

Consenso de Diagnóstico y Tratamiento Agudo del Accidente Cerebrovascular Isquémico

Consejo de Stroke - Sociedad Argentina de Cardiología

Consensus on Diagnosis and Treatment of Acute Ischemic Stroke Council – Argentine Society of Cardiology

Directora del Consenso

Dra. Ana María Atallah

Secretaria

Dra. María Cristina Zurrú

Autores

Dra. Claudia Alonzo
Dr. Sebastián Ameriso
Dra. Ana María Atallah
Dr. Juan José Cirio
Dra. María Cristina Zurrú

Consejo de Stroke

Directora

Dra. María Cristina Zurrú

Secretario Académico

Dr. Rafael García Dávila

Secretario Técnico

Dr. Rolando Cárdenas

Miembros

Dra. Claudia Alonzo
Dra. Ana María Atallah
Dr. Ricardo Beigelman^{MTSAC}
Dr. Pablo Bonardo
Dra. Laura Brescacin
Dr. Juan Cirio
Dra. Fernanda Díaz
Dr. Osvaldo Fustinoni
Dr. Carlos Gadda^{MTSAC}
Dr. Andrés Izaguirre
Dra. Fabiana Ortega
Dra. Gabriela Orzuza
Dr. Martín Pedersoli
Dr. Gabriel Persi
Dr. Ricardo Romero

CONTENIDOS

1. Introducción
2. Evaluación inicial del paciente con accidente cerebrovascular isquémico
3. Escalas de evaluación clínica
4. Imágenes en el accidente cerebrovascular isquémico
5. Tratamiento médico general del accidente cerebrovascular isquémico
6. Tratamiento médico específico del accidente cerebrovascular isquémico
7. Tratamiento quirúrgico del accidente cerebrovascular isquémico
8. Bibliografía
9. Apéndice 1
10. Apéndice 2

1. INTRODUCCIÓN

Este Consenso de expertos fue elaborado para establecer recomendaciones de manejo durante las 6 primeras horas del accidente cerebrovascular isquémico (ACVI). Se realizó una revisión sistemática de la bibliografía publicada en la base de datos de Medline desde enero de 1965 hasta junio de 2011. La información obtenida se clasificó utilizando las normativas del American Heart Association para establecer el nivel de evidencia (Apéndice 1). En las situaciones en las cuales no hay estudios clínicos que fundamenten la indicación, las recomendaciones se formularon como opinión de expertos tomando en cuenta las normas de buena práctica clínica (BPC). La aplicabilidad de las recomendaciones formuladas se evaluaron conforme a la Guía para la Adaptación de Guías de Práctica Clínica del Instituto de Investigaciones Epidemiológicas de la Academia Nacional de Medicina de 2005, que toma un rango de 1 a 7 para establecer la aplicabilidad de acuerdo con los siguientes parámetros: organización y funcionamiento del sistema de salud, necesidades de la población, costos, disponibilidad de recursos, creencias, valores de la población objetivo y equidad (Apéndice 2). (1)

El ACVI es un problema de salud pública importante en la Argentina, genera una carga significativa de enfermedad por años de vida saludables perdidos por discapacidad y muerte prematura. Según datos provenientes de la Organización Mundial de la Salud, las enfermedades cerebrovasculares afectan a 15 millones de personas al año, de las cuales un tercio mueren y otro tercio de ellas quedan discapacitadas en forma permanente. (2) El accidente cerebrovascular (ACV) constituye la segunda causa de muerte y la primera de discapacidad en la población adulta. (3, 4) En la Argentina existe sólo un estudio de prevalencia de enfermedad cerebrovascular realizado en la ciudad de Junín, en el cual se informa un 79,6% de eventos isquémicos y un 20,4% de eventos hemorrágicos. La prevalencia registrada fue de 868,1 casos por 100.000 habitantes (tasa ajustada a la población mundial: 473,4 por 100.000 habitantes). La prevalencia en ambos sexos aumentó con la edad y se registró una incapacidad significativa en el 52% de los casos. (5) En la Argentina existen dos registros hospitalarios que brindaron datos sobre los factores de riesgo vascular más prevalentes, tipos de eventos y la implementación de tratamien-

to fibrinolítico en el ACVI. El primer registro fue el estudio ARENAS, realizado por el Consejo de Stroke de la Sociedad Argentina de Cardiología, durante seis meses, con la participación de 84 centros de todo el país, con un registro de datos correspondientes a 1.235 pacientes. El principal factor de riesgo fue la hipertensión arterial sistémica en el 78,5%, seguida por antecedente de enfermedad cardiovascular 34%, tabaquismo 32%, dislipidemia 31%, ACV previo 22%, diabetes 17% y fibrilación auricular 15%. (6)

El segundo registro epidemiológico fue el estudio RENACER, realizado por la Sociedad Neurológica Argentina, en el que se enrolaron 1.991 pacientes con ACV en 74 hospitales públicos y privados, de los cuales el 83% fueron eventos isquémicos y el 17% hemorrágicos; el principal factor de riesgo fue la hipertensión arterial sistémica (81,6%). (7)

2. EVALUACIÓN INICIAL DEL PACIENTE CON ACCIDENTE CEREBROVASCULAR ISQUÉMICO

El concepto “tiempo es cerebro” expresa que el tratamiento del ACV debe considerarse una emergencia médica. Así, evitar retrasos debe ser el objetivo principal en la fase prehospitalaria de la atención. Esto tiene consecuencia de largo alcance en términos de reconocimiento de los signos y los síntomas secundarios al evento vascular, tanto por el paciente como por sus familiares o por los que lo rodean, así como en la naturaleza del primer contacto médico, o el modo de transporte al hospital. Mientras que muchas personas reconocen que el ACV es una emergencia y que buscarían atención médica de inmediato, en realidad sólo un 50% llama al servicio de urgencias médicas. Generalmente, el primer contacto lo realiza un familiar o un médico general en hasta un 48% de los casos, como lo refieren varios estudios. (8, 9)

Sólo alrededor del 33-50% de los pacientes reconocen sus síntomas como indicativos de ACV. Existen diferencias considerables entre el conocimiento teórico del evento vascular y la forma de reaccionar en caso de padecer un evento agudo. Algunos estudios han demostrado que los pacientes con mejor conocimiento de los síntomas del ACV no siempre llegan antes al hospital. (8-11)

En el hospital, la atención aguda del ACV debe integrar a la Central de Emergencias (CE) y al Servicio de Neurología o la Unidad de Enfermedad Cerebrovascular. La comunicación y la colaboración entre emergentólogos, neurólogos, intensivistas, radiólogos y el equipo de laboratorio son importantes para facilitar un tratamiento rápido. (9, 12, 13) Los centros que no disponen de una Unidad de Enfermedad Cerebrovascular o un equipo especializado de guardia para el manejo de estos pacientes deberán entrenar a los médicos de la CE para la evaluación de estos casos y realizar una eventual trombólisis. (11) En el estudio EXPRESS se demostró que la evaluación urgente disminuyó en un 80% la recurrencia de eventos vasculares. (14)

Deben existir guías de práctica clínica para la atención aguda de los pacientes con ACV; los centros que utilizan estas guías tienen tasas más altas de realización de trombólisis. (13) La implementación de esquemas continuos de mejora de la calidad de la atención pueden reducir los retrasos intrahospitalarios. (15) Se deben definir y medir objetivos de eficacia para cada institución; como requisito mínimo, deben monitorizarse los tiempos puerta-neuroimagen y puerta-aguja.

Un neurólogo o especialista en enfermedad cerebrovascular debe estar presente en la sala de urgencias durante la atención aguda a los pacientes con ACV. Comparando la atención neurológica respecto de la no neurológica, dos estudios en los Estados Unidos demostraron que los neurólogos realizan pruebas más extensas y caras, pero sus pacientes tienen un tiempo de internación menor, una tasa de mortalidad más baja a los 90 días y mejor estatus funcional al alta. (16) La organización de la CE puede ayudar a evitar retrasos y transportes intrahospitalarios innecesarios. (17)

Mientras que sólo una minoría de los pacientes con ACV se presenta con un riesgo vital inminente, muchos tienen alteraciones fisiológicas o comorbilidades significativas. Los síntomas y los signos que predicen complicaciones, como infarto maligno con efecto de masa, transformación hemorrágica, eventos recurrentes, o condiciones médicas coexistentes, como crisis hipertensiva, infarto de miocardio, neumonía aspirativa, insuficiencia cardíaca o renal, deben ser reconocidos precozmente. La gravedad del ACVI debe ser determinada por un médico entrenado en el uso de la escala NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale). (18) Las instalaciones de neuroimagen deben estar localizadas dentro o cerca de la CE. Se debe avisar a los neurorradiólogos tan pronto como sea posible.

La exploración inicial debe incluir (8, 9):

1. Observación de protección adecuada de la vía aérea, patrón respiratorio y saturometría de pulso > 92%.
2. Medición de la presión arterial (PA) y de la frecuencia cardíaca. Evitar la hipotensión arterial para mantener una presión de perfusión adecuada.
3. Evaluación del déficit neurológico.
4. Evaluación de cardiopatía concomitante, monitorización electrocardiográfica continua para evaluar arritmias o signos de isquemia miocárdica.

Simultáneamente, deben tomarse muestras de sangre para la evaluación bioquímica básica y coagulación. El examen debe completarse con una historia clínica que incluya los factores de riesgo vascular, fármacos, condiciones que predispongan a complicaciones hemorrágicas y la presencia de patologías que puedan simular un ACV, por ejemplo, epilepsia, hipoglucemia, etc.; una historia detallada de abuso de drogas, consumo de anticonceptivos orales, infección, traumatismo o migraña puede proporcionar presunciones diagnósticas, principalmente en pacientes jóvenes.

Recomendaciones

- Todos los pacientes con ACV deberán ser tratados en una Unidad de Enfermedad Cerebrovascular o en la CE con personal entrenado (Clase I, nivel de evidencia B).
- Los sistemas de salud tendrán que asegurar a los pacientes con ACV una atención médica y quirúrgica de alta tecnología cuando sea necesario (Clase I, nivel de evidencia B).
- Se promueve el desarrollo de redes clínicas, incluyendo telemedicina, para expandir el acceso a una atención médica especializada y de alta tecnología (Clase II, nivel de evidencia B).

3. ESCALAS DE EVALUACIÓN CLÍNICA

En la exploración neurológica hay que evaluar inicialmente la posibilidad de que sea un evento cerebrovascular. A nivel extrahospitalario se suelen utilizar las escalas de ACV de Cincinnati o la de LAPSS (Los Angeles Prehospital Stroke Screen). Estas escalas han demostrado una sensibilidad mayor del 87% y una especificidad del 60% para el diagnóstico de ACV (Tablas 1 y 2). (19, 20) Para la evaluación del déficit neurológico en la etapa hospitalaria se utiliza la escala NIHSS (Tabla 3). Esta

Tabla 1. Escala de Cincinnati

Facial	Asimetría	Sonrisa, mostrar los dientes
Motor	Déficit	Elevar los brazos con las palmas hacia arriba
Lenguaje	Habla	Pida que repita palabras

Tabla 2. Los Angeles Prehospital Stroke Screen (LAPSS)

Criterio	Sí	No	No sabe
Edad > 45 años			
Ausencia de historia de convulsiones o epilepsia			
Duración de los síntomas < 24 horas			
Paciente en silla o postrado			
Glucemia < 50 o > 400 mg/dl			
Asimetrías			
Facial			
Preñión			
Brazos			

Tabla 3. Puntuación de la NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale)

1a Nivel de conciencia	4 Parálisis facial	7 Ataxia
0 = alerta 1 = obnubilado 2 = sin respuesta	0 = normal 1 = paresia menor 2 = paresia parcial 3 = parálisis completa	0 = ausente 1 = presente en un miembro 2 = en ambos miembros
1b Preguntas	5a Fuerza brazo izquierdo	8 Sensibilidad
0 = responde correctamente a ambas preguntas 1 = responde sólo una pregunta 2 = no responde ninguna	0 = sin déficit 1 = oscila antes de los 10 segundos 2 = cae antes de los 10 segundos 3 = no vence la gravedad 4 = sin movimiento	0 = normal 1 = pérdida leve 2 = pérdida significativa
1c Órdenes	5b Fuerza brazo derecho	9 Lenguaje
0 = lleva a cabo ambas órdenes correctamente 1 = sólo una orden correctamente 2 = ninguna orden correctamente	0 = sin déficit 1 = oscila antes de los 10 segundos 2 = cae antes de los 10 segundos 3 = no vence la gravedad 4 = sin movimiento	0 = normal 1 = afasia leve 2 = afasia grave 3 = afasia global
2 Mirada	6a Fuerza pierna izquierda	10 Disartria
0 = normal 1 = parálisis parcial de la mirada 2 = parálisis total de la mirada	0 = sin déficit 1 = oscila antes de los 5 segundos 2 = cae antes de los 5 segundos 3 = no vence la gravedad 4 = sin movimiento	0 = normal 1 = leve 2 = grave
3 Campo visual	6b Fuerza pierna derecha	11 Extinción/falta de atención
0 = sin pérdida del campo 1 = hemianopsia parcial 2 = hemianopsia completa 3 = hemianopsia bilateral	0 = sin déficit 1 = oscila antes de los 5 segundos 2 = cae antes de los 5 segundos 3 = no vence la gravedad 4 = sin movimiento	0 = normal 1 = leve 2 = grave

escala requiere entrenamiento y certificación para su utilización. Esto permite reducir la variabilidad con diferentes observadores. Diversos estudios demostraron una correlación adecuada con la evolución clínica de los pacientes y permite establecer una selección apropiada del tratamiento fibrinolítico. (21)

Al egreso del hospital se utilizan escalas de discapacidad, actividades de la vida diaria y calidad de vida. Las más utilizadas son la escala modificada de Rankin, el índice de Barthel, el SF-36 o el EuroQOL. (22)

Recomendaciones

- Utilizar escalas de rastreo en la etapa previa al hospital para seleccionar pacientes con posible diagnóstico de ACV (Clase I, nivel de evidencia B).
- Aplicar la escala NIHSS para la cuantificación del déficit neurológico y posterior seguimiento de los pacientes (Clase I, nivel de evidencia B).

4. IMÁGENES EN EL ACCIDENTE CEREBROVASCULAR ISQUÉMICO

En pacientes con sospecha de un evento vascular cerebral debe realizarse a su ingreso al hospital una exploración general y neurológica seguida de una neuroimagen, con el objetivo de iniciar el tratamiento lo antes posible. La investigación del ataque isquémico transitorio es igualmente urgente, porque hasta el 10% de los pacientes sufrirán un ACVI en las siguientes 48 horas. El acceso inmediato a la neuroimagen se ve facilitado por la notificación prehospitalaria y por la buena coordinación de la CE con el departamento de neuroimagen para planificar el mejor uso de los recursos. (23-25)

La neuroimagen diagnóstica debe ser sensible y específica para la detección del ACV, particularmente en la fase precoz. Debe proporcionar imágenes fiables y debe ser técnicamente factible en pacientes con un evento agudo. (26, 27) Un examen neurológico enfocado y rápido ayuda a determinar qué técnica de imagen debe utilizarse. Las pruebas de imagen deben tener en cuenta el estado del paciente; por ejemplo, hasta el 45% de los pacientes con un ACV grave no podrían tolerar una resonancia magnética (RM) a causa de su estado clínico de salud y/o por la existencia de contraindicaciones. (28)

Los pacientes que ingresan con menos de 4,5 horas de evolución son candidatos a tratamiento trombolítico; la tomografía computarizada (TC) suele ser suficiente para guiar la trombólisis de rutina. (29, 30) Los pacientes que llegan más tarde pueden ser candidatos para ensayos clínicos que evalúen la extensión de la ventana terapéutica para la trombólisis u otras estrategias de reperusión experimental. (31, 32)

La TC se encuentra ampliamente disponible, identifica fiablemente la mayoría de los simuladores de eventos vasculares cerebrales y distingue entre isquemia aguda y hemorragia intracerebral dentro de los primeros 5 a 7 días. La realización inmediata

de una TC es la estrategia con mejor relación costo-efectividad para el estudio de pacientes con ACV agudo, pero no es sensible para detectar hemorragias antiguas. (33) Dos tercios de los pacientes con un infarto moderado o grave tienen signos visibles de isquemia en las primeras horas, pero no más del 50% de los pacientes con un infarto menor presentan una lesión isquémica visible relevante en la TC, especialmente durante las primeras horas del evento. (34-36) El entrenamiento en la identificación de los signos precoces de isquemia en la TC y el uso de sistemas de puntuación mejoran su detección (Figura 1). Los signos precoces son: borramiento de la cápsula interna, pérdida de nitidez en el núcleo lentiforme, falta de diferenciación entre la sustancia gris cortical y la blanca subcortical, por ejemplo, borramiento de la cisura insular y leve asimetría de surcos corticales. Estos hallazgos se observan en el 80% de los pacientes con oclusión de un vaso mayor en las primeras 6 horas posteriores al evento. (37-39) La hiperdensidad de la arteria cerebral media, o signo de la cuerda, es sugestiva de un trombo intraluminal, pero también puede visualizarse en pacientes con ateromatosis calcificada de dicha arteria y no indicar una trombosis. (40-42)

La presencia de signos precoces de isquemia en la TC no debe excluir a los pacientes de la trombólisis dentro de las primeras 3 horas, aunque los pacientes con una lesión hipodensa que exceda un tercio del territorio de la arteria cerebral media (ACM) se benefician menos con la trombólisis y presentan un riesgo de sangrado mayor. (43, 44)

Algunos centros prefieren el uso de la RM como la neuroimagen de primera línea para el ACVI en agudo. La RM con secuencias de difusión tiene la ventaja de una mayor sensibilidad para la detección de signos precoces de infarto que la TC. Esta mayor sensibilidad es particularmente útil en el diagnóstico de infartos de tronco, cerebelo y/o lacunares. La RM es capaz además de detectar hemorragias pequeñas o antiguas durante un período prolongado utilizando las secuencias T2* gradiente de eco. Sin embargo, la difusión puede ser negativa en pacientes con un ACVI definitivo. (45-47)

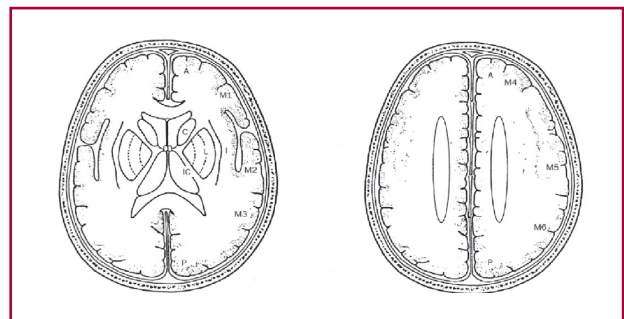


Fig. 1. Escala de ASPECTS. En dos planos de corte, pasando por los ganglios de la base y la corona radiata, se descuenta un punto por cada zona afectada.

La restricción de la difusión, medida con el coeficiente aparente de difusión, no es 100% específica para la detección de la lesión isquémica cerebral. La difusión alterada no equivale a lesión tisular permanente, ya que si bien un tejido alterado en difusión generalmente evoluciona a infarto cerebral, su recuperación es posible. (48-50) Tejidos con reducciones modestas en los valores del coeficiente aparente de difusión pueden tener daño permanente; todavía no existe un umbral fiable que permita diferenciar el tejido muerto del potencialmente viable. Otras secuencias de la RM (T2, FLAIR, T1) son menos sensibles para la detección precoz de la lesión isquémica cerebral. La RM es importante para la evaluación de pacientes con ACV agudo de presentación inusual, ciertas variedades de eventos isquémicos, y etiologías poco frecuentes, o en aquellos casos en los que la sospecha de patología simuladora de ACV no se consigue aclarar con la TC. Si se sospecha disección arterial, se requiere una RM cervical e intracraneal con secuencias de supresión grasa potenciadas en T1 para detectar un hematoma intramural. (45, 46)

La RM es menos apropiada para los pacientes agitados o para aquellos con riesgo de vomitar y broncoaspirarse. Si es necesario, el soporte vital urgente debe continuarse mientras se realiza la neuroimagen, ya que determinados pacientes (especialmente aquellos con un evento grave) pueden padecer hipoxia en la posición supina necesaria para la realización de la neuroimagen. El riesgo de broncoaspiración está incrementado en pacientes incapaces de proteger su vía aérea. (45)

El estudio de perfusión con TC o RM y la angiografía debe utilizarse en pacientes seleccionados con ACVI, por ejemplo, aquellos con una ventana temporal incierta o ingreso tardío como ayuda para la decisión de usar o no trombolíticos, aunque no existe una evidencia clara de que los pacientes con determinados patrones de perfusión se beneficien más o menos con la trombólisis. En casos seleccionados con oclusión arterial intracraneal pueden ser candidatos para trombólisis intraarterial, aunque la evidencia científica es limitada. Los pacientes con oclusiones combinadas de la arteria carótida interna (ACI) y de la ACM tienen menos probabilidades de recuperarse con la trombólisis intravenosa que aquellos con obstrucción aislada de la ACM. (49, 50) En pacientes con oclusión del tronco de la ACM, la frecuencia de patología oclusiva extracraneal carotídea significativa es alta.

El desacoplamiento entre el volumen de tejido cerebral críticamente hipoperfundido (que se puede recuperar tras la reperfusión) y el volumen de tejido ya infartado (que no se puede recuperar, incluso con reperfusión) se puede detectar con RM difusión/perfusión con una fiabilidad moderada, pero no se ha demostrado aún como estrategia válida para mejorar la respuesta a la trombólisis hasta las 9 horas. (51) Hay desacuerdo sobre cuál es la mejor forma para identificar el tejido cerebral irreversiblemente dañado y sobre cómo definir la alteración crítica del

flujo cerebral. La cuantificación de la RM de perfusión es problemática y hay asociaciones diversas entre parámetros de perfusión y resultados clínicos y radiológicos. (52) Las reducciones en el flujo sanguíneo cerebral en la TC se asocian con una lesión tisular, pero el valor terapéutico de la TC-perfusión todavía no se ha establecido. Aunque la expansión del infarto puede ocurrir en una proporción significativa de los pacientes con desacoplamiento, hasta el 50% de los pacientes sin desequilibrio difusión-perfusión pueden presentar también crecimiento del infarto y por lo tanto beneficiarse con rescate tisular. Así, ni la imagen de perfusión por TC o RM ni el concepto de desacoplamiento se pueden recomendar para la toma de decisiones terapéuticas de rutina. (53-60)

En hasta un 60% de los pacientes con eventos isquémicos, las microhemorragias presentes en las secuencias T2* gradiente de eco se asocian con edad avanzada, hipertensión, diabetes, leucoaraiosis, infarto lacunar y angiopatía amiloide. La incidencia de hemorragia intracerebral sintomática tras la trombólisis en pacientes con infarto isquémico agudo no se encontraba aumentada en los que presentaban microhemorragias cerebrales en las secuencias potenciadas en T2* gradiente de eco realizadas antes del tratamiento. (50, 51)

La imagen vascular debe realizarse con rapidez para identificar a los pacientes con estenosis arteriales sintomáticas significativas que podrían beneficiarse con endarterectomía o angioplastia. La imagen no invasiva con dúplex-color de las arterias intracraneales y del cuello, la angio-TC o la angio-RM potenciada con contraste (CE-MRA) son técnicas ampliamente disponibles. Estas exploraciones están relativamente libres de riesgo, mientras que la angiografía por cateterismo tiene hoy en día un riesgo inferior al 1% de causar embolia en pacientes con lesiones carotídeas sintomáticas. (61, 62) La angiografía invasiva puede ser necesaria en algunas circunstancias, por ejemplo, cuando otras exploraciones no han sido concluyentes.

Recomendaciones

- En pacientes con sospecha de AIT o ACV se debe realizar una TC cerebral urgente (Clase I, nivel de evidencia A), o alternativamente una RM (Clase II, nivel de evidencia A).
- Si se utiliza la RM, incluir secuencias de difusión, coeficiente de difusión aparente (CDA), gradiente de eco y FLAIR (Clase II, nivel de evidencia A).
- En pacientes con AIT y ACVI es necesario un diagnóstico vascular urgente (ultrasonido, angio-TC, angio-RM) (Clase I, nivel de evidencia A).

5. TRATAMIENTO MÉDICO GENERAL DEL ACCIDENTE CEREBROVASCULAR ISQUÉMICO

Se debe elevar la cabecera de la cama a 30 o 45 grados y en el caso de deterioro de la conciencia, colocar una sonda nasogástrica para prevenir la aspiración del

contenido gástrico. Hasta el 63% de los pacientes con ACVI desarrollan hipoxemia, lo que se ha relacionado con la gravedad del ACVI, la presencia de disfagia y la edad. Se recomienda la monitorización de la saturación arterial de oxígeno y el inicio de oxigenoterapia cuando se detecta menos del 92% por saturometría de pulso. En los que presenten obstrucción de la vía aérea o mal manejo de las secreciones respiratorias puede ser necesario proceder a la intubación orotraqueal. (63, 64)

Tanto las cifras elevadas de presión arterial (PA) como el descenso de la presión arterial sistólica (PAS) se han relacionado con peor pronóstico. La mortalidad precoz aumenta el 17,9% por cada 10 mm Hg por debajo de 150 mm Hg de la PAS. Se han realizado diversos estudios con fármacos hipotensores en la fase aguda del ACVI. En la actualidad se recomienda la utilización de fármacos como los betabloqueantes de vida media ultracorta o los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, que han demostrado que reducen la PA sin modificar el flujo sanguíneo cerebral. En resumen, el tratamiento de la hipertensión arterial en la fase aguda debería instituirse sólo en los casos en los que la PA sea $> 200/120$ mm Hg en dos tomas consecutivas separadas por 15 minutos descartando otros factores que puedan causar hipertensión, o en pacientes con insuficiencia cardíaca, disección aórtica, infarto agudo de miocardio, insuficiencia renal aguda, embarazo o candidatos a tratamiento trombolítico. En caso de modificar la presión arterial se sugiere que el descenso sea inferior al 15% del valor inicial en las primeras 24 horas. (63, 64)

Diversos estudios de los últimos años señalan que la hiperglucemia en la fase aguda del ACVI sería el reflejo de una diabetes mellitus preexistente, con frecuencia no conocida. La hiperglucemia > 120 mg/dl en estos pacientes es un marcador de mal pronóstico independientemente de la edad, la gravedad y el subtipo de evento y este efecto perjudicial es mayor en los pacientes no diabéticos. En la actualidad se recomienda un control estrecho de la glucemia en la fase aguda en procura de mantener una situación de euglucemia, evitando la administración de sueros glucosados, e iniciar tratamiento con insulina si la glucemia es mayor de 180 mg/dl. (63, 64)

La hidratación debe realizarse con solución salina normal manteniendo un balance neutro. El uso de soluciones hipotónicas (como la dextrosa o el Ringer lactato) pueden favorecer la aparición de edema cerebral e hiponatremia. (63, 64)

Se debe realizar un control periódico de la temperatura corporal y administrar antitérmicos en caso de temperatura axilar $> 37,5$ °C; en estos casos es necesario descartar una complicación infecciosa, de las que las más frecuentes son la respiratoria por broncoaspiración o la infección urinaria.

La alimentación oral debe iniciarse solamente luego de un examen clínico que permita descartar un trastorno deglutorio evidente. Los pacientes con

evidencia de broncoaspiración deben ser alimentados por sonda. (63, 64)

Los trastornos miccionales son una complicación frecuente en los pacientes con ACV, por lo que es importante descartar la presencia de un globo vesical que indique una retención aguda de orina.

Los pacientes deben ser movilizados precozmente para evitar lesiones por decúbito y posiciones anormales que luego dificulten su rehabilitación. Los pacientes con compromiso motor grave que no pueden deambular durante la fase aguda deben recibir heparina en dosis preventivas para evitar la trombosis venosa profunda y la tromboembolia de pulmón. (63, 64)

El tratamiento preventivo de las crisis convulsivas con hidantoína o levetiracetam no se indica de rutina en los pacientes con ACVI, sólo requieren ser tratados los que presentaron crisis convulsivas. (63, 64)

Recomendaciones

- Se deben monitorizar el estado neurológico, la frecuencia cardíaca, la presión arterial y la saturación de oxígeno en pacientes con ACVI, indicación basada en normas de buena práctica clínica (BPC).
- La suplementación de oxígeno es necesaria si la saturación baja del 92% (BPC).
- Mantener un balance neutro de líquidos y corregir los trastornos hidroelectrolíticos en pacientes con ACVI (BPC).
- Utilizar suero salino normal (0,9%) como hidratación durante las primeras 24 horas del ACVI (BPC).
- Como norma general no se recomienda la reducción de la presión arterial durante el ACVI (BPC).
- Se debe tratar la presión arterial elevada en pacientes con cifras tensionales extremadamente altas en mediciones repetidas y con evidencias clínicas de infarto agudo de miocardio, insuficiencia cardíaca grave, disección aórtica, embarazo, insuficiencia renal o encefalopatía hipertensiva ($> 220/120$ mm Hg) (BPC).
- Tratar con expansores de volumen la hipotensión secundaria a hipovolemia o la que se asocia con deterioro neurológico durante el ACVI agudo (BPC).
- Monitorizar la glucemia (BPC).
- Tratar valores de glucemia > 180 mg/dl con insulina (Clase II, nivel de evidencia B).
- Corregir la hipoglucemia (< 50 mg/dl) con dextrosa intravenosa o la infusión de glucosa al 10-20% (Clase II, nivel de evidencia B).
- Disminuir la temperatura $> 37,5$ °C con paracetamol o con medidas físicas (BPC).
- Buscar procesos infecciosos en caso de aparición de hipertermia (BPC).
- Indicar heparina en dosis preventiva para evitar la trombosis venosa profunda y la tromboembolia de pulmón (Clase I, nivel de evidencia A).
- No se recomienda de rutina la profilaxis anticonvulsiva. Sólo debe indicarse en pacientes con historia de convulsiones (Clase II, nivel de evidencia B).

6. TRATAMIENTO MÉDICO ESPECÍFICO DEL ACCIDENTE CEREBROVASCULAR ISQUÉMICO

Tratamiento trombolítico

Activador tisular del plasminógeno intravenoso

El tratamiento trombolítico con rt-PA (0,9 mg/kg de peso corporal, dosis máxima 90 mg) administrado en las 3 primeras horas tras el ACVI mejora significativamente el pronóstico a los 3 meses, con un aumento absoluto del 11% al 13% de los pacientes que evolucionan sin déficit o con una incapacidad mínima por las escalas utilizadas en el estudio. El número necesario a tratar (NNT) para conseguir un resultado clínico favorable a los 3 meses es de 7. Un análisis conjunto

de los datos individuales de los ensayos con rt-PA demostró aun en la ventana de 3 horas que un tratamiento más precoz da por resultado un pronóstico mejor (0-90 min: OR 2,11; IC 95% 1,33 a 3,55; 90-180 min: OR 1,69; IC 95% 1,09 a 2,62). (65-67)

Del metaanálisis de los resultados de los estudios del NINDS, ECASS I, ECASS II y Atlantis A y B surge que el beneficio podría extenderse hasta 4,5 horas. (68, 69) Esto se confirma posteriormente con el estudio ECASS III, el cual muestra un beneficio en pacientes menores de 80 años, con una puntuación de la NIHSS de menos de 25 y sin historia de uso de anticoagulantes orales, ACV previo o diabetes cuando fueron tratados con una ventana de entre 3 y 4,5 horas (Tabla 4). (70)

Tabla 4. Criterios de inclusión y exclusión para el uso del rt-PA

Criterios de inclusión 3 horas

- Pacientes con signos de ACVI de menos de 3 horas de evolución
- Edad mayor de 18 años
- TC de cerebro normal o con signos de isquemia aguda que no supere el 33% del territorio de la ACM
- NIHSS de 4 a 25

Criterios de inclusión 4,5 horas

- Pacientes con signos de ACVI de menos de 4,5 horas de evolución
- Edad de 18 a 80 años
- TC de cerebro normal o con signos de isquemia aguda que no supere el 33% del territorio de la ACM
- NIHSS de 4 a 25
- Paciente sin historia de uso de anticoagulantes orales o heparina

Criterios de exclusión

Absolutos

- Hemorragia intracraneal en TC
- Evolución de los síntomas con hora de inicio desconocida
- Síntomas menores o en mejoría franca antes del inicio de la infusión
- NIHSS > 25
- Síntomas indicativos de hemorragia subaracnoidea aunque la TC sea normal
- Tratamiento con heparina en las 48 horas previas o KPTT elevado
- ACVI 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 mm Hg, PAD > 110 mm Hg
- Diátesis hemorrágica conocida
- Tratamiento con anticoagulantes orales. Podría considerarse tratamiento con rt-PA si la RIN es < 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 espinal)
- Punción arterial en sitio no compresible en los 10 días previos
- Endocarditis bacteriana y pericarditis
- Cirugía mayor o traumatismo significativo en los 3 meses previos

Relativos

- IAM sólo si fue tratado con rt-PA durante el año previo
- Embarazo (primer trimestre)
- Crisis convulsivas al inicio del evento
- Diabetes (retinopatía con sangrado)
- Historia de anafilaxia por rt-PA

Pauta de administración de rt-PA

- Se administrarán 0,9 mg/kg; la dosis máxima es de 90 mg*
- El 10% de la dosis total se administra en bolo durante un minuto
- El resto de la dosis se administra en infusión continua en una hora
- Recomendaciones sobre tratamiento general y tratamientos concomitantes:
- No se administrarán heparina o anticoagulantes orales en las siguientes 24 horas porque pueden aumentar el riesgo de hemorragia cerebral
- El paciente debe ser monitorizado, preferentemente en una unidad de cuidados intensivos
- Se obtendrá una puntuación de la NIHSS cada 15 minutos durante la infusión, a las 2 horas y a las 24 horas, y el aumento de 4 puntos o más en la puntuación de la NIHSS sugiere deterioro neurológico y se debe realizar una tomografía de urgencia
- La infusión debe interrumpirse si existe sospecha clínica de hemorragia (cefalea intensa, vómitos, disminución del nivel de conciencia, empeoramiento del déficit) y se realizará una TC craneal urgente
- Colocar sondas vesicales o nasogástricas previo a la infusión
- Colocar dos vías periféricas de alto flujo
- Evitar punciones arteriales
- Si se produce una reacción anafiláctica (infrecuente), suspender la infusión e iniciar las medidas oportunas (corticoides, adrenalina e intubación)
- 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

* NOTA: En pacientes asiáticos, la dosis de rt-PA se sugiere de 0,6 mg/kg por un riesgo mayor del sangrado por el metabolismo de la droga. (105, 106)

Tabla 4. (continuación) Criterios de inclusión y exclusión para el uso del rt-PA

El estudio NINDS (National Institute of Neurological Disorders and Stroke) demostró que la extensión de los cambios isquémicos precoces (utilizando la escala de ASPECT) no tenía ningún efecto sobre la respuesta terapéutica dentro de la ventana de 3 horas. Sin embargo, las agencias reguladoras europeas no recomiendan el tratamiento de pacientes con eventos graves (NIHSS ≥ 25), signos precoces de isquemia extensos en la TC o edad superior a 80 años (a diferencia de la aprobación en los Estados Unidos). Estudios observacionales sugieren que el rt-PA administrado en las primeras 3 horas del evento es seguro y eficaz en pacientes de más de 80 años, aunque quedan pendientes datos de estudios aleatorizados. El efecto del sexo sobre la respuesta al rt-PA no está aclarado. (71)

El tratamiento trombolítico parece ser seguro y eficaz en diversos tipos de hospitales si el diagnóstico lo establece un médico experimentado en enfermedad cerebrovascular y la TC la analiza también un médico entrenado. Siempre que sea posible, los riesgos y los beneficios del rt-PA deberían discutirse con el paciente y la familia antes de iniciar el tratamiento.

La presión arterial debe ser inferior a 185/110 mm Hg antes de la trombólisis y durante las 24 horas posteriores. Se debe tratar ante mediciones de PA por encima de los valores mencionados. La violación de protocolos se asocia con una mortalidad mayor (Tabla 5). (72-74)

La ultrasonografía transcraneal continua se asoció con una frecuencia mayor de recanalización precoz tras el rt-PA en un pequeño ensayo aleatorizado. Este efecto puede favorecerse administrando microburbujas. Sin embargo, recientemente se ha interrumpido un ensayo clínico aleatorizado por razones aún no declaradas. (75)

La utilización de criterios de imagen multimodal puede ser útil para la selección de pacientes. Diversos estudios observacionales amplios sugieren mayor seguridad y probablemente mayor eficacia en pacientes tratados con rt-PA IV más allá de las 3 horas basándose en criterios de imagen avanzados. Sin embargo, los datos disponibles sobre el desacoplamiento, tal como se define por RM o TC multimodal, son demasiado escasos para guiar la trombólisis en la práctica habitual. Los pacientes con crisis al inicio de los síntomas se han excluido de los ensayos con trombólisis por la posible confusión con un fenómeno de Todd post-ictal convulsivo. Series de casos han sugerido que se puede ofrecer la trombólisis a estos pacientes cuando existe evidencia de un evento isquémico agudo. (76-78)

Tabla 5. Control de la PA

- La PA debe ser inferior a 185/110 mm Hg antes de iniciar la infusión
- Si la PA es $> 185/110$ mm Hg en dos determinaciones separadas entre 5 y 10 minutos, se deben administrar uno o dos bolos de 10 a 20 mg de labetalol intravenoso separados por 10 a 20 minutos
- Si con estas medidas no desciende la PA, no debe administrarse el trombolítico
- Si la elevación se produce una vez iniciada la infusión: administrar labetalol 10 a 20 mg, repetir cada 2 a 5 minutos hasta un máximo de 300 mg o labetalol en goteo en dosis de 2 a 8 mg/min
- En caso de usar nitroprusiato, la dosis es de 0,25 a 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$

Análisis *post hoc* han identificado que los siguientes factores se asocian con un riesgo mayor de hemorragia cerebral tras la administración de rt-PA (79, 80):

- Hiperglucemia.
- Antecedente de diabetes.
- NHSS > a 22.
- Hipertensión Arterial no controlada
- Edad > 80 años.
- Retraso del tratamiento.
- Tratamiento previo con aspirina o anticoagulantes orales.
- Antecedente de insuficiencia cardíaca congestiva.
- Baja actividad del inhibidor del activador del plasminógeno.
- Violaciones del protocolo NINDS.

Trombólisis intraarterial y combinada (IV + IA)

El tratamiento trombolítico intraarterial de oclusiones proximales de la ACM con prourocinasa en las 6 primeras horas se asoció con un pronóstico significativamente mejor en el ensayo PROACT II (Prolysis in Acute Cerebral Thromboembolism Trial). (81) Otros ensayos clínicos aleatorizados con prourocinasa (PROACT I) o urocinasa (MELT) y un metaanálisis de los estudios PROACT I, PROACT II y MELT indican el beneficio de la trombólisis intraarterial en pacientes con oclusiones proximales de la ACM. La prourocinasa no se encuentra disponible y el tratamiento intraarterial con rt-PA no está avalado por ensayos clínicos, aunque existen observaciones de casos y comparaciones no aleatorizadas. (82, 83)

Está en marcha un ensayo aleatorizado (IMS3) que compara el tratamiento intravenoso estándar con rt-PA y una estrategia combinada intravenosa en dosis bajas, 0,6 mg/kg, e intraarterial. (84, 85) En 1999 se completó el estudio Emergency Management of Stroke. El puente del estudio implicaba la administración de una dosis baja de rt-PA intravenoso, 0,6 mg/kg, seguida de una dosis intraarterial de 20 mg; estos pacientes se compararon con un grupo que sólo recibió tratamiento intraarterial. Los que recibieron tratamiento en puente tuvieron un índice de recanalización mayor sin mejoría funcional asociada y una tendencia estadística a mayores complicaciones hemorrágicas y muerte. (86)

El tratamiento intraarterial de oclusiones agudas de la arteria basilar con urocinasa o rt-PA está disponible desde hace más de 20 años, pero no se ha evaluado en un ensayo clínico aleatorizado suficientemente amplio, si bien estudios observacionales han mostrado resultados alentadores en relación con un porcentaje mayor de recanalización, aunque sin una mejoría clínica significativa. (87)

Dispositivos de recanalización intraarteriales

El ensayo MERCI (Mechanical Embolus Removal in Cerebral Embolism) evaluó un dispositivo que permite extraer el trombo de una arteria intracerebral. Se consiguió la recanalización en el 48% (68/141) de los pacientes en los que se utilizó el dispositivo en las

primeras 8 horas desde el inicio de los síntomas. La evaluación a los 90 días de los pacientes mostró un puntaje menor de 2 en la escala modificada de Rankin en el 27,7% y una mortalidad del 43,5%. Este estudio evidenció una recanalización menor que la obtenida con la trombólisis intraarterial en el estudio PROACT II. (88, 89) El estudio Multi-MERCI evaluó dispositivos de última generación, incluyendo pacientes en los que no se recanalizaba la arteria luego del tratamiento intravenoso; el buen resultado clínico (36%) y la mortalidad del 34% fueron mejores en comparación con el estudio MERCI, como también lo fueron los porcentajes de recanalización arterial. No existen ensayos clínicos aleatorizados con dispositivos de recanalización que permitan establecer una eficacia clínica de ellos. (90, 91)

Tratamiento antiagregante

Los resultados de dos grandes estudios de intervención, no ciegos, indican que la aspirina es segura y eficaz en las primeras 48 horas. En términos absolutos, hubo 13 pacientes más vivos e independientes por 1.000 pacientes tratados. Además, el tratamiento incrementó las posibilidades de una recuperación completa del infarto (OR 1,06; IC 95% 1,01-1,11): 10 pacientes más tuvieron una recuperación completa por 1.000 pacientes tratados. El tratamiento antiagregante se asoció con un discreto incremento de hemorragias intracerebrales sintomáticas, 2 por 1.000 pacientes tratados, pero esto quedó superado al evitar 7 casos de ACVI recurrente y una embolia pulmonar por 1.000 pacientes tratados. (92-94)

La evaluación en agudo de clopidogrel y aspirina-dipiridamol sólo fue comunicada sobre 1.360 pacientes que recibieron el tratamiento en las primeras 72 horas como parte de un subanálisis del estudio PROFESS, el cual fue diseñado para prevención secundaria. No mostró diferencias en términos de funcionalidad, recurrencia y mortalidad entre clopidogrel y aspirina-dipiridamol. (95)

Anticoagulación precoz

La heparina no fraccionada (HNF) subcutánea en dosis bajas y medias, la nadroparina, la certoparina, la tinzaparina, la dalteparina y el danaparinoide intravenoso no han demostrado efectos beneficiosos generales luego de iniciar la anticoagulación en las primeras 24 a 48 horas tras el ACVI. Las mejorías en el resultado clínico y la reducción de las recurrencias isquémicas quedaron anuladas por el incremento de complicaciones hemorrágicas. En un metaanálisis de 22 ensayos, el tratamiento anticoagulante se asoció con aproximadamente 9 recurrencias isquémicas menos por 1.000 pacientes tratados (OR 0,76; IC 95% 0,65-0,88), y con aproximadamente 9 hemorragias intracerebrales sintomáticas más por 1.000 pacientes tratados (OR 2,52; IC 95% 1,92-3,30). Sin embargo, la calidad de los estudios era muy variable. Los anticoagulantes estudiados eran la heparina no fraccionada, heparinas de bajo peso molecular, heparinoides, anticoagulantes orales e inhibidores de la trombina. (96, 97)

Pocos ensayos clínicos han estudiado la relación riesgo-beneficio de la administración precoz de la HNF en el infarto agudo. En un estudio, los pacientes con ACVI no lacunar anticoagulados en las 3 primeras horas tuvieron una frecuencia mayor de independencia (38,9% vs. 28,6%; $p = 0,025$), menor mortalidad (16,8% vs. 21,9%; $p = 0,189$) y más hemorragias intracraneales sintomáticas (6,2% vs. 1,4%; $p = 0,008$). En el estudio RAPID (Rapid Anticoagulation Prevents Ischemic Damage), los pacientes tratados con HNF tuvieron menos ACVI recurrentes con una incidencia similar de eventos hemorrágicos graves en comparación con los pacientes que recibieron aspirina. (98) En el grupo de HNF, la progresión isquémica o hemorrágica se asoció con niveles plasmáticos inadecuados de heparina. Los ensayos clínicos aleatorizados no han demostrado un beneficio neto de la heparina para ningún subtipo de evento isquémico. (99, 100)

A pesar de la falta de evidencias, algunos expertos recomiendan el tratamiento con dosis plenas de heparina en pacientes seleccionados, como los que tienen una fuente embólica cardíaca con alto riesgo de reembolia, en casos de disección arterial o en estenosis arteriales de alto grado antes de la cirugía. Las contraindicaciones para el tratamiento con heparina incluyen infartos extensos (p. ej., más del 50% del territorio de la ACM), la hipertensión arterial no controlada y la enfermedad de pequeña arteria con presencia de microsangrados. (101, 102)

Neuroprotección

Ninguna estrategia neuroprotectora ha demostrado que mejore el pronóstico en su objetivo primario predefinido.

Recomendaciones

- Se recomienda el uso de rt-PA por vía IV con una ventana de tiempo de hasta 4,5 horas y de no más de 3 horas en pacientes mayores de 80 años con los criterios de inclusión y exclusión del NINDS y ECASS III (Clase I, nivel de evidencia A y Clase I, nivel de evidencia B).
- Se debe indicar aspirina dentro de las primeras 24 horas en los pacientes que no reciben rt-PA y luego de este período en los que fueron sometidos a tratamiento trombolítico (Clase I, nivel de evidencia A y Clase III, nivel de evidencia A).
- En caso de contraindicación para trombólisis sistémica, el uso de trombólisis intraarterial está limitado a pacientes con hasta 6 horas de inicio de los síntomas en centros especializados (Clase II, nivel de evidencia B).
- No se recomienda el uso de neuroprotectores (Clase III, nivel de evidencia A).
- No está indicado el uso de heparina para el tratamiento del ACVI (Clase III, nivel de evidencia A).
- El uso de dispositivos mecánicos no está aprobado para el tratamiento del ACVI (Clase II, nivel de evidencia B).

7. TRATAMIENTO QUIRÚRGICO DEL ACCIDENTE CEREBROVASCULAR ISQUÉMICO

Cirugía descompresiva

Infarto maligno de la arteria cerebral media

El análisis conjunto de 93 pacientes incluidos en los ensayos DECIMAL (Decompressive craniectomy in malignant middle cerebral artery infarcts), DESTINY (Decompressive surgery for the treatment of malignant infarction of the middle cerebral artery) y HAMLET (Hemicraniectomy after middle cerebral artery infarction with life-threatening edema trial) demostró que, en comparación con el grupo control, un año después había más pacientes con una puntuación de la escala de Rankin ≤ 4 o ≤ 3 en el grupo de la cirugía descompresiva y una reducción de la mortalidad (NNT 2, 4 y 2, respectivamente). Los criterios de inclusión para este análisis combinado fueron edad de 18 a 60 años, NIHSS > 15 , disminución del nivel de conciencia puntuando 1 o más en el ítem 1a de la NIHSS, signos de infarto en la TC en el 50% o más del territorio de la ACM o $> 145 \text{ cm}^3$ en secuencias de difusión y menos de 48 horas de evolución del infarto. (103, 104)

Infarto cerebeloso

La ventriculostomía y la cirugía descompresiva se consideran el tratamiento de elección en infartos cerebelosos con efecto de masa, aunque no existen ensayos clínicos aleatorizados. Al igual que en los casos de infarto con efecto de masa supratentorial, la cirugía debería realizarse antes de que existan signos de herniación. El pronóstico entre los supervivientes puede ser muy bueno, incluso en pacientes que estaban comatosos antes de la cirugía. (105, 106)

Recomendaciones

- Se recomienda la cirugía en los infartos malignos, previo a la presencia de signos de herniación, en pacientes jóvenes, con infartos en hemisferio no dominante (Clase II, nivel de evidencia C).

8. BIBLIOGRAFÍA

1. http://www.msal.gov.ar/pngcam/pdf/GUIA_ADAPTACION.pdf. Último Acceso Septiembre 2011.
2. Mackay J, Mensah G, editores. Atlas of heart disease and stroke. Geneva: WHO & CDC; 2004.
3. Cushman M, Cantrell RA, McClure LA, Howard G, Prineas RJ, Moy CS, et al. Estimated 10-year stroke risk by region and race in the United States: geographic and racial differences in stroke risk. *Ann Neurol* 2008;64:507-13.
4. Voeks JH, McClure LA, Go RC, Prineas RJ, Cushman M, Kissela BM, et al. Regional differences in diabetes as a possible contributor to the geographic disparity in stroke mortality: the REasons for Geographic And Racial Differences in Stroke Study. *Stroke* 2008;39:1675-80.
5. Melcon CM, Melcon MO. Prevalence of stroke in an Argentine community. *Neuroepidemiology* 2006;27:81-8.
6. Atallah A, Fustinoni O, Beigelman R. High prevalence of hemorrhagic stroke and untreated hypertension, frequent blood pressure lowering and inappropriate use of aspirin in the first Argentina

- National Stroke Registry (ARENAS). V World Stroke Congress, Vancouver, 2004. Abstract.
7. Sposato LA, Esnaola MM, Zamora R, Zurrú MC, Fustinoni O, Saposnik G; ReNACer Investigators; Argentinian Neurological Society. Quality of ischemic stroke care in emerging countries: the Argentinian National Stroke Registry (ReNACer). *Stroke* 2008;39:3036-41.
 8. Albers GW, Hart RG, Lutsep HL, Newell DW, Sacco RL. AHA Scientific Statement. Supplement to the guidelines for the management of transient ischemic attacks: A statement from the Ad Hoc Committee on Guidelines for the Management of Transient Ischemic Attacks, Stroke Council, American Heart Association. *Stroke* 1999;30:2502-11.
 9. Alberts MJ, Hademenos G, Latchaw RE, Jagoda A, Marler JR, Mayberg MR, et al. Recommendations for the establishment of primary stroke centers. Brain Attack Coalition. *JAMA* 2000;283:3102-9.
 10. Hacke W, Kaste M, Skyhoj Olsen T, Orgogozo JM, Bogousslavsky J. European Stroke Initiative (EUSI) recommendations for stroke management. The European Stroke Initiative Writing Committee. *Eur J Neurol* 2000;7:607-23.
 11. Sacco RL, Adams R, Albers G, Alberts MJ, Benavente O, Furie K, et al. Guidelines for prevention of stroke in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Council on Stroke: co-sponsored by the Council on Cardiovascular Radiology and Intervention: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline. *Stroke* 2006;37:577-617.
 12. Kwan J, Hand P, Sandercock P. A systematic review of barriers to delivery of thrombolysis for acute stroke. *Age Ageing* 2004;33:116-21.
 13. Gil Nunez AC, Vivancos Mora J. Organization of medical care in acute stroke: importance of a good network. *Cerebrovasc Dis* 2004;17(Suppl 1):113-23.
 14. Rothwell PM, Giles MF, Chandrateva A, Marquardt L, Geraghty O, Redgrave JNE, et al. Effect of urgent treatment of transient ischaemic attack and minor stroke on early recurrent stroke (EXPRESS study): a prospective population-based sequential comparison. *Lancet* 2007;370:1432-42.
 15. Keskin O, Kalemoglu M, Ulusoy R. A clinic investigation into prehospital and emergency department delays in acute stroke care. *Med Princ Pract* 2005;14:408-12.
 16. Porteous GH, Corry MD, Smith WS. Emergency medical services dispatcher identification of stroke and transient ischemic attack. *Prehosp Emerg Care* 1999;3:211-6.
 17. De Lemos CD, Atkinson RP, Croopnick SL, Wentworth DA, Akins PT. How effective are "community" stroke screening programs at improving stroke knowledge and prevention practices? Results of a 3-month follow-up study. *Stroke* 2003;34:e247-9.
 18. Harraf F, Sharma AK, Brown MM, Lees KR, Vass RI, Kalra L. A multicentre observational study of presentation and early assessment of acute stroke. *BMJ* 2002;325:17-21.
 19. Kothari RU, Pancioli A, Liu T, Brott T, Broderick J. Cincinnati Prehospital Stroke Scale: reproducibility and validity. *Ann Emerg Med* 1999;33:373-8.
 20. Kidwell CS, Starkman S, Eckstein M, Weems K, Saver JL. Identifying stroke in the field: prospective validation of the Los Angeles Prehospital Stroke Screen (LAPSS). *Stroke* 2000;31:71-6.
 21. Lyden P, Brott T, Tilley B, Welch KMA, Mascha EJ, Levine S, Haley EC, Grotta J, Marler J and the NINDS PA Stroke Study Group. Improved reliability of the NIH Stroke Scale using video training. *Stroke* 1994;25:220-26.
 22. Kelly-Hayes M, Robertson JT, Broderick JP, Duncan PW, Hershey LA, Roth LJ, et al. **The American Heart Association Stroke Outcome Classification.** *Stroke* 1998;29:1274-80.
 23. Kasim KA, Brizzi M, Petersson J, Buchwald F, Sundgren PC. Combined clinical and radiological prognostic model in acute ischemic stroke. *Acta Neurol Belg* 2010;110:239-45.
 24. Saňák D, Herzig R, Zapletalová J, Horák D, Král M, Skoloudík D, et al. Predictors of good clinical outcome in acute stroke patients treated with intravenous thrombolysis. *Acta Neurol Scand* 2011;123:339-44.
 25. Fryback DG, Thornbury JR. The efficacy of diagnostic imaging. *Med Decis Making* 1991;11:88-94.
 26. Schramm P, Schellinger P, Klotz E, Kallenberg K, Fiebach J, Kulkens S, et al. Comparison of perfusion CT and CTA source images with PWI and DWI in patients with acute stroke < 6 h. *Stroke* 2004;35:1562-68.
 27. Barber P, Hill M, Eliasziw M, Demchuk A, Warwick Pexman J, Hudon M, et al. Neuroimaging of the brain in acute ischemic stroke: A comparison of computed tomography and magnetic resonance diffusion weighted imaging. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76:1528-33.
 28. Hand P, Wardlaw J, Rowat A, Haisma J, Lindley R, Dennis M. MR brain imaging in patients with acute stroke- feasibility and patient-related difficulties. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76:1525-7.
 29. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 1995;333:1581-87.
 30. Wardlaw J, Keir S, Dennis M. The impact of delays in computed tomography of the brain on the accuracy of diagnosis and subsequent management in patients with minor stroke. *JNNP* 2003;74:77-81.
 31. Kidwell CS, Chalela JA, Saver JL, Starkman S, Hill MD, Demchuk AM, et al. Comparison of MRI and CT for detection of acute intracerebral hemorrhage. *JAMA* 2004;292:1823-30.
 32. Schellinger PD, Fiebach JB. Intracranial hemorrhage: the role of magnetic resonance imaging. *Neurocrit Care* 2004;1:31-45.
 33. Wardlaw J, Seymour J, Cairns J, Keir S, Lewis S, Sandercock P. Immediate computed tomography scanning of acute stroke is cost-effective and improves quality of life. *Stroke* 2004;35:2477-83.
 34. von Kummer R, Bourquain H, Bastianello S, Bozzao L, Manelfe C, Meier D, Hacke W. Early prediction of irreversible brain damage after ischemic stroke by computed tomography. *Radiology* 2001;219:95-100.
 35. von Kummer R, Allen K, Holle R, Bozzao L, Bastianello S, Manelfe C, et al. Acute stroke: usefulness of early CT findings before thrombolytic therapy. *Radiology* 1997;205:327-33.
 36. Barber P, Demchuk A, Zhang J, Buchan A. Validity and reliability of a quantitative computed tomography score in predicting outcome of hyperacute stroke before thrombolytic therapy. *Lancet* 2000;355:1670-4.
 37. Wardlaw J, Mielke O. Early signs of brain infarction at CT: Observer reliability and outcome after thrombolytic treatment-systematic review. *Radiology* 2005;235:444-53.
 38. Wardlaw J, West T, Sandercock P, Lewis S, Mielke O. The International Stroke Trials Collaborative Group: Visible infarction on computed tomography is an independent predictor of poor functional outcome after stroke, and not of haemorrhagic transformation. *JNNP* 2003;74:452-8.
 39. von Kummer R. Effect of training in reading CT scans on patient selection for ECASS II. *Neurology* 1998;51:S50-2.
 40. Wardlaw J, Farrall A, Perry D, von Kummer R, Mielke O, Moulin T, et al. Factors influencing detection of early CT signs of cerebral ischaemia- an internet-based, international, multi-observer study. *Stroke* 2007;38:1250-6.
 41. von Kummer R, Meyding-Lamadé U, Forsting M, Rosin L, Rieke K, Hacke W, et al. Sensitivity and prognostic value of early computed tomography in middle cerebral artery trunk occlusion. *AJNR Am J Neuroradiol* 1994;15:9-15.
 42. Dzialowski I, Weber J, Doerfler A, Forsting M, von Kummer R. Brain tissue water uptake after middle cerebral artery occlusion assessed with CT. *J Neuroimaging* 2004;14:42-8.
 43. Hill M, Rowley H, Adler F, Eliasziw M, Furlan A, Higashida R, et al. Selection of acute ischemic stroke patients for intraarterial thrombolysis with pro-urokinase by using ASPECTS. *Stroke* 2003;34:1925-31.
 44. Patel S, Levine S, Tilley B, Grotta J, Lu M, Frankel M, et al. Lack of clinical significance of early ischemic changes on computed tomography in acute stroke. *JAMA* 2001;286:2830-8.

45. Chalela J, Kidwell C, Nentwich L, Luby M, Butmann J, Demchuk A, et al. Magnetic resonance imaging and computed tomography in emergency assessment of patients with suspected acute stroke: a prospective comparison. *Lancet* 2007;369:293-8.
46. Dimigen M, Keir S, Dennis M, Wardlaw J. Long-term visibility of primary intracerebral hemorrhage on magnetic resonance imaging. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2004;13:104-8.
47. Ay H, Oliveira-Filho J, Buonanno F, Schaefer P, Furie K, Chang Y, et al. "Footprints" of transient ischemic attacks: a diffusion-weighted MRI study. *Cerebrovasc Dis* 2002;14:177-86.
48. Fiehler J, Knudsen K, Kucinski T, Kidwell C, Alger J, Thomalla G, et al. Predictors of apparent diffusion coefficient normalization in stroke patients. *Stroke* 2004;35:514-9.
49. Oppenheim C, Lamy C, Touze E, Calvet D, Hamon M, Mas JL, et al. Do transient ischemic attacks with diffusion-weighted imaging abnormalities correspond to brain infarctions? *AJNR Am J Neuroradiol* 2006;27:1782-7.
50. Wardlaw J, Keir S, Bastin M, Armitage P, Rana A. Is diffusion imaging appearance an independent predictor of outcome after ischemic stroke? *Neurology* 2002;59:1381-7.
51. Hand P, Wardlaw J, Rivers C, Armitage P, Bastin M, Lindley R, et al. MR diffusion-weighted imaging and outcome prediction after ischemic stroke. *Neurology* 2006;66:1159-63.
52. Kane I, Carpenter T, Chappell F, Rivers C, Armitage P, Sandercock P, et al. Comparison of 10 different magnetic resonance perfusion imaging processing methods in acute ischemic stroke: effect on lesion size, proportion of patients with diffusion/perfusion mismatch, clinical scores, and radiologic outcomes. *Stroke* 2007;38:3158-64.
53. Kane I, Sandercock P, Wardlaw J. Magnetic resonance perfusion/diffusion mismatch and thrombolysis in acute ischaemic stroke: A systematic review of the evidence to date. *JNNP* 2007;78:485-90.
54. Coutts S, Simon J, Tomanek A, Barber P, Chan J, Hudon M, et al. Reliability of assessing percentage of diffusion-perfusion mismatch. *Stroke* 2003;34:1681-3.
55. Albers GW, Thijs VN, Wechsler L, Kemp S, Schlaug G, Skalabrini E, et al. Magnetic resonance imaging profiles predict clinical response to early reperfusion: the diffusion and perfusion imaging evaluation for understanding stroke evolution (DEFUSE) study. *Ann Neurol* 2006;60:508-17.
56. Bandera E, Botteri M, Minelli C, Sutton A, Abrams K, Latronico N. Cerebral blood flow threshold of ischemic penumbra and infarct core in acute ischemic stroke: a systematic review. *Stroke* 2006;37:1334-9.
57. Carpenter T, Armitage P, Bastin M, Wardlaw J. DSC Perfusion MRI - Quantification and reduction of systematic errors arising in areas of reduced cerebral blood flow. *Magn Reson Med* 2006;56:1342-9.
58. Rivers C, Wardlaw J, Armitage P, Bastin M, Carpenter T, Cvorovic V, et al. Do acute diffusion- and perfusion-weighted MRI lesions identify final infarct volume in ischaemic stroke? *Stroke* 2006;37:98-104.
59. Dávalos A, Blanco M, Pedraza S, Leira R, Castellanos M, Pumar J, et al. The clinical-DWI mismatch: a new diagnostic approach to the brain tissue at risk of infarction. *Neurology* 2004;62:2187-92.
60. Kent D, Hill M, Ruthazer R, Coutts S, Demchuk A, Dzialowski I, Wunderlich O, von Kummer R. "Clinical-CT mismatch" and the response to systemic thrombolytic therapy in acute ischemic stroke. *Stroke* 2005;36:1695-9.
61. Fischer U, Arnold M, Nedeltchev K, Brekenfeld C, Ballinari P, Remonda L, et al. NIHSS score and arteriographic findings in acute ischemic stroke. *Stroke* 2005;36:2121-5.
62. Allendoerfer J, Goertler M, von Reutern G. Prognostic relevance of ultra-early doppler sonography in acute ischaemic stroke: a prospective multicentre study. *Lancet Neurology* 2005;5:835-40.
63. The European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee; ESO Writing Committee. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack 2008. *Cerebrovasc Dis* 2008;25:457-507.
64. Adams HP, del Zoppo G, Mark J, Alberts MJ. Guidelines for Early Management of Adults with Ischemic Stroke: A Guideline From American Heart Association / American Stroke Association Stroke Council, Clinical Cardiology Council, Cardiovascular Radiology and Intervention Council, and the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease and Quality of Care Outcome in Research Interdisciplinary Working Groups: The American Academy of Neurology affirm the value of this guideline as an educational tool for neurologist. *Stroke* 2007;38:1655-711.
65. Adams HP Jr, del Zoppo G, Alberts MJ, Bhatt DL, Brass L, Furlan A, Grubb RL, Higashida RT, Jauch EC, Kidwell C, Lyden PD, Morgenstern LB, Qureshi AI, Rosenwasser RH, Scott PA, Wijdicks EF; American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council; American Heart Association/American Stroke Association Clinical Cardiology Council; American Heart Association/American Stroke Association Cardiovascular Radiology and Intervention Council; Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease Working Group; Quality of Care Outcomes in Research Interdisciplinary Working Group. Guidelines for the early management of adults with ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, Clinical Cardiology Council, Cardiovascular Radiology and Intervention Council, and the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease and Quality of Care Outcomes in Research Interdisciplinary Working Groups: The American Academy of Neurology affirms the value of this guideline as an educational tool for neurologists. *Circulation* 2007 22;115:e478-534.
66. Johnston SC, Nguyen-Huynh MN, Schwarz ME, Fuller K, Williams CE, Josephson SA, et al. National Stroke Association guidelines for the management of transient ischemic attacks. *Ann Neurol* 2006;60(3):301-13.
67. Adams HP Jr, Leira EC. Treatment of acute ischemic stroke. *Drugs Today (Barc)* 1998;34:655-60.
68. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, Brozman M, Dávalos A, Guidetti D, Larrue V, Lees KR, Medeghri Z, Machnig T, Schneider D, von Kummer R, Wahlgren N, Toni D; ECASS Investigators. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2008;359:1317-29.
69. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. *N Engl J Med* 1995;333:1581-7.
70. Hacke W, Donnan G, Fieschi C, Kaste M, von Kummer R, Broderick JP, et al; ATLANTIS Trials Investigators; ECASS Trials Investigators; 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.
71. Thomalla G, Schwark C, Sobesky J, Bluhmki E, Fiebich JB, Fiehler J, et al; 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.
72. Wahlgren N, Ahmed N, Eriksson N, Aichner F, Bluhmki E, Dávalos A, et al; Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-MONitoring STudy Investigators. Multivariable analysis of outcome predictors and adjustment of main outcome results to baseline data profile in randomized controlled trials: Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-MONitoring STudy (SITS-MOST). *Stroke* 2008;39:3316-22.
73. Bluhmki E, Chamorro A, Dávalos A, Machnig T, Sauce C, Wahlgren N, et al. Stroke treatment with alteplase given 3.0-4.5 h after onset of acute ischaemic stroke (ECASS III): additional outcomes and subgroup analysis of a randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 2009;8:1095-102.
74. Wahlgren N, Ahmed N, Dávalos A, Hacke W, Millán M, Muir K, et al; SITS investigators. Thrombolysis with alteplase 3-4.5 h after acute ischaemic stroke (SITS-ISTR): an observational study. *Lancet* 2008;372:1303-9.

75. Mikulik R, Dusek L, Hill MD, Fulep E, Grotta JC, Ribo M, et al; CLOTBUST Investigators. Pattern of response of National Institutes of Health Stroke Scale components to early recanalization in the CLOTBUST trial. *Stroke* 2010;41:466-70.
76. De Silva DA, Brekenfeld C, Ebinger M, Christensen S, Barber PA, Butcher KS, et al; Echoplanar Imaging Thrombolytic Evaluation Trial (EPITHET) Investigators. The benefits of intravenous thrombolysis relate to the site of baseline arterial occlusion in the Echoplanar Imaging Thrombolytic Evaluation Trial (EPITHET). *Stroke* 2010;41:295-9.
77. Mishra NK, Albers GW, Davis SM, Donnan GA, Furlan AJ, Hacke W, Lees KR. Mismatch-based delayed thrombolysis: a meta-analysis. *Stroke* 2010;41:e25-33.
78. Furlan AJ, Eyding D, Albers GW, Al-Rawi Y, Lees KR, Rowley HA, Sachara C, Soehngen M, Warach S, Hacke W; DEDAS Investigators. Dose Escalation of Desmoteplase for Acute ischemic Stroke (DEDAS): evidence of safety and efficacy 3 to 9 hours after stroke onset. *Stroke* 2006;37:1227-31.
79. Wardlaw JM, Murray V, Berge E, del Zoppo GJ. Thrombolysis for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;(4):CD000213.
80. Saver JL, Gornbein J, Grotta J, Liebeskind D, Lutsep H, Schwamm L, et al. Number needed to treat to benefit and to harm for intravenous tissue plasminogen activator therapy in the 3- to 4.5-hour window: joint outcome table analysis of the ECASS 3 trial. *Stroke* 2009;40:2433-7.
81. Furlan A, Higashida R, Wechsler L, Gent M, Rowley H, Kase C, et al. Intraarterial prourokinase for acute ischemic stroke. The PROACT II study: a randomized controlled trial. *Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism*. *JAMA* 1999;282:2003-11.
82. Mattle HP, Arnold M, Georgiadis D, Baumann C, Nedeltchev K, Benninger D, et al. Comparison of intraarterial and intravenous thrombolysis for ischemic stroke with hyperdense middle cerebral artery sign. *Stroke* 2008;39:379-83.
83. Bourekas EC, Slivka A, Shah R, Mohammad Y, Slone HW, Kehagias DT, et al. Intra-arterial thrombolysis within three hours of stroke onset in middle cerebral artery strokes. *Neurocrit Care* 2009;11:217-22.
84. Roberts HC, Dillon WP, Furlan AJ, Wechsler LR, Rowley HA, Fischbein NJ, et al. Computed tomographic findings in patients undergoing intra-arterial thrombolysis for acute ischemic stroke due to middle cerebral artery occlusion: results from the PROACT II trial. *Stroke* 2002;33:1557-65.
85. Lewandowski CA, Frankel M, Tomsick TA, Broderick J, Frey J, Clark W, et al. Combined intravenous and intra-arterial r-TPA versus intra-arterial therapy of acute ischemic stroke: Emergency Management of Stroke (EMS) Bridging Trial. *Stroke* 1999;30:2598-605.
86. Shaltoni HM, Albright KC, Gonzales NR, Weir RU, Khaja AM, Sugg RM, et al. Is intra-arterial thrombolysis safe after full-dose intravenous recombinant tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke? *Stroke* 2007;38:80-4.
87. Schonewille WJ, Wijman CA, Michel P, Rueckert CM, Weimar C, Mattle HP, et al; BASICS study group. Treatment and outcomes of acute basilar artery occlusion in the Basilar Artery International Cooperation Study (BASICS): a prospective registry study. *Lancet Neurol* 2009;8:724-30.
88. Shi ZS, Loh Y, Walker G, Duckwiler GR; MERCI and Multi MERCI Investigators. Endovascular thrombectomy for acute ischemic stroke in failed intravenous tissue plasminogen activator versus non-intravenous tissue plasminogen activator patients: revascularization and outcomes stratified by the site of arterial occlusions. *Stroke* 2010;41:1185-92.
89. Shi ZS, Loh Y, Walker G, Duckwiler GR; MERCI and Multi-MERCI Investigators. Clinical outcomes in middle cerebral artery trunk occlusions versus secondary division occlusions after mechanical thrombectomy: pooled analysis of the Mechanical Embolus Removal in Cerebral Ischemia (MERCI) and Multi MERCI trials. *Stroke* 2010;41:953-60.
90. Nogueira RG, Liebeskind DS, Sung G, Duckwiler G, Smith WS; MERCI; Multi MERCI Writing Committee. Predictors of good clinical outcomes, mortality, and successful revascularization in patients with acute ischemic stroke undergoing thrombectomy: pooled analysis of the Mechanical Embolus Removal in Cerebral Ischemia (MERCI) and Multi MERCI Trials. *Stroke* 2009;40:3777-83.
91. Taschner CA, Treier M, Schumacher M, Berlis A, Weber J, Niesen W. Mechanical thrombectomy with the Penumbra recanalization device in acute ischemic stroke. *J Neuroradiol* 2011;38:47-52.
92. Bradford AP, Khan SA, Lees KR, McInnes GT, Semple PF. Interpretation of IST and CAST stroke trials. *International Stroke Trial. Chinese Acute Stroke Trial*. *Lancet* 1997;350:440-51.
93. CAST: randomised placebo-controlled trial of early aspirin use in 20,000 patients with acute ischaemic stroke. *CAST (Chinese Acute Stroke Trial) Collaborative Group*. *Lancet* 1997;349:1641-9.
94. The International Stroke Trial (IST): a randomised trial of aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19435 patients with acute ischaemic stroke. *International Stroke Trial Collaborative Group*. *Lancet* 1997;349:1569-81.
95. Bath PM, Cotton D, Martin RH, Palesch Y, Yusuf S, Sacco R, Diener HC, Estol C, Roberts R; ProFESS Study Group. Effect of combined aspirin and extended-release dipyridamole versus clopidogrel on functional outcome and recurrence in acute, mild ischemic stroke: ProFESS subgroup analysis. *Stroke* 2010;41:732-8.
96. Sandercock PA, Counsell C, Kamal AK. Anticoagulants for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;(4):CD000024. Review.
97. Sandercock PA, Counsell C, Tseng MC. Low-molecular-weight heparins or heparinoids versus standard unfractionated heparin for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;(3):CD000119. Review.
98. Sherman DG. Prevention of venous thromboembolism, recurrent stroke, and other vascular events after acute ischemic stroke: the role of low-molecular-weight heparin and antiplatelet therapy. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2006;15:250-9.w
99. Sherman DG, Soltes S, Samuel R, Chibedi-Deroche D. Enoxaparin versus unfractionated heparin in the prevention of venous thromboembolism after acute ischemic stroke: rationale, design, and methods of an open-label, randomized, parallel-group multicenter trial. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2005;14:95-100.
100. Bath P, Leonardi-Bee J, Bath F. Low molecular weight heparin versus aspirin for acute ischemic stroke: a systematic review. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2002;11:55-62.
101. Paciaroni M, Agnelli G, Micheli S, Caso V. Efficacy and safety of anticoagulant treatment in acute cardioembolic stroke: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Stroke* 2007;38:423-30.
102. Padma V, Fisher M, Moonis M. Role of heparin and low-molecular-weight heparins in the management of acute ischemic stroke. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2006;4:405-15.
103. Jüttler E, Bösel J, Amiri H, Schiller P, Limprecht R, Hacke W, et al; DESTINY II Study Group. DESTINY II: DEcompressive Surgery for the Treatment of malignant INfarction of the middle cerebral artery II. *Int J Stroke* 2011;6:79-86. doi: 10.1111/j.1747-4949.2010.00544.x.
104. Hofmeijer J, Kappelle LJ, Algra A, Amelink GJ, van Gijn J, van der Worp HB; HAMLET investigators. Surgical decompression for space-occupying cerebral infarction (the Hemispherectomy After Middle Cerebral Artery infarction with Life-threatening Edema Trial [HAMLET]): a multicentre, open, randomised trial. *Lancet Neurol* 2009;8:326-33.
105. Vahedi K, Vicaut E, Mateo J, Kurtz A, Orabi M, Guichard JP, et al; DECIMAL Investigators. Sequential-design, multicenter, randomized, controlled trial of early decompressive craniectomy in malignant middle cerebral artery infarction (DECIMAL Trial). *Stroke* 2007;38:2506-17.
106. Carter BS, Ogilvy CS, Candia GJ, Rosas HD, Buonanno F. One-year outcome after decompressive surgery for massive nondominant hemispheric infarction. *Neurosurgery* 1997;40:1168-75.

9. APÉNDICE 1

Definición de clase y nivel de evidencia de acuerdo con la American Heart Association

Clase I: Condición en la que existe evidencia y/o acuerdo general de que el procedimiento o tratamiento es útil y efectivo.

Clase II: Condición en la que existe evidencia conflictiva y/o divergente sobre la utilidad/eficacia de un procedimiento o tratamiento.

Clase IIa: El peso de la evidencia o la opinión está a favor de un procedimiento o tratamiento.

Clase IIb: La utilidad/eficacia está menos establecida por la evidencia u opinión.

Clase III: Condición en la que existe evidencia y/o acuerdo general de que el procedimiento o tratamiento no es útil/efectivo y en algunos casos puede ser peligroso.

Nivel de evidencia A: Los datos provienen de múltiples ensayos clínicos aleatorizados.

Nivel de evidencia B: Los datos provienen de un único ensayo de distribución aleatoria o de estudios no aleatorizados.

Nivel de evidencia C: Opinión de expertos o estudio de casos.

10. APÉNDICE 2

Recomendaciones	Necesidades de la población	Organización y funcionamiento del sistema de salud	Costos	Disponibilidad del recurso valores de la población objetivo	Creencias y Equidad	Aplicabilidad
Todos los pacientes con ACV deberán ser tratados en una Unidad de Enfermedad Cerebrovascular o en CE con personal entrenado (Clase I, nivel A)						7
Los sistemas de salud tendrán que asegurar a los pacientes con ACV una atención médica y quirúrgica de alta tecnología cuando sea necesario (Clase I, nivel B)		X	X	X		6
Se promueve el desarrollo de redes clínicas, incluyendo telemedicina, para expandir el acceso a una atención médica especializada y de alta tecnología (Clase II, nivel B)		X	X			6
Utilizar escalas de rastreo en la etapa previa al hospital para seleccionar pacientes con posible diagnóstico de ACV (Clase II, nivel B)						7
Aplicar la escala NIHSS para la cuantificación del déficit neurológico y posterior seguimiento de los pacientes (Clase II, nivel A)						7
En pacientes con sospecha de AIT o ACV se debe realizar una TC cerebral urgente (Clase I, nivel A), o alternativamente una RM (Clase II, nivel A)			X	X		6

Recomendaciones	Necesidades de la población	Organización y funcionamiento del sistema de salud	Costos	Disponibilidad del recurso valores de la población objetivo	Creencias y Equidad	Aplicabilidad
Si se utiliza la RM, incluir secuencias de difusión, coeficiente de difusión aparente (CDA), gradiente de eco y FLAIR (Clase II, nivel A)						7
En pacientes con AIT y ACVI es necesario un diagnóstico vascular urgente, ultrasonidos, angio-TC, angio-RM (Clase I, nivel A)						7
Se deben monitorizar el estado neurológico, frecuencia cardíaca, presión arterial y saturación de oxígeno en pacientes con ACVI, indicación basada en normas de buena práctica clínica (BPC)						7
La suplementación de oxígeno es necesaria si la saturación es < 92% (BPC)						7
Mantener un balance neutro de líquidos y corregir los trastornos hidroelectrolíticos en pacientes con ACVI (BPC)						7
Utilizar suero salino normal (0,9%) como fluidoterapia durante las primeras 24 h del ACVI (BPC)						7
Como norma general no se recomienda la reducción de la presión arterial (PA) durante el ACVI (BPC)						7
Se debe modificar la PA elevada en pacientes con cifras tensionales extremadamente altas en mediciones repetidas y con evidencias clínicas de infarto agudo de miocardio, insuficiencia cardíaca grave, disección aórtica, embarazo, insuficiencia renal o encefalopatía hipertensiva (> 220/120 mm Hg) (BPC)						7
Tratar con expansores de volumen la hipotensión secundaria a hipovolemia o la que se asocia con deterioro neurológico durante el ACVI agudo (BPC)						7
Monitorizar la glucemia (BPC)						7
Tratar valores de glucemia > 180 mg/dl con insulina (Clase II, nivel B)						7

Recomendaciones	Necesidades de la población	Organización y funcionamiento del sistema de salud	Costos	Disponibilidad del recurso valores de la población objetivo	Creencias y Equidad	Aplicabilidad
Corregir la hipoglucemia (< 50 mg/dl) con dextrosa intravenosa o la infusión de glucosa al 10-20% (Clase II, nivel B)						7
Disminuir la temperatura > 37,5 °C con paracetamol o con medidas físicas (BPC)						7
Buscar procesos infecciosos en caso de aparición de hipertermia (BPC)						7
Indicar heparina en dosis preventivas para evitar la trombosis venosa profunda y la tromboembolia de pulmón (Clase II, nivel A)						7
No se recomienda de rutina la profilaxis anticonvulsiva. Sólo debe indicarse en pacientes con historia de convulsiones o isquemias con transformación hemorrágica cortical (Clase II, nivel B)						7
Se recomienda el uso de rt-PA por vía IV con una ventana de tiempo de hasta 4,5 h y de no más de 3 h en pacientes mayores de 80 años con los criterios de inclusión y exclusión del NINDS y ECASS III (Clase I, nivel A)			X	X		6
Se debe indicar aspirina dentro de las primeras 24 en los pacientes que no reciben rt-PA y luego de este período en los que fueron sometidos a tratamiento trombolítico (Clase I, nivel A)						7
En caso de contraindicación para trombólisis sistémica, el uso de trombólisis intraarterial está limitado a pacientes hasta las 6 horas de inicio de los síntomas en centros especializados (Clase II, nivel B)		X	X	X		5
No se recomienda el uso de neuroprotectores (Clase I, nivel A)						7
No está indicado el uso de heparina para el tratamiento del ACVI (Clase I, nivel A)						7
El uso de dispositivos mecánicos no está aprobado para el tratamiento del ACVI (Clase II, nivel B)		X	X	X		5

Recomendaciones	Necesidades de la población	Organización y funcionamiento del sistema de salud	Costos	Disponibilidad del recurso valores de la población objetivo	Creencias y Equidad	Aplicabilidad
Se recomienda la cirugía en los infartos malignos, previo a la presencia de signos de herniación, en pacientes jóvenes, con infarto hemisférico no dominante (Clase II, nivel C)				X		6