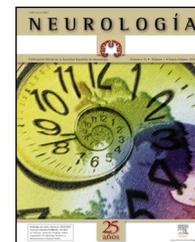


NEUROLOGÍA

www.elsevier.es/neurologia



REVISIÓN

Guía para el tratamiento del infarto cerebral agudo

M. Alonso de Leciñana*, J.A. Egido, I. Casado, M. Ribó, A. Dávalos, J. Masjuan, J.L. Caniego, E. Martínez Vila, E. Díez Tejedor (Coordinador), por el Comité *ad hoc* del Grupo de Estudio de Enfermedades Cerebrovasculares de la SEN: B. Fuentes (Secretaría), J. Álvarez-Sabin, J. Arenillas, S. Calleja, M. Castellanos, J. Castillo, F. Díaz-Otero, J.C. López-Fernández, M. Freijo, J. Gállego, A. García-Pastor, A. Gil-Núñez, F. Gilo, P. Irimia, A. Lago, J. Maestre, J. Martí-Fábregas, P. Martínez-Sánchez, C. Molina, A. Morales, F. Nombela, F. Purroy, M. Rodríguez-Yañez, J. Roquer, F. Rubio, T. Segura, J. Serena, P. Simal, J. Tejada y J. Vivancos[◇]

Recibido el 5 de septiembre de 2011; aceptado el 11 de septiembre de 2011

Accesible en línea el 6 de diciembre de 2011

PALABRAS CLAVE

Infarto cerebral;
Ictus isquémico;
Trombólisis;
Cerebroprotección;
Unidades de ictus;
Trombosis venosa
cerebral

Resumen

Introducción: Actualización de la guía para el tratamiento del infarto cerebral agudo de la Sociedad Española de Neurología basada en la revisión y análisis de la bibliografía existente sobre el tema. Se establecen recomendaciones en base al nivel de evidencia que ofrecen los estudios revisados.

Desarrollo: Los sistemas de asistencia urgente extrahospitalaria se organizarán para asegurar la atención especializada de los pacientes y el ingreso en unidades de ictus (UI). Deben aplicarse cuidados generales para mantener la homeostasis (tratar la tensión arterial sistólica > 185 mmHg o diastólica > 105 mmHg, evitar hiperglucemia > 155 mg/dl y controlar la temperatura, tratando con antitérmicos cifras > 37,5°C), y prevenir y tratar las complicaciones. La craniectomía descompresiva debe ser considerada en casos seleccionados de edema cerebral maligno. La trombolisis intravenosa con rtPA se administrará en las primeras 4,5 horas en pacientes sin contraindicación. La trombólisis intraarterial farmacológica puede indicarse en las primeras 6 horas de evolución y la trombectomía mecánica hasta las 8 horas. En el territorio posterior la ventana puede ampliarse hasta 12-24 horas. No hay evidencias para recomendar el uso rutinario de los fármacos denominados neuroprotectores. Se recomienda la anticoagulación en pacientes con trombosis de senos venosos. Se aconseja el inicio precoz de rehabilitación.

Conclusiones: El tratamiento del infarto cerebral se basa en la atención especializada en UI, la aplicación urgente de cuidados generales y el tratamiento trombolítico intravenoso en las primeras 4,5 horas. La recanalización intraarterial farmacológica o mecánica pueden ser útiles en casos seleccionados. Terapias de protección y reparación cerebral están en desarrollo.

© 2011 Sociedad Española de Neurología. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: malonsoc.hrc@salud.madrid.org (M. Alonso de Leciñana).

◇ Las filiaciones de los autores y composición del comité se relacionan en el addendum.

KEYWORDS

Cerebral infarct;
Ischaemic stroke;
Thrombolysis;
Brain protection;
Stroke units;
Cerebral venous
thrombosis

Guidelines for the treatment of acute ischaemic stroke**Abstract**

Introduction: Update of Acute Ischaemic Stroke Treatment Guidelines of the Spanish Neurological Society based on a critical review of the literature. Recommendations are made based on levels of evidence from published data and studies.

Development: Organized systems of care should be implemented to ensure access to the optimal management of all acute stroke patients in stroke units. Standard of care should include treatment of hyperglycaemia (should only be treated if values are over 185/105 mmHg), treatment of hyperglycaemia over 155 mg/dl, and treatment of body temperature with antipyretic drugs if it rises above 37.5 °C. Neurological and systemic complications must be prevented and promptly treated. Decompressive hemicraniectomy should be considered in cases of malignant cerebral oedema. Intravenous thrombolysis with rtPA should be administered within 4.5 hours from symptom onset, except when there are contraindications. Intra-arterial pharmacological thrombolysis can be considered within 6 hours, and mechanical thrombectomy within 8 hours from onset, for anterior circulation strokes, while a wider window of opportunity up to 12-24 hours is feasible for posterior strokes. There is not enough evidence to recommend routine use of the so called neuroprotective drugs. Anticoagulation should be administered to patients with cerebral vein thrombosis. Rehabilitation should be started as early as possible.

Conclusion: Treatment of acute ischaemic stroke includes management of patients in stroke units. Systemic thrombolysis should be considered within 4.5 hours from symptom onset. Intra-arterial approaches with a wider window of opportunity can be an option in certain cases. Protective and restorative therapies are being investigated

© 2011 Sociedad Española de Neurología. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Desde la publicación de las últimas recomendaciones por parte del Grupo de Estudio de Enfermedades Cerebrovasculares (GEECV)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 la sistemática asistencial, los cuidados generales del paciente con ictus en fase aguda, así como al tratamiento específico de la isquemia y al tratamiento de la trombosis de senos venosos cerebrales. Los grados de recomendación y las evidencias científicas que los avalan se clasifican siguiendo los criterios del Centro para la Medicina Basada en la Evidencia (*Center for Evidence Based Medicine* [CEBM]) (tabla 1)².

Sistemática asistencial, código ictus, unidades de ictus

El ictus es una urgencia neurológica debido a que los mecanismos lesionales que se desencadenan una vez ocurrida la isquemia o la hemorragia cerebral progresan muy rápidamente y es corto el período durante el que los tratamientos aplicados pueden tener eficacia. La disponibilidad de tratamientos específicos altamente eficaces, pero con un margen de riesgo/beneficio estrecho, hace necesaria la adecuación de los sistemas de organización asistencial y de la dotación de los centros hospitalarios capacitados para atender pacientes con ictus.

La declaración de Helsinborg establece la recomendación de que todos los pacientes con ictus deben tener fácil acceso a las técnicas diagnósticas (tabla 2) y tratamientos con eficacia demostrada durante la fase aguda de la enfermedad y en concreto a la atención por neurólogos y a los cuidados aplicables en unidades de ictus (UI)^{3,4}. Teniendo en cuenta el elevado coste de estos medios y la imposibilidad de su desarrollo en todos los centros hospitalarios en un sistema público con recursos limitados, es necesario organizar de forma adecuada los sistemas de atención para que cualquier paciente pueda acceder a los mismos, dependiendo de las características concretas de cada área sanitaria⁵. Este hecho y la estrecha ventana terapéutica de la mayor parte de los tratamientos disponibles, obliga a coordinar los diferentes niveles asistenciales para asegurar el mínimo tiempo de respuesta que permita la rápida evaluación y tratamiento del paciente en medio hospitalario por especialistas en neurología. En este sentido se ha mostrado útil la implantación del llamado «código ictus» que hace referencia a la actuación coordinada de los servicios de urgencias extrahospitalarios con los centros hospitalarios que atenderán al paciente. El procedimiento de actuación prehospitales mediante la aplicación de protocolo consensuado, reconocimiento de la urgencia y organización de transporte a centros capacitados (dotados con neurólogo de guardia, UI y posibilidad de aplicar tratamientos específicos como la trombólisis) con preaviso a los mismos, es lo que se denomina código ictus extrahospitalario⁶⁻⁸. Está demostrado que el código ictus extrahospitalario reduce los tiempos de atención y la demora en la aplicación del

Tabla 1 Niveles de evidencia y grados de recomendación

Niveles de evidencia	Tipo de estudio en que se basa la clasificación	Recomendación de grado		
1a	Revisión sistemática de ensayos clínicos aleatorizados (con homogeneidad)	A	B (extrapolación estudios nivel 1)	D (estudios no concluyentes)
1b	Ensayo clínico aleatorizado con intervalo de confianza estrecho	A	B (extrapolación estudios nivel 1)	D (estudios no concluyentes)
2a	Revisión sistemática de estudios de cohortes (con homogeneidad)		B	C (extrapolación) D (estudios no concluyentes)
2b	Estudio de cohorte individual (incluyendo ensayo clínico aleatorizado de baja calidad, por ejemplo seguimiento inferior al 80%)		B	C (extrapolación) D (estudios no concluyentes)
3a	Revisión sistemática de estudios de casos y controles (con homogeneidad)		B	C (extrapolación) D (estudios no concluyentes)
3b	Estudio de casos y controles		B	C (extrapolación) D (estudios no concluyentes)
4	Series de casos o estudios de cohorte o caso-control de baja calidad			C D (estudios no concluyentes)
5	Opinión de expertos sin valoración crítica explícita o basada en la fisiología o fisiopatología			D

Fuente: Adaptación de *Centre for Evidence Based Medicine (CEBM)*².

Recomendación de grado A: avalado por estudios de nivel 1.

Recomendación de grado B: avalado por estudios de nivel 2-3 (o extrapolación de estudios de nivel 1).

Recomendación de grado C: avalado por estudios de nivel 4 (o extrapolación de estudios de nivel 2-3).

Recomendación de grado D: avalado solo por estudios de nivel 5 o estudios no concluyentes de cualquier nivel.

tratamiento. También las urgencias hospitalarias deben organizar la atención a estos pacientes con el objeto de reducir las demoras al máximo. Los protocolos de actuación dirigidos a este objetivo se denominan código ictus intrahospitalario y, de la misma manera, son muy eficaces⁹⁻¹² (nivel de evidencia 2a).

Los sistemas de telemedicina que permitan la comunicación en directo entre centros hospitalarios sin disponibilidad continúo de neurologo y hospital de referencia de ictus, pueden ser útiles para acercar los recursos especializados cuando existen barreras geográficas que dificultan o retrasan el acceso directo a los mismos. De esta manera es posible incrementar el número de pacientes evaluados por neurólogos expertos y el número de tratamientos específicos aplicados, reduciendo la demora en la aplicación (nivel de evidencia 2a)¹³.

La mayoría de los pacientes con ictus precisan ingreso hospitalario, pudiendo exceptuarse pacientes con demencia previa, con una enfermedad terminal previamente diagnosticada o si expresan su deseo de no ser ingresados, siempre suponiendo que pueda asegurarse un cuidado adecuado fuera del hospital¹⁴.

El manejo debe hacerse en las UI puesto que está demostrado con una evidencia de nivel 1a, que ello mejora la evolución, en cuanto que reduce la morbimortalidad, disminuyendo la probabilidad de sufrir complicaciones, y también la probabilidad de dependencia con un balance coste/eficacia favorable¹⁵⁻¹⁹. Este beneficio se deriva de la monitorización neurológica no invasiva y de la aplicación de

protocolos de cuidados generales dirigidos al mantenimiento de la homeostasis, además de la correcta aplicación de tratamientos específicos²⁰⁻²². La atención en UI mejora también los indicadores de calidad asistencial (estancia media hospitalaria, readmisión hospitalaria, mortalidad y necesidad de institucionalización) y reduce de forma significativa los costes económicos en la atención al ictus^{19,23}. La UI es una estructura geográficamente delimitada, dependiente de la estructura geográfica, dedicada a la asistencia específica de los pacientes con ictus, coordinada y atendida por neurólogos expertos que cuentan con la colaboración de otras especialidades médicas relacionadas (cardiología, cirugía vascular, neuroradiología, neurocirugía, rehabilitación, urgencias, etc.), de fisioterapeutas para poder iniciar la fisioterapia precozmente y de trabajadores sociales. Dispone de monitorización continua no invasiva y de personal de enfermería entrenado, con una ratio enfermera/paciente recomendada de al menos 1/6. Cuenta con personal y servicios diagnósticos disponibles las 24 horas del día, con protocolos y vías clínicas para el manejo de los pacientes, basados en evidencias científicas. El número de camas en la UI debe ser planificado de acuerdo a las necesidades de la población atendida por el hospital, según el tamaño de ésta. Se recomienda una cama monitorizada en UI por cada 100.000 habitantes^{24,25}.

Se consideran como criterios de ingreso: pacientes con ictus en fase aguda (< 48 horas de evolución), déficit neurológico leve o moderado, ataque isquémico transitorio, sin límite de edad. Son criterios de exclusión: daño cerebral

Tabla 2 Tratamiento trombolítico con rtPA**Criterios de inclusión**

Pacientes con ictus isquémico agudo de menos de 4,5 horas de evolución en los que no concurra alguno de los siguientes criterios de exclusión.

Criterios de exclusión

1. Hemorragia intracraneal en TC.
2. Evolución de los síntomas > 4,5 horas o desconocimiento de la hora de inicio.
3. Síntomas menores o en mejoría franca antes del inicio de la infusión.
4. Ictus grave según criterios clínicos (NIHSS > 25) o de neuroimagen.
5. Síntomas sugestivos de hemorragia subaracnoidea aunque la TC sea normal.
6. Tratamiento con heparina en las 48 horas previas y TTPa elevado o con HBPM a dosis anticoagulantes en las 12 horas previas.
7. Ictus en los tres meses previos.
8. Contaje de plaquetas por debajo de 100.000.
9. Glucemia por debajo de 50 mg/dl o por encima de 400 mg/dl, que no se corrigen.
10. Presión arterial sistólica > 185 mmHg, presión arterial diastólica > 105 mmHg o necesidad de medidas agresivas para bajar la tensión arterial a estos límites.
11. Diatesis hemorrágica conocida.
12. Tratamiento con anticoagulantes orales. Puede considerarse tratamiento con rtPA si INR \leq 1,7.
13. Sangrado grave reciente o manifiesto.
14. Historia de hemorragia intracraneal.
15. Antecedentes de HSA por rotura aneurismática.
16. Historia de lesión del sistema nervioso central (aneurismas, neoplasias, cirugía intracraneal o espinal).
17. Retinopatía hemorrágica (p. ej. retinopatía diabética).
18. Antecedentes de masaje cardíaco, parto o punción en vaso sanguíneo no accesible en los 10 días previos.
19. Endocarditis bacteriana, pericarditis.
20. Pancreatitis aguda.
21. Enfermedad ulcerativa gastrointestinal documentada en los tres meses previos. Varices esofágicas. Malformaciones vasculares intestinales conocidas.
22. Neoplasia con aumento del riesgo de sangrado.
23. Enfermedad hepática severa (insuficiencia hepática, cirrosis, hipertensión portal, hepatitis activa).
24. Cirugía mayor o trauma significativo en los tres meses previos.

Pauta de administración de rtPA

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

Recomendaciones sobre manejo general y tratamientos concomitantes

- No se administrará heparina o anticoagulantes orales en las siguientes 24 horas porque pueden aumentar el riesgo de hemorragia cerebral.
- El paciente debe ser monitorizado, preferiblemente en una unidad de ictus.
- Se realizará una exploración neurológica cada 15 minutos durante la infusión, a las dos horas y a las 24 horas y en cualquier momento en que haya un deterioro.
- La infusión debe ser interrumpida si hay sospecha clínica de sangrado (cefalea intensa, vómitos, disminución del nivel de conciencia, empeoramiento del déficit) y se realizará TC craneal urgente.
- 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 suspender la infusión e iniciar las medidas oportunas.
- Se monitorizará la tensión arterial cada 15 minutos durante la infusión y la primera hora tras la misma, cada 30 minutos y durante las siguientes 6 horas y cada hora hasta completar una total de 24 horas. La frecuencia de los controles debe ser mayor si la TA > 180/105.

Control de la tensión arterial

- La TA debe ser inferior a 185/105 antes de iniciar la infusión.
- En caso de tensión arterial > 185/105 en dos determinaciones separadas 5-10 min tratar según las recomendaciones vigentes (ver texto). Si con estas medidas no baja la TA, no debe administrarse trombólisis. Si se produce la elevación una vez iniciada la infusión y no se consigue bajar, se debe interrumpir el tratamiento.

Tabla 2 (Continuación)**Manejo de la hemorragia tras trombólisis**

- Debe sospecharse hemorragia cerebral cuando aparece deterioro neurológico, cefalea intensa, vómitos o elevación aguda de la TA.
- 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, recuento plaquetario y realizar pruebas cruzadas.
- Administrar Haemocometan P® 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 plasquetas, plasma fresco o sangre fresca no se recomiendan dado que no son útiles en estos casos no se consumen estos factores sino fibrinógeno.
- Los antifibrinolíticos (ácido tranexámico: Amchafibrin®) pueden producir fenómenos trombóticos.

HBPM: heparinas de bajo peso molecular; HSA: hemorragia subaracnoidea; INR: *International Normalized Ratio*; NIHSS: Escala Neurológica del *National Institute of Health*; rtPA: activador tisular del plasminógeno recombinante; TA: tensión arterial; TC: tomografía computarizada; TTPa: tiempo de tromboplastina parcial activada.

irreversible, demencia o dependencia previa, enfermedades concurrentes graves o mortales y trauma craneal agudo.

Recomendaciones

1. Se recomienda el ingreso en UI agudo con la dotación necesaria (nivel de evidencia 1a; recomendación de grado A).
2. Se recomienda la atención urgente de todos los pacientes con ictus agudo en medio hospitalario (nivel de evidencia 3a; recomendación de grado B).
3. Se recomienda reducir al mínimo la demora de la atención neurológica y establecer sistemas de coordinación de asistencia extra-intrahospitalaria específicos (nivel de evidencia 2a; recomendación de grado B).
4. Los sistemas de telemedicina con asesoría remota de un neurólogo experto en directo pueden ser útiles para la evaluación del paciente y la decisión de tratamiento específico cuando no hay disponibilidad de asistencia *in situ* (nivel de evidencia 1b; recomendación de grado A).

Cuidados generales y cerebroprotección no farmacológica

El término hace referencia al mantenimiento dentro de los límites normales de: la presión arterial, la glucemia, la gasometría y la temperatura, así como a la prevención y detección precoz de las complicaciones. Esto mejora significativamente la mortalidad y morbilidad a medio plazo y por ello se deben monitorizar los signos vitales y el estado neurológico del paciente en las primeras 48 horas o mientras permanezca inestable²¹.

Mantener una adecuada función ventilatoria es una de las prioridades en el manejo general de estos pacientes. En la mayoría de los casos será suficiente con situarles en una posición semiincorporada. Sin embargo, cuando existe compromiso de la función respiratoria es necesaria la intubación

orotraqueal y la asistencia ventilatoria. La hipoxia debida a obstrucción parcial de la vía aérea, neumonía o hipovenilación puede aumentar el área lesionada y empeorar el pronóstico²⁶. Hay datos que indican que la administración suplementaria de oxígeno a bajo flujo en pacientes con ictus reduce la tasa de desaturaciones nocturnas, tan frecuentes en estos pacientes, lo que podría contribuir a mejorar la evolución²⁷ y si se detecta hipoxia (<95% saturación de oxígeno [SatO₂]), debe instaurarse oxigenoterapia¹⁰ (nivel de evidencia 2b).

Manejo de la presión arterial

La hipertensión arterial es muy frecuente en la fase aguda de un ictus. En muchos casos se produce una reducción espontánea de la presión arterial en los primeros días. En la fase aguda del ictus el uso de antihipertensivos debe ser cauteloso, ya que al estar deteriorados los mecanismos de regulación de la circulación cerebral en la zona isquémica el descenso de la presión de perfusión puede comprometer el flujo sanguíneo cerebral regional en el área de penumbra, agravando la isquemia y deteriorando el estado neurológico²⁸. Diversos estudios indican que la relación entre el pronóstico funcional y la mortalidad tras el ictus y la presión arterial sistólica y diastólica tiene morfología en «U», de tal manera, que la probabilidad de muerte o dependencia es mayor para cifras más bajas o más altas de presión arterial durante la fase aguda, siendo las cifras más favorables entre 110-180/70-105²⁹⁻³² (nivel de evidencia 2a). Es por ello, que solo se recomienda tratar si la tensión arterial (TA) sistólica es mayor de 185 o la diastólica mayor de 105.

Hay datos que demuestran que tratar la hipertensión de forma controlada en fase aguda es seguro³³⁻³⁶ aunque solo algún estudio muestra un beneficio³⁵, mientras que otros no demuestran reducción de eventos vasculares ni tampoco efecto del tratamiento en cuanto a mejorar la evolución³⁶ o incluso sugieren un posible efecto perjudicial³⁷.

Cuando sea posible se utilizará la vía oral con fármacos con poco efecto sobre el flujo sanguíneo cerebral regional, como bloqueantes del receptor de angiotensina, inhibidores de la enzima convertasa de angiotensina o betabloqueantes³⁵. Se evitarán fármacos que produzcan

Tabla 3 Craniectomía descompresiva en el infarto maligno de arteria cerebral media**Indicaciones**

- Edad \leq 60 años.
- Inicio de los síntomas \leq 48 horas.
- Signos clínicos, radiológicos y neurosonológicos de infarto extenso de ACM o de infarto carotídeo (TACI)
 - NIHSS $>$ 15 al ingreso.
 - Deterioro de la situación neurológica respecto al ingreso (\geq 4p en la NIHSS) y/o del nivel de conciencia (\geq 1p en el ítem 1a de la NIHSS), habiendo descartado otras causas no neurológicas.
 - Volumen de infarto \geq 145 cm³ en RM de difusión o bien:
 - Signos en TC de afectación de \geq 50% del territorio de ACM, especialmente si existe efecto de masa.
 - Incremento del efecto de masa respecto a TC basal.
 - Datos neurosonológicos o angiográficos de oclusión carotídea o del segmento M1 de la ACM.
- Situación hemodinámica estable.
- Firma del consentimiento informado por parte del familiar o del representante.

Contraindicaciones o criterios de exclusión

- Edad $>$ 60 años.
- Mala situación basal previa con puntuación en la escala de Rankin $>$ 2.
- Deterioro neurológico atribuible a otras causas tratables.
- Enfermedades concomitantes graves y/o con mal pronóstico vital.
- Coagulopatías o riesgo elevado de sangrado.
- Contraindicación para anestesia.
- Datos clínicos o radiológicos de herniación cerebral o muerte encefálica.
- Negativa del familiar o representante a otorgar el consentimiento.
- Deseo expreso del paciente en manifestaciones previas o testamento vital a no recibir cuidados que le permitan sobrevivir en situación de dependencia.

ACM: arteria cerebral media; NIHSS: Escala Neurológica del *National Institute of Health*; RM: resonancia magnética; TACI: infarto total de la circulación anterior; TC: tomografía computarizada.

descensos bruscos e intensos de presión arterial como los antagonistas del calcio o el diazóxido. Si se precisa la vía intravenosa deben utilizarse fármacos de acción previsible y fácilmente reversible como labetalol, urapidil o nitroglicerina y siempre con monitorización estricta para evitar caídas bruscas y superiores al 20%^{1,32}.

Existen excepciones que modifican el nivel de tensión arterial que suponen indicación de tratamiento, como puede ser la coexistencia de isquemia miocárdica, insuficiencia cardíaca, disección aórtica o encefalopatía hipertensiva.

Una vez pasada la fase aguda, se debe iniciar el tratamiento de la hipertensión arterial como medida de prevención secundaria de acuerdo a las guías específicas.

La hipotensión es poco frecuente tras un ictus. Su causa suele ser la depleción de volumen o el fracaso de bomba 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 expansores de volumen y, ocasionalmente, drogas vasopresoras (dopamina).

La hipertermia tiene un efecto negativo sobre el pronóstico del infarto cerebral, de tal manera que por encima de 37,5°C se aumenta la probabilidad de progresión y de muerte (nivel de evidencia 2a)^{38,39}. Existen estudios que demuestran que el tratamiento con antitérmicos en caso de temperatura elevada, mejora la evolución de los pacientes tratados, pero que no son útiles de forma rutinaria en pacientes con temperatura elevada (nivel de evidencia 1b)⁴⁰. Ante la presencia de fiebre, debe investigarse y tratarse su causa y utilizar antitérmicos (paracetamol o metamizol y medidas físicas si es necesario) si la temperatura axilar es superior a 37,5°C. Datos experimentales

demuestran que la hipotermia reduce el tamaño del infarto. En hipotermia hay estudios que demuestran que es posible inducir hipotermia con medidas físicas o farmacológicas, pero por el momento no hay datos que avalen la utilidad de la misma en cuanto a mejorar el pronóstico funcional o reducir la mortalidad y, por otra parte la hipotermia asocia un mayor riesgo de desarrollar complicaciones infecciosas, fundamentalmente neumonía⁴¹. Sin embargo, hay iniciativas para realizar más estudios que investiguen la utilidad de esta técnica optimizando las condiciones clínicas para el tratamiento^{42,43}.

Control de la glucemia

La hiperglucemia en fase aguda, pero también la hiperglucemia $>$ 155 persistente en las primeras 48 horas tras un ictus, empeoran el pronóstico funcional y la mortalidad (nivel de evidencia 2b)^{44–47}. Se asocia a progresión del infarto⁴⁵, disminuye la efectividad de la trombólisis e incrementan el riesgo de hemorragia tras la misma^{48,49} (nivel de evidencia 2b). El tratamiento con insulina en el ictus agudo permite corregir la hiperglucemia, pero no está demostrado que la intervención terapéutica permita mejorar la evolución (nivel de evidencia 1b)^{50,51}. Con los datos disponibles se recomienda evitar la administración de sueros glucosados en las primeras 24-48 horas, salvo en pacientes diabéticos en los que es más fácil que ocurra hipoglucemia, especialmente si estaban previamente en tratamiento con antidiabéticos orales y mantener la glucemia por debajo de 155 mg/dl^{46,47}. Por otro lado, la hipoglucemia debe ser tratada mediante administración de sueros glucosados. Puede producir síntomas

focales que remeden un ictus o agravar la sintomatología existente y, por el contrario, algunos pacientes con ictus no manifestarán síntomas de hipoglucemia. Por todo ello se recomienda monitorizar las cifras de glucemia en fase aguda en todos los pacientes al menos cada 6 horas, o más a menudo en casos en que la glucemia no se mantenga en límites normales.

Balance hídrico y nutricional

La desnutrición tras el ictus facilita las complicaciones⁵²⁻⁵⁴. Los pacientes pueden tener serias interferencias en la nutrición debido a disfagia o bajo nivel de conciencia. Si estas condiciones se mantienen más de 48-72 horas debe iniciarse alimentación enteral por sonda nasogástrica⁵⁴. La capacidad deglutoria debe examinarse diariamente para prevenir el riesgo de aspiración. Teniendo en cuenta que la disfagia a líquidos es más frecuente se evitarán estos en fases iniciales hasta comprobar que la deglución es normal. Mientras exista disfagia a líquidos estos se administrarán con espesantes o en forma gelificada para evitar deshidratación. Evitar el ayuno prolongado reduce la mortalidad y las complicaciones aunque no hay datos de que afecte a la evolución funcional⁵⁴ (nivel de evidencia 1b).

Fisioterapia en fase aguda

La movilización precoz reduce la incidencia de otras complicaciones: hombro doloroso, úlceras de decúbito, contracturas, parálisis de presión, etc. Los trabajos existentes, así como los metaanálisis indican que la fisioterapia y rehabilitación son efectivas en la recuperación funcional a medio plazo, y que esta efectividad es mayor cuando el tratamiento se instaura precozmente y de forma específica para el reentrenamiento en la medida de lo posible⁵⁵⁻⁵⁷ (nivel de evidencia 1a). Si bien la fisioterapia pasiva debe instaurarse precozmente, la rehabilitación activa debe demorarse hasta que el paciente esté estable y sin riesgo de desestabilización hemodinámica.

Existen determinadas sustancias que por su potencial efecto depresor del sistema nervioso central (especialmente aquellos con acción agonista gabaérgica) pueden retrasar la recuperación tras un ictus, y por lo tanto, deben ser evitados en fase aguda en la medida de lo posible. Estas sustancias incluyen neurolepticos, benzodiazepinas y otros ansiolíticos, barbitúricos, fenitoina y otros anticonvulsivantes y antiespásticos. En caso de ser necesarios, su uso debe hacerse con precaución (nivel de evidencia 3a)⁵⁸. Por el contrario, se ha visto que el uso de antidepresivos inhibidores de recaptación de serotonina (fluoxetina, citalopram) precozmente en casos en que estén indicados, mejoran los trastornos del humor y favorecen la recuperación funcional (nivel de evidencia 1a)⁵⁹⁻⁶¹.

Prevención y tratamiento de las complicaciones neurológicas. Craniectomía descompresiva

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

Recomendaciones

1. Se recomienda la administración de oxígeno a los pacientes con hipoxia ($\text{SatO}_2 < 95\%$) e intubación y soporte ventilatorio en los pacientes con compromiso de la vía aérea (nivel de evidencia 2b; recomendación de grado B).
2. El uso de antihipertensivos debe ser cauteloso durante la fase aguda del ictus; se recomienda tratar si las cifras de presión arterial superan 185 mmHg de sistólica o 105 de diastólica (nivel de evidencia 2a; recomendación de grado B).
3. Se recomienda evitar hipertermia superior a $37,5^\circ\text{C}$. Entre los fármacos estudiados, el paracetamol ha demostrado su utilidad y seguridad en la reducción de temperatura (nivel de evidencia 1b; recomendación de grado A).
4. Evitar la administración de suero glucosado salvo en el tratamiento de hipoglucemia.
5. Se recomienda evitar glucemias $> 155 \text{ mg/dl}$ (nivel de evidencia 2a; recomendación de grado B).
6. Debe evaluarse la presencia de disfagia para prevenir la posibilidad de broncoaspiración. Se recomienda evitar la desnutrición y considerar la necesidad de alimentación enteral, si es necesario en los primeros días, con sonda nasogástrica (nivel de evidencia 1a; recomendación de grado A).
7. Se recomienda la movilización pasiva precoz (nivel de evidencia 1a; recomendación de grado A).
8. Se recomienda evitar el uso de fármacos con potencial efecto deletéreo sobre la recuperación funcional (nivel de evidencia 3a; recomendación de grado B).

El *edema cerebral post-isquémico* con hipertensión intracraneal puede conducir a la herniación cerebral y suele ser causa de muerte durante la primera semana en infartos hemisféricos grandes, especialmente en pacientes jóvenes o en infartos cerebelosos, en los que se produce compresión del IV ventrículo y del acueducto de Silvio con posible hidrocefalia secundaria⁶². Se ha acuñado el término de infarto maligno de arteria cerebral media (IMACM) para designar los infartos de evolución tórpida en este territorio, debidos a oclusión del tronco principal de arteria cerebral media (ACM) o bien de la porción distal de arteria carótida interna (ACI) intracraneal⁶³. El cuadro clínico se caracteriza por signos clínicos de infarto total de circulación anterior, con deterioro del nivel de conciencia y hallazgos radiológicos de isquemia afectando a más del 50% del territorio de la ACM. Posteriormente y, por lo general en relación con el deterioro, se observa edema franco con efecto de masa en mayor o menor grado y desplazamiento de línea media. La mortalidad del IMACM, incluso con tratamiento agresivo (intubación y medidas antiedema) es de 80%⁶⁴. Los datos clínicos y radiológicos permiten predecir este mal pronóstico y ello facilita la posible selección del paciente para tratamientos agresivos. Por ello es fundamental una monitorización estrecha con el fin de detectar precozmente el deterioro y poder aplicar tratamientos antes de que sea irreversible.

El tratamiento inicialmente es preventivo y consiste en medidas generales como procurar una moderada restricción de líquidos evitando soluciones hiposmolares (como las glucosadas al 5%), tratamiento de trastornos asociados que podrían empeorar el edema (hipoxia, hipercapnia, hipertermia, hipertensión arterial, retención urinaria, etc.), y elevación de la cabecera de la cama a 30°, para mejorar el retorno venoso y disminuir la presión intracraneal (PIC)⁶⁵ (nivel de evidencia 3b).

Los corticoides a dosis altas no disminuyen la mortalidad ni las secuelas y, en cambio favorecen las infecciones y dificultan el control de la glucemia, por lo que no deben emplearse⁶⁶⁻⁶⁸ (nivel de evidencia 1a).

Los agentes osmóticos (manitol 20% o glicerol 10%) pueden bajar la PIC, pero producen un efecto transitorio y no han demostrado eficacia en reducir la mortalidad o las secuelas, por lo que no se recomienda su uso rutinario en caso de edema cerebral en ictus agudo (nivel de evidencia 1a)⁶⁹⁻⁷¹. De la misma manera, la hiperventilación tras intubación para producir un descenso de la presión parcial del dióxido de carbono arterial (PaCO₂) permite una reducir la presión intracraneal, pero por su efecto transitorio solo se utiliza como coadyuvante previo a la realización de craneotomía descompresiva.

La craneotomía descompresiva en IMACM ha demostrado disminuir la mortalidad y, en algunos casos, las secuelas, siempre que se realice precozmente (antes de las 48 horas desde el inicio de los síntomas), en pacientes jóvenes (≤ 60 años) y cuando no existen datos clínicos de herniación o situaciones clínicas concomitantes que pueden aumentar la probabilidad de complicaciones (como inestabilidad hemodinámica, riesgo de sangrado, comorbilidad grave, etc.) (nivel de evidencia 1a) (tabla 3)⁷²⁻⁷⁶. La craneotomía debe ser extensa (al menos 12 cm) y asociar apertura dural. Colocar un sensor de PIC no ha demostrado utilidad (nivel de evidencia 2b)⁷⁷.

En el caso de los infartos cerebelosos grandes que produzcan hidrocefalia obstructiva o sufrimiento de tronco cerebral, la craneotomía suboccipital⁷⁸ es efectiva para el tratamiento de la hidrocefalia y la compresión del tronco cerebral (nivel de evidencia 3a) y es el tratamiento recomendado frente a la colocación de un catéter de drenaje ventricular, que podría dar lugar a herniación transtentorial hacia arriba del cerebelo edematoso, por lo que el drenaje ventricular aislado en estos casos no se recomienda¹⁰. Los criterios de tiempo y edad no son tan restrictivos como en el caso de la hemicraniectomía en el IMACM.

Las crisis epilépticas pueden complicar la fase aguda de un ictus. Lo más frecuente es que sean parciales, con o sin generalización secundaria. El índice de recurrencia es bajo en las de aparición precoz tras el ictus, pero más alto en las que aparecen de forma tardía (3-5%, de los casos) y de los que presentan crisis tardías, entre el 54 y 66% desarrollarán epilepsia^{79,80}. El tratamiento antimicomial solo debe utilizarse en crisis recurrentes y no está indicado como profilaxis en pacientes que no las hayan sufrido. Los antiepilepticos de primera generación, particularmente la fenitoína, no parecen los más indicados para el tratamiento durante la fase aguda, por su posible interferencia con la recuperación. Lamotrigina y gabapentina han sido evaluadas en crisis postictus y han demostrado mejor perfil de eficacia/seguridad que carbamazepina, oxcarbazepina y topiramato con menor

grado de interacciones farmacológicas (nivel de evidencia 1a)^{80,81}. Levetiracetam parece ser útil en pacientes con crisis tardías post-ictus y podría serlo también en la fase aguda (nivel de evidencia 3b)^{82,83}.

Recomendaciones

1. Se recomienda monitorización estrecha e inicio de medidas generales de prevención de desarrollo de edema en pacientes con infartos extensos de territorio anterior o infartos cerebelosos (nivel de evidencia 3b; recomendación de grado B).
2. Los corticoides no deben emplearse en el edema cerebral de causa isquémica (nivel de evidencia 1a; recomendación de grado A).
3. En caso de signos clínicos y radiológicos de IMACM debe considerarse la indicación de hemicraniectomía descompresiva, iniciando osmotherapia e hiperventilación previas, en pacientes por debajo de 60 años y en casos de menos de 48h de evolución, sin datos de herniación cerebral transtentorial (nivel de evidencia 1a; recomendación de grado A).
4. Se recomienda craneotomía suboccipital descompresiva en infartos cerebelosos con sufrimiento de tronco cerebral por compresión o hidrocefalia obstructiva (nivel de evidencia 3b; recomendación de grado B).
5. No se recomienda el tratamiento anticonvulsivante profiláctico en pacientes que no hayan tenido crisis (nivel de evidencia 1a; recomendación de grado A). Deben tratarse los pacientes con crisis recurrentes (nivel de evidencia 1a; recomendación de grado A). No hay datos suficientes para seleccionar un determinado tratamiento antiepileptico de primera elección.

Prevención y tratamiento de complicaciones no neurológicas

Complicaciones infecciosas

Las más frecuentes son la neumonía y la infección del tracto urinario. La neumonía se produce en pacientes que tienen alterado el nivel de conciencia o el reflejo tusígeno o que presentan disfagia. Es una importante causa de muerte en los pacientes con ictus. Es necesario identificar los pacientes de riesgo e implementar las medidas preventivas como aislamiento de vía aérea, en casos necesarios, fisioterapia respiratoria, aspiración de secreciones y evitar vómitos.

La infección urinaria puede ser causa de sepsis hasta en 5% de los pacientes con ictus. Es más frecuente en mujeres y en pacientes más afectados. Deben evitarse circunstanias que puedan favorecer la misma como el sondaje vesical, salvo presencia que sea estrictamente necesaria⁸⁴.

La presencia de fiebre obliga a descartar neumonía o infección urinaria y, en caso de sospecha, debe instaurarse tratamiento antibiótico precozmente (nivel de evidencia 2b)⁸⁴. Se recomienda iniciar antibioterapia empírica con

amoxicilina clavulánico a dosis altas 1-2 g iv/8 h ya que este antibiótico cubrirá la mayor parte de los gérmenes responsables. En caso de alergias se recomienda el uso de quinolonas (ciprofloxicina 200-400 mg/12 h). Posteriormente en caso de falta de respuesta se adecuará el tratamiento en función de los cultivos o el cuadro clínico.

La trombosis venosa profunda es, así mismo, una complicación frecuente. En algunos casos es origen de un tromboembolismo pulmonar, que es causa de muerte en un 25% de los ictus. La administración de heparinas de bajo peso molecular es eficaz en la prevención de trombosis venosa⁸⁵ (nivel de evidencia 1a). La aspirina también ha demostrado ser eficaz en la prevención de tromboembolismo pulmonar^{86,87} (nivel de evidencia 1a). No hay evidencia de que las medidas físicas como las medias elásticas o los sistemas de compresión neumática intermitente reduzcan significativamente la incidencia de trombosis venosa⁸⁸ (nivel de evidencia 1a).

Recomendaciones

1. Se recomienda el empleo precoz de antibióticos ante complicaciones infecciosas (nivel de evidencia 2b; recomendación de grado B).
2. Se recomienda el uso de heparinas de bajo peso molecular o heparinoides y, en caso de contraindicación o como alternativa, la aspirina, para prevención de trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar en pacientes inmovilizados (nivel de evidencia 1a; recomendación de grado A).

Tratamiento específico de la isquemia cerebral en fase aguda

En función de la fisiopatología de la isquemia cerebral hay, al menos desde el punto de vista teórico, dos tipos de abordaje posibles para reducir el daño cerebral: mejorar o restablecer el flujo sanguíneo cerebral (FSC) en la zona isquémica y aplicar agentes farmacológicos dirigidos a inhibir los trastornos celulares y moleculares responsables del desarrollo del daño por isquemia-reperfusión en el área de tejido potencialmente salvable o área de penumbra isquémica (protección cerebral o cerebroprotección farmacológica)⁸⁹. Ambas estrategias terapéuticas deben ser instauradas de manera precoz para evitar la progresión irreversible de los distintos mecanismos lesionales. Recientemente se ha incorporado el concepto de reparación en base a la potencial existencia de fenómenos de plasticidad que pueden ser activados o reforzados con intervención terapéutica^{90,91}. Los tratamientos aplicados con este fin, podrían tener una ventana de oportunidad más amplia.

Medidas dirigidas a mejorar o restablecer el FSC

Como medida general, es fundamental asegurar una adecuada presión de perfusión manteniendo una situación hemodinámica estable en la zona isquémica. Para conseguir la recanalización y perfusión del tejido isquémico se

han usado antitrombóticos, trombolíticos y trombectomía mecánica.

Antitrombóticos

Anticoagulantes El uso de heparinas en la fase aguda de la isquemia cerebral se ha fundamentado en su potencial efecto en cuanto a evitar la progresión o favorecer la resolución del trombo y evitar la recurrencias precoces en casos de ictus isquémico de mecanismo embólico.

Heparina no fraccionada Los resultados del *International Stroke Trial* (IST) muestran que la heparina cálcica subcutánea no ofrece beneficio en la evolución y, aunque previene las recidivas precoces, este efecto, es contrarrestado por el incremento del riesgo de hemorragias, especialmente si se asocia a la administración de aspirina (nivel de evidencia 1b)⁸⁶. En un subanálisis de este estudio tampoco se demostró beneficio en pacientes con fibrilación auricular⁹². Otros estudios que evalúan heparina sódica (tiempo de cefalina 1,5-2 veces el control) demuestran eficacia en la prevención de recidivas precoces en pacientes con infarto cerebral de origen cardioembólico^{93,94}, pero a costa de un incremento de hemorragias.

No se ha demostrado que la heparina intravenosa ofrezca beneficio alguno en el infarto cerebral progresivo⁹⁵.

El metaanálisis de los estudios con heparina no fraccionada en la fase aguda del ictus de cualquier etiología⁹⁶ no muestra beneficio global y, si bien, muestra una reducción de incidencia de trombosis venosa profunda, tromboembolismo pulmonar y recurrencias precoces, este beneficio se ve contrarrestado por el incremento del riesgo de hemorragias potencialmente graves (nivel de evidencia 1a). El metaanálisis de los estudios que evalúan específicamente el uso de heparina en fase aguda en pacientes con infarto cardioembólico⁹⁷ concluye que no ofrece beneficio significativo frente a aspirina o placebo en cuanto a reducción de mortalidad o dependencia ni de ictus recurrente en los primeros 14 días, mientras que sí producen un incremento casi de tres veces en la aparición de hemorragia cerebral sintomática. Además, tampoco reducen significativamente en comparación con aspirina los casos de trombosis venosa profunda o embolia pulmonar (nivel de evidencia 1a).

Heparinas de bajo peso molecular y heparinoides Varios ensayos han estudiado su efecto en el ictus isquémico agudo y los resultados en general han sido negativos. En un estudio con nadroparina (FISS), se observó una reducción en la mortalidad a los 6 meses en los pacientes tratados⁹⁸, sin embargo estos resultados no fueron confirmados en un segundo ensayo clínico europeo (FISS bis), que además mostraba mayor tasa de complicaciones hemorrágicas con las dosis más altas⁹⁹. El ensayo clínico TOAST (*Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment*) con danaparoinde intravenoso en pacientes con infarto cerebral de menos de 24 h de evolución, demostró mayor número de complicaciones hemorrágicas en los pacientes tratados sin beneficio en cuanto a prevención de progresión del ictus ni de recurrencias precoces, ni tampoco de progresión del ictus a los tres meses¹⁰⁰. Otros estudios comparando dalteparina¹⁰¹ o tinazaparina¹⁰² frente a aspirina muestran resultados semejantes. Los metaanálisis de los estudios con heparinoides y heparinas de bajo peso confirman que, aunque reducen

la incidencia de trombosis venosa profunda y tromboembolismo pulmonar, no mejoran la evolución, no disminuyen las recurrencias precoces y pueden aumentar las hemorragias intracraniales^{85,103} (nivel de evidencia 1a).

Los estudios con el fármaco hipofibrinogemante Anacro no han demostrado beneficio y sí un incremento del riesgo de hemorragias cerebrales^{104,105}.

Antiagregantes plaquetarios En la fase aguda de la isquemia cerebral el único antiagregante estudiado es la aspirina. El *International Stroke Trial* (IST)⁸⁶ y el *Chinese Acute Stroke Trial* (CAST)⁸⁷ demuestran un efecto beneficioso de la administración de aspirina a dosis de 300 mg/día dentro de las primeras 48 horas y durante dos semanas, en la evolución de los pacientes a los 6 meses, así como reducción de recidivas precoces y de mortalidad. El metaanálisis de ambos estudios muestra una reducción absoluta del 0,7% en la tasa de recurrencias y del 0,4% en la de mortalidad. El incremento de hemorragias es del 0,2%. El beneficio global es una reducción absoluta del 0,9% en el riesgo de muerte o recurrencia¹⁰⁶ (nivel de evidencia 1a).

Otros fármacos antiagregantes administrados por vía intravenosa como el abciximab o tirofibrin se han estudiado en monoterapia o en combinación con trombolisis para conseguir recanalización arterial en el infarto cerebral agudo^{107,108}. Pese a los primeros resultados esperanzadores, los ensayos clínicos con abciximab en las primeras 6 horas tras el ictus¹⁰⁹, muestran un aumento de la tasa de hemorragias en los pacientes tratados¹¹⁰ (nivel de evidencia 1b).

En todos los ensayos clínicos con trombolisis, la administración de cualquier fármaco antitrombótico se demora hasta pasadas 24 horas desde la administración del trombolítico, por lo que actualmente esta sigue siendo la pauta recomendada.

Recomendaciones

1. Tras un infarto cerebral se recomienda el tratamiento con aspirina las primeras 48 horas salvo contraindicación (nivel de evidencia 1a; recomendación de grado A), pero no se recomienda la anticoagulación precoz en pacientes con infarto cerebral agudo (nivel de evidencia 1a; recomendación de grado A).
2. En pacientes que reciban trombolisis el uso de cualquier antitrombótico se retrasará 24 horas (nivel de evidencia 1a; recomendación de grado B).

Trombolíticos y trombectomía mecánica

En la actualidad, existen evidencias suficientes basadas en estudios randomizados (NINDS, ECASS, ATLANTIS)^{111–115}, en el metaanálisis de estos ensayos clínicos^{116–118} y en estudios de práctica clínica postcomercialización^{119,120}, para recomendar el tratamiento trombolítico con activador del plasminógeno recombinante (rtPA) (0,9 mg/kg) por vía intravenosa en pacientes con infarto cerebral agudo de menos de 4,5 horas de evolución, ya que el tratamiento mejora la evolución clínica y funcional a los tres meses (nivel de evidencia

1a)^{1,10,111,120}. Las complicaciones hemorrágicas y en concreto la hemorragia cerebral sintomática, son el principal riesgo del tratamiento con rtPA. En el registro SITS.ISTR, sobre casi 24.000 pacientes, la tasa de hemorragia cerebral sintomática fue de un 2%¹²⁰. En general, 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 (tabla 2).

Actualmente no se considera la edad > 80 años un factor de exclusión para el tratamiento trombolítico. La frecuencia de evolución funcional favorable en los pacientes del registro SITS mayores de 80 años que fueron tratados con rtPA iv fue significativamente mayor que en el caso de los pacientes de los ensayos con neuroprotectores (registro VISTA) que no recibieron trombolisis y el efecto fue similar al obtenido en los grupos de menor edad (nivel de evidencia 2a)¹²¹.

También se ha cuestionado la coexistencia de historia de ictus con diabetes mellitus como criterio de exclusión¹²².

Las crisis epilépticas al inicio del ictus aumentan la probabilidad de error diagnóstico, pero se acepta que no deben ser un motivo para negar el tratamiento trombolítico si el infarto cerebral se confirma por técnicas de neuroimagen^{123,124}.

Los beneficios de la trombolisis son mayores cuanto antes se administra el tratamiento¹¹⁷. Por ello se debe evitar cualquier retraso innecesario.

No se recomienda administrar otros agentes trombolíticos utilizados por vía sistémica, ya que se asocian a una elevada tasa de complicaciones hemorrágicas (nivel de evidencia 1a)^{1,10}.

Hasta un tercio de los pacientes tratados con trombolisis intravenosa presentan reoclusión arterial. Esto es más frecuente en aquellos casos en que se produce una recanalización incompleta. Cuando existe una lesión en tandem extra/intracranial¹²⁵. Se han estudiado diversas estrategias para mejorar la tasa de recanalización tras trombolisis 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 rtPA mejora la tasa de recanalización y la evolución de los pacientes (nivel de evidencia 1b)¹²⁶. También se ha observado que la administración simultánea de ecopotenciadores puede mejorar la tasa de recanalización, aunque persisten dudas sobre su seguridad¹²⁷ (nivel de evidencia 1b). Otros tratamientos como la asociación de anticoagulantes como el tirofibrin o el argatroban o antiplaquetarios de acción rápida como el abciximab o el eptifibatide con el rtPA para evitar la reoclusión no muestran resultados favorables^{107,108,128}.

Otros trombolíticos de síntesis modificados para mejorar la capacidad trombolítica y la afinidad y selectividad por la trombina unida al trombo con el fin de reducir las complicaciones hemorrágicas asociadas (desmoteplasa, reteplasa, tenecteplasa) están en fase de investigación en ensayos clínicos, con resultados prometedores, pero aun sin confirmar^{129–133}.

Los resultados de estudios que evalúan la utilidad de trombolisis intraarterial aislada o en combinación con trombolisis intravenosa son prometedores y se está investigando su utilidad. Sin embargo, las técnicas endovasculares cada vez están más introducidas en la práctica clínica diaria.

La evidencia disponible se basa en muy pocos ensayos randomizados y controlados, y en algunas series de casos y registros prospectivos. Con los datos existentes, apoyados en el ensayo randomizado controlado con placebo PROACT II, se puede afirmar que la trombólisis intraarterial con pro-urokinasa recombinante produce la recanalización eficaz de 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^{134,135} (nivel de evidencia 1b). Pese a ello no obtuvo la aprobación por las autoridades reguladoras. 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, aunque se ha aplicado para pacientes con oclusiones de gran vaso, en pacientes con tejido salvable y evolución mayor de 4,5 horas o en pacientes con contraindicación para trombólisis intravenosa (nivel de evidencia 2b). La ventana terapéutica sería de 6 horas para el territorio anterior (nivel de evidencia 1b) y en el territorio posterior hasta 12 horas en el caso de déficit establecidos desde el inicio, y hasta 24 horas en el caso de déficit de instauración progresiva o fluctuante, sin bien algunas series de casos incluyen pacientes con ictus de territorio posterior de hasta 48 horas de evolución (nivel de evidencia 4)^{136–139}.

Los datos existentes acerca de la combinación de trombólisis intravenosa con intraarterial son escasos, aunque indican que el tratamiento puede ser seguro^{140,141}. En el estudio IMS I se encontró que una dosis parcial de rtPA intravenoso seguido de trombólisis intraarterial obtenía mejor resultado funcional que en los controles históricos del ensayo NINDS, pero no mejor que los pacientes que en el ensayo NINDS habían recibido trombolítico (nivel de evidencia 1b)¹⁴². El estudio IMS III evalúa si la terapia combinada intravenosa más intervención endovascular (trombólisis intraarterial o dispositivos mecánicos) ofrece ventaja sobre la intravenosa sola¹⁴³.

También es posible realizar una trombectomía mecánica mediante dispositivos intraarteriales que realizan la fragmentación y extracción del coágulo. En el estudio MERCI se obtuvo recanalización en el 45% de los pacientes. Este porcentaje aumentó hasta el 64% en combinación con rtPA intraarterial. El 50% de los recanalizados tuvieron mejoría significativa. No obstante, el resultado clínico no mejoró los resultados del PROACT¹⁴⁴. El estudio Multi-Merci encontró recanalización en el 55% de los casos, con un porcentaje de buen resultado a los tres meses del 36%. Había también un incremento significativo de hemorragias y una mortalidad del 34%, que podría estar en relación con el hecho de que los pacientes presentaban ictus graves¹⁴⁵. En un análisis combinado de los estudios MERCI y Multi MERCI comparando con PROACT II se concluye que los resultados de la embolectomía son similares al grupo de tratamiento del PROACT II, y la mortalidad no difiere del grupo control del PROACT¹⁴⁶. El estudio de un solo brazo con el dispositivo PENUMBRA obtiene resultados mejores que los del MERCI con una tasa de recanalización del 81%, sin incremento significativo de la mortalidad, pero con pobre resultado clínico. El porcentaje de pacientes con resultado favorable clínico no difiere del grupo control del PROACT¹⁴⁷. Están en marcha múltiples

estudios randomizados y registros prospectivos que evalúan la eficacia y seguridad de diversos dispositivos de trombectomía mecánica tanto en territorio anterior como en posterior. Hoy en día, los procedimientos de recanalización intraarterial mecánica pueden ser considerados una opción en pacientes con contraindicación para trombólisis intravenosa, siempre que exista tejido salvable, con ventana terapéutica de 8 horas en el territorio anterior (nivel de evidencia 1b) y, aunque la casuística es menor, la ventana terapéutica para el territorio posterior se podría considerar igual que para la trombólisis intraarterial farmacológica (nivel de evidencia 4). Este tipo de procedimientos solo debe realizarse en centros capacitados con experiencia¹³⁸.

Recomendaciones

1. Se recomienda el tratamiento trombolítico con r-TPA iv a dosis de 0,9 mg/kg para el tratamiento del infarto cerebral agudo de menos de 4 horas y media de evolución. La administración se realizará lo antes posible. La selección debe ser cuidadosa siguiendo estrictamente los criterios establecidos. Las normas de administración, así como de las complicaciones hemorrágicas se indica en la [tabla 3](#) (nivel de evidencia 1a; recomendación de grado A).
2. La indicación debe hacerse por neurólogos expertos en el manejo del paciente con ictus y en centros con medios suficientes para el cuidado específico de estos pacientes, preferiblemente UI, así como para el tratamiento de las posibles complicaciones (extrapolación de estudios de nivel 1; recomendación de grado B).
3. Los pacientes tratados con trombólisis iv se recomienda no utilizar antitrombóticos (heparina o aspirina) en 24 horas (extrapolación de estudios de nivel 1; recomendación de grado B).
4. La trombólisis intraarterial puede ser útil en pacientes no elegibles para trombólisis intravenosa en infartos con oclusión de gran vaso hasta las 6 horas de evolución (nivel de evidencia 1b; recomendación de grado B).
5. La utilidad de la terapia intraarterial combinada con intravenosa no está aun bien establecida, pero puede considerarse una opción en pacientes que no responden a terapia intravenosa y que presentan una oclusión de gran vaso (nivel de evidencia 2b; recomendación de grado B).
6. La trombectomía mecánica es una opción en pacientes no elegibles para trombólisis intravenosa o cuando ha fracasado ésta, hasta 8 horas de evolución (nivel de evidencia 1b; recomendación de grado B).
7. Por el momento, solo se puede recomendar el tratamiento endovascular en centros con experiencia en neurointervencionismo y con UI y, preferiblemente bajo protocolo de registro de casos o ensayo clínico (nivel de evidencia 5; recomendación de grado D).

Tabla 4 Protección cerebral farmacológica en isquemia cerebral. Ensayos clínicos

Fármacos	Mecanismo de acción	Resultado
Fármacos con acción sobre receptores iónicos		
<i>Antagonistas de canales Ca^{++}</i>		
Nimodipino ^{151-153,158}	Dihidropiridina	No eficacia/E. adversos
Nicardipina ¹⁵⁴	"	No eficacia/E. adversos
Darodipina ¹⁵⁵	"	No eficacia
Isradipina ¹⁵⁶	"	E. adversos
Flunarizina ¹⁵⁷	Piperazina	No eficacia/E. adversos
<i>Bloqueantes de otros canales iónicos</i>		
BMS-204352 ^{110,159}	Agonista canal maxi K	No eficacia
<i>Antagonistas de receptor NMDA/AMPA de glutamato</i>		
Selfotel ¹⁶⁰	Antagonista NMDA competitivo	E. adversos
Dextrorfan ¹⁶¹	Antagonista NMDA no competitivo	E. adversos
Aptiganel ¹⁶²	"	E. adversos
Magnesio ^{110,149,163}	Antagonista NMDA no competitivo	No eficacia
	Bloqueante de canales de calcio	En marcha fase III
Gavestinel ^{164,165}	Antagonista lugar de glicina	No eficacia
Fármacos con acción sobre la neurotransmisión		
<i>Inhibidores de la liberación presináptica de glutamato</i>		
Lubeluzol ^{166,167}	Bloque canal Na^{+} . Modula NOS	No eficacia
<i>Inhibidores de otros neurotransmisores</i>		
Clometiazol ¹⁶⁸⁻¹⁷⁰	Agonista GABA	No eficacia
Diazepam ¹⁷¹	Agonista GABA	No eficacia
Bay x3702 (Repinotan) ¹¹⁰	Agonista 5-OHT	No eficacia
Nalmefene (Cervene) ¹⁷²	Antagonista opiáceo Kappa-selectivo	No eficacia
Fármacos antioxidantes. Inhibidores de radicales libres		
Tirilazad ¹⁷³⁻¹⁷⁶	Inhibe peroxidación lipídica dep. hierro	No eficacia/E. adversos
Ebselen ^{110,177}	Acción tipo glutatión peroxidasa	Cuestionable
Edaravone ¹⁷⁸	Inhibe peroxidación lipídica	Fase II. No eficacia
NXY-059 ^{179,180}	Atrapador de protones	No efectivo
DP-b99 (MACSI) ¹¹⁰	Atrapador de iones metálicos	En estudio
Moduladores de la respuesta inflamatoria		
Enlimomab ¹⁸¹	Anticuerpos anti-ICAM1	E. adversos
UK 279,276 ¹⁸²	Inhibidor del receptor CD11b/CD18	No eficacia
Fármacos con acción trófica y/o reparadora		
Citicolina ¹⁸³⁻¹⁸⁹	Síntesis de fosfatidilcolina	Fase II no concluyente Fase III en estudio
Piracetam ¹⁹⁰	Favorecedor de la fluidez de membrana	No eficacia
<i>Factores neurotróficos</i>		
BFGF ¹⁹¹	Factor de crecimiento fibroblástico	No eficacia
GM-1 ¹⁹²	Monosialogangliósido	No eficacia/E. adversos
Cerebrolysin ¹⁹³⁻¹⁹⁵	Péptidos derivados de cerebro	Fase II no concluyente Fase III en estudio
Miscelánea		
Hemodilución ¹⁹⁶⁻¹⁹⁸	No eficacia	
Albúmina ^{110,149,199,200}	Antioxidante, protección microvascularización	En estudio
Minociclina ^{110,201}	Antibiótico con acción antiinflamatoria	En estudio
Estatinas ^{110,202-206}	Efecto pleiotrópico	En estudio

AMPA: ácido alfa-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropionico; GABA: *gamma-aminobutyric acid*; NMDA: antagonistas de la N-metil-D-aspartato.

Protección y reparación cerebral

Protección cerebral farmacológica

Los progresivos avances en el conocimiento de los trastornos de la isquemia y moleculares que subyacen a la fisiopatología de la múltiples cerebral han dado lugar a la investigación de múltiples agentes farmacológicos con potencial capacidad para evitarlas y, por tanto, para inhibir los mecanismos responsables del daño por isquemia y reperfusión cerebral. Esto es lo que se denomina cerebroprotección o protección cerebral farmacológica^{1,110,148,149}. Se han estudiado múltiples agentes farmacológicos denominados neuroprotectores que, al menos teóricamente, podían disminuir los daños causados tras la interrupción de FSC inhibiendo alguno o varios de los mediadores bioquímicos del daño por isquemia-reperfusión en más de 1.000 estudios experimentales, muchos de los cuales han mostrado resultados positivos que, posteriormente, no se han confirmado en la mayoría de los más de 400 estudios clínicos que se han llevado a cabo (tabla 4). La falta de confirmación clínica de los resultados procedentes de estudios experimentales se debe, en parte, a una mala adecuación entre las estrategias de investigación básica translacional y el diseño de ensayos clínicos¹⁵⁰. No entraremos en detalle en la descripción de todos los estudios clínicos realizados con los diferentes fármacos por exceder el objetivo de esta guía terapéutica, y nos centraremos tan solo en aquellos que, por sus resultados prometedores, siguen en investigación o que pueden tener utilidad clínica.

Citicolina

Es un intermediario de la síntesis de fosfatidilcolina, mejora la síntesis de acetilcolina en el cerebro, reduce la acumulación de ácidos grasos libres en el tejido isquémico y tiene acción antioxidante¹⁸³. Existen diversos ensayos clínicos con citicolina administrada en las primeras 24 horas tras el ictus con resultados prometedores, siendo la dosis aparentemente más favorable la de 2.000 mg/día durante 6 semanas¹⁸⁴⁻¹⁸⁷. Estos datos, que sugieren el posible efecto terapéutico de citicolina¹⁸⁸ (nivel de evidencia 2b) se están investigando en un nuevo estudio en fase III denominado estudio ICTUS^{110,189}.

Albúmina humana a altas dosis

La albúmina tiene múltiples acciones con potencial efecto protector¹⁴⁹ y ha mostrado eficacia en estudios experimentales. En clínica el estudio ALIAS I fue un pequeño ensayo piloto de escalado de dosis en el que se administraba albúmina humana en las primeras 16 horas tras el ictus. Un análisis en el que se compara la evolución de los pacientes tratados con controles históricos del estudio NINDS mostró que los pacientes con la dosis más alta y que recibían además tratamiento trombolítico tenían en veces más evidencia de evolución favorable (nivel de evidencia 2b)¹⁹⁹. En base a estos datos, actualmente se está llevando a cabo otro estudio en fase III^{110,200}.

Minociclina

Es un antibiótico derivado de tetraciclina, que ha demostrado efecto protector en estudios experimentales mediado

por su acción antiinflamatoria y por su efecto antiapoptótico. En un pequeño ensayo clínico demostró mejor evolución de los pacientes tratados frente a los que recibieron placebo según la puntuación NIHSS, el índice de Barthel y la escala modificada de Rankin a los tres meses (nivel de evidencia 2b)²⁰¹.

Estatinas

Las estatinas tienen efectos protectores en isquemia cerebral además del hipolipemiante. Varios estudios han demostrado que el tratamiento previo al ictus conlleva mejor pronóstico y su retirada es un factor independiente de mal pronóstico (nivel de evidencia 2b) y también hay algunos que indican que su administración precoz mejora la evolución de los pacientes con ictus agudo²⁰²⁻²⁰⁶. Actualmente hay estudios en marcha¹¹⁰.

Reparación cerebral

La reparación cerebral es un proceso endógeno natural que se activa tras la lesión e incluye procesos de proliferación celular, neurogénesis, angiogénesis y sinaptogénesis, que pueden ser potenciados mediante rehabilitación, así como por la administración de factores tróficos, drogas con efecto trófico y células madre²⁰⁷. Las distintas técnicas de rehabilitación favorecen los fenómenos de plasticidad cerebral con lo que facilitan una mejor recuperación funcional⁵⁷⁻⁵⁹. Diversos factores tróficos como la eritropoyetina (EPO), el factor de colonias estimuladoras de granulocitos (G-CSF), el factor del crecimiento de insulina-I (IGF-1) o factor de crecimiento de fibroblastos básico (bFGF), han sido testados en ensayos clínicos después de los resultados prometedores obtenidos en los estudios animales. Algunos han tenido que ser interrumpidos por efectos adversos, otros han mostrado seguridad y otros efectos negativos^{191,192,208} (tabla 4). Fármacos con efecto trófico como citicolina^{183,189} o cerebrolisin^{193,195} también han mostrado que podrían actuar favoreciendo mecanismos de reparación.

Con respecto a la terapia celular, diversas estirpes celulares se han ensayado en el infarto cerebral en modelos animales con buenos resultados en cuanto a efecto reparador y de recuperación funcional²⁰⁹. Igualmente se han llevado a cabo diversos ensayos clínicos donde células madre transplantadas a pacientes con ictus han mostrado seguridad y tolerancia⁹¹. Actualmente, se están llevando a cabo diferentes ensayos con distintas estirpes celulares, como las células madre neurales (CTX0E03) en el estudio PISCES o células madre mesenquimales en el ISIS^{110,210,211}.

Tratamiento de la trombosis venosa cerebral

Las trombosis venosas cerebrales tienen diversas presentaciones clínicas que pueden incluir cefalea, que es el síntoma más frecuente, trastornos visuales, papiledema y alteración del nivel de conciencia (en caso de aumento importante de la presión intracraneal), infarto venoso con déficits focales o crisis comiciales²¹²⁻²¹⁴.

Las pruebas radiológicas son fundamentales para el diagnóstico. Generalmente se observan signos compatibles en tomografía computarizada simple que es la prueba de elección en urgencias por ser más accesible. Ante la sospecha clínica se realizará sin y con contraste. Los nuevos tomógrafos

Recomendaciones

1. Se recomienda no retirar estatinas en pacientes con ictus isquémico que las recibían previamente (nivel de evidencia 2a; recomendación de grado B).
2. Se recomienda el inicio precoz, tan pronto como el paciente esté estable, de un programa de rehabilitación adecuado (nivel de evidencia 1a; recomendación de grado A).
3. Por el momento no hay datos suficientes para recomendar el uso general de ningún fármaco con potencial acción protectora o reparadora en el tratamiento del infarto cerebral.
4. La terapia con células madre está actualmente bajo investigación y no se puede recomendar en práctica clínica.

helicoidales permiten la realización de venografía no invasiva que puede confirmar la existencia de trombosis de senos y la extensión de la misma al mostrar la ausencia de flujo en el seno afecto. Se debe indicar cuando existe sospecha para confirmar el diagnóstico desde urgencias. Las técnicas de resonancia magnética son las más sensibles para confirmar el diagnóstico de trombosis de senos^{213,214}. Rara vez es necesario realizar una arteriografía convencional invasiva.

Posteriormente será necesario realizar todos los estudios específicos dirigidos a la investigación etiológica (estados protrombóticos, coagulopatías, otras enfermedades hematológicas, drogas, enfermedades autoinmunes o del tejido conectivo, cáncer, infecciones, otras, etc.)²¹⁴. Estos análisis serán tan tratamos específicamente.

En cuanto al tratamiento, se han realizado algunos ensayos clínicos randomizados. Un pequeño estudio doble ciego comparó heparina no fraccionada dosis-ajustada (tiempo parcial de tromboplastina activada al menos dos veces el control) frente a placebo en tan solo 20 pacientes, pues fue interrumpido prematuramente por demostrar mejor evolución en los pacientes tratados con heparina²¹⁵.

El otro estudio randomizado comparó nadroparina (90 antiXa U/kg/12 h) frente a placebo administrados durante tres semanas. Al cabo de 12 semanas el 13% de los pacientes (3 de 30) del grupo anticoagulado y 21% (6 de 29) del grupo placebo presentaron mala evolución, con un beneficio absoluto del 7% y reducción del riesgo relativo del 38% en el grupo de nadroparina. No hubo nuevas hemorragias cerebrales sintomáticas. Además, el doble de pacientes presentaron hipertensión intracraneal en el grupo placebo frente al de nadroparina (28 vs. 13%)²¹⁶. El metaanálisis de estos dos estudios reveló una reducción no significativa del riesgo de muerte o dependencia con el tratamiento anticoagulante²¹⁷. Los estudios sugieren bajo riesgo de hemorragia cerebral asociado al tratamiento con heparina en estos pacientes y también bajo riesgo de crecimiento de la hemorragia en caso de que sea la forma de presentación, indicando un balance de beneficio/riesgo favorable del tratamiento con heparina (nivel de evidencia 1a). Un estudio no randomizado reciente que incluye 624 pacientes sugiere que la heparina de bajo peso molecular es más segura y

eficaz que la heparina no fraccionada en pacientes con trombosis venosa cerebral, especialmente en el caso de que presenten lesiones hemorrágicas al inicio²¹⁸ (nivel de evidencia 2b).

En cuanto a otras técnicas para la recanalización de los senos trombosados, una revisión sistemática sugiere que la trombólisis farmacológica local puede ser beneficiosa en casos más graves, reduciendo la mortalidad (nivel de evidencia 3a)²¹⁹. La trombectomía mecánica es técnicamente factible, pero de momento la experiencia es solo anecdótica²¹⁴.

En pacientes con lesiones parenquimatosas grandes con grave efecto de masa que conduce a herniación, la craneotomía descompresiva reduce la mortalidad y generalmente se asocia a buena evolución funcional (nivel de evidencia 2b)²²⁰.

Recomendaciones

1. Se recomienda el tratamiento anticoagulante con heparina de bajo peso molecular o heparina iv en la trombosis venosa cerebral aunque existan lesiones hemorrágicas (nivel de evidencia 1a; recomendación de grado A). La heparina de bajo peso molecular se prefiere frente a heparina no fraccionada en caso de lesiones hemorrágicas (nivel de evidencia 2b; recomendación de grado B).
2. La trombólisis farmacológica local podría ser una opción en casos graves (nivel de evidencia 3a; recomendación de grado B).

Conclusión

Ya ha sido mencionado que «el tiempo es cerebro» y no debemos olvidar que disponemos de tratamientos eficaces como el ingreso en UI y la trombólisis intravenosa, además de otras terapias prometedoras como intervenciones neurovasculares. Asimismo hay otros tratamientos en estudio actualmente.

Como se desprende de esta revisión, hay muchos aspectos del tratamiento del infarto cerebral claramente verificados y que, por tanto, tienen un alto recomendación de grado. Sin embargo, hay un gran número de posibilidades terapéuticas que están por comprobar. Debemos ser estrictos a la hora de tratar a nuestros pacientes y, por otro lado, animar a la realización de ensayos clínicos que puedan ofrecer nuevas perspectivas de tratamiento con suficiente grado de fiabilidad. El tratamiento del infarto cerebral según pautas de recomendación basadas en la evidencia permitirá un manejo más seguro y efectivo de estos procesos, además de ayudar a unificar criterios y reducir costes derivados del cuidado de los pacientes.

Financiación

Este trabajo no ha recibido financiación alguna.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Addendum.

Comité *ad hoc* del Grupo de Estudio de Enfermedades Cerebrovasculares (GEECV) de la SEN para la redacción de las Guías de actuación clínica en el ictus.

Coordinador: Exuperio Díez-Tejedor, Hospital Universitario La Paz, Madrid.

A.1. Comisión de Redacción

Exuperio Díez-Tejedor (Coordinador), Hospital Universitario La Paz, Madrid; Blanca Fuentes (Secretaría), Hospital Universitario La Paz, Madrid; María Alonso de Leciñana, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid; José Álvarez-Sabín, Hospital Universitario Valle de Hebron, Barcelona; Juan Arenillas, Hospital Universitario Clínico, Valladolid; Sergio Calleja, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo; Ignacio Casado, Hospital San Pedro, Cáceres; Mar Castellanos, Hospital Josep Trueta, Gerona; José Castillo, Hospital Clínico Universitario, Santiago de Compostela; Antonio Dávalos, Hospital Universitario German Trias i Pujol, Badalona; Fernando Díaz-Otero, Hospital Universitario Gregorio Marañón, Madrid; Exuperio Díez-Tejedor, Hospital Universitario La Paz, Madrid; José Antonio Egado, Hospital Clínico Universitario San Carlos, Madrid; Juan Carlos López Fernández, Hospital Universitario Dr. Negrín, Las Palmas; Mar Freijo, Hospital Universitario de Basurto, Bilbao; Blanca Fuentes, Hospital Universitario La Paz, Madrid; Jaime Gállego, Hospital General de Navarra, Pamplona; Andrés García Pastor, Hospital Universitario Gregorio Marañón, Madrid; Antonio Gil-Núñez, Hospital Universitario Gregorio Marañón, Madrid; Francisco Gilo, Hospital Universitario La Princesa, Madrid; Pablo Irimia, Clínica Universitaria de Navarra, Pamplona; Aida Lago, Hospital Universitario La Fe, Valencia; José Maestre, Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada; Jaime Masjuan, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid; Joan Martí-Fàbregas, Hospital de la Santa Cruz y San Pablo, Barcelona; Patricia Martínez-Sánchez, Hospital Universitario La Paz, Madrid; Eduardo Martínez-Vila, Clínica Universitaria de Navarra, Pamplona; Carlos Molina, Hospital Universitario Valle de Hebron, Barcelona; Ana Morales, Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia; Florentino Nombela, Hospital Universitario La Princesa, Madrid; Francisco Purroy, Hospital Universitario Arnau de Vilanova, Lérida; Marc Ribó, Hospital Universitario Valle de Hebron, Barcelona; Manuel Rodríguez-Yañez, Hospital Clínico Universitario, Santiago de Compostela; Jaime Roquer, Hospital del Mar, Barcelona; Francisco Rubio, Hospital Universitario de Bellvitge, Barcelona; Tomás Segura, Hospital Universitario de Albacete, Albacete; Joaquín Serena, Hospital Josep Trueta, Gerona; Patricia Simal, Hospital Clínico Universitario San Carlos, Madrid; Javier Tejada, Hospital Universitario de León, León; José Vivancos, Hospital Universitario La Princesa, Madrid.

A.2. Comisión de Revisión o Institucional

José Álvarez-Sabín, Hospital Universitario Valle de Hebron, Barcelona; José Castillo, Hospital Clínico Universitario, Santiago de Compostela; Exuperio Díez-Tejedor,

Hospital Universitario La Paz, Madrid; Antonio Gil-Núñez, Hospital Universitario Gregorio Marañón, Madrid; José Larra-coechea, Hospital de Cruces, Bilbao; Eduardo Martínez-Vila, Clínica Universitaria de Navarra, Pamplona; Jaime Masjuan, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid; Jorge Matías-Guiu, Hospital Clínico Universitario San Carlos, Madrid; Francisco Rubio, Hospital de Bellvitge, Barcelona.

Bibliografía

- 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. En: Díez Tejedor E, editor. Guía para el Diagnóstico y Tratamiento del Ictus. Guías Oficiales de la Sociedad Española de Neurología N.º 3. Prous Science; 2006. ISBN 84-8124-225-X: 97-132.
- Centre for Evidence Based Medicine [consultado 2011]. Disponible en: <http://www.cebm.net/>.
- Aboderin I, Venables G, Asplund K. Stroke management in Europe. *J Intern Med.* 1996;240:173–80.
- Kjellström T, Norrving B, Shatchkute A. Helsingborg Declaration 2006 on European stroke strategies. *Cerebrovasc Dis.* 2007;23:231–41.
- Alonso de Leciñana M, Gil Nuñez A, Díez Tejedor E. Relevance of stroke code, stroke unit and stroke networks in organization of acute stroke care. *The Madrid Stroke Care Program.* *Cerebrovasc Dis.* 2009;27(Suppl 1):S140–7.
- Belvis R, Cocho D, Martí-Fàbregas J, Pagonabarraga J, Aleu A, García-Bargo MD, 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.
- Álvarez-Sabín J, Molina CA, Billeira S, Montaner J, García Alfranca F, Jiménez de Fabrega X, et al. Impacto del código ictus en la eficacia del tratamiento trombolítico. *Med Clin (Barc).* 2003;120:47–51.
- Zarza B, Alonso de Leciñana M, García-Barragán N, Díaz-Sánchez M, López-Sendón J, Cruz-Culebras A, et al. Influence of the experience and of out-of-hospital stroke code in thrombolytic treatment of acute stroke. *Neurología.* 2008;23:349–55.
- Acker JE, Pancioli AM, Crocco TJ, Eckstein MK, Jauch EC, Larrabee H, et al., American Heart Association, American Stroke Association Expert Panel on Emergency Medical Services Systems, Stroke Council. Implementation strategies for emergency medical services within stroke systems of care: a policy statement from the American Heart Association/American Stroke Association Expert Panel on Emergency Medical Services Systems and the Stroke Council. *Stroke.* 2007;38:3097–115.
- Adams HPJr, Del Zoppo G, Alberts MJ, Bhatt DL, Brass L, Furlan A, et al., American Heart Association, American Stroke Association Stroke Council, Clinical Cardiology Council; Cardiovascular Radiology and Intervention Council, Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease and Quality of Care Outcomes in Research Interdisciplinary Working Groups. 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. *Stroke.* 2007;38:1655–711.

11. 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;26:2233–7.
12. Goldstein LB, Matchar DB, Hoff-Lindquist J, Samsa GP, Horner RD. VA Stroke Study: neurologist care is associated with reduced testing but improved outcomes. *Neurology*. 2003;61:792–6.
13. Schwamm LH, Holloway RG, Amarenco P, Audebert HJ, Bakas T, Chumbler NR, et al., American Heart Association Stroke Council. Interdisciplinary Council on Peripheral Vascular Disease. A review of the evidence for the use of telemedicine within stroke systems of care: a scientific statement from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2009;40:2616–34.
14. Lanska DJ, the Task Force on Hospital Utilization for Stroke of the American Academy of Neurology. Review criteria for hospital utilization of patients with cerebrovascular disease. *Neurology*. 1994;44:1531–2.
15. Indredavik B, Bakke F, Solberg R, Rokseth R, Haaheim LL, Holme I. Benefit of a Stroke Unit: a randomized controlled trial. *Stroke*. 1991;22:1026–31.
16. Stroke Unit Trialists' Collaboration Organised inpatient (stroke unit) care for stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002;1:CD000197.
17. Lanthorne P, Williams BO, Gilchrist W, Howie K. Do stroke units save lives? *Lancet*. 1993;342:395–8.
18. Egido JA, González JL, Varela de Seijas E. Experiencia de una Unidad de Ictus en el Hospital Clínico de Madrid. *Rev Neurol*. 1995;23:381–4.
19. Díez-Tejedor E, Fuentes B. Acute care in stroke: do stroke units make the difference? *Cerebrovasc Dis*. 2001;11(Suppl 1):S31–9.
20. Govan L, Langhorne P, Weir CJ, Stroke Unit Trialists Collaboration. Does the prevention of complications explain the survival benefit of organized inpatient (stroke unit) care? Further analysis of a systematic review. *Stroke*. 2007;38:2536–40.
21. Díez-Tejedor E, Fuentes B. Homeostasis as basis of acute stroke treatment: stroke units are the key. *Cerebrovasc Dis*. 2005;20(Suppl 2):S129–34.
22. Seenan P, Long M, Langhorne P. Stroke units in their natural habitat: systematic review of observational studies. *Stroke*. 2007;38:1886–92.
23. Fuentes B, Díez Tejedor E. Stroke Units. Many questions, some answers. *International Journal of Stroke*. 2009;4:28–37.
24. Álvarez Sabin J, Alonso de Leciana M, Gállego J, Gil Peralta A, Casado I, Castillo J, et al., Grupo de Estudio de las Enfermedades Cerebrovasculares de la Sociedad Española de Neurología. Plan de atención sanitaria al ictus. *Neurología*. 2006;21:717–26.
25. Masjuan J, Álvarez-Sabín J, Arenillas J, Calleja S, Castillo J, Dávalos A, et al. Plan de asistencia sanitaria al ictus II 2010. *Neurología*. 2011;26:383–96.
26. Rowat AM, Dennis MS, Wardlaw JM. Hypoxaemia in acute stroke is frequent and worsens outcome. *Cerebrovasc Dis*. 2006;21:166–72.
27. Roffe C, Sills S, Pountain SJ, Allen M. A randomized controlled trial of the effect of fixed-dose routine nocturnal oxygen supplementation on oxygen saturation in patients with acute stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2010;19:29–35.
28. Oliveira-Filho J, Silva SC, Trabuco CC, Pedreira BB, Sousa EU, Bacellar A. Detrimental effect of blood pressure reduction in the first 24 hours of acute stroke onset. *Neurology*. 2003;61:1047–51.
29. 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;35:520–6.
30. Leira R, Millán M, Díez-Tejedor E, Blanco M, Serena J, Fuentes B, et al., TICA Study, Stroke Project, Cerebrovascular Diseases Group of the Spanish Neurological Society. Age determines the effects of blood pressure lowering during the acute phase of the ischemic stroke: the TICA study. *Hypertension*. 2009;54:769–74.
31. Vemmos KN, Tsvigoulis G, Spengos K, Zakopoulos N, Synetos A, Manios E, et al. U-shaped relationship between mortality and admission blood pressure in patients with acute stroke. *J Intern Med*. 2004;255:257–65.
32. International Society of Hypertension Writing Group. International Society of Hypertension: statement on the management of blood pressure in acute stroke. *J Hypertens*. 2003;21:665–72.
33. Schrader J, Luders S, Kulschewski A, Berger J, Zidek W, Treib J, et al. Acute Candesartan Cilexetil Therapy in Stroke Survivors Study Group. The ACCESST study: evaluation of Acute Candesartan Cilexetil Therapy in Stroke Survivors. *Stroke*. 2003;34:1699–703.
34. Blood pressure in Acute Stroke Collaboration (BASC). Interventions to deliberately alter blood pressure in acute stroke. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2001, Issue 2. Art. No.: CD000039. DOI: 10.1002/14651858.CD000039.
35. Potter JF, Robinson TG, Ford GA, Mistri A, James M, Chernova J, et al. Controlling hypertension and hypotension immediately post-stroke (CHHIPS): a randomised, placebo-controlled, double-blind pilot trial. *Lancet Neurol*. 2009;8:48–56.
36. Robinson TG, Potter JF, Ford GA, Bulpitt CJ, Chernova J, Jagger C, et al. Effects of antihypertensive treatment after acute stroke in the Continue or Stop Post-Stroke Antihypertensives Collaborative Study (COSSACS): a prospective, randomised, open, blinded-endpoint trial. *Lancet Neurol*. 2010;9:767–75.
37. Sandset EC, Bath PM, Boysen G, Jatuzis D, Körv J, Lüders S, SCAST Study Group. The angiotensin-receptor blocker candesartan for treatment of acute stroke (SCAST): a randomised, placebo-controlled, double-blind trial. *Lancet*. 2011;377:741–50.
38. Castillo J, Martínez F, Leira R, Prieto JM, Lema M, Noya M. Mortality and morbidity of acute cerebral infarction related with temperature and basal analytic parameters. *Cerebrovasc Dis*. 1994;4:66–71.
39. Hajat C, Hajat S, Sharma P. Effects of poststroke pyrexia on stroke outcome: a meta-analysis of studies in patients. *Stroke*. 2000;31:404–9.
40. Den Hertog HM, Van der Worp HB, Van Gemert HM, Algra A, Kappelle LJ, Van Gijn J, et al., PAIS Investigators. The Paracetamol (Acetaminophen) In Stroke (PAIS) trial: a multicentre, randomised, placebo-controlled, phase III trial. *Lancet Neurol*. 2009;8:434–40.
41. Den Hertog HM, van der Worp HB, Tseng MC, Dippel DW. Cooling therapy for acute stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;21:CD001247.
42. Macleod MR, Petersson J, Norrving B, Hacke W, Dirnagl U, Wagner M, et al., European Hypothermia Stroke Research Workshop. Hypothermia for Stroke: call to action 2010. *Int J Stroke*. 2010;5:489–92.
43. van der Worp HB, Macleod MR, Kollmar R, European Stroke Research Network for Hypothermia (EuroHYP). Therapeutic hypothermia for acute ischemic stroke: ready to start large randomized trials? *J Cereb Blood Flow Metab*. 2010;30:1079–93.
44. Capes SE, Hunt D, Malmberg K, Pathak P, Gerstein HC. Stress hyperglycemia and prognosis of stroke in nondiabetic and

- diabetic patients: a systematic overview. *Stroke*. 2001;32:2426–32.
45. Baird TA, Parsons MW, Phan T, Butcher KS, Desmond PM, Tress BM, et al. Persistent poststroke hyperglycemia is independently associated with infarct expansion and worse clinical outcome. *Stroke*. 2003;34:2208–14.
 46. Fuentes B, Castillo J, San José B, Leira R, Serena J, Vivancos J, et al., Stroke Project of the Cerebrovascular Diseases Study Group. Spanish Society of Neurology. The prognostic value of capillary glucose levels in acute stroke: the GLyceria in Acute Stroke (GLIAS) study. *Stroke*. 2009;40:562–8.
 47. Fuentes B, Ortega-Casarrubios MA, San José B, Castillo J, Leira R, Serena J, et al., Stroke Project of the Cerebrovascular Diseases Study Group Spanish Society of Neurology. Persistent hyperglycemia >155 mg/dL in acute ischemic stroke patients: how well are we correcting it?: implications for outcome. *Stroke*. 2010;41:2362–5.
 48. Álvarez-Sabín J, Molina CA, Montaner J, Arenillas JF, Huertas-Ribó M, et al. Effects of admission hyperglycemia on stroke outcome in reperfused tissue plasminogen activator-treated patients. *Stroke*. 2003;34:1235–41.
 49. Ribo M, Molina C, Montaner J, Rubiera M, Delgado-Mederos R, Arenillas JF, et al. Acute hyperglycemia state is associated with lower tPA-induced recanalization rates in stroke patients. *Stroke*. 2005;36:1705–9.
 50. Gray CS, Hildreth AJ, Sandercock PA, O'Connell JE, Johnston DE, Cartledge NE, et al., GIST Trialists Collaboration. Glucose-potassium-insulin infusions in the management of post-stroke hyperglycaemia: the UK Glucose Insulin in Stroke Trial (GIST-UK). *Lancet Neurol*. 2007;6:397–406.
 51. Bruno A, Kent TA, Coull BM, Shankar RR, Saha C, Becker KJ, et al. Treatment of hyperglycemia in ischemic stroke (THIS): a randomized pilot trial. *Stroke*. 2008;39:384–9.
 52. Davalos A, Ricart W, Gonzalez-Huix F, Soler S, Marrugat J, Molins A, et al. Effect of malnutrition after acute stroke on clinical outcome. *Stroke*. 1996;27:1028–32.
 53. FOOD Trial Collaboration. Poor nutritional status on admission predicts poor outcomes after stroke: observational data from the FOOD trial. *Stroke*. 2003;34:1450–6.
 54. 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;365:764–72.
 55. Kwakkel G, Wagenaar RC, Koelman TW, Lankhorst GJ, Koetsier JC. Effects of intensity of rehabilitation after stroke. A research synthesis. *Stroke*. 1997;28:1550–6.
 56. Langhorne P, Wagenaar R, Partridge C. Physiotherapy after stroke: more is better? *Physiother Res Int*. 1996;1:75–88.
 57. Langhorne P, Duncan P. Does the organization of postacute stroke care really matter? *Stroke*. 2001;32:268–74.
 58. Goldstein LB. Potential effects of common drugs on stroke recovery. *Arch Neurol*. 1998;55:454–6.
 59. Chollet F, Tardy J, Albuquer JF, Thalamos C, Berard E, Lamy C, et al. Fluoxetine for motor recovery after acute ischaemic stroke (FLAME): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet Neurol*. 2011;10:123–30.
 60. Zittel S, Weiller C, Liepert J. Citalopram improves dexterity in chronic stroke patients. *Neurorehabil Neural Repair*. 2008;22:311–4.
 61. Hackett ML, Anderson CS, House A, Xia J. Interventions for treating depression after stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;4:CD003437.
 62. van der Worp KP, Kappelle LJ. Complications of acute ischaemic stroke. *Cerebrovasc Dis*. 1998;8:124–32.
 63. Hacke W, Schwab S, Horn M, Spranger M, De Georgia M, von Kummer R. Malignant middle cerebral artery territory infarction: clinical course and prognostic signs. *Arch Neurol*. 1996;53:309–15.
 64. Berrouschot J, Sterker M, Bettin S, Koster J, Schneider D. Mortality of space-occupying (malignant) middle cerebral artery infarction under conservative intensive care. *Intensive Care Med*. 1998;24:620–3.
 65. Schwab 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.
 66. Bauer RB, Tellez H. Dexamethasone as treatment in cerebrovascular disease. A controlled study of acute cerebral infarction. *Stroke*. 1973;4:547–55.
 67. Norris JW, Hachinski V. High dose steroid treatment in cerebral infarction. *Br Med J*. 1986;292:21–3.
 68. Qizilbash N, Lewington SL, López-Arrieta JM. Corticosteroids for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002;2:CD000064.
 69. 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;31:2719–22.
 70. Berezcki D, Mihálka L, Szatmári S, Fekete K, Di Cesar D, Fülesdi B, et al. Mannitol use in acute stroke: case fatality at 30 days and 1 year. *Stroke*. 2003;34:1730–5.
 71. Righetti E, Celani MG, Cantisani T, Sterzi R, Boysen G, Ricci S. Glycerol for acute stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;2:CD000096.
 72. Jüttler E, Schwab S, Schmiedek P, Unterberg A, Hennerici M, Woitzik J, et al., DESTINY Study Group. Decompressive Surgery for acute ischaemic stroke (DESTINY): a randomized, controlled trial. *Stroke*. 2007;38:2518–25.
 73. 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.
 74. Vahedi K, Hofmeijer J, Juettler E, Vicaut E, George B, Algra A, et al., DECIMAL, DESTINY, and HAMLET investigators. Early decompressive surgery in malignant infarction of the middle cerebral artery: a pooled analysis of three randomised controlled trials. *Lancet Neurol*. 2007;6:215–22.
 75. Hofmeijer J, Kappelle LJ, Algra A, Amelink GJ, Van Gijn J, Van der Worp HB. Surgical decompression for space-occupying cerebral infarction (the Hemicraniectomy After Middle Cerebral Artery infarction with Life-threatening Edema Trial [HAMLET]): a multicentre, open, randomised trial. *Lancet Neurol*. 2009;8:326–33.
 76. Staykov D, Gupta R. Hemicraniectomy in malignant middle cerebral artery infarction. *Stroke*. 2011;42:513–6.
 77. Schwab S, Aschoff A, Spranger M, Albert F, Hacke W. The value of intracranial pressure monitoring in acute hemispheric stroke. *Neurology*. 1996;47:393–8.
 78. Jensen MB, St Louis EK. Management of acute cerebellar stroke. *Arch Neurol*. 2005;62:537–44.
 79. Bladin CF, Alexandrov AV, Bellavance A, Bornstein N, Chambers B, Cote R, et al. Seizures after stroke: a prospective multicenter study. *Arch Neurol*. 2000;57:1617–22.
 80. Ryvlin P, Montanov A, Nighoghossian N. Optimizing therapy for seizures in stroke patients. *Neurology*. 2006;67(Suppl 4):S83–9.
 81. Kwan J, Wood E. Antiepileptic drugs for the primary and secondary prevention of seizures after stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;1:CD005398.
 82. Kutlu G, Gomceli YB, Unal Y, Inan LE. Levetiracetam monotherapy for late poststroke seizures in the elderly. *Epilepsy Behav*. 2008;13:542–4.

83. Belcastro V, Pierguidi L, Tambasco N. Levetiracetam in brain ischemia: clinical implications in neuroprotection and prevention of post-stroke epilepsy. *Brain Dev.* 2011;33:289–93.
84. Aslanyan S, Weir CJ, Diener HC, Kaste M, Lees KR, GAIN International Steering Committee and Investigators. Pneumonia and urinary tract infection after acute ischaemic stroke: a tertiary analysis of the GAIN International trial. *Eur J Neurol.* 2004;11:49–53.
85. 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;3:1770–8.
86. 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;349:1569–81.
87. CAST (Chinese Acute Stroke Trial) Collaborative Group. CAST: randomized placebo controlled trial of early aspirin use in 20000 patients with acute ischaemic stroke. *Lancet.* 1997;349:1641–9.
88. Naccarato M, Chiodo Grandi F, Dennis M, Sandercock PA. Physical methods for preventing deep vein thrombosis in stroke. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;8:CD001922.
89. Candelario-Jalil E. Injury and repair mechanisms in ischemic stroke: considerations for the development of novel neurotherapeutics. *Curr Opin Investig Drugs.* 2009;10:644–54.
90. Rodríguez-González R, Hurtado O, Sobrino T, Castillo J. Neuroplasticity and cellular therapy in cerebral infarction. *Cerebrovasc Dis.* 2007;24(Suppl 1):S167–80.
91. Burns TC, Verfaillie CM, Low WC. Stem cells for ischemic brain injury: a critical review. *J Comp Neurol.* 2009;515:125–44.
92. Saxena R, Lewis S, Berge E, Sandercock PA, Koudstaal PJ. Risk of early death and recurrent stroke and effect of heparin in 3169 patients with acute ischemic stroke and atrial fibrillation in the International Stroke Trial. *Stroke.* 2001;32:2333–7.
93. Cerebral Embolism Study Group. Immediate anticoagulation and embolic stroke. A randomized trial. *Stroke.* 1983;14:668–76.
94. Cerebral Embolism Study Group. Immediate anticoagulation and embolic stroke. *Brain Hemorrhage and management options.* *Stroke.* 1984;15:779–89.
95. Rödén-Jülig A, Britton M. Effectiveness of heparin treatment for progressing ischaemic stroke: before and after study. *J Intern Med.* 2000;248:287–91.
96. Sandercock PA, Counsell C, Kamal AK. Anticoagulants for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008;4:CD000024.
97. 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.
98. Kay R, Wong KS, Yu YL, Chan YW, Tsoi TH, Ahuja AT, et al. Low molecular weight heparin for the treatment of acute ischemic stroke. *N Eng J Med.* 1995;333:1588–93.
99. Hommel M, for the FISS Investigators group. Fraxiparine in Ischemic Stroke Study (FISS bis). *Cerebrovasc Dis.* 1998;8(Suppl 4):S1–103.
100. 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;279:1265–72.
101. Berge E, Abdelnoor M, Nakstad PH, Sandset PM. Low-molecular-weight heparin versus aspirin in patients with acute ischaemic stroke and atrial fibrillation: a double-blind randomised study. *HAEST Study Group. Heparin in Acute Embolic Stroke Trial.* *Lancet.* 2000;355:1205–10.
102. Bath PM, Lindenstrom E, Boysen G, De Deyn P, Friis P, Leys D, et al. Tinzaparin in acute ischaemic stroke (TAIST): a randomised aspirin-controlled trial. *Lancet.* 2001;358:702–10.
103. 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.
104. Sherman OG, Atkinson RP, Chippeudale T, Levin KA, Ng K, Intrell N, et al., for STAT Intravenous Ancrod for treatment of Acute Ischaemic Stroke. The STAT Study: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2000;283:2395–403.
105. 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;284:1926–7.
106. Zheng MC, Sandercock P, Hong CP, Counsell C, Collins R, Li SL, et al. Indications for early aspirin use in acute ischemic stroke: a meta-analysis of 40,000 randomized patients from the Chinese Acute Stroke Trial and the International Stroke Trial. *Stroke.* 2000;31:1240–9.
107. Morris DC, Silver B, Mitsias P, Lewandowski C, Patel S, Daley S, et al. Treatment of acute stroke with recombinant tissue plasminogen activator and abciximab. *Acad Emerg Med.* 2003;10:1396–9.
108. Straub S, Junghans U, Jovanovic V, Wittsack HZ, Seitz RJ, Siebler M. Systemic thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator and tirofiban in acute middle cerebral artery occlusion. *Stroke.* 2004;35:705–9.
109. Abciximab Emergency Stroke Treatment of Abciximab (AbESTT) Investigators. Emergency administration of abciximab for treatment of patients with acute ischemic stroke: results of a randomized phase 2 trial. *Stroke.* 2005;36:880–90.
110. The Internet stroke center. Stroke trials [consultado 2011]. Disponible en: <http://www.strokecenter.org/trials>.
111. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, Toni D, Lesaffre E, von Kummer R, et al., for the ECASS Study Group. Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke. The European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS). *JAMA.* 1995;274:1017–25.
112. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rtPA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Eng J Med.* 1995;333:1581–7.
113. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, Von Kummer R, Davalos A, Meier D, et al. Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS II). *Lancet.* 1998;352:1245–51.
114. 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;282:2019–26.
115. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, Brozman M, Dávalos A, Guidetti D, et al. ECASS Investigators. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med.* 2008;359:1317–29.
116. Hacke W, Brott T, Caplan L, Meier D, Fieschi C, von Kummer R, et al. Thrombolysis in acute ischemic stroke: controlled trials and clinical experience. *Neurology.* 1999;53(Suppl 4):S3–14.
117. Hacke W, Donan G, Fieschi C, Kaste M, von Kummer R, Broderick JP, et al. Association of outcome with early stroke treatment: pooled analysis of ATLANTIS, ECASS and NINDS rt-PA stroke trials. *Lancet.* 2004;363:768–74.
118. Wardlaw JM, Murray V, Berge E, sel Zoppo GJ. Thrombolysis for acute ischemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;4:DC:000213.

119. Wahlgren N, Ahmed N, Dávalos A, Ford GA, Grond M, Hacke W, et al. SITS-MOST investigators. Thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke in the Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study (SITS-MOST): an observational study. *Lancet*. 2007;369:275–82.
120. Ahmed N, Wahlgren N, Grond M, Hennerici M, Lees KR, Mikulik R, et al. SITS investigators. Thrombolysis and outcome of thrombolysis with alteplase 3-4.5 h after an acute stroke: an updated analysis from SITS-ISTR. *Lancet Neurol*. 2010;9:866–74.
121. Mishra NK, Ahmed N, Andersen G, Egido JA, Lindsberg PJ, Ringleb PA, et al., VISTA collaborators; SITS collaborators. Thrombolysis in very elderly patients: controlled comparison of SITS International Stroke Thrombolysis Registry and Virtual International Stroke Trials Archive. *BMJ*. 2010;341:c6046.
122. Mishra NK, Davis SM, Kaste M, Lees KR, VISTA Collaboration. Comparison of outcomes following thrombolytic therapy among patients with prior stroke and diabetes in the Virtual International Stroke Trials Archive (VISTA). *Diabetes Care*. 2010;33:2531–7.
123. Selim M, Kumar S, Fink J, Schlaug G, Caplan LR, Linfante I. Seizure at stroke onset: should it be an absolute contraindication to thrombolysis? *Cerebrovasc Dis*. 2002;14:54–7.
124. De Keyser J, Gdovinová Z, Uyttenboogaart M, Vroomen PC, Luijckx GJ. Intravenous alteplase for stroke: beyond the guidelines and in particular clinical situations. *Stroke*. 2007;38:2612–8.
125. Alexandrov AV, Grotta JC. Arterial reocclusion in stroke patients treated with intravenous tissue plasminogen activator. *Neurology*. 2002;59:862–7.
126. Alexandrov AV, Molina CA, Grotta JC, Garami Z, Ford SR, Álvarez-Sabín J, et al., CLOTBUST Investigators. Ultrasound-enhanced systemic thrombolysis for acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2004;351:2170–8.
127. Molina CA, Barreto AD, Tsiyngoulas G, Sierzenski P, Malkoff MD, Rubiera M, et al. Transcranial ultrasound in clinical sonothrombolysis (TUCSON) trial. *Ann Neurol*. 2009;66:28–38.
128. Gahn G, Barlind K, Dzialowski I, Puetz V, Kunz A, Hentschel H, et al. Combined thrombolysis with abciximab and rtPA in patients with middle cerebral artery occlusion. *Acta Neurol Scand*. 2010;121:63–6.
129. Haley EC Jr, Thompson JL, Grotta JC, Lyden PD, Hemmen TG, Brown DL, et al., Tenecteplase in Stroke Investigators. Phase IIB/III trial of tenecteplase in acute ischemic stroke: results of a prematurely terminated randomized clinical trial. *Stroke*. 2010;41:707–11.
130. Parsons MW, Miteff F, Bateman GA, Spratt N, Loiselle A, Attia J. Levi CRACUTE ischemic stroke: imaging-guided tenecteplase treatment in an extended time window. *Neurology*. 2009;72:915–21.
131. Hacke W, Albers G, Al-Rawi Y, Bogousslavsky J, Dávalos A, Eliasziw M, et al., DIAS Study Group. The Desmoteplase in Acute Ischemic Stroke Trial (DIAS): a phase II MRI-based 9-hour window acute stroke thrombolysis trial with intravenous desmoteplase. *Stroke*. 2005;36:66–73.
132. Furlan AJ, Eyding D, Albers GW, Al-Rawi Y, Lees KR, Rowley HA, et al., 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.
133. Hacke W, Furlan AJ, Al-Rawi Y, Dávalos A, Fiebich JB, Gruber F, et al. Intravenous desmoteplase in patients with acute ischaemic stroke selected by MRI perfusion-diffusion weighted imaging or perfusion CT (DIAS-2): a prospective, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet Neurol*. 2009;8:141–50.
134. Del Zoppo GJ, Higashida RT, Furlan AJ, Pessin MS, Rowley HA, Gent M, 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.
135. Furlan A, Higashida R, Weschler L, Gent M, Rowley H, Kase C, et al. Intra-arterial prourokinase for acute ischemic stroke. The PROACT II study: a randomized controlled trial. *JAMA*. 1999;282:2003–11.
136. Mattl 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.
137. Lee M, Hong KS, Saver JL. Efficacy of intra-arterial fibrinolysis for acute ischemic stroke: meta-analysis of randomized controlled trials. *Stroke*. 2010;41:932–7.
138. Meyers PM, Schumacher HC, Higashida RT, Barnwell SL, Creager MA, Gupta R, et al. American Heart Association. Indications for the performance of intracranial endovascular neurointerventional procedures: a scientific statement for the American Heart Association. *Circulation*. 2009;119:2235–49.
139. Lindsberg PJ, Soenne L, Tatlisumak T, Roine RO, Kallela M, Häppölä O, et al. Long-term outcome after intravenous thrombolysis of basilar artery occlusion. *JAMA*. 2004;292:1826–62.
140. Hill MD, Barber PA, Demchuk AM, Newcommon NJ, Cole-Haskayne A, Ryckborst K, et al. Acute intravenous-intra-arterial revascularization therapy for severe ischemic stroke. *Stroke*. 2002;33:279–82.
141. Zaidat OO, Suarez JI, Santillan C, Sunshine JL, Tarr RW, Paras VH, et al. Response to intra-arterial and combined intravenous and intra-arterial thrombolytic therapy in patients with distal internal carotid artery occlusion. *Stroke*. 2002;33:1821–6.
142. IMS Study Investigators. Combined intravenous and intraarterial recanalization for acute ischemic stroke: The Interventional Management of Stroke Study. *Stroke*. 2004;35:904–11.
143. IMS III. Interventional Management of Stroke III. Disponible en: http://www.strokecenter.org/trials/trialDetail.aspx?tid=747&search_string=IMS, 2011.
144. Gobin YP, Starkman S, Duckwiler GR, Grobelny T, Kidwell CS, Jahan R, et al. MERCI 1: a phase 1 study of mechanical embolus removal in cerebral sschemia. *Stroke*. 2004;35:2848–54.
145. Smith WS, Sung G, Saver J, Budzik R, Duckwiler G, Liebeskind DS, et al. Mechanical thrombectomy for acute ischemic stroke: final results of the Multi MERCI trial. *Stroke*. 2008;39:1205–12.
146. Josephson SA, Saver JL, Smith WS, Merci and Multi Merci Investigators. Comparison of mechanical embolectomy and intraarterial thrombolysis in acute ischemic stroke within the MCA: MERCI and Multi MERCI compared to PROACT II. *Neurocrit Care*. 2009;10:43–9.
147. Penumbra Pivotal Stroke Trial Investigators. The penumbra pivotal stroke trial: safety and effectiveness of a new generation of mechanical devices for clot removal in intracranial large vessel occlusive disease. *Stroke*. 2009;40:2761–8.
148. Gutiérrez M, Merino J, Alonso de Leciñana M, Díez-Tejedor E. Cerebral protection, brain repair and cell therapy in sschemic stroke. *Cerebrovascular Dis*. 2009;27(Suppl 1):S177–86.
149. Ginsberg MD. Neuroprotection for ischemic stroke: Past, present and future. *Neuropharmacology*. 2008;55:363–89.
150. Fisher M, Feuerstein G, Howells DW, Hurn PD, Kent TA, Savitz SI, et al., STAIR Group. Update of the stroke therapy academic industry roundtable preclinical recommendations. *Stroke*. 2009;40:2244–50.
151. Mohr JP, Orgogozo JM, Harrison MJG, Wahlgren NG, Gelmers JH, Matínez-Vila E, et al. Meta-analysis of oral nimodipine trials in acute ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis*. 1994;4:197–203.
152. Horn J, Limburg M, Vermeulen M. VENUS-Very Early Nimodipine Use in Stroke: final results from a randomised placebo controlled trial. *Cerebrovasc Dis*. 1999;9(Suppl 1):S127.

153. Wahlgren NG, MacMahon DG, DeKeyser J, Indredavik B, Ryman T, for the INWEST Study Group. Intravenous Nimodipine West European Stroke Trial (INWEST) of nimodipine in the treatment of acute ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis.* 1994;4:204–10.
154. Rosenbaum D, Zabranski J, Frey J, Yatsu F, Marler J, Speztler R, et al. Early treatment of ischemic stroke with a calcium antagonist. *Stroke.* 1991;33:437–41.
155. Czokowski WJ, Hachinski VC, Bogousslavsky J, Barnett HJM, Carruthers SG. A double blind randomized trial of PY 108-086 in acute ischemic cerebral infarction. *Stroke.* 1989;20:604–8.
156. Lataste X, Maurer W, Whitehead J and the ASCLEPIOS study group. Application of sequential methods to clinical trial in stroke. The Asclepios Study. 2nd World Congress of Stroke, 1992. S 16.
157. Franke CL, Palm R, Dalby M, Schoonderwaldt HC, Hantson L, Eriksson B, et al. Flunarizine in nstroke treatment (FIST): a double blind placebo controlled trial in Scandinavia and the Netherlands. *Acta Neurol Scand.* 1996;93:56–60.
158. Heron J, Limb M. Calcium antagonist for acute ischemic stroke (cochrane Review). En: *The cochrane Library, Issue 3.* Oxford: Update software; 2000.
159. Bozik ME, Hommel M, Grotta J, Fisher M, Fayad P, Bogousslavsky J, Bristol-Myers Squibb company. USA. POST-011: efficacy and safety of maxipof in patients with acute stroke. *Cerebrovasc Dis.* 2001;11(Suppl 4):S127.
160. Davis SM, Alberts GW, Diener HC, Lees KR, Norris J. Termination of acute stroke studies involving selfotel treatment (letter). *Lancet.* 1997;349:32.
161. Albers GW, Atkinson RP, Kelley RE, Rosenbaum MD, on behalf of the Dextrorotans Study Group. Safety, tolerability and pharmacokinetics of the N-methyl-D-aspartate antagonist dextrorphan in patients with acute stroke. *Stroke.* 1995;26:254–8.
162. Albers GW, Goldstein LB, Hall D, Lisko LM. Aptiganel hydrochloride in acute ischemic stroke: a randomized controlled trial. *J Am Med Assoc.* 2001;286:2673–82.
163. Muir KW, Lees KR, Ford I, Davis S. Magnesium for acute stroke (Intravenous Magnesium Efficacy in Stroke trial): randomized controlled trial. *Lancet.* 2004;363:439–45.
164. Lees KR, Asplund K, Carolei A, Davis SM, Diener HC, Kaste M, et al., for the GAIN international Investigators. Glycine antagonist (gavastinel) in neuroprotection (GAIN International) in patients with acute stroke: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2000;355:1949–54.
165. Sacco RL, de Rosa JT, Haley EC Jr, Levin B, Ordonneau P, Phillips SJ, et al. Glycine antagonist in neuroprotection for patients with acute stroke: GAIN Americas: a randomized controlled trial. *J Am Med Assoc.* 2001;285:1719–28.
166. Grotta J. Lubeluzole treatment of acute ischemic stroke. The US and Canadian Lubeluzole Ischemic Stroke Study Group. *Stroke.* 1997;28:2338–46.
167. Diener HC. Multinational randomized controlled trial of lubeluzole in acute ischemic stroke. European and Australian Lubeluzole Ischemic Stroke Study Group. *Cerebrovasc Dis.* 1998;8:172–81.
168. Wahlgren NG, Ranasinha KW, Rosolacci T, Franke CL, van Erven PM, Ashwood T, et al. Clomethiazole acute stroke study (CLASS): results of a randomized, controlled trial of clomethiazole versus placebo in 1360 acute stroke patients. *Stroke.* 1999;30:21–8.
169. Lyden P, Shuaib A, Ng K, Levin K, Atkinson RP, Rajput A, et al. CLASS-I/H/T Investigators. Clomethiazole Acute Stroke Study in ischemic stroke (CLASS-I): final results. *Stroke.* 2002;33:122–8.
170. Lyden P, Jacoby M, Schim J, Albers G, Mazzeo P, Ashwood T, et al. The Clomethiazole Acute Stroke Study in tissue-type plasminogen activator-treated stroke (CLASS-T): final results. *Neurology.* 2001;57:1199–205.
171. Lodder J, van Raak L, Hilton A, Hardy E, Kessels A, EGASIS Study Group. Diazepam to improve acute stroke outcome: results of the early GABA-Ergic activation study in stroke trial. A randomized double-blind placebo-controlled trial. *Cerebrovasc Dis.* 2006;21:120–7.
172. Clark WM, Raps EC, Tong DC, Kelly RE. Cervene (Nalmefene) in acute ischemic stroke: final results of a phase III efficacy study. The Cervene Stroke Study Investigators. *Stroke.* 2000;31:1234–9.
173. Peters GR, Hwang LJ, Musch B, Brosse DM, Orgogozo JM. Safety and efficacy of 6 mg/kg/day tirilazad mesylate in patients with acute ischemic stroke (TESS study). *Stroke.* 1996;27:195.
174. The RANTTAS Investigators. A randomized trial of tirilazad mesylate in patients with acute stroke (RANTTAS). *Stroke.* 1996;27:1453–8.
175. Haley EC, on behalf of the RANTTAS Investigators II. High dose tirilazad mesylate in patients with acute stroke (RANTTAS II). *Stroke.* 1998;29:1256–7.
176. Tirilazad International Steering Committee. Tirilazad Mesylate in acute ischemic stroke: a systematic review. *Stroke.* 2000;31:2257–65.
177. Yamaguchi T, Sano K, Takakura K, Saito I, Shinohara Y, Asano T, Yasuhara H, para el Ebselen Study Group. Ebselen in acute ischemic stroke: a placebo-controlled, double-blind clinical trial. *Stroke.* 1998;29:12–17.
178. Edaravone Acute Infarction Study. Effect of a novel free radical scavenger, edaravone (MCI-186) on acute brain infarction. Randomized placebo-controlled double-blind study at multicenters. *Cerebrovasc Dis.* 2003;15:222–9.
179. Lees KR, Zivin JA, Ashwood T, Davalos A, Davis SM, Diener HC, et al. Stroke-Acute Ischemic Tissue NXY-059 Trial Investigators. NXY-059 for acute ischemic stroke. *N Engl J Med.* 2006;354:588–600.
180. Shuaib A, Lees KR, Lyden P, Grotta J, Davalos A, Davis SM, et al., SAINT II Trial Investigators. NXY-059 for the treatment of acute ischemic stroke. *N Engl J Med.* 2007;357:562–71.
181. Enlimomab Acute Stroke Trial Investigators. Use of anti-ICAM-1 therapy in ischemic stroke: results of the Enlimomab Acute Stroke Trial. *Neurology.* 2001;57:1428–34.
182. Krams M, Lees KR, Hacke W, Grieve AP, Orgogozo JM, Ford GA, ASTIN Study Investigators. Acute Stroke Therapy by Inhibition of Neutrophils (ASTIN): an adaptive dose-response study of UK-279,276 in acute ischemic stroke. *Stroke.* 2003;34:2543–8.
183. D'Orlando JK, Sandgadge BW. Citicoline (CDP-Choline): mechanisms of action and effects on ischemic brain injury. *Neurol Res.* 1995;17:281–4.
184. Clark WM, Warach SJ, Pettigrew LC, Gammans RE, Sabounjian LA, for the Citicoline Stroke Study Group. A randomized dose-response trial of citicoline in acute ischemic stroke patients. *Neurology.* 1997;49:671–8.
185. Clark WM, Williams BJ, Selzer KA, Zweifler RM, Sabounjian LA, Gammans RE. A randomized efficacy trial of citicoline in patients with acute ischemic stroke. *Stroke.* 1999;30:2592–7.
186. Clark WM, Wechsler LR, Sabounjian LA, Schwiderski UE, for the Citicoline Stroke Study Group. A phase III randomized efficacy trial of 2000 mg citicoline in acute ischemic stroke patients. *Neurology.* 2001;57:1595–602.
187. Warach S, Pettigrew LC, Dashe JF, Pullicino P, Lefkowitz DM, Sabounjian LA, et al. Effect of citicoline on ischemic lesions as measured by diffusion-weighted magnetic resonance imaging. *Citicoline 010 Investigators. Ann Neurol.* 2000;48:713–22.
188. López S, Castillo J, Álvarez-Sabín J, Secades JJ, Mercadal J, López S, et al. Oral citicoline in acute ischemic stroke: an individual patient data pooling analysis of clinical trials. *Stroke.* 2002;33:2850–7.

189. Dávalos A, Secades J. Citicoline preclinical and clinical update 2009-2010. *Stroke*. 2011;42(Suppl):S36–9.
190. De Deyn PP, Reuck JD, Deberdt W, Vlietinck R, Orgogozo JM. Treatment of acute ischemic stroke with piracetam. Members of the Piracetam in Acute Stroke Study (PASS) Group. *Stroke*. 1997;28:2347–52.
191. Fiegschi S, et al. European-Australian Fiblast (Trafermin) in Acute Stroke Group. Fiblast (trafermin) in acute stroke: results of the European-Australian phase II/III safety and efficacy trial. *Cerebrovasc Dis*. 2002;14:239–51.
192. Candelise L, Ciccone A. Gangliosides for acute ischemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001:CD000094.
193. Hong Z, Moessler H, Bornstein N, Brainin M, Heiss WD, CASTA-investigators. A double-blind, placebo-controlled, randomized trial to evaluate the safety and efficacy of Cerebrolysin in patients with acute ischaemic stroke in Asia-CASTA. *Int J Stroke*. 2009;4:406–12.
194. Jianu DC, Muresan U, Bajenaru O, Popescu BO, Deme SM, Moessler H, et al. Cerebrolysin adjuvant treatment in Broca's aphasics following first acute ischemic stroke of the left middle cerebral artery. *J Med Life*. 2010;3:297–307.
195. Ziganshina LE, Abakumova T, Kuchaeva A. Cerebrolysin for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;4:CD007026.
196. Scandinavian Stroke Study Group. Multicenter Trial of hemodilution in acute ischemic stroke. I. Results in the total patient population. *Stroke*. 1987;18:691–9.
197. Italian Acute Stroke Study Group. Haemodilution in acute stroke: results of the Italian haemodilution trial. *Lancet*. 1988;1:318–21.
198. Goslinga H, Eijzenbach V, Heuvelmans JH, Van der Laan de Vries E, Melis VM, Schmid-Schönbein H, et al. Custom-tailored hemodilution with albumin and crystalloids in acute ischemic stroke. *Stroke*. 1992;23:181–8.
199. Palesch YY, Hill MD, Ryckborst KJ, Tamariz D, Ginsberg MD. The ALIAS Pilot Trial: a dose-escalation and safety study of albumin therapy for acute ischemic stroke II: neurologic outcome and efficacy analysis. *Stroke*. 2006;37:2107–14.
200. Ginsberg MD, Palesch YY, Hill MD. The ALIAS (ALbumin In Acute Stroke) phase III randomized multicentre clinical trial: design and progress report. *Biochem Soc Trans*. 2006;34:1323–6.
201. Lampl Y, Boaz M, Gilad R, Lorberboym M, Dabby R, Rapoport A, et al. Minocycline treatment in acute stroke: an open-label, evaluator-blinded study. *Neurology*. 2007;69:1404–10.
202. Martí-Fàbregas J, Gomis M, Arboix A, Aleu A, Pagonabarraga J, Belvis R, et al. Favorable outcome of ischemic stroke in patients pretreated with statins. *Stroke*. 2004;35:1117–21.
203. Fuentes B, Martínez-Sánchez P, Díez-Tejedor E. Lipid-lowering drugs in ischemic stroke prevention and their influence on acute stroke outcome. *Cerebrovasc Dis*. 2009;27(Suppl 1):S126–33.
204. Martínez-Sánchez P, Rivera-Ordóñez C, Fuentes B, Ortega-Casarrubios MA, Idrovo L, Díez-Tejedor E. The beneficial effect of statins treatment by stroke subtype. *Eur J Neurol*. 2009;16:127–33.
205. Blanco M, Nombela F, Castellanos M, Rodríguez-Yáñez M, García-Gil M, Leira R, et al. Statin treatment withdrawal in ischemic stroke: a controlled randomized study. *Neurology*. 2007;69:904–10.
206. Biffi A, Devan WJ, Anderson CD, Cortellini L, Furie KL, Rosand J, et al. Statin treatment and functional outcome after ischemic stroke: case-control and meta-analysis. *Stroke*. 2011;42:1314–9.
207. Gutiérrez M, Merino JJ, Alonso de Leciñana M, Díez-Tejedor E. Cerebral protection, brain repair, plasticity and cell therapy in Cerebral Dis. 2009;27(Suppl 1):S177–86.
208. Ehrenreich H, Weissenborn K, Prange H, Schneider D, Weimar C, Wartenberg K, et al. Recombinant human erythropoietin in the treatment of acute ischemic stroke. *Stroke*. 2009;40:e647–56.
209. Gutiérrez-Fernández M, Rodríguez-Frutos B, Álvarez-Grech J, Vallejo-Cremades MT, Expósito-Alcaide M, Merino J, et al. Functional recovery after hematocrit administration of allogenic mesenchymal stem cells in acute ischemic stroke in rats. *Neuroscience*. 2011;175:394–405.
210. Lee JS, Hong JM, Moon GJ, Lee PH, Ahn YH, Bang OY, STAR-TING collaborators. A long-term follow-up study of intravenous autologous mesenchymal stem cell transplantation in patients with ischemic stroke. *Stem Cells*. 2010;28:1099–106.
211. Suárez-Monteaegudo C, Hernández-Ramírez P, Álvarez-González L, García-Maeso I, de la Cuétara-Bernal K, Castillo-Díaz L, et al. Autologous bone marrow stem cell neurotransplantation in stroke patients. An open study. *Restor Neurol Neurosci*. 2009;27:151–61.
212. Guenther G, Arauz A. Cerebral venous thrombosis: a diagnostic and treatment update. *Neurologia*. 2011;26:488–98.
213. Bousser MG, Ferro JM. Cerebral venous thrombosis: an update. *Lancet Neurol*. 2007;56:162–70.
214. Saposnik G, Barinagarrementeria F, Brown Jr RD, Bushnell CD, Cucchiara B, Cushman M, et al, on behalf of the American Heart Association Stroke Council and the Council on Epidemiology and Prevention. Diagnosis and management of cerebral venous thrombosis: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2011;42:1158–92.
215. Einhüpl KM, Villringer A, Meister W. Heparin treatment in sinus venous treatment thrombosis. *Lancet*. 1991;338:597–600.
216. De Bruijn FTM, Stam J, para el Cerebral Venous Sinus Thrombosis Study Group. Randomized, placebo-controlled trial of anticoagulant treatment with low-molecular-weight heparin for cerebral sinus thrombosis. *Stroke*. 1999;30:484–8.
217. Stam J, De Bruijn SF, DeVeber G. Anticoagulation for cerebral sinus thrombosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002;4:CD002005.
218. Coutinho JM, Ferro JM, Canhão P, Barinagarrementeria F, Boussier MG, Stam J, ISCVT Investigators. Unfractionated or low-molecular weight heparin for the treatment of cerebral venous thrombosis. *Stroke*. 2010;41:2575–80.
219. Canhão P, Falcão F, Ferro JM. Thrombolytics for cerebral sinus thrombosis: a systematic review. *Cerebrovasc Dis*. 2003;15:159–66.
220. Ferro JM, Crassard I, Coutinho JM, Canhão P, Barinagarrementeria F, Cucchiara B, et al, and the Second International Study on Cerebral Vein and Dural Sinus Thrombosis (ISCVT 2) Investigators. Decompressive surgery in cerebrovenous thrombosis. A multicentre registry and a systematic review of individual patient data. *Stroke*. 2011;42:2825–31.