convulsiones parciales o generalizadas, habitualmente en las primeras 24 h, y pueden evolucionar raramente al estado epiléptico, no se recomienda el tratamiento profiláctico anticonvulsivo sólo sintomático. El edema cerebral alcanza su pico a los 3-5 días de evolución tras el ictus hemisférico, generalmente en casos de trombosis de la arteria cerebral media, el edema asociado a los infartos del territorio posterior a nivel de troncoencéfalo o cerebeloso suele ser algo más precoz, suele aparecer durante los primeros 2 días; el infarto cerebeloso puede obstruir el flujo del líquido cefalorraquídeo comprimiendo el sistema ventricular y

origina hidrocefalia obstructiva e hipertensión intracraneal⁴⁸. Las medidas contra el edema incluyen elevar el cabezal de la cama a 30° y drenaje de la hidrocefalia, los fármacos antihipertensivos con efecto vasodilatador cerebral están contraindicados, así como la infusión de sueros hipoosmolares, la hiperglucemia empeora el edema cerebral. La hiperventilación es una medida temporal pero muy eficaz, una reducción de la PaCO₂ de 5-10 mmHg reduce la presión intracraneal en un 25-30%, pero este efecto es transitorio, dura unas pocas horas. La hiperventilación causa vasoconstricción cerebral que puede empeorar la isquemia cerebral⁴⁹. El manitol iv reduce también la presión intracraneal, a dosis de 0,25-0,5 g/kg cada 6 h, máximo 2 g/kg por día; la osmolaridad sérica ha de aumentar un 10-15%. Los corticoides no han mostrado eficacia alguna.

La hemiraniectomía es eficaz como medida de control de la presión intracraneal. En pacientes jóvenes además puede mejorar los resultados funcionales⁵⁰. En los infartos cerebelosos extensos, hay series en las que esta cirugía mejora la mortalidad y los resultados funcionales⁵¹.

Podemos concluir con los siguientes puntos clave:

1. El abordaje actual del ictus isquémico agudo es multidisciplinario.
2. El manejo y la activación del Código Ictus deben iniciarse desde el primer contacto con el sistema sanitario.
3. Mejorar la accesibilidad a los centros hospitalarios adecuados constituye el principal reto: tiempo es cerebro.
4. La monitorización precoz de la oxigenación, la temperatura, la presión arterial y la glucemia, como concepto básico de neuroprotección fisiológica, mejora los resultados.
5. La TC en vacío es el estándar del diagnóstico actual, la eficacia de técnicas de neuroimagen que cuantifican el área de penumbra isquémica reversible está en evaluación.
6. La trombólisis intravenosa con rt-PA es la intervención terapéutica con mayor beneficio probado.

BIBLIOGRAFÍA

1. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischaemic stroke. *N Engl J Med.* 1995;333:1581-7.
2. Navarrete-Navarro P, Hart WM, Lopez-Bastida J, Christensen MC. The societal costs of intracerebral haemorrhage in Spain. *Eur J Neurology.* 2007;14:556-62.
3. Khaja AM, Grotta JC. Established treatments for acute ischaemic stroke. *Lancet.* 2007;369:319-30.
4. Kidwell C, Lyden P, Lewis B, Morgenstern LB, Qureshi AI, Brass R, et al. Guidelines for the Early Management of Adults With Ischemic Stroke. A scientific statement from the Stroke Council of the American Heart /American Stroke Association. *Stroke.* 2007;38:1655-711.
5. Kothari RU, Pancioli A, Liu T, Brott T, Broderick J, Cincinnati Prehospital Stroke Scale: reproducibility and validity. *Ann Emerg Med.* 1999;33:373-8.

6. Plan de atención al ataque cerebral en Andalucía. Plan PLACA. Consejería de Salud. Junta de Andalucía. Disponible en: www.juntadeandalucia.es/servicioandaluzdesalud/principal

7. Goldstein LB, Bertels C, Davis JN. Interrater reliability of the NIH stroke scale. *Arch Neurol.* 1989;46:660-2.

8. Kwiatkowski TG, Libman RB, Frankel M, Tilley BC, Morgenstern LB, Lu M, et al. Effects of tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke at one year. National Institute of Neurological Disorders and Stroke Recombinant Tissue Plasminogen Activator Stroke Study Group. *N Engl J Med.* 1999;340:1781-7.

9. Navarrete-Navarro P, García-Alcantara A, Murillo-Cabezas F, Vazquez-Mata G, Fernandez Fernández S, Jiménez-Moragas JM, et al. La patología cerebrovascular aguda en las áreas de Cuidados Críticos y Urgencias de Andalucía. Análisis clínico-epidemiológicos y de práctica médica. Proyecto Evascan Med Intensiva. 2000;24:257-63.

10. Kocan MJ. Cardiovascular effects of acute stroke. *Prog Cardiovasc Nurs.* 1999;14:61-7.

11. 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.

12. Bruno A, Biller J, Adams HP Jr, Clarke WR, Woolson RF, Williams LS, et al. Acute blood glucose level and outcome from ischemic stroke: trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST) Investigators. *Neurology.* 1999;52:280-4.

13. Strand T. Evaluation of long-term outcome and safety alter hemodilution therapy in acute ischemic stroke. *Stroke.* 1992;23:657-62.

14. Phillips SJ. Pathophysiology and management of hypertension in acute ischemic stroke. *Hypertension.* 1994;23:131-6.

15. Treib J, Grauer MT, Woessner R, Morgenthaler M. Treatment of stroke on an intensive stroke unit: a novel concept. *Intensive Care Med.* 2000;26:1598-611.

16. Navarrete-Navarro P, Rivera-Fernández R, López-Mutuberría MT, Galindo I, Murillo F, Domínguez JM, et al. One-year mortality and disability outcomes and resource utilization among ICU-admitted acute cerebrovascular disease population. A prospective epidemiological study in the south of the European Union (Evascan project, Andalusia, Spain). *Intensive Care Med.* 2003;29:1237-44.

17. González RG. Imaging-Guided Acute Ischemic Stroke Therapy: From "Time Is Brain" to "Physiology Is Brain". *AJNR Am J Neuroradiol.* 2006;27:728-35.

18. Kloska SP, Nabavi DG, Gaus C, Nam EM, Klotz E, Ringelstein EB, et al. Acute Stroke Assessment with CT: Do we need multimodal evaluation? *Radiology.* 2004;233:79-86.

19. Lev MH, Farkas J, Gemmete JJ, Hossain ST, Hunter GJ, Koroshetz WJ, et al. Acute stroke: Non-enhanced CT detection. Benefits of soft copy interpretation by using variable window width and center level settings. *Radiology.* 1999;213:150-5.

20. Provenzale JM, Jahan R, Naidich TP, Fox AJ. Assessment of the patient with hyperacute stroke: imaging and therapy. *Radiology.* 2003;229:347-59.

21. Mullins ME. The hyperdense cerebral artery sign on head CT scan. *Semin Ultrasound CT MR.* 2005;26:394-403.

22. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, Von Kummer R, Davalos A, Meier D, et al, for the Second European-Australasian Acute Stroke Study Investigators. Randomised double blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS II). *Lancet.* 1998;352:1245-51.

23. Barber PA, Demchuk AM, Zhang J, Buchan AM, for the ASPECTS Study Group. The validity and reliability of a novel quantitative CT score in predicting outcome in hyperacute stroke prior to thrombolytic therapy. *Lancet.* 2000;355:1670-4.

24. Demchuk AM, Hill MD, Barber PA, Silver B, Patel SC, Levine SR; NINDS rtPA Stroke Study Group. Importance of early ischemic computed tomography changes using ASPECTS in NINDS rtPA Stroke Study. *Stroke.* 2005;36:2110-5.

25. Muir KW, Buchan A, Von Kummer R, Rother J, Baron JC. Imaging of acute stroke. *Lancet Neurol.* 2006;5:755-68.

26. Eastwood JD, Lev MH, Azhari T, Lee TY, Barboriak DP, Delong DM, et al. CT perfusion scanning with deconvolution analysis: pilot study in patients with acute middle cerebral artery stroke. *Radiology.* 2002;222:227-36.

27. Srinivasan A, Goyal M, Al Azri F, Lum C. State-of-the-art imaging of acute stroke. *Radiographics*. 2006;26:S75-95.
28. Darby DG, Barber PA, Gerraty RP, Desmond PM, Yang Q, Parsons M, et al. Patophysiological topography of acute ischemia by combined diffusion-weighted and perfusion MRI. *Stroke*. 1999;30:2043-52.
29. Bisdas S, Donnerstag F, Ahl B, Bohrer I, Weissenborn K, Becker H. Comparison of perfusion computed tomography with diffusion-weighted magnetic resonance imaging in hyperacute ischemic stroke. *J Comput Assist Tomogr*. 2004;28:747-55.
30. Kidwell CS, Saver JL, Mattiello J, Warach S, Liebeskind DS, Starkman S, et al. Diffusion-perfusion MRI characterization of post-recanalization hyperperfusion in humans. *Neurology*. 2001;57:2015-21.
31. Schramm P, Schellinger PD, Klotz E, Kallenberg K, Fiebach JB, Kulkens S, et al. Comparison of perfusion computed tomography and computed tomography angiography source images with perfusion-weighted imaging and diffusion-weighted imaging in patients with acute stroke of less than 6 hours duration. *Stroke*. 2004;35:1652-8.
32. Ribo M, Molina CA, Rovira A, Quintana M, Delgado P, Montaner J, et al. Safety and efficacy of intravenous tissue plasminogen activator stroke treatment in the 3- to 6-hour window using multimodal transcranial Doppler/MRI selection protocol. *Stroke*. 2005;36:602-6.
33. Thomalla G, Schwark C, Sobesky J, Bluhmki E, Fiebach JB, Fiehler J, et al, for the MRI in Acute Stroke Study Group of the German Competence Network Stroke. Outcome and Symptomatic Bleeding Complications of Intravenous Thrombolysis Within 6 Hours in MRI-Selected Stroke Patients: Comparison of a German Multicenter Study With the Pooled Data of ATLANTIS, ECASS, and NINDS tPA Trials. *Stroke*. 2006;37:852-8.
34. Hacke W, Albers G, Al-Rawi Y, Bogousslavsky J, Davalos A, Eliasziw M, et al, for the 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.
35. Wahlgren N, Ahmed N, Dávalos A, Ford GA, Grond M, Hacke W, et al. Thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke the Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study (SITS-MOST): an observational study. *Lancet*. 2007;369:275-82.
36. Engelter ST, Reichhart M, Sekoranja L, Georgiadis D, Baumann A, Weder B, et al. Thrombolysis in stroke patients aged 80 years and older: Swiss survey of IV thrombolysis. *Neurology*. 2005;65:1795-8.
37. Gonzales NR, Albright KC, Noser EA, Khaja AM, Shaltoni HM, Romman A, et al. "Mild stroke" should not exclude patients from thrombolytic therapy. *Stroke*. 2006;37:621.
38. Roca Guiseris J, Pérez Villares JM, Navarrete Navarro P. Accidente cerebrovascular agudo. ¿Ampliamos nuestra cartera de servicios? *Med Intensiva*. 2003;27:479-80.
39. The ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-PA Study Group Investigators. Association of outcome with early stroke treatment: pooled analysis of ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-PA stroke trials. *Lancet*. 2004;363:768-74.
40. Clark WM, Wissman S, Albers GW, Jhamandas JH, Madden KP, Hamilton S. Recombinant tissue-type plasminogen activator (Alteplase) for ischemic stroke 3 to 5 hours after symptom onset. The ATLANTIS Study: a randomized controlled trial. Alteplase Thrombolysis for Acute Noninterventional Therapy in Ischemic Stroke. *JAMA*. 1999;282:2019-26.
41. Köhrmann M, Jüttler E, Fiebach JB, Huttner HB, Siebert S, Schwark C, et al. MRI versus CT-based thrombolysis treatment within and beyond the 3 h time window after stroke onset: a cohort study. *Lancet Neurol*. 2006;5:661-7.
42. Lisboa RC, Jovanovic BD, Alberts MJ. Analysis of the safety and efficacy of intra-arterial thrombolytic therapy in ischemic stroke. *Stroke*. 2002;33:2866-71.
43. Choi JH, Bateman BT, Mangla S, Marshall RS, Prabhakaran S, Chong J, et al. Endovascular recanalization therapy in acute ischemic stroke. *Stroke*. 2006;37:419-24.
44. IMS Study Investigators. Combined intravenous and intra-arterial recanalization for acute ischemic stroke: the Interventional Management of Stroke Study. *Stroke*. 2004;35:904-11.
45. Graham GD. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke in clinical practice: a meta-analysis of safety data. *Stroke*. 2003;34:2847-50.
46. Demchuk AM, Hill MD, Barber PA, Silver B, Patel SC, Levine SR. Importance of early ischemic computed tomography changes using ASPECTS in NINDS rtPA Stroke Study. *Stroke*. 2005;36:2110-5.
47. Engelter ST, Fluri F, Buitrago-Tellez C, Marsch S, Steck AJ, Rüegg S, et al. Life-threatening orolingual angioedema during thrombolysis in acute ischemic stroke. *J Neurol*. 2005;252:1167-70.
48. Kappelle LJ, Van Der Worp HB. Treatment or prevention of complications of acute ischemic stroke. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2004;4:36-41.
49. Gujjar AR, Deibert E, Manno EM, Duff S, Diringner MN. Mechanical ventilation for ischemic stroke and intracerebral hemorrhage: indications, timing, and outcome. *Neurology*. 1998;51: 447-51.
50. Uhl E, Kreth FW, Elias B, Goldammer A, Hempelmann RG, Liefner M, et al. Outcome and prognostic factors of hemicraniectomy for space occupying cerebral infarction. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004;75:270-4.
51. Prat R, Conde FJ, Febles P, Cortés S, Millán-Corada AM. Space occupying cerebellar infarcts: surgical or conservative treatment? *Rev Neurol*. 2004;38:133-6.