



## CAPÍTULO 4

### GUÍA PARA EL TRATAMIENTO DEL INFARTO CEREBRAL AGUDO

J.A. Egido, M. Alonso de Leciana, E. Martínez Vila y E. Díez Tejedor; por el comité ad hoc del Grupo de Estudio de Enfermedades Cerebrovasculares de la SEN

Desde la publicación de las últimas recomendaciones por parte del Grupo de Estudio de Enfermedades Cerebrovasculares (1) se han producido avances sustanciales en algunos aspectos del manejo agudo de los pacientes con isquemia cerebral. En este capítulo se actualizan las recomendaciones en lo que se refiere a los cuidados generales del paciente con ictus en fase aguda, así como al tratamiento específico de la isquemia.

### Sistemática asistencial

El ictus es una urgencia neurológica. El desarrollo de tratamientos con estrecho margen terapéutico y la evidencia de que los resultados dependen del momento en que se inicie el tratamiento obligan a coordinar los diferentes niveles asistenciales para asegurar el mínimo tiempo de respuesta que permita la evaluación y el tratamiento del paciente en el medio hospitalario. En este sentido, se ha mostrado útil la implantación del llamado «código ictus» para coordinar los servicios extrahospitalarios de transporte urgente con los servicios hospitalarios (equipos-unidades de ictus) (2-5) (niveles de evidencia III-V).

La primera evaluación diagnóstica conlleva la realización de algunas pruebas complementarias imprescindibles, y por lo tanto debe realizarse en un hospital (1, 6-12). En función de los primeros hallazgos, se diseñará el estudio diagnóstico apropiado según una sistemática dirigida a establecer en lo posible la etiología del ictus (Tabla 1). La rápida asistencia especializada por el neurólogo es un factor que mejora el pronóstico e influye en la efectividad del tratamiento (10, 11, 13) (nivel de evidencia III). La mayoría de los pacientes con ictus precisan ingreso hospitalario, exceptuando a los pacientes con demencia, con una enfermedad terminal previamente diagnosticada o aquellos que expresan su deseo de no ser ingresados, siempre suponiendo que pueda asegurarse un cuidado adecuado fuera del hospital (12).

Está demostrado que el ingreso en unidades especializadas en el tratamiento de los pacientes con ictus (unidades de ictus) en la fase aguda de la enfermedad descende la mortalidad y las secuelas (14-19) (nivel de evidencia I). La infraestructura de la unidad especializada se encuentra determinada por la población

TABLA 1. Sistemática diagnóstica.

**Estudios generales que se deben realizar en la urgencia:**

- TC craneal sin contraste
- Electrocardiograma
- Radiografía de tórax
- Estudio hematológico:
  - Recuento celular
  - Plaquetas
  - Actividad de protrombina
  - Tiempo parcial de tromboplastina activada
  - Bioquímica
- Otras, en función de la sintomatología (gasometría arterial, punción lumbar si se sospecha hemorragia subaracnoidea, etc.)

**Estudios específicos dirigidos a concretar la etiología:**

- Estudio neurovascular no invasivo (ultrasonografía)
- Estudio cardiológico: ecocardiografía (transtorácica/transesofágica); Holter
- Arteriografía
- Estudio inmunológico, serológico (sangre, líquido cefalorraquídeo)
- Estados procoagulantes
- Otros

que atienda y por la dimensión del servicio de neurología en el que se ubique. Deben contar con camas específicas para recibir a los pacientes directamente desde el servicio de urgencias. Es imprescindible que estas unidades estén coordinadas por neurólogos expertos en el tratamiento del ictus, con la colaboración de residentes de la especialidad de neurología y de otras especialidades relacionadas con el tratamiento de estos pacientes (rehabilitación, cuidados intensivos). El personal de enfermería debe estar específicamente preparado, tener conocimientos de semiología neurológica, ser capaz de detectar precozmente las complicaciones y disponer de un fisioterapeuta a diario que inicie la rehabilitación inmediata del paciente. Las recomendaciones de dotación adecuada para las unidades de ictus se han publicado previamente (20).



Se considera que cumplen los criterios de ingreso hospitalario los pacientes con ictus en fase aguda (< 48 horas de evolución), con déficit neurológico leve o moderado, o con accidente isquémico transitorio (AIT), sin límite de edad. Constituyen criterios de exclusión: lesión cerebral irreversible, demencia o dependencia previa, enfermedades concurrentes graves o mortales y traumatismo craneal agudo.

## Recomendaciones

- ❑ Se recomienda reducir al mínimo la demora en el inicio del tratamiento y establecer sistemas de coordinación de asistencia intra y extrahospitalaria específicos (código ictus) (nivel de evidencia III-V, grado de recomendación C).
- ❑ Se recomienda la asistencia urgente a todos los pacientes con ictus agudo en un centro hospitalario (nivel de evidencia V, grado de recomendación C).
- ❑ Se recomienda la inmediata evaluación por parte del especialista en neurología (nivel de evidencia III-V, grado de recomendación C).
- ❑ Se recomienda el ingreso en unidades de ictus agudo con la dotación necesaria (nivel de evidencia I, grado de recomendación A).

## Cuidados generales

---

Hay una serie de cuidados generales que pueden prevenir las complicaciones y mejorar el pronóstico en cuanto a mortalidad y morbilidad a medio plazo. Aproximadamente un tercio de los pacientes con ictus presentan deterioro en las primeras 48 horas, y en la práctica es difícil predecir su magnitud, por lo que todos deben considerarse en riesgo. Los signos vitales y el estado neurológico del paciente deben examinarse muy frecuentemente en las primeras 48 horas.

Mantener la vía respiratoria permeable es una de las prioridades en el tratamiento general de estos pacientes. En la mayoría de los casos es suficiente con colocarlos en una posición semiincorporada. Sin embargo, en los pacientes con disminución del nivel de conciencia o con infartos del territorio vertebrobasilar en los que esté afectada la función respiratoria es necesaria la intubación orotraqueal y, en algunos casos, la asistencia respiratoria (21) (nivel de evidencia III).

La hipoxia debida a una obstrucción parcial de la vía respiratoria, neumonía o hipoventilación puede aumentar el área lesionada y empeorar el pronóstico. No

existen datos que avalen la administración sistemática de oxígeno (22), pero si se detecta hipoxia (saturación de oxígeno  $[SaO_2] < 95\%$ ) debe instaurarse oxigenoterapia (6-9) (niveles de evidencia III-V).

La hipertensión arterial (HTA) es muy frecuente en la fase aguda de un ictus, y puede resultar del estrés del propio proceso, o bien del desarrollo de hipertensión intracraneal, aparición de dolor, HTA previa o ser una respuesta fisiológica tendente a mantener la presión de perfusión en el área isquémica. En muchos casos se produce un descenso espontáneo de la presión arterial en los primeros días.

En la mayoría de los pacientes, la HTA no requiere tratamiento (23, 24) (nivel de evidencia III). En los casos de HTA grave, los antihipertensivos deben administrarse con precaución, ya que el descenso de la presión de perfusión puede deteriorar el estado neurológico, y además la respuesta a los fármacos puede ser exagerada. Asimismo, descensos de más del 20% en la PAS se asocian a un peor pronóstico en las primeras 24 horas del ictus (25). En la mayoría de los casos se prefiere la vía oral, con fármacos con poco efecto sobre el flujo sanguíneo regional, como bloqueadores del receptor de angiotensina, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) o bloqueadores  $\beta$ . Si se precisa la vía intravenosa, deben utilizarse fármacos de acción previsible y fácilmente reversible como labetalol (1-5 mg/min en infusión continua o bien bolos de 10-20 mg cada 20 minutos hasta 150-300 mg, según respuesta) o urapidil (10-50 mg seguidos de 6-8 mg/h). No deben utilizarse antagonistas del calcio por vía sublingual por la hipotensión brusca que producen. Los niveles de PA que precisan tratamiento no están bien establecidos. En el infarto cerebral, en los últimos años se recomendaba tratar la PAS  $> 220$  mmHg, la PAD  $> 120$  mmHg o la PA media  $> 130$  mmHg (1, 6-9) (nivel de evidencia V). Sin embargo, existen datos que sugieren que una PAS elevada puede tener también efectos perniciosos (26, 27). Datos del estudio TICA (Presión Arterial en el Ictus Cerebral Agudo), sugieren que una PA  $> 180$  mmHg supone también un aumento del riesgo de que se produzca una mala evolución (28) (niveles de evidencia III-V). En caso de que el paciente vaya a recibir trombólisis debe iniciarse el tratamiento con PAS  $> 185$  mmHg o PAD  $> 105$  mmHg, y se considerará contraindicado si persiste una HTA fuera de estos límites (29, 30) (nivel de evidencia V). En un estudio con candesartán para el inicio precoz del tratamiento antihipertensivo en las primeras 24 horas, se estableció el límite para comenzarlo en 200/110 mmHg. El estudio se interrumpió por el claro beneficio del grupo tratado, con menos episodios vasculares a 12 meses, por lo que podría considerarse seguro iniciar tratamiento a partir de 200/110 mmHg en las primeras 24 horas (31). No



obstante, no se produjeron diferencias significativas en los valores de PA en los primeros días, ni se facilitaron datos sobre el resultado funcional. En un metaanálisis sobre 11.500 pacientes de 65 ensayos clínicos se concluye que no existe evidencia suficiente sobre la influencia en el desenlace de las intervenciones destinadas a elevar o reducir la PA en la fase aguda (32). En cualquier caso, existen excepciones que modifican el valor de PA en el que se supone que está indicado el tratamiento, como puede ser la coexistencia de isquemia miocárdica, insuficiencia cardíaca, disección aórtica o encefalopatía hipertensiva.

Aunque existen datos experimentales a favor de la HTA inducida mediante fármacos para el tratamiento del infarto cerebral, sólo hay algunos estudios de seguridad (33, 34), por lo que no se puede recomendar esta práctica.

La hipotensión es poco frecuente tras un ictus. Su causa suele ser la hipovolemia y, si se presenta, deben descartarse complicaciones como infarto de miocardio, disección de aorta, embolia pulmonar o hemorragia digestiva. Además de tratar la causa, la hipotensión debe corregirse mediante reponedores de la volemia y, ocasionalmente, fármacos vasopresores.

Datos experimentales demuestran que la hipotermia reduce el tamaño del infarto. Además, la hipertermia parece tener un efecto negativo sobre el pronóstico del infarto cerebral (35-37) o ser un marcador de daño cerebral extenso (38). Existen estudios de seguridad, pero no hay datos que avalen la utilidad de la hipotermia inducida en el tratamiento de la isquemia cerebral (39, 40). Ante la presencia de fiebre, debe investigarse su causa y aplicar tratamiento con paracetamol o metamizol si la temperatura axilar es superior a 37,5°C (nivel de evidencia V). No hay datos suficientes para recomendarlo en pacientes afebriles (41, 42)

Varios estudios relacionan la hiperglucemia inicial con un peor pronóstico (43, 44). Mientras no se disponga de más información se recomienda tratar la hiperglucemia intentando mantener la normoglucemia (45) (nivel de evidencia V). En este sentido, datos del estudio GLIA (Glucemia en el Ictus Agudo) sugieren que glucemias superiores a 150 mg/dl en los primeros días presentan un peor pronóstico (46). La hipoglucemia puede producir síntomas focales que remeden un ictus, que deben corregirse con la administración de sueros glucosados.

La nutrición es un importante objetivo del tratamiento. La desnutrición tras el ictus facilita las complicaciones (47, 48). Los pacientes pueden tener importantes dificultades de nutrición debido a disfagia o bajo nivel de conciencia. La capacidad

deglutoria debe examinarse diariamente para prevenir el riesgo de aspiración. En caso necesario se recomienda instaurar alimentación enteral, mejor con sonda nasogástrica que con gastrostomía (nivel de evidencia I) (49). En cuanto al tiempo de instauración de la alimentación, la instauración precoz (menos de 7 días) disminuye la mortalidad sin afectar al resultado funcional en cuanto a dependencia (nivel de evidencia II) (49).

La movilización precoz reduce la incidencia de otras complicaciones: hombro doloroso, úlceras por decúbito, contracturas, parálisis de presión, etc. (50) (nivel de evidencia I). Los trabajos existentes, así como los metaanálisis, indican que la fisioterapia y la rehabilitación son eficaces en la recuperación funcional a medio plazo, y que esta eficacia es mayor cuando el tratamiento se instaura precozmente y de forma específica para el reentrenamiento en tareas concretas (50-53) (nivel de evidencia II).

No existen datos que permitan realizar una recomendación en cuanto a la duración de los programas de rehabilitación. La rehabilitación domiciliaria puede ser una alternativa válida en algunos casos (54, 55).

## Recomendaciones

- ❑ Se recomienda la intubación y la asistencia respiratoria en los pacientes con compromiso de la vía respiratoria y administración de oxígeno a los pacientes con hipoxia ( $\text{SaO}_2 < 95\%$ ). No hay datos para su recomendación con carácter general (nivel de evidencia III, grado de recomendación C).
- ❑ En la mayoría de los pacientes, la HTA no debe ser tratada. Se recomienda el uso cauteloso de antihipertensivos en HTA con PAS  $> 185$  mmHg y PAD  $> 110$  mmHg. Se deben evitar descensos de más del 20% en las primeras 24 horas (nivel de evidencia III-V, grado de recomendación C).
- ❑ Se recomienda el uso de antipiréticos en los pacientes con temperatura axilar superior a  $37,5^\circ\text{C}$  (nivel de evidencia V, grado de recomendación C).
- ❑ Se recomienda el tratamiento de la hiperglucemia por encima de 150 mg/dl y de la hipoglucemia durante la fase aguda del ictus, procurando mantener al paciente normoglucémico. No se deben administrar soluciones glucosadas salvo que exista hipoglucemia (nivel de evidencia V, grado de recomendación C).



- ❑ Se recomienda evitar la desnutrición y considerar la necesidad de alimentación enteral con sonda nasogástrica mejor que con gastrostomía (nivel de evidencia I, grado de recomendación A).
- ❑ Debe evaluarse la presencia de disfagia para prevenir la posibilidad de broncoaspiración (nivel de evidencia II, grado de recomendación B).
- ❑ Se recomienda la movilización precoz, junto con un adecuado cuidado de la piel, para prevenir complicaciones de la inmovilidad (nivel de evidencia II, grado de recomendación B).
- ❑ Se recomienda el empleo precoz de técnicas de fisioterapia y rehabilitación (nivel de evidencia II, grado de recomendación B).

## Prevención y tratamiento de las complicaciones neurológicas

---

Las complicaciones neurológicas más frecuentes son el edema y la hipertensión intracraneal, las crisis epilépticas y la conversión hemorrágica del infarto cerebral.

El edema cerebral postisquémico con hipertensión intracraneal puede conducir a la herniación cerebral con compresión del tronco y suele ser causa de muerte durante la primera semana. El tratamiento consiste inicialmente en una moderada restricción de líquidos, evitando la administración de soluciones hipoosmola-res (como las glucosadas al 5%), el tratamiento de los trastornos asociados que podrían empeorar el edema (hipoxia, hipercapnia, hipertermia) y elevación de la cabecera de la cama a 30°, para mejorar el retorno venoso y disminuir la hipertensión intracraneal (aunque en pacientes sin hipertensión intracraneal, posiciones más bajas podrían mejorar la perfusión cerebral) (56, 57) (nivel de evidencia III). En los pacientes en los cuales el edema conduce a deterioro neurológico existen diferentes medidas de tratamiento. Los corticosteroides en dosis elevadas no consiguen ni una menor mortalidad ni menor número de secuelas, y en cambio favorecen las infecciones y dificultan el control de la glucemia, por lo que no están indicados en el ictus isquémico (58-60) (nivel de evidencia I). Tampoco están indicados los barbitúricos (61). El manitol, en dosis de 0,25 a 0,5 g/kg de peso por vía intravenosa en 20 minutos desciende rápidamente la hipertensión intracraneal, y puede administrarse cada 6 horas. Es conveniente mantener la osmolaridad del plasma entre 300 y 320 mOsm/l (62). No hay pruebas de que disminuya ni la mortalidad ni las secuelas, e incluso existen dudas sobre su seguridad (63). El gli-

cerol al 10% puede reducir la mortalidad en pacientes con grandes infartos, pero sin efecto a largo plazo. El pequeño número de pacientes y las diferencias metodológicas entre los distintos estudios hacen imposible extraer una conclusión definitiva en cuanto a su efectividad (64) (nivel de evidencia II).

La hiperventilación es una medida que hace descender muy rápidamente la presión intracraneal. Aunque su utilidad es discutible, se sigue aplicando en casos de sujetos jóvenes en los que el edema cerebral no cede con osmotherapia. La disminución de la hipertensión intracraneal es transitoria y puede usarse como medida previa a otras. Sin embargo, la hipocapnia produce vasoconstricción, que podría perjudicar la perfusión cerebral.

En presencia de hidrocefalia, la inserción de un catéter de drenaje ventricular reduce rápidamente la presión. En pacientes con grandes infartos hemisféricos, la craneotomía descompresiva o la descompresión del lóbulo temporal se han utilizado como medida de control de la presión intracraneal. Aunque puede aumentar la supervivencia, los déficit neurológicos residuales son por lo general graves. Sin embargo, si se realiza precozmente los resultados pueden ser buenos (nivel de evidencia III) (65). Se precisan más datos en cuanto a la calidad de vida de los supervivientes y respecto al tiempo adecuado para realizarla en caso de ser necesaria. En el resultado funcional parece ser un factor determinante la edad (66). En el caso de los grandes infartos cerebelosos que produzcan hidrocefalia obstructiva o afectación del tronco cerebral, la ventriculostomía y la craneotomía suboccipital (67) son eficaces para el tratamiento de la hidrocefalia y la compresión del tronco cerebral, respectivamente (nivel de evidencia III).

La determinación invasiva de la presión intracraneal no ha demostrado su utilidad como guía del tratamiento y no está exenta de complicaciones (68).

Las crisis epilépticas pueden complicar la fase aguda de un ictus, con más frecuencia en las hemorragias que en el infarto cerebral. Lo más frecuente es que sean parciales, con o sin generalización secundaria. Se ha discutido si las crisis empeoran o no el pronóstico del ictus (69, 70). El índice de recurrencia es bajo en las de aparición precoz tras el ictus, pero más elevado en las que aparecen de forma tardía (70, 71). No existen datos específicos sobre la eficacia de los anticomiciales después de un ictus, y se sigue la recomendación general en el tratamiento de las crisis en cualquier enfermedad neurológica aguda (nivel de evidencia I). El tratamiento anticomicial sólo debe utilizarse en las crisis recu-



rrentes y no está indicado como profilaxis en los pacientes que no tengan crisis. Se recomienda monoterapia. Las crisis únicas no deben tratarse. En el estatus epiléptico, si se presenta, el tratamiento es el mismo que en el estatus de cualquier otra causa.

## Recomendaciones

- ❑ Se recomienda el uso de diuréticos osmóticos en los pacientes cuya situación neurológica se deteriora debido al edema cerebral. La hiperventilación puede ser útil en casos seleccionados en los que la osmoterapia no sea suficiente (nivel de evidencia II, grado de recomendación B).
- ❑ Los corticosteroides no deben emplearse en el tratamiento del infarto cerebral (nivel de evidencia I, grado de recomendación A).
- ❑ Se recomienda el drenaje ventricular en los pacientes con hipertensión intracraneal debida a hidrocefalia (nivel de evidencia III, grado de recomendación C).
- ❑ Se recomienda la descompresión quirúrgica y evacuación de infartos cerebelosos con sufrimiento de tronco cerebral por compresión (nivel de evidencia III, grado de recomendación C).
- ❑ En pacientes seleccionados con infartos cerebrales malignos puede estar indicada la descompresión quirúrgica por craniectomía (nivel de evidencia III, grado de recomendación C).
- ❑ Se recomienda la administración de anticonvulsivos a los pacientes que hayan presentado crisis comiciales repetidas (nivel de evidencia III, grado de recomendación C). No está indicado su uso profiláctico en pacientes sin crisis (nivel de evidencia III-V, grado de recomendación C).

## Prevención y tratamiento de complicaciones no neurológicas

---

La neumonía es una importante causa de muerte en los pacientes con ictus. Generalmente se produce en pacientes con un nivel de conciencia o reflejo tusígeno alterado. La presencia de fiebre obliga a descartar una neumonía y, en caso de sospecha, debe instaurarse tratamiento antibiótico precozmente.

La infección urinaria es una complicación frecuente en los pacientes con ictus agudo. En un porcentaje cercano al 5% desarrollan sepsis de origen urinario. En

ocasiones es necesario volver a emplear un catéter vesical para el tratamiento de la retención urinaria o la incontinencia, pero debe evitarse en lo posible o sustituirlo por protocolos de cateterización intermitente, para reducir el riesgo de infección.

La trombosis venosa profunda es asimismo una complicación frecuente. En algunos casos es origen de una tromboembolia pulmonar, que es la causa de la muerte en el 25% de los ictus. La administración de heparinas de bajo peso molecular (HBPM) es eficaz en la prevención de la trombosis venosa (72, 73) (nivel de evidencia I). El ácido acetilsalicílico (AAS) también ha demostrado ser eficaz en la prevención de la tromboembolia pulmonar (74, 75) (nivel de evidencia I). En los pacientes en los que exista alguna contraindicación se pueden utilizar medias de compresión intermitente (76) (nivel de evidencia II).

## Recomendaciones

- ❑ Se recomienda el empleo precoz de antibióticos para las complicaciones infecciosas (nivel de evidencia V, grado de recomendación C).
- ❑ Se recomienda el uso de HBPM o AAS para prevenir la trombosis venosa profunda y la embolia pulmonar en los pacientes inmovilizados (nivel de evidencia I, grado de recomendación A).
- ❑ En aquellos pacientes en los que esté contraindicada la medicación anti-trombótica se deben emplear medias de compresión intermitente (nivel de evidencia II, grado de recomendación B).

## Tratamiento específico de la isquemia cerebral en la fase aguda

---

Según los conocimientos actuales sobre la fisiopatología de la isquemia cerebral, pueden plantearse dos tipos de intervenciones para reducir el daño cerebral: mejorar o restablecer el flujo sanguíneo cerebral en la zona isquémica y aplicar medidas farmacológicas citoprotectoras específicas dirigidas a inhibir los trastornos celulares y moleculares causantes del desarrollo del daño por isquemia-reperusión (77). Ambas estrategias terapéuticas deben llevarse a cabo de manera precoz, ya que el concepto de penumbra isquémica es crucial en los modernos enfoques terapéuticos de la isquemia (78).



## Medidas dirigidas a mejorar o restablecer el flujo sanguíneo cerebral

En la zona isquémica, el flujo sanguíneo cerebral puede mejorarse, en primer lugar, asegurando una adecuada presión de perfusión. Sin embargo, la eliminación del trombo mediante trombolíticos o el control de su progresión con agentes antitrombóticos es lo que mejor permite la restitución del flujo sanguíneo cerebral. Estudios previos sobre los efectos de la hipertensión inducida, así como de agentes hemorreológicos (pentoxifilina) o de hemodilución para disminuir la viscosidad sanguínea, o de fármacos con posible acción vasodilatadora sobre arterias cerebrales (prostaciclina) no ofrecen resultados positivos o fiables como para recomendar su uso (79).

### *Antitrombóticos*

Si bien estos agentes han demostrado su eficacia en la prevención de complicaciones como la trombosis venosa profunda, la utilidad de la anticoagulación y la antiagregación en la fase aguda de la isquemia cerebral, con el fin de evitar la progresión del trombo o la aparición de recidivas precoces y mejorar así la evolución de los pacientes, es un tema controvertido. En este momento no hay datos que permitan recomendar con suficiente nivel de evidencia el uso de la anticoagulación precoz en una mejor evolución de los pacientes con ictus isquémico.

### **Heparina no fraccionada**

Existen varios estudios que utilizan distintas dosis, vía y pauta de administración de heparina, sin que esté claro cuál es el mejor régimen ni cuáles son los factores que determinan un incremento del riesgo de hemorragia (como la gravedad de los síntomas o el tamaño del infarto en la TC).

Los resultados del International Stroke Trial (IST) muestran que la administración de heparina cálcica por vía subcutánea en dosis de 5.000 U o 12.500 U dos veces al día no ofrece ningún beneficio en la evolución de los pacientes a los seis meses del ictus y, aunque previene las recidivas precoces, este efecto es contrarrestado por la producción de hemorragias, especialmente en el caso de la dosis más alta o si se asocia a la administración de AAS (nivel de evidencia I) (74). Es necesario señalar que en este estudio se incluyeron algunos pacientes sin TC previo a la aleatorización y que no se controlaba el grado de anticoagulación obtenido. Tras el metaanálisis de los demás estudios (niveles de evidencia II-V)

(80) no se puede extraer conclusiones definitivas acerca de la utilidad de la heparina a diversas dosis o pautas de administración como tratamiento general del infarto cerebral agudo en casos no seleccionados.

En pacientes con infarto cerebral de origen cardioembólico, la anticoagulación previene las recidivas a largo plazo, pero no hay datos concluyentes en lo que se refiere a la prevención de recidivas precoces. Aunque algunos estudios sugieren eficacia de la heparina sódica intravenosa a dosis suficiente para mantener el tiempo de cefalina (TTPA) entre 1,5 y 2 veces el control (81) (nivel de evidencia II), según otros el beneficio se encuentra contrarrestado por un aumento de la incidencia de hemorragias (82) (nivel de evidencia V).

Tampoco hay datos claros en cuanto a la utilidad del uso de heparina por vía intravenosa para el tratamiento del infarto cerebral progresivo; los estudios muestran resultados contradictorios (83-87) (niveles de evidencia III-V).

### **Heparinas de bajo peso molecular y heparinoides**

Por su efecto antitrombótico selectivo, presentan menos riesgo de hemorragia que la heparina no fraccionada. En el estudio clínico TOAST (Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment), con danaparoides sódico intravenoso en pacientes con infarto cerebral de menos de 24 horas de evolución, se encontró una mejor evolución de los pacientes tratados en los primeros siete días, aunque la diferencia no se mantenía a los tres meses, y además se produjo un mayor número de complicaciones hemorrágicas en los pacientes tratados. Sólo se observa beneficio en cuanto a la prevención de trombosis venosa profunda (88). En un estudio con nadroparina se encontró una mejora en la evolución a los seis meses de los pacientes tratados (89) (nivel de evidencia II). Estos resultados no han sido confirmados en un segundo ensayo clínico europeo (FISS bis) (90). Los metaanálisis de los estudios con heparinoides y HBPM demuestran que, si bien reducen la incidencia de trombosis venosa profunda y tromboembolia pulmonar, no producen efecto en la evolución y pueden aumentar las hemorragias intracraniales (73, 91).

### **Hipofibrinogemiantes (Ancrod®)**

Es una fracción proteínica procedente de veneno de víbora que causa hipofibrinogenemia, por lo que, además del efecto hipocoagulante, reduce la viscosidad sanguínea. Posee también un efecto trombolítico dependiente de la activación



local del activador tisular del plasminógeno recombinante (rt-PA) (92). Existen dos grandes ensayos aleatorizados y controlados con Ancrod® en el infarto cerebral agudo, el STAT (Stroke Trial Ancrod Treatment), que incluye pacientes en las primeras tres horas desde el inicio de los síntomas y el ESTAT (European Stroke Trial Ancrod Treatment) que retrasa el tratamiento hasta seis horas. La dosis de Ancrod® es la necesaria para disminuir el fibrinógeno plasmático hasta 1,18 a 2,03 mmol/l. Los resultados del estudio STAT muestran un mayor número de pacientes con evolución favorable en el grupo tratado con Ancrod® que en el grupo placebo, sin diferencias en la mortalidad, pero con un mayor número de hemorragias totales relacionadas con el tratamiento (93). El estudio ESTAT se interrumpió antes de finalizar y el análisis intermedio confirmó la falta de eficacia y el incremento de hemorragias cerebrales (94).

### Antiagregantes plaquetarios

Sólo hay estudios publicados sobre AAS en la fase aguda de la isquemia cerebral. En el International Stroke Trial (IST) (74) y el Chinese Acute Stroke Trial (CAST) (75) se demuestra un efecto beneficioso del AAS a dosis de 300 mg/día en la evolución de los pacientes a los seis meses, así como una reducción de recidivas precoces y de mortalidad. El metaanálisis de ambos estudios pone de manifiesto el beneficio del tratamiento con AAS en las primeras 48 horas tras un ictus isquémico, con una reducción de recurrencias del 7‰ y de 4‰ muertes. El incremento de hemorragias es sólo del 2‰. El beneficio global es una reducción del 9‰ del riesgo de muerte o recurrencia de ictus (nivel de evidencia I) (95). Posteriormente se ha publicado un estudio aleatorizado controlado con placebo de AAS 325 mg/día en pacientes con ictus agudo (96) y otro con AAS asociado a HBPM (97) que no encuentran beneficio en la evolución de los pacientes tratados, pero estos estudios no tienen la potencia suficiente para reproducir el beneficio observado en los estudios previos. Por lo tanto, se aconseja el tratamiento con AAS, aunque no debe iniciarse hasta descartar la indicación de trombólisis y, en el caso de que se administre, comenzar 24 horas después del tratamiento.

Otros fármacos antiagregantes, como el abciximab o el tirofibrano, se han estudiado en monoterapia o en combinación con trombólisis para evitar la reoclusión en el infarto cerebral agudo (98, 99). Hay un estudio aleatorizado en fase II en pacientes con infarto cerebral agudo. Se observa una tasa de hemorragias en los pacientes tratados similar a la del grupo placebo y una tendencia no signifi-

cativa a la mejoría en aquellos que recibieron abciximab (100) (nivel de evidencia II). Actualmente se está desarrollando un estudio con abciximab en fase III (ABBEST-II) en pacientes con ictus agudo de hasta seis horas de evolución y otro en fase II de la combinación de abciximab y reteplasa por vía intravenosa (ROSIE) (101).

## Recomendaciones

- ❑ Se recomienda iniciar rápidamente el tratamiento con AAS tras un infarto cerebral (en las primeras 48 horas) salvo que exista alguna contraindicación (nivel de evidencia I, grado de recomendación A). En los pacientes que hayan recibido terapia trombolítica se aconseja no iniciar el tratamiento con AAS hasta 24 horas después del inicio de aquélla.
- ❑ No hay datos suficientes para recomendar o no el uso sistemático de anticoagulantes en el tratamiento general del infarto cerebral agudo en los pacientes no seleccionados. Las HBPM y los heparinoides no mejoran la evolución de los pacientes y aumentan el riesgo de hemorragia cerebral (nivel de evidencia I, grado de recomendación A).

## Trombolíticos

En este momento hay pruebas suficientes procedentes de estudios aleatorizados (ECASS, NINDS, ATLANTIS) (102-105) y de metaanálisis tanto de estudios aleatorizados (2, 106) como de práctica clínica tras la comercialización (107, 108), para recomendar el tratamiento trombolítico por vía intravenosa con rt-PA (0,9 mg/kg) en pacientes con infarto cerebral agudo de menos de tres horas de evolución que cumplan criterios de selección estrictos (Tabla 2) puesto que el tratamiento mejora la evolución clínica y funcional a los tres meses (nivel de evidencia I) (1, 2, 6, 28, 109). Las complicaciones hemorrágicas, y en concreto la hemorragia cerebral sintomática, son el principal riesgo del tratamiento con rt-PA. Un metaanálisis de los estudios poscomercialización indica que, en la práctica habitual, el riesgo de hemorragia es del 5,2% (108), pero la tasa de complicaciones hemorrágicas disminuye y el tratamiento tiene un margen de seguridad adecuado si se siguen estrictamente las recomendaciones de administración y los criterios de selección de los pacientes (108, 110). Hay pruebas de que los beneficios de la trombólisis son mayores cuanto antes se administre el tratamiento (2). Por ello se debe evitar cualquier retraso innecesario (nivel de evidencia I), pero hay



TABLA 2. Tratamiento trombolítico con activador tisular del plasminógeno recombinante

**Criterios de inclusión**

- Pacientes con ictus isquémico agudo de menos de 3 horas de evolución en los que no concurra alguno de los siguientes criterios de exclusión

**Criterios de exclusión**

- Hemorragia intracraneal en TC
- Evolución de los síntomas superior a 3 horas o desconocimiento de la hora de inicio
- Síntomas menores o en mejoría franca antes del inicio de la infusión
- Ictus grave según criterios clínicos (NIHSS > 25) o de neuroimagen
- Crisis comiciales al inicio del ictus
- Síntomas indicativos de hemorragia subaracnoidea aunque la TC sea normal
- Tratamiento con heparina en las 48 horas previas y TTPA elevado
- Ictus previo en cualquier momento e historia de diabetes
- Ictus en los 3 meses previos
- Recuento de plaquetas por debajo de 100.000
- Glucemia por debajo de 50 mg/dl o por encima de 400 mg/dl
- PAS > 185 mmHg, PAD > 110 mmHg o necesidad de medidas drásticas para bajar la PA a estos límites
- Diátesis hemorrágica conocida
- Tratamiento con anticoagulantes orales. Podría considerarse tratamiento con rtPA si INR < 1,7
- Hemorragia grave reciente o manifiesta
- Historia de hemorragia intracraneal
- Antecedentes de hemorragia subaracnoidea por rotura aneurismática
- Historia de lesión del sistema nervioso central (aneurismas, neoplasias, cirugía intracraneal o espinal)
- Retinopatía hemorrágica (p. ej., retinopatía diabética)
- Antecedentes de masaje cardíaco, parto o punción en vaso sanguíneo no accesible en los 10 días previos
- Endocarditis bacteriana y pericarditis
- Pancreatitis aguda
- Enfermedad ulcerativa gastrointestinal documentada en los 3 meses previos. Varices esofágicas. Malformaciones vasculares intestinales conocidas
- Neoplasia con aumento del riesgo de hemorragia
- Enfermedad hepática grave (insuficiencia hepática, cirrosis, hipertensión portal, hepatitis activa)
- Cirugía mayor o traumatismo significativo en los 3 meses previos

TABLA 2. (Continuación)

### **Pauta de administración de rt-PA**

- Se administrarán 0,9 mg/kg, siendo la dosis máxima 90 mg
- El 10% de la dosis total se administra en bolo durante un minuto
- El resto de la dosis se administra en perfusión continua durante una hora

### **Recomendaciones sobre tratamiento general y tratamientos concomitantes**

- No se administrará heparina o anticoagulantes orales en las siguientes 24 horas porque pueden aumentar el riesgo de hemorragia cerebral
- Se debe ser cauto en pacientes en tratamiento antiagregante previo, ya que esto puede aumentar el riesgo de hemorragia cerebral, aunque este riesgo se correlaciona más con el tamaño y la gravedad del infarto
- El paciente debe ser monitorizado, preferiblemente en una unidad de ictus
- Se realizará una exploración neurológica cada 15 minutos durante la perfusión, a las 2 horas y a las 24 horas, y en cualquier momento en que haya un deterioro.
- La perfusión debe ser interrumpida si existe sospecha clínica de hemorragia (cefalea intensa, vómitos, disminución del nivel de conciencia, empeoramiento del déficit) y se realizará TC craneal urgente
- Si está disponible, se puede realizar estudio Doppler transcraneal y sonotrombólisis
- Se ha de evitar en lo posible o retrasar al máximo la colocación de sondas urinarias o nasogástricas y punciones arteriales
- En el caso de sobredosificación suele producirse consumo de fibrinógeno y otros factores de coagulación. Generalmente es suficiente con esperar la regeneración fisiológica de estos factores. Si se produce hemorragia, seguir las recomendaciones para este caso
- Si se produce una reacción anafiláctica (infrecuente), suspender la perfusión e iniciar las medidas oportunas
- Se monitorizará la PA cada 15 minutos durante la infusión y la primera hora siguiente, cada 30 minutos durante las siguientes 6 horas y cada hora hasta completar 24 horas. La frecuencia de los controles debe ser mayor si PA > 180/105 mmHg

### **Control de la PA**

- La PA debe ser inferior a 185/110 mmHg antes de iniciar la infusión
- Si la PA > 185/110 mmHg en dos determinaciones separadas 5-10 minutos administrar uno o dos bolos de 10-20 mg de labetalol intravenoso separados 20 minutos y/o parche de nitroglicerina por vía subcutánea. Si con estas medidas no baja la PA, no debe administrarse trombólisis. Si la elevación se produce una vez iniciada la perfusión y no se consigue que descienda, se debe interrumpir la infusión



TABLA 2. (Continuación)

**Tratamiento de la hemorragia tras trombólisis**

- Debe sospecharse hemorragia cerebral cuando aparece deterioro neurológico, cefalea intensa, vómitos o elevación aguda de la PA
- Puede producirse hemorragia sistémica visible u oculta (alteración hemodinámica)
- Detener la infusión de rt-PA
- Realizar TC craneal urgente (para la hemorragia cerebral)
- Determinar tiempos de coagulación, fibrinógeno y recuento plaquetario y realizar pruebas cruzadas
- Administrar inmediatamente Haemocomplementan P<sup>®</sup> para reponer fibrinógeno: 1-2 viales de 1 g. La dosis máxima es de 2-3 g/día
- Los crioprecipitados ricos en factor VIII y plaquetas, plasma fresco o sangre fresca no se recomiendan, dado que no son útiles, pues en estos casos no se consumen estos factores sino fibrinógeno
- Los antifibrinolíticos (ácido tranexámico: Amchafibrin<sup>®</sup>) pueden producir fenómenos trombóticos

datos que sugieren que el margen terapéutico en el tiempo podría extenderse hasta 4,5 horas desde el inicio de los síntomas (2), motivo por el cual se está llevando a cabo un estudio clínico aleatorizado controlado (ECASS III) (101) para comprobar la eficacia y seguridad de rt-PA entre 3 y 4,5 horas. Otros agentes trombolíticos más antiguos utilizados por vía sistémica no se recomiendan en el tratamiento del infarto cerebral agudo porque presentan una elevada tasa de complicaciones hemorrágicas (nivel de evidencia I) (1, 6, 108).

Hasta un tercio de los pacientes tratados con trombólisis intravenosa presentan una reoclusión arterial. Esto es más frecuente en aquellos casos en los que se produce una recanalización incompleta (111). Se han estudiado diversas estrategias para mejorar la tasa de recanalización tras la trombólisis intravenosa y para reducir la frecuencia de reoclusión. El estudio CLOTBUST demuestra que la aplicación de ultrasonidos sobre la arteria ocluida de forma simultánea con la administración de rt-PA mejora la tasa de recanalización y la evolución de los pacientes (112) (nivel de evidencia II). Otros tratamientos, como la asociación de anticoagulantes como el tirofibrano o el argatrobano o antiplaquetarios de acción rápida como el abciximab o la eptifibatida con el rt-PA para evitar la reoclusión,

muestran resultados prometedores, aunque los datos son limitados y hay aún estudios en marcha (101, 113, 114).

Se están estudiando otros nuevos trombolíticos de síntesis modificados para mejorar la capacidad trombolítica y la afinidad y selectividad por el sustrato con el fin de reducir las complicaciones hemorrágicas asociadas (desmoteplasa, reteplasa, tenecteplasa). Todavía están en fase de investigación en ensayos clínicos (101, 115, 116).

Los resultados de estudios que evalúan la utilidad de la trombólisis intraarterial sola o en combinación con trombólisis intravenosa son prometedores, pero todavía escasos, y aún se está investigando su utilidad en ensayos clínicos (117). Con los datos existentes se puede afirmar que la trombólisis intraarterial con prourocinasa recombinante consigue una recanalización eficaz de las arterias ocluidas por un trombo y aumenta el porcentaje de pacientes independientes a los tres meses. Aumenta el riesgo de hemorragias cerebrales, pero no la mortalidad (118, 119). El procedimiento lleva implícito un mayor retraso en la administración del tratamiento. Por el momento, no hay datos para asegurar que la trombólisis intraarterial ofrezca mejores resultados que la intravenosa (niveles de evidencia I y II).

Los datos existentes acerca de la combinación de trombólisis intravenosa e intraarterial son escasos, aunque indican que el tratamiento puede ser seguro (120-122). Hay ensayos en marcha (101).

También es posible realizar una trombólisis mecánica mediante dispositivos intraarteriales que realizan la fragmentación y extracción del coágulo con buenos resultados, como se muestra en el estudio MERCI (123).

## Recomendaciones

- ❑ Se recomienda el tratamiento trombolítico con rt-PA por vía intravenosa a dosis de 0,9 mg/kg para el tratamiento del infarto cerebral agudo de menos de tres horas de evolución. La administración se realizará lo antes posible. La selección debe ser cuidadosa, siguiendo estrictamente los criterios establecidos (nivel de evidencia I, grado de recomendación A).
- ❑ El tratamiento trombolítico sólo debe ser indicado y administrado por un neurólogo experto en el tratamiento del paciente con ictus y en la interpretación de la TC craneal (nivel de evidencia V, grado de recomendación C).



- ❑ El tratamiento trombolítico sólo será administrado en centros con medios suficientes para el cuidado específico de estos pacientes, preferiblemente en la unidad de ictus, así como para el tratamiento de las posibles complicaciones (nivel de evidencia III-IV, grado de recomendación C).
- ❑ En los pacientes tratados con trombólisis intravenosa se recomienda no utilizar antitrombóticos (heparina o AAS) hasta 24 horas después del inicio del tratamiento (nivel de evidencia III-V, grado de recomendación C).
- ❑ La trombólisis intraarterial, por el momento, sólo se puede recomendar en centros con experiencia en intervencionismo y preferiblemente bajo protocolo de estudio clínico (nivel de evidencia III-V, grado de recomendación C).

## Neuroprotectores

La neuroprotección tiene como objetivo primario interferir con las alteraciones bioquímicas que se producen en el «área de penumbra» con el fin de bloquear la denominada *cascada isquémica* para evitar o retrasar la evolución hacia la muerte celular. Las principales sustancias propuestas como posibles agentes neuroprotectores (Tablas 3 y 4), su eficacia en los modelos experimentales de isquemia cerebral y los resultados de los estudios clínicos en pacientes con infarto cerebral han sido objeto de numerosas revisiones (124-132).

Las enormes expectativas planteadas a lo largo de años de conseguir un tratamiento neuroprotector en la fase aguda del ictus isquémico se basaron en los excelentes resultados obtenidos en los modelos experimentales de infarto cerebral. Sin embargo, los resultados de los estudios clínicos en pacientes con infarto cerebral, utilizando los mismos fármacos, fueron sistemáticamente negativos (124-126, 131, 133). En esencia, puede decirse que la causa más importante de esta discrepancia de resultados radica en que las condiciones en que los neuroprotectores fueron eficaces en los modelos experimentales no se correspondían en absoluto con lo que sucedía en los ensayos clínicos (124, 134-142). Como consecuencia, un grupo de expertos (Stroke Therapy Academic Industry Roundtable–STAIR-) ha establecido una serie de recomendaciones para guiar el diseño de los nuevos estudios, como emplear márgenes terapéuticos temporales de menos de 3-6 horas, fármacos cuyo perfil de seguridad y tolerabilidad permita emplear dosis elevadas, seleccionar pacientes con tejido en penumbra potencialmente recuperable (por ejemplo, *mismatch DWI/PWI* en resonancia magnética [RM]), congruencia entre el mecanismo de acción y el sustrato bioló-

TABLA 3. Estrategias neuroprotectoras en isquemia cerebral

**A. Acción sobre canales iónicos**

1. Antagonistas de canales de calcio dependientes de voltaje
  - a. Dihidropiridínicos
  - b. No dihidropiridínicos\*
2. Antagonistas de los canales de sodio
3. Agonistas de los canales de potasio

**B. Acción sobre neurotransmisión**

1. Glutamato
  - a. Antagonistas de receptor
    - NMDA
      - Competitivos
      - No competitivos
    - AMPA/Kainato\*
  - b. Moduladores de la activación del receptor
    - Antagonistas del sitio de glicina\*
    - Antagonistas del sitio de poliaminas
  - c. Inhibidores de la liberación presináptica
    - Inhibidores de la glutamina sintetasa\*
    - Inhibidores de los canales de sodio
2. Otros neurotransmisores
  - a. Adenosina\*
  - b. Ácido gammaaminobutírico (GABA)
  - c. Serotonina\*

**C. Inhibidores de radicales libres (antioxidantes)**

**D. Moduladores de la respuesta inflamatoria**

**E. Reparadores de la membrana plasmática**

**F. Factores neurotróficos**

**G. Actuación sobre los mecanismos de apoptosis\***

**H. Actuación sobre la síntesis de óxido nítrico\***

**I. Inhibidores de endotelina\***

**J. Otros agentes citoprotectores**

\*Agentes utilizados sólo en estudios experimentales y no ensayados en clínica.



TABLA 4. Neuroprotección en isquemia cerebral. Ensayos clínicos.

Fármacos	Mecanismo de acción	Resultado
<b>Antagonistas de los canales del calcio</b>		
Nimodipino	Dihidropiridínico	Neutro, efecto pernicioso si uso intravenoso: hipotensión
Flunarizino	Dihidropiridínico	Neutro
Isradipino	Dihidropiridínico	Neutro
<b>Bloqueadores de otros canales iónicos</b>		
BMS-204352	Agonista canal maxi potasio	Neutro
<b>Antagonistas de receptor NMDA/AMPA</b>		
Selfotel	Antagonista NMDA competitivo	Efectos adversos
Aptiganel	Antagonista NMDA no competitivo	Efectos adversos
Cerestat	Antagonista NMDA no competitivo	Estudio en fase II
Dizolcipina	Antagonista NMDA no competitivo	Efectos adversos
Dextrorfan	Antagonista NMDA no competitivo	Efectos adversos
Racemide	Antagonista NMDA no competitivo	Pendiente de fase III
Magnesio	Antagonista NMDA no competitivo	Estudio en fase III
NBQX	Antagonista receptor AMPA	Efectos adversos
Gavestinel	Antagonista lugar de glicina	Neutro
Eliprodil	Antagonista lugar de poliamina	Neutro
<b>Inhibidores de la liberación presináptica de glutamato</b>		
Lubeluzol	Bloqueo canal de sodio. Modula NOS	Neutro
Fosfenitoína	Modula canal de sodio	Neutro
Propentofilina	Inhibe transporte de adenosina	Efectos adversos
<b>Inhibidores de otros neurotransmisores</b>		
Clometiazol	Agonista GABA. Modula canal de cloro	Sólo eficacia en TACI
Bay 3702	Agonista 5-HT	Estudio en fase II
Nalmefene	Antagonista opiáceo kappa-selectivo	“
<b>Antioxidantes. Inhibidores de los radicales libres</b>		
Tirilazad	Inhibe la peroxidación lipídica	Mayor mortalidad a los 3 meses
Ebselen	Acción tipo glutatión peroxidasa	Eficacia cuestionable
NXY-059	Captador de radicales libres	Favorable

TABLA 4. (Continuación)

Fármacos	Mecanismo de acción	Resultado
<b>Moduladores de la respuesta inflamatoria</b>		
Enlimomab	Anticuerpos antiadhesión	Peor evolución a los 3 meses
Hu23F2G	Anticuerpos antiadhesión	Neutro
<b>Reparadores de membrana</b>		
Piracetam	Nootropo	Neutro. Posible eficacia en afasia
Citicolina	Precursor de fosfatidil colina	Neutro a los 3 meses
	Estabilizador de membrana	Beneficio en ictus moderado-grave. Posible reducción del infarto
<b>Factores neurotróficos</b>		
BFGF (Trafermin®)	Factor de crecimiento	Suspender si efectos adversos
GM-1	Antagonista no MDA	Neutro
<b>Hemodilución</b>		
DCLHb	Sustituto sanguíneo	Estudio en fase I

gico, procurar una muestra de pacientes suficiente y homogénea (localización y tipo del infarto, gravedad del déficit, etc.), conjugar escalas de valoración funcional y de medida del infarto para evaluar la eficacia del tratamiento, etc. (143, 144).

Entre los fármacos neuroprotectores, la citicolina en las primeras 24 horas del infarto cerebral moderado-grave se asocia con una probabilidad significativamente mayor de recuperación completa a los tres meses respecto al placebo (145). Como estos datos proceden de un metaanálisis, se ha diseñado un ensayo multicéntrico, doble ciego de citicolina oral (1 g cada 12 horas) comparado con placebo, intentando confirmar los resultados (estudio ICTUS).

Recientemente, se han comunicado los primeros resultados del estudio SAINT, un ensayo clínico en fase III con NXY-059, un quelante de radicales libres, sobre 1.700 pacientes. La perfusión intravenosa de NXY-059 se inició en las primeras 6 horas del infarto cerebral y se mantuvo durante 72 horas. El grupo tratado presentó una mejoría estadísticamente significativa en la evolución funcional (escala de Rankin modificada) respecto al grupo placebo (Preliminary Report, European Stroke Conference, Bruselas, 16-20 mayo, 2005). El diseño y desarrollo clínico



del estudio SAINT ha tomado como guía las recomendaciones del grupo STAIR (143, 144).

### **Otras estrategias para la neuroprotección en isquemia cerebral**

El considerar que un solo fármaco pueda bloquear la cascada metabólica y evitar la muerte celular inducida por la isquemia parece poco realista, dado que los mecanismos involucrados son muy variados (146). Es probable que la estrategia neuroprotectora en el ictus requiera en el futuro la combinación de distintos fármacos neuroprotectores que bloqueen la cascada isquémica en diferentes puntos, o bien un único fármaco que asocie distintos mecanismos de acción y actúe de forma simultánea en varios puntos de la cascada isquémica (132, 147).

En un intento de iniciar la neuroprotección lo antes posible, se ha planteado el concepto de *neuroprotección profiláctica*, limitada a grupos muy seleccionados de pacientes con riesgo muy alto de sufrir un infarto cerebral a corto plazo, pero no hay todavía estudios sobre este procedimiento (148). En la misma línea, estaría la neuroprotección prehospitalaria, cuya finalidad es la administración del neuroprotector a domicilio o en la ambulancia, asegurando una acción ultraprecoz.

Las estrategias que combinan fármacos neuroprotectores y tratamiento trombolítico representan una alternativa prometedora, ya que permiten una acción sinérgica, facilitan la acción del fármaco neuroprotector y pueden evitar las lesiones por reperfusión (148, 149).

### **Recomendaciones**

Por el momento, no hay datos suficientes que avalen el uso sistemático de neuroprotectores en el tratamiento del infarto cerebral. Podrían utilizarse sustancias que hayan probado su seguridad y demostrado algún grado de eficacia de forma estrictamente protocolizada (nivel de evidencia II, grado de recomendación B).

### **Tratamiento de la trombosis venosa cerebral**

Las trombosis venosas cerebrales tienen diversas presentaciones clínicas, que pueden incluir cefalea, déficit focal, crisis, alteración del nivel de conciencia y papiledema, con inicio brusco o progresivo (150). El diagnóstico de trombosis venosa, aunque con frecuencia puede sospecharse por la TC, se basa en el

hallazgo de hiperseñal tanto en T1 como en T2 en RM y en RM por angiografía. Rara vez es necesaria la realización de angiografía convencional (151).

En cuanto al tratamiento, se han llevado a cabo dos pequeños estudios clínicos aleatorizados. Uno comparó heparina no fraccionada ajustada por dosis (TTPA al menos dos veces el control) frente a placebo en 20 pacientes y fue interrumpido prematuramente por falta de eficacia de la heparina (152). En esta misma publicación, los autores comunicaron un estudio retrospectivo adicional con 43 pacientes con trombosis de senos duros con hemorragia intraparenquimatosa, 27 de los cuales recibían heparina ajustada. La tasa de mortalidad fue del 15% en el grupo tratado con heparina, frente al 69% en el grupo sin heparina (nivel de evidencia III).

El otro estudio aleatorizado (153) comparó nandroparina (90 antiXa U/kg b.i.d.) frente a placebo administrados durante tres semanas. Al cabo de 12 semanas, el 13% de los pacientes (3 de 30) del grupo en anticoagulación y el 21% (6 de 29) del grupo placebo presentaron peor evolución, con un beneficio absoluto del 7% y una reducción del riesgo relativo del 38% en el grupo tratado con nandroparina, diferencia que no alcanzó significación estadística. Se produjeron dos muertes menos en el grupo de nandroparina (2 frente a 4) y no se observaron nuevas hemorragias cerebrales sintomáticas. Además, el doble de los pacientes presentaron hipertensión intracraneal aislada en el grupo placebo frente al de nandroparina (28% frente a 13%).

En función de estos estudios, un metaanálisis y los resultados de estudios observacionales, se puede considerar que las heparinas no fraccionadas y las HBPM son seguras y probablemente eficaces en la trombosis de senos duros (nivel de evidencia II). Otras posibilidades, como la perfusión local dentro del trombo de agentes trombolíticos junto con heparina intravenosa se encuentran en investigación y no hay estudios aleatorizados, por lo que no puede llevarse a cabo una recomendación al respecto (154, 155).

## Recomendaciones

Se recomienda el tratamiento con heparina no fraccionada como primera elección o, en su defecto, HBPM durante la fase aguda de la trombosis de senos duros, incluso en presencia de infarto hemorrágico, seguido de anticoagulación oral durante 3-6 meses (índice normalizado internacional [INR]: 2,0-3,0) (nivel de evidencia II, grado de recomendación B).



## Consideraciones

---

En los últimos años se han producido notables avances en el tratamiento del infarto cerebral agudo y en las pruebas que sustentan las diferentes medidas terapéuticas. Esto no debe hacernos olvidar que el tratamiento más eficaz consiste en la organización adecuada de la asistencia a pacientes con ictus y la aplicación rigurosa de los cuidados generales. La certeza de que algunos tratamientos muy eficaces deben aplicarse en un corto espacio de tiempo debe estimular el cambio necesario en la estructura asistencial para ofrecer el mejor tratamiento con los conocimientos actuales.

## Bibliografía

---

1. Egido JA, Alonso de Leciñana M, Martínez-Vila E, Díez-Tejedor E, en representación del comité ad hoc del Grupo de Estudio de Enfermedades Cerebrovasculares de la Sociedad Española de Neurología. Guía para el tratamiento del infarto cerebral agudo. *Neurología* 2002; 17 (Suppl 3): 43-60.
2. Hacke W, Donan G, Fieschi C, et al. Association of outcome with early stroke treatment: pooled análisis of ATLANTIS, ECASS and NINDS rt-PA stroke trials. *Lancet* 2004; 363: 768-774.
3. Belvis R, Cocho D, Marti-Fabregas J, et al. Benefits of a prehospital stroke code system. Feasibility and efficacy in the first year of clinical practice in Barcelona, Spain. *Cerebrovasc Dis* 2005; 19: 96-101.
4. Alvarez-Sabin J, Molina CA, Abilleira S, et al. Impacto del código ictus en la eficacia del tratamiento trombolítico. *Med Clin (Barc)* 2003; 120: 47-51.
5. Gomez CR, Malkoff MD, Sauer CM, Tulyapronchote R, Burch CM, Banet GA. Code stroke. An attempt to shorten in-hospital therapeutic delays. *Stroke* 1994; 25: 1920-3.
6. Adams HP, Adams JR, Brott T, et al. Guidelines for the early management of patients with ischemic stroke. A scientific statement from the stroke council of the American Stroke Association. *Stroke* 2003; 34: 1056-1083.
7. European Stroke Initiative Executive Committee and Writing Committee. The European stroke initiative recommendations for stroke management. Update 2003. *Cerebrovasc Dis* 2003; 16: 311-318.
8. Klijn CJM, Hankey GJ. Management of acute ischemic stroke: new guidelines from the American Stroke Association and European Stroke Initiative. *Lancet Neurol* 2003; 2: 698-791.

9. Alonso de Lecañana-Cases M, Pérez G, Díez Tejedor E, en nombre de la Sociedad Iberoamericana de Enfermedad Cerebrovascular. Recomendaciones para el tratamiento y prevención del ictus, 2004. *Rev Neurol* 2004; 39: 465-486.
10. Dávalos A, Castillo J, Martínez-Vila E, for the Cerebrovascular Disease Study Group of the Spanish Society of Neurology. Delay in neurological attention and stroke outcome. *Stroke* 1995; 26: 2233-2237.
11. Smith MA, Shahar E, McGovern PG, et al. HMO membership and patient age and the use of specialty care for hospitalized patients with acute stroke: the Minnesota Stroke Survey. *Med Care* 1999; 37: 1186-1198.
12. Lanska DJ, and the Task Force on Hospital Utilization for Stroke of the American Academy of Neurology. Review criteria for hospital utilization for patients with cerebrovascular disease. *Neurology* 1994; 44: 1531-1532.
13. Goldstein LB, Matchar DB, Hoff-Lindquist J, Samsa GP, Horner RD. VA Stroke Study: neurologist care is associated with increased testing but improved outcomes. *Neurology* 2003; 61: 792-796.
14. Indredavik B, Bakke F, Solberg R, et al. Benefit of a Stroke Unit: A randomized controlled trial. *Stroke* 1991; 22: 1026-1031.
15. Lanthorne P, Williams BO, Gilchrist W, Howie K. Do stroke units save lives? *Lancet* 1993; 342: 395-398.
16. Egido JA, González JL, Varela de Seijas E. Experiencia de una Unidad de Ictus en el Hospital Clínico de Madrid. *Rev Neurol* 1995;23:381-384.
17. Lara M, Díez Tejedor E, Tatay J, Barreiro P. Duración y objetivos del ingreso hospitalario en unidades de ictus. *Rev Neurol* 1997; 25: 1113-1115.
18. Díez-Tejedor E, Fuentes B. Acute care in stroke: Do stroke units make the difference? *Cerebrovasc Dis* 2001; 11 (Suppl 1): 31-39.
19. Stroke Unit Trialists' Collaboration. Organised inpatient (stroke unit) care for stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; (1): CD000197.
20. Comité Ad Hoc del Grupo de Estudio de Enfermedades Cerebrovasculares de la Sociedad Española de Neurología. Organización de la asistencia en fase aguda del ictus. Unidades de ictus. Recomendaciones 2003. Madrid: Emsa; 2003.
21. Steiner T, Mendoza G, De Georgia M, Schellinger P, Holle R, Hacke W. Prognosis of stroke patients requiring mechanical ventilation in a neurological critical care unit. *Stroke* 1997; 28: 711-715.
22. Roming OM, Guldvog B. Should stroke victims routinely receive supplemental oxygen? A quasi-randomized controlled trial. *Stroke* 1999; 30: 2033-2037.



23. Lisk DR, Grotta JC, Lamki LM, et al. Should hypertension be treated after acute stroke? A randomized controlled trial using single photon emission computed tomography. *Arch Neurol* 1993; 50: 855-862.
24. Powers WJ. Acute hypertension after stroke: the scientific basis for treatment decisions. *Neurology* 1993; 43: 461-467.
25. Castillo J, Leira R, García MM, Serena J, Blanco M, Dávalos A. Blood pressure decrease during the acute phase of ischemic stroke is associated with brain injury and poor stroke outcome. *Stroke* 2004; 35: 520-527.
26. Vemmos KN, Tsivgoulis G, Spengos K, et al. U-shaped relationship between mortality and admission blood pressure in patients with acute stroke. *J Intern Med* 2004; 255: 257-265.
27. International Society of Hypertension Writing Group. International Society of Hypertension: Statement on the management of blood pressure in acute stroke. *J Hypertens* 2003; 21: 665-672.
28. Rodríguez-Yañez M, Ustell X, Díez-Tejedor E, et al, por el Proyecto Ictus del Grupo de Estudio de Enfermedades Cerebrovasculares de la SEN. *Neurología*. En prensa 2005.
29. Adams HP, Brott T, Furlan AJ, et al. Guidelines for thrombolytic therapy for acute stroke: A supplement to the guidelines for the management of patients with acute ischemic stroke. A statement for healthcare professionals from a special writing group of the stroke council, AHA. *Stroke* 1996; 27: 1711-1718.
30. Practice advisory: thrombolytic therapy for acute ischemic stroke—summary statement. Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 1996; 47: 835-839.
31. Schrader J, Luders S, Kulschewski A, et al. Acute Candesartan Cilexetil Therapy in Stroke Survivors Study Group. The ACCESS Study: evaluation of Acute Candesartan Cilexetil Therapy in Stroke Survivors. *Stroke* 2003; 34: 1699-1703.
32. Blood pressure in Acute Stroke Collaboration (BASC). Interventions for deliberately altering blood pressure in acute stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; Issue 2; CD000039. DOI: 10.1002/14651858.
33. Rordorf G, Koroshetz WJ, Ezzeddine MA, Segal AZ, Buonanno FS. A pilot study of drug-induced hypertension for treatment of acute stroke. *Neurology* 2001; 56: 1210-1213.
34. Hillis AE, Ulatowski JA, Barker PB, et al. A pilot randomized trial of induced blood pressure elevation: effects on function and focal perfusion in acute and subacute stroke. *Cerebrovasc Dis* 2003; 16: 236-246.

35. Reith J, Jorgensen HS, Pedersen PM, et al. Body temperature in acute stroke: relation to stroke severity, infarct size, mortality, and outcome. *Lancet* 1996; 347(8999): 422-425.
36. Castillo J, Dávalos A, Marrugat J, Noya M. Timing for fever related brain damage in acute ischemic stroke. *Stroke* 1998; 29: 2455-2460.
37. Hajat C, Hajat S, Sharma P. Effects of poststroke pyrexia on stroke outcome: a meta-analysis of studies in patients. *Stroke* 2000; 31: 404-409.
38. Boysen G, Christensen H. Stroke severity determines body temperature in acute stroke. *Stroke* 2001; 32: 413-417.
39. Kammergaard LP, Rasmussen BH, Jorgensen HS, et al. Feasibility and safety of inducing modest hypothermia in awake patients with acute stroke through surface cooling: A case-control study: the Copenhagen Stroke Study. *Stroke* 2000; 31: 2251-2256.
40. Krieger DW, De Georgia MA, Abou-Chebl A, et al. Cooling for acute ischemic brain damage (cool aid): an open pilot study of induced hypothermia in acute ischemic stroke. *Stroke* 2001; 32: 1847-1854.
41. Kasner SE, Wein Th, Piriawat P, et al. Acetaminophen for altering body temperature in acute stroke. A randomized clinical trial. *Stroke* ???
42. Dippel DW, van Breda EJ, van der Worp HB, et al; PISA-Investigators. Effect of paracetamol (acetaminophen) and ibuprofen on body temperature in acute ischemic stroke PISA, a phase II double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *BMC Cardiovasc Disord* 2003; 3: 2.
43. Weir CJ, Murray GD, Dyker AG, Lees KR. Is hyperglycaemia an independent predictor of poor outcome after acute stroke? Results of a longterm follow up study. *Br Med J* 1997; 314: 1303-1306.
44. Baird TA, Parsons MW, Phan T, et al. Persistent poststroke hyperglycemia is independently associated with infarct expansion and worse clinical outcome. *Stroke* 2003; 34: 2208-2214.
45. Gray CS, Hildreth AJ, Alberti GK, O'Connell JE; GIST Collaboration. Poststroke hyperglycemia: natural history and immediate management. *Stroke* 2004; 35: 122-126.
46. Díez Tejedor E, Fuentes B, Dávalos A, et al, on behalf of Stroke Project-Cerebrovascular Diseases Study Group of the Spanish Society of Neurology. Glucose levels in acute stroke: The GLIA Study. Preliminary analysis on 250 patients. *Cerebrovasc Dis* 2004;17 (Suppl 5): 2.
47. Dávalos A, Ricart W, Gonzalez-Huix F, et al. Effect of malnutrition after acute stroke on clinical outcome. *Stroke* 1996; 27: 1028-1032.



48. FOOD Trial Collaboration. Poor nutritional status on admission predicts poor outcomes after stroke: observational data from the FOOD trial. *Stroke* 2003; 34: 1450-1456.
49. Dennis MS, Lewis SC, Warlow C; FOOD Trial Collaboration. Effect of timing and method of enteral tube feeding for dysphagic stroke patients (FOOD): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 365(9461): 764-772.
50. Sunderland A, Tinson DJ, Bradley EL, et al. Enhanced physical therapy improves recovery of arm function after stroke. A randomised controlled trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992; 55: 530-535.
51. Kwakkel G, Wagenaar RC, Koelman TW, Lankhorst GJ, Koetsier JC. Effects of intensity of rehabilitation after stroke. A research synthesis. *Stroke* 1997; 28: 1550-1556.
52. Langhorne P, Wagenaar R, Partridge C. Physiotherapy after stroke: more is better? *Physiother Res Int* 1996; 1: 75-88.
53. Langhorne P, Duncan P. Does the organization of postacute stroke care really matter? *Stroke* 2001; 32: 268-274.
54. Gladman J, Whynes D, Lincoln N. Cost comparison of domiciliary and hospitalbased stroke rehabilitation. DOMINO Study Group. *Age Ageing* 1994; 23: 241-245.
55. Early Supported Discharge Trialists. Services for reducing duration of hospital care for acute stroke patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; 2: CD000443.
56. Schwarz S, Georgiadis D, Aschoff A, Schwab S. Effects of body position on intracranial pressure and cerebral perfusion in patients with large hemispheric stroke. *Stroke* 2002; 33: 497-501.
57. Wojner-Alexander AW, Garami Z, Chernyshev OY, Alexandrov AV. Heads down. Flat positioning improves blood flow velocity in acute ischemic stroke. *Neurology* 2005; 64: 1354-1357.
58. Bauer RB, Tellez H. Dexamethasone as treatment in cerebrovascular disease. A controlled study of acute cerebral infarction. *Stroke* 1973; 4: 547-555.
59. Norris JW, Hachinski V. High dose steroid treatment in cerebral infarction. *Br Med J* 1986; 292: 21-23.
60. Qizilbash N, Lewington SL, Lopez-Arrieta JM. Corticosteroids for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;(2):CD000064.
61. Schwab S, Spranger M, Schwarz S, Hacke W. Barbiturate coma in severe hemispheric stroke: Useful or obsolete? *Neurology* 1997; 48: 1608-1613.

62. Berezcki D, Liu M, do Prado GF, Fekete I. Cochrane report: a systematic review of mannitol therapy for acute ischemic stroke and cerebral parenchymal hemorrhage. *Stroke* 2000; 31: 2719-2722.
63. Berezcki D, Mihálka L, Szatmári S, et al. Mannitol use in acute stroke: case fatality at 30 days and 1 year. *Stroke* 2003; 34: 1730-1735.
64. Righetti E, Celani MG, Cantisani T, Sterzi R, Boysen G, Ricci S. Glycerol for acute stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(2):CD000096.
65. Schwab S, Steiner T, Aschoff A, et al. Early hemicraniectomy in patients with complete middle cerebral artery infarction. *Stroke* 1998; 29: 1888-1893.
66. Gupta R, Connolly ES, Mayer S, Elkind MS. Hemicraniectomy for massive middle cerebral artery territory infarction: a systematic review. *Stroke* 2004; 35: 539-543.
67. Jensen MB, St Louis EK. Management of acute cerebellar stroke. *Arch Neurol* 2005; 62: 537-544.
68. Schwab S, Aschoff A, Spranger M, Albert F, Hacke W. The value of intracranial pressure monitoring in acute hemispheric stroke. *Neurology* 1996; 47: 393-398.
69. Reith J, Jorgensen HS, Nakayama H, et al. Seizures in acute stroke: Predictors and prognostic significance. The Copenhagen Stroke Study. *Stroke* 1997; 28: 1585-1589.
70. Arboix A, García-Eroles L, Massons JB, Oliveres M, Comes E. Predictive factors of early seizures after acute cerebrovascular disease. *Stroke* 1997; 28: 1590-1591.
71. Bladin CF, Alexandrov AV, Bellavance A, et al. Seizures after stroke: a prospective multicenter study. *Arch Neurol* 2000; 57: 1617-1622.
72. Turpie ACG, Gent M, Cote R, et al. A low molecular weight heparinoid compared with unfractionated heparin in the prevention of deep vein thrombosis in patients with acute ischemic stroke. A randomized, double-blind study. *Ann Intern Med* 1992; 117: 353-357.
73. Bath PM, Iddenden R, Bath FJ. Low-molecular-weight heparins and heparinoids in acute ischemic stroke: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Stroke* 2000; 3: 1770-1778.
74. International Stroke Trial Collaborative Group. The International Stroke Trial (IST): a randomized trial of aspirin, subcutaneous heparin, both or neither among 19435 patients with acute ischaemic stroke. *Lancet* 1997; 349: 1569-1581.



75. CAST (Chinese Acute Strke Trial) Collaborative Group. CAST: randomized placebo controlled trial of early aspirin use in 20000 patients with acute ischaemic stroke. *Lancet* 1997; 349: 1641-1649.
76. Black PMcL, Crowell RM, Abbott WM. External pneumatic calf compression reduces deep venous thrombosis in patients with ruptured intracranial aneurysms. *Neurosurgery* 1986;18:25-28.
77. Díez-Tejedor E, Alonso de Leciana M, Carceller F, et al. Fisiopatología de la isquemia cerebral: el daño de isquemia-reperusión. *Rev Clin Esp* 1996, Monográfico 3: 14-19.
78. Ginsberg MD. Adventures in the pathophysiology of brain ischemia: penumbra, gene expression, neuroprotection: the 2002 Thomas Willis Lecture. *Stroke* 2003; 34: 214-223.
79. Díez-Tejedor E, Alonso de Leciana M, Hachinski VC. Manejo del paciente con infarto cerebral en fase aguda. *Rev Neurol* 1996, 24: 40-54.
80. Hankey GJ, Berge E, Sandercock P. Anticoagulants versus antiplatelet agents for acute ischemic stroke. *Stroke* 2003; 34: 1571-1572.
81. Cerebral Embolism Study Group. Immediate anticoagulation and embolic stroke. A randomized trial. *Stroke* 1983; 14: 668-676.
82. Cerebral Embolism Study Group. Immediate anticoagulation and embolic stroke. Brain Hemorrhage and management options. *Stroke* 1984; 15: 779-789.
83. Fisher CM. Anticoagulant therapy in cerebral thrombosis and cerebral embolism: a national cooperative study. Interim report. *Neurology* 1961; 11: 132-138.
84. Baker RN, Broward JA, Fang HC, Fisher CM, Groch SN, Heyman A. Anticoagulant therapy in cerebral infarction. *Neurology* 1962; 12: 823-835.
85. Fisher CM. The "herald hemiparesis" of basilar artery occlusion. *Arch Neurol* 1988; 45: 1301-1303.
86. Duke RJ, Bloch RF, Turpie AG, Trebilcock R, Bayer N. Intravenous heparin for the prevention of stroke progression in acute partial stable stroke. *Ann Int Med* 1986; 105: 825-828.
87. Haley EC Jr, Kassell NF, Torner JC. Failure of heparin to prevent progression in progressing ischemic infarction. *Stroke* 1988; 19: 10-14.
88. The Publications Committee for the Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST) Investigators. Low molecular weight heparinoid, ORG 10172 (danaparoid), and outcome after acute ischemic stroke: a randomized controlled trial. *JAMA* 1998; 279: 1265-1272.

89. Kay R, Wong KS, Yu YL, et al. Low molecular weight heparin for the treatment of acute ischemic stroke. *N Eng J Med* 1995; 333: 1588-1593.
90. Hommel M for the FISS Investigators group. Fraxiparine in Ischemic Stroke Study (FISS bis). *Cerebrovasc Dis*, 1998; 8 (Suppl 4): 1-103.
91. Sandercock P, Counsell C, Stobbs S. Low-molecular-weight heparins or heparinoids versus standard unfractionated heparin for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(2): CD000119.
92. Atkinson RP. Ancrod in the treatment of acute ischaemic stroke. *Drugs* 1997; 54 (Suppl 3): 100-108.
93. Sherman OG, Atkinson RP, Chippeudale T, et al, for STAT\_Intravenous Ancrod for treatment of Acute Ischaemic Stroke. The STAT Study: A randomized controlled trial. *JAMA* 2000; 283: 2395-2403.
94. Orgogozo JM, Verstraete M, Kay R, Hennerici M, Lenzi GL. Outcomes of ancrod in acute ischemic stroke. Independent Data and Safety Monitoring Board for ESTAT. Steering Committee for ESTAT. European Stroke Treatment with Ancrod Trial. *JAMA* 2000; 284: 1926-1927.
95. Zheng MC, Sandercock P, Hong CP, et al. Indications for early aspirin use in acute ischemic stroke: a combined analysis of 40,000 randomized patients from the Chinese Acute Stroke Trial and the International Stroke Trial. *Stroke* 2000; 31: 1240-1249.
96. Roden-Jullig A, Britton M, Malmkvist K, Leidj B. Aspirin in the prevention of progressing stroke. *J Intern Med* 2003; 254: 584-590.
97. Sarma GR, Roy AK. Nadroparin plus apirin versus aspirin alone in the treatment of acute ischemic stroke. *Neurol India* 2003; 51: 208-210.
98. Morris DC, Silver B, Mitsias P, et al. Treatment of acute stroke with recombinant tissue plasminogen activator and abciximab. *Acad Emerg Med* 2003; 10: 1396-1399.
99. Staun S, Junghans U, Jivanovic V, et al. Systematic thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator and tirofibrin in acute middle cerebral artery occlusion. *Stroke* 2004; 35: 705-709.
100. The Abciximab in Ischemic Stroke Investigators. Abciximab in acute ischemic sStroke. A randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-escalation study. *Stroke* 2000; 31: 601-609.
101. The Internet stroke center. Stroke trials. Disponible en: <http://www.stroke-center.org/trials>.
102. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, et al, for the ECASS Study Group. Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemi-



- spheric stroke. The European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS). *JAMA* 1995; 274: 1017-1025.
103. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rtPA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Eng J Med* 1995; 333: 1581-1587.
  104. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, et al. Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS II). *Lancet* 1998; 352(9136):1245-1251.
  105. Clark WM, Wissman S, Albers GW, Jhamandas JH, Madden KP, Hamilton S, for the ATLANTIS Study Investigators. Recombinant tissue-type plasminogen activator (alteplase) for ischemic stroke 3 to 5 hours after symptom onset. The ATLANTIS study: A randomized controlled trial. *JAMA* 1999; 282: 2019-2026.
  106. Hacke W, Brodt T, Caplan L, et al. Thrombolysis in acute ischemic stroke: Controlled trials and clinical experience. *Neurology* 1999; 53 (Suppl 4): 3-14.
  107. Schmulling S, Grond M, Rudolf J, Heiss WD. One-year follow-up in acute stroke patients treated with rt-PA in clinical routine. *Stroke* 2000; 31: 1552-1554.
  108. Graham GD. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke in clinical practice: a meta-analysis of safety data. *Stroke* 2003; 34: 2847-2850.
  109. Adams H, Adams R, Del Zoppo G, Goldstein LB. Guidelines for the Early Management of Patients With Ischemic Stroke. 2005 Guidelines Update. A Scientific Statement from the Stroke Council of the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2005; 36: 916-921.
  110. Katzan IL, Hammer MD, Furlan AJ, Hixson ED, Nadzam DM; Cleveland Clinic Health System Stroke Quality Improvement Team. Quality improvement and tissue-type plasminogen activator for acute ischemic stroke: a Cleveland update. *Stroke* 2003; 34: 799-800.
  111. Alexandrov AV, Grotta JC. Arterial reocclusion in stroke patients treated with intravenous tissue plasminogen activator. *Neurology* 2002; 59: 862-867.
  112. Alexandrov AV, Molina CA, Grotta JC, et al; CLOTBUST Investigators. Ultrasound-enhanced systemic thrombolysis for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2004; 351: 2170-2178.
  113. Morris DC, Silver B, Mitsias P, et al. Treatment of acute stroke with recombinant tissue plasminogen activator and abciximab. *Acad Emerg Med* 2003; 10: 1396-1399.

114. Straub S, Junghans U, Jovanovic V, Wittsack HJ, Seitz RJ, Siebler M. Systemic thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator and tirofiban in acute middle cerebral artery occlusion. *Stroke* 2004; 35: 705-709.
115. Haley EC Jr, Lyden PD, Johnston KC, Hemmen TM; TNK in Stroke Investigators. A pilot dose-escalation safety study of tenecteplase in acute ischemic stroke. *Stroke* 2005; 36: 607-612.
116. Hacke W, Albers G, Al-Rawi Y, 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.
117. Lisboa R, Jovanovic B, Alberts MJ. Analysis of the safety and efficacy of intraarterial thrombolytic therapy in ischemic stroke. *Stroke* 2002; 33: 2866-2871.
118. Del Zoppo GJ, Higashida RT, Furlan AJ, Pessin MS, Rowley HA, Gent M and the PROACT Investigators. (PROACT): A phase II randomized trial of recombinant prourokinase by direct arterial delivery in acute middle cerebral artery stroke. *Stroke* 1998; 29: 4-11.
119. Furlan A, Higashida R, Weschler L, et al. Intra-arterial prourokinase for acute ischemic stroke. The PROACT II Study: A randomized controlled trial. *JAMA* 1999; 282: 2003-2011.
120. Hill MD, Barber PA, Demchuk AM, et al. Acute intravenous—intra-arterial revascularization therapy for severe ischemic stroke. *Stroke* 2002; 33: 279-282.
121. Suarez JL, Zaidat OO, Sunshine JL, Tarr R, Selman WR, Landis DM. Endovascular administration after intravenous infusion of thrombolytic agents for the treatment of patients with acute ischemic strokes. *Neurosurgery* 2002; 50: 251-259.
122. Zaidat OO, Suarez JL, Santillan C, et al. Response to intra-arterial and combined intravenous and intra-arterial thrombolytic therapy in patients with distal internal carotid artery occlusion. *Stroke* 2002; 33: 1821-1826.
123. Gobin YP, Starkman S, Duckwiler GR, et al. MERCI 1: a phase 1 study of Mechanical Embolus Removal in Cerebral Ischemia. *Stroke* 2004; 35: 2848-2854.
124. Martinez-Vila E, Sieira PI. Current status and perspectives of neuroprotection in ischemic stroke treatment. *Cerebrovasc Dis* 2001; 11 Suppl 1: 60-70.



125. Castillo J, Alvarez-Sabin J, Davalos A, et al. Consensus review. Pharmacological neuroprotection in cerebral ischemia: Is it still a therapeutic option? *Neurologia* 2003; 18: 368-384.
126. Devuyst G, Bogousslavsky J. Clinical trial update: neuroprotection against acute ischaemic stroke. *Curr Opin Neurol* 1999; 12: 73-79.
127. Labiche LA, Grotta JC. Clinical trials for cytoprotection in stroke. *NeuroRx* 2004; 1: 46-70.
128. Danton GH, Dietrich WD. The search for neuroprotective strategies in stroke. *AJNR* 2004; 25: 181-194.
129. Lutsep HL, Clark WM. Neuroprotection in acute ischaemic stroke. Current status and future potential. *Drugs RD* 1999; 1: 3-8.
130. Neuroprotection as initial therapy in acute stroke. Third Report of an Ad Hoc Consensus Group Meeting. The European Ad Hoc Consensus Group. *Cerebrovasc Dis* 1998; 8: 59-72.
131. Devuyst G, Bogousslavsky J. Recent progress in drug treatment for acute ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis* 2001; 11 (Suppl 1): 71-79.
132. Lindsberg PJ, Roine RO, Tatlisumak T, Sairanen T, Kaste M. The future of stroke treatment. *Neurol Clin* 2000; 18: 495-510.
133. Muir KW, Lees KR, Ford I, Davis S. Magnesium for acute stroke (Intravenous Magnesium Efficacy in Stroke trial): randomised controlled trial. *Lancet* 2004; 363: 439-445.
134. Cheng YD, Al Khoury L, Zivin JA. Neuroprotection for ischemic stroke: Two decades of success and failure. *NeuroRx* 2004; 1: 36-45.
135. Gladstone DJ, Black SE, Hakim AM. Toward wisdom from failure: lessons from neuroprotective stroke trials and new therapeutic directions. *Stroke* 2002; 33: 2123-2136.
136. Grotta J. Neuroprotection is unlikely to be effective in humans using current trial designs. *Stroke* 2002; 33: 306-307.
137. Lees KR. Neuroprotection is unlikely to be effective in humans using current trial designs: an opposing view. *Stroke* 2002; 33: 308-309.
138. Wahlgren NG, Ahmed N. Neuroprotection in cerebral ischaemia: facts and fancies—the need for new approaches. *Cerebrovasc Dis* 2004; 17 Suppl 1: 153-166.
139. Grotta J. Why do all drugs work in animals but none in stroke patients? 2. Neuroprotective therapy. *J Intern Med* 1995; 237: 89-94.
140. Kidwell CS, Liebeskind DS, Starkman S, Saver JL. Trends in acute ischemic stroke trials through the 20th century. *Stroke* 2001; 32: 1349-1359.

141. Alonso de Leciñana M, Diez-Tejedor E, Carceller F, Roda JM. Cerebral ischemia: from animal studies to clinical practice. Should the methods be reviewed? *Cerebrovasc Dis* 2001;11 (Suppl 1): 20-30.
142. De Keyser J, Sulter G, Luiten PG. Clinical trials with neuroprotective drugs in acute ischaemic stroke: are we doing the right thing? *Trends Neurosci* 1999; 22: 535-540.
143. Recommendations for standards regarding preclinical neuroprotective and restorative drug development. *Stroke* 1999; 30: 2752-2758.
144. Recommendations for clinical trial evaluation of acute stroke therapies. *Stroke* 2001; 32: 1598-1606.
145. Davalos A, Castillo J, Alvarez-Sabin J, Secades JJ, Mercadal J, Lopez S et al. Oral citicoline in acute ischemic stroke: an individual patient data pooling analysis of clinical trials. *Stroke* 2002; 33: 2850-2857.
146. Yakovlev AG, Faden AI. Mechanisms of neural cell death: Implications for development of neuroprotective treatment strategies. *NeuroRx* 2004; 1: 5-16.
147. Sacchetti ML, Toni D, Fiorelli M, Argentino C, Fieschi C. The concept of combination therapy in acute ischemic stroke. *Neurology* 1997; 49 (5 Suppl 4): 70-74.
148. Fisher M, Jonas S, Sacco RL, Jones S. Prophylactic neuroprotection for cerebral ischemia. *Stroke* 1994; 25: 1075-1080.
149. Grotta J. Combination Therapy Stroke Trial: recombinant tissue-type plasminogen activator with/without lubeluzole. *Cerebrovasc Dis* 2001; 12: 258-263.
150. Bousser MG, Chiras J, Bories J. Cerebral venous thrombosis: A review of 38 cases. *Stroke* 1985; 16: 199-213
151. Bousser MG. Cerebral venous thrombosis: nothing, heparin, or local thrombolysis? *Stroke* 1999; 30: 481-483.
152. Einhäupl KM, Villringer A, Meister W. Heparin treatment in sinus venous treatment thrombosis. *Lancet* 1991; 338: 597-600.
153. de Bruijn FTM; Stam J, for the Cerebral Venous Sinus Thrombosis Study Group. Randomized, placebo-controlled trial of anticoagulant treatment with low-molecular-weight heparin for cerebral sinus thrombosis. *Stroke* 1999; 30: 484-488.
154. Frey JL, Muro GJ, McDougall CG. Cerebral venous thrombosis: combined intrathrombus rtPA and intravenous heparin. *Stroke* 1999; 30: 489-494.
155. Ciccone A, Canho P, Falcao F, Ferro JM, Sterzi R. Thrombolysis for cerebral vein and dural sinus thrombosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; (1): CD003693.