

UNIVERSIDAD DE COSTA RICA

SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSGRADO

Plan Piloto Para Manejo de Enfermedad Cerebro Vascular en Fase Aguda en el Servicio de Neurocirugía Hospital San Juan de Dios. Revisión de Literatura y Propuesta de Guía de Manejo.

Tesis sometida a la consideración de la Comisión del Programa de Estudios de Posgrado en Neurocirugía para optar por el grado y título de Especialista en Neurocirugía

Candidato
Dr. Tze Yu Yeh Hsieh

Ciudad Universitaria Rodrigo Facio,
Costa Rica 2015

Dedicatorias y agradecimientos

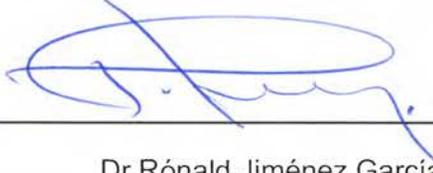
A los Dioses, que me han dado este camino para ayudar a los enfermos.

A mi familia por el apoyo incondicional y comprensión.

A mis maestros, por sus enseñanzas, guía, consejos, y sobre todo, por la paciencia infinita.

A los pacientes, que son nuestra razón de ser.

“Esta tesis fue aceptada por la Comisión del Programa de Estudios de Posgrado en Neurocirugía de la Universidad de Costa Rica, como requisito parcial para optar al grado y título de Especialista en Neurocirugía.”



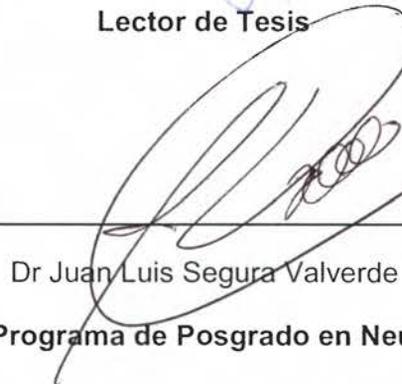
Dr Rónald Jiménez García

Director de Tesis



Dr. Esteban Sánchez Jiménez

Lector de Tesis

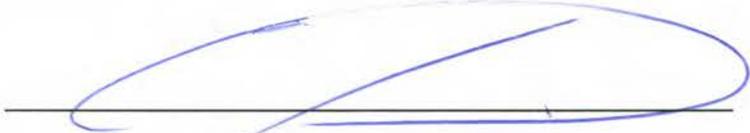


Dr Juan Luis Segura Valverde

Director Programa de Posgrado en Neurocirugía

Dra. Cecilia Diaz Oreiro

Decana del Sistema de Estudios de Posgrado, Universidad de Costa Rica



Dr. Tze Yu Yeh Hsieh

Sustentante

Tabla de Contenidos

Resumen.....	7
Abreviaturas.....	8
Introducción.....	13
Epidemiología de enfermedad cerebrovascular extracraneana e intracraneana.....	14
Anatomía de la circulación cerebral.....	18
Origen vascular de las enfermedades cerebrovasculares.....	24
Tromboembolismo.....	24
Hemorragia intracerebral.....	28
Tipos de enfermedad cerebrovascular agudo.....	30
Trombosis de venas cerebrales.....	36
Fisiopatología de la isquemia cerebral.....	38
Patología celular del infarto isquémico.....	38
Muerte celular isquémico primario.....	40
Muerte celular tardía.....	42
Enfermedad aterosclerótica de arterias carótida extracraneana y vertebral.....	43
Clasificación de isquemia cerebral.....	44
Stroke Data Bank Subtype Classification.....	46
Clasificación de Oxford Community Stroke Project.....	47
La Clasificación Subtipos de Isquemia Cerebral Aguda TOAST.....	47
Diagnóstico imagenológico.....	48
Diagnóstico temprano: Imagen cerebral y vascular.....	48
Imagen de parénquima cerebral.....	48

Resonancia magnética de cerebro.....	51
Imagen de vasculatura intracraneana.....	54
Angiografía por Tomografía Axial Computarizada (CTA)	54
Angiografía por Resonancia Magnética (MRA).....	55
Ultrasonido Doppler	56
Angiografía Cerebral Convencional con Sustracción Digital (DSA).....	57
Imagenología vascular extracraneana.....	58
Ultrasonido Doppler carotídeo	59
Angiografía por Tomografía Axial Computarizada (CTA)	59
Angiografía por Resonancia Magnética (RMA).....	60
Tomografía Axial Computarizada y Resonancia Magnética de perfusión	61
Evaluación de los pacientes con Ictus Agudo en Servicio de Emergencia,	
diagnóstico y tratamiento médico	65
Valoración Inicial	66
Intervenciones neuroquirúrgicas en pacientes con Ictus Agudo	72
Intervenciones endovasculares	72
Fibrinólisis intra arterial	72
Combinación de fibrinólisis intravenoso e intra arterial.....	76
Extracción / disrupción mecánica del coágulo.....	79
Angioplastía cerebral y colocación de Stent intracraneana en evento	
isquémico agudo	83
Stent y angioplastía extracraneana en fase aguda.....	84
Cuantificación de revascularización.....	85
Endarterectomía carotídea de emergencia	87
Revascularización cerebral a través de by pass intracraneal – extracraneal...91	
Manejo de complicaciones neurológicas agudas	93
Edema cerebral por isquemia.....	93

Hemorragia intracerebral	93
Monitoreo de presión intracraneana.....	95
Hemorragia intraventricular.....	96
Tratamiento quirúrgico de HIC a través de craneotomía.....	99
Craneotomía para hemorragia de fosa posterior.....	102
Craniectomía descompresiva en enfermedad cerebrovascular y hemorragia intracerebral	103
Evacuación quirúrgica mínimamente invasiva de HIC.....	105
Objetivo de manejo neuroquirúrgico agudo de pacientes con Ictus	107
Recursos.....	108
Recursos materiales	108
Recursos Humanos Necesarios	109
Valoración neuroquirúrgico inicial de paciente con evento cerebrovascular agudo	111
Bibliografía	117
Anexos	151
Adendum.....	164

Resumen

La enfermedad cerebrovascular es una de las primeras causas de muerte y la principal causa de discapacidad en países industrializados, y también de nuestro país.

Con el advenimiento de protocolos de diagnóstico, soporte y tratamiento médico, cuidados de enfermería y nuevas técnicas quirúrgicas, pero especialmente de materiales para procedimientos endovasculares para trombolisis química y mecánica además de estudios que apoyan tratamientos con trombolíticos intravenosos e intra arteriales, se han abierto grandes posibilidades terapéuticas para los pacientes que sufren de esta patología, pero especialmente en fase aguda.

Para el diagnóstico y tratamiento óptimo de estos pacientes, es necesario la organización del sistema de salud existente para que se pueda lograr un resultado exitoso y mejorar el pronóstico y la calidad de vida de los pacientes.

Abreviaturas

Centro para Prevención y Control de Enfermedades (CDC)

Northern Manhattan Stroke Study (NOMASS)

Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC)

Enfermedad cerebrovascular (EVC)

Arteria Carótida Interna (ACI)

Arteria Cerebral Anterior (ACA)

Arteria Cerebral Media (ACM)

Arteria Vertebral (AV)

Arteria Cerebelosa Posteroinferior (PICA)

Arteria Cerebelosa Anteroinferior (AICA)

Arteria Cerebelosa Superior (ACS)

Arteria Cerebral Posterior (ACP)

Displasia Fibromuscular (FMD)

Cuerno de Ammón Zona 1 (CA1)

Lipoproteínas de Baja Densidad (LDL)

Células de Músculo Liso Vascular (VSMC)

Óxido Nitroso (NO)

Adenosina Di fosfato (ADP)

Hemorragia Intracerebral (HIC)

National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS)

Oxford community Stroke Project (OCSP)

Evento Isquémico Transitorio (TIA)

Trial of Org 10171 in Acute Stroke Treatment (TOAST)

Tomografía Axial Computarizada (TAC/CT)

Alberta Stroke Program Early CT Score (ASPECTS)

Secuencia de inversión recuperación (FLAIR)

Imagen en difusión (DWI)

Resonancia Magnética Nuclear (RMN)

Activador recombinado de Plasminógeno Tisular/Alteplase (rtPA)

Angiografía por Tomografía Axial Computarizada (CTA)

Angiografía con sustracción digital (DSA)

Angiografía por Resonancia Magnética (MRA)

Tiempo de vuelo (TOF)

Ultrasonido Doppler transcraneana (TCD)

Outcomes and Neuroimaging of Intracranial Atherosclerosis (SONIA)

Warfarin – Aspirin Symptomatic Intracranial Disease (WASID)

Combined Lysis of Thrombus in Brain Ischemia Using Transcranial Ultrasound and Systemic rtPA (CLOTBUST)

Transcranial Low Frequency Ultrasound Mediated Thrombolysis in Brain Ischemia (TRUMBI)

International Stroke Imaging Repository (STIR)

Echoplanar Imaging Thrombolytic Evaluation Trial (EPITHET)

Diffusion – Weighted Imaging Evaluation for Understanding Stroke Evolution (DEFUSE)

Dose Escalation of Desmoplasin for Acute Ischemic Stroke (DEDAS)

Desmoplasin in Acute Ischemic Stroke (DIAS)

Electrocardiograma (EKG)

Tiempo de protrombina (TP)

Tiempo parcial de tromboplastina (TPT)

International normalized ratio (INR)

Ecocardiografía transesofágica (ETE)

Velocidad de Eritro Sedimentación (VES)

Venereal Disease Research Laboratory test (VDRL)

Ácido desoxirribonucleico (DNA)

Doble cadena (ds)

Extractable Nuclear Antigens (ENA)

Anti Sm (Antígeno anti Smith)

Virus de inmunodeficiencia adquirida (VIH)

Cytoplasmic antineutrophil cytoplasmic antibodies C (ANCA – C)

Cytoplasmic antineutrophil cytoplasmic antibodies P (ANCA – P)

Centro de Investigación en Hematología y Trastornos Afines (CIHATA)

Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy (CADASIL)

Mechanical Embolus Removal in Cerebral Ischemia (MERCI)

California (CA)

Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism (PROACT)

MCA – Embolism Local fibrinolytic intervention Trial (MELT)

Multicenter Randomized Clinical Trial of Endovascular Treatment for Acute Ischemic Stroke (MR CLEAN)

Urokinasa (UK)

National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS)

Modified Rankin Scale (mRS)

Hemorragia intracerebral sintomático (sHIC)

Razón de oportunidades relativas (OR)

Endarterectomía carotídea (ECA)

International Management of Stroke (IMS)

Thrombolysis in Cerebral Infarction (TICI)

Food and Drug Administration (FDA)

Solitaire Flow Restoration Device (Solitaire FR)

Trombolisis en Infarto de Miocardio (TIMI)

Solitaire FR With the Intention for Thrombectomy (SWIFT)

Thrombectomy Revascularization of large Vessel Occlusions (TREVO)

Stent – Assisted Recanalization in Acute Ischemic Stroke (SARIS)

Lesión Oclusiva Arterial (AOL)

North American Symptomatic Carotid Endarterectomy (NASCET)

Presión intracraneana (PIC)

Hemorragia Intraventricular (HIV)

Surgical Trial in Intracerebral Hemorrhage (STICH)

Líquido cefalorraquídeo (LCR)

Escala de Coma de Glasgow (ECG)

Presión de perfusión cerebral (PPC)

Clot Lysis: Evaluating Accelerated Resolution of IVH (CLEAR – IVH)

Minimally Invasive Surgery Plus Recombinant Tissue – Type Plasminogen Activator for ICH Evacuation trial II (MISTIE II)

Introducción

La enfermedad cerebrovascular es una patología que es una de las principales causas de discapacidad no traumática y muerte en países industrializados así como en países en vías de desarrollo. La Organización Mundial de la Salud (OMS) estimó que hay 15 millones de casos nuevos de evento cerebrovascular por año a nivel mundial. De estos, 5 millones morirán a consecuencia del evento y 5 millones vivirán con discapacidades a largo plazo⁽¹⁾.

En nuestro país existen esfuerzos aislados por parte de diferentes servicios en diferentes hospitales para tratar de disminuir la morbi/mortalidad de estos pacientes con la finalidad de poder reintegrar al paciente a la sociedad lo más rápido y funcional posible. Sin embargo, estos esfuerzos han sido enfocados principalmente desde el punto de vista médico, con la creación de la Unidad de Ictus y con el tratamiento con trombolítico intravenoso.

La presente propuesta trata ser una guía para el manejo desde el punto de vista neuroquirúrgico basados en la evidencia (tabla 1 y 2), con el fin de mejorar la cooperación y coordinación entre los diferentes departamentos involucrados para dar el mejor tratamiento posible a los pacientes que sufren de esta enfermedad.

Epidemiología de enfermedad cerebrovascular extracraneana e intracraneana

Cuando se considera por separado de otras enfermedades cardiovasculares, la enfermedad cerebrovascular es la tercera causa de muerte en países industrializados, por detrás de enfermedad cardíaca y cáncer, y es la primera causa de discapacidad a largo plazo ⁽²⁾. Los estudios poblacionales de ictus existentes seleccionan principalmente poblaciones regionales, y los resultados no pueden ser transpolados a otras geografías por las variaciones demográficas. Aún así, la estadística es similar en nuestro país, por el aumento de riesgo cardiovascular y la diversidad étnica de nuestra población. En cifras oficiales del 2010, las muertes por enfermedades cerebrovasculares suman 2,6 por 10,000 habitantes en personas mayores de 65 años como la segunda causa de muerte por enfermedades del sistema circulatorio ⁽³⁾, pero es factible creer que la incidencia y la prevalencia de esta enfermedad sea mayor ya que existe un subregistro de casos en nuestro país. En un estudio realizado en el 2002 para la población adscrita al Hospital San Juan de Dios se encontró una incidencia de 16,39 por 100,000 habitantes, con una mortalidad de 31% teniendo una población de atención directa de 478,669 personas ⁽⁴⁾. En la actualidad no se cuenta con datos reales sobre la incidencia y prevalencia de esta patología en nuestro país, con una población de atención directa en el Hospital San Juan de Dios de aproximadamente 850,000 personas y una población de atención indirecta de 375,000 personas podríamos suponer, tomando estadísticas internacionales, que existen alrededor de 6000 casos nuevos por año para el área de atracción del Hospital San Juan de Dios. Esto hace pensar que se requiere mayores esfuerzos para la documentación y diagnóstico de esta enfermedad.

Datos tomados de Greater Cincinnati / Northern Kentucky Stroke Study sugieren una incidencia anual de aproximadamente 700.000 eventos, de los cuales

aproximadamente 500.000 son nuevos y 200.000 son eventos recidivantes ⁽⁵⁾. En 2003, el Centro para Prevención y Control de Enfermedades (CDC) reportó una prevalencia más alta en 10 estados del sur este de Estados Unidos. Entre las personas menores de 65 años de edad, las muertes causados por un evento ictal ocurre principalmente en grupos raciales/étnicos minoritarios en comparación con caucásicos. En NOMASS (Northern Manhattan Stroke Study), la incidencia clasificada por edad del primer evento isquémico por 100.000 personas fue de 191 entre la población negra (95% IC, 160 a 221), 149 entre hispanos (95% IC 132 a 165), y 88 (95% IC 75 a 101) entre los blancos. La incidencia promedio anual clasificado por edad en general (inicial y recurrente) por 100.000 habitantes para los que tienen 20 años de edad fueron 224 para negros, 196 para hispanos, y 93 para blancos, el cual representa 2.4 veces el riesgo relativo para la raza negra y el doble para hispanos en comparación con blancos. La prevalencia de infarto cerebral silente entre las edades de 55 y 64 años es aproximadamente de 11%, aumentando a 22% entre las edades de 65 y 69, 28% entre las edades de 70 y 74, 32% entre las edades de 75 y 79, 40% entre las edades de 80 y 85, y 43% en mayores de 85 años. La aplicación de estas tasas en 1998 a la población estadounidense estimó un aproximado de 13 millones de personas con eventos isquémicos silentes ⁽⁶⁾.

La mayoría (54%) de las 167.366 muertes atribuidos a un evento isquémico en 1999 fueron no específicos por la Clasificación Internacional de Enfermedades, en la novena revisión de códigos para hemorragias o infartos. En base a los datos del Framingham Heart Study y el estudio ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities), la prevalencia de la estenosis carotídea de 50% fue de un 7% en mujeres y 9% en hombres de entre 66 a 93 años de edad ^(1, 7). En el Cardiovascular Health Study de pacientes mayores de 65 años de edad, 7% de los hombres y 5% de las mujeres tuvieron estenosis moderada (50% a 74%); la estenosis severa (75% a 100%) fue detectada en 2.3% de los hombres y 1.1% de las mujeres ⁽⁸⁾. El NOMASS, el estudio

basado a la población mayores a 40 años de edad que viven en el norte de Manhattan, Nueva York, a 62% se le documentaron placa carotídea de 0.9 mm de grosor por sonografía, y se registraron en un 39% placa carotídea mínima o no placa (0 mm a 0.9 mm). En aquellos con enfermedades subclínicas, el promedio de grosor de placa carotídea fue de 1.0mm para blancos, 1.7mm para negros, y 1.2mm para hispanos (6). En un estudio poblacional de pacientes en Texas con isquemia aguda transitoria (TIA), 10% de los pacientes a los que se les realizaron ultrasonografía tuvieron 70% de estenosis en al menos una de las carótidas internas (9).

La estenosis u oclusión carotídea como causa de ictus ha sido más difícil de determinar en estudios de población. Para la población del estudio NOMAS, el infarto cerebral atribuible a ECV fue definido como ictus clínico con evidencia de infarto en imagen cerebral asociado a > 60% de estenosis u oclusión de la carótida extracraneana o vertebral documentado por imagenología no invasiva o angiografía. Entre 1993 y 1997, la incidencia de infarto cerebral atribuible a ECV fue 17 por 100.000 (95%, CI 8 a 26) para negros, 9 por 100.000 (95%, CI 5 a 13) para hispanos, y 5 por 100.000 (95%, CI 2 a 8) para caucásicos. Aproximadamente 7% de los primeros ictus isquémicos fueron asociados con estenosis carotídea extracraneana en 60% o más (6). En un estudio de la Clínica Mayo de la población de Rochester, Minnesota, para el periodo de 1985 a 1989, 18% de todos los primeros cuadros ictales isquémicos fueron atribuidos a enfermedad extracraneana o intracraneana de grandes vasos, pero el reporte no clasificó de forma separada aquellos con enfermedad vascular extracraneana o intracraneana (11).

Más allá del impacto de forma individual en los pacientes, las ECV y sus consecuencias crean una carga social y económica sustancial en los Estados Unidos y son reconocidas cada día más como gastos importante de recursos en salud a nivel mundial. La enfermedad cerebrovascular es uno de los diagnósticos neurológicos que más frecuentemente requieren hospitalización, alcanzando más de medio millón de

hospitalizaciones anualmente. Desde 1970's hasta la actualidad, el número de sobrevivientes de cuadro ictal no institucionalizado en los Estados Unidos aumentó de un estimado de 1,5 millones a 6 millones. Los sobrevivientes se enfrentan a riesgos de recurrencia de 4% hasta 15% en un año luego del cuadro inicial y 25% al cabo de 5 años. Los costos directos e indirectos por cuidados agudos y convalecientes de los víctimas de cuadro ictal en Estados Unidos fue estimado en \$68.9 billones en 2009. La carga económica y costo a lo largo de la vida varía considerablemente según el tipo de cuadro ictal, promediando \$103,576 en todos los tipos de ictus, con costos asociados al primer cuadro estimado en 228,030 para hemorragia subaracnoidea, 123,565 para hemorragia intracerebral, y \$90,981 para ictus isquémico⁽¹¹⁾.

Anatomía de la circulación cerebral

Los signos neurológicos y los síntomas anormales dependen en la localización de la lesión cerebral más que en el mecanismo de lesión. Aunque en diferentes órganos y aparatos del cuerpo humano como zonas del pulmón o el hígado se ve y funciona de forma idéntica, en el cerebro las diferentes regiones parecen y actúan diferente. Cada uno de los mecanismos de evento isquémico tiene su preferencia para ciertas localizaciones anatómicas del cerebro. La identificación de la localización de eventos isquémicos depende en el análisis de signos y síntomas neurológicos anormales y en la interpretación de la imagenología del cerebro ⁽¹²⁾.

La anatomía normal del arco aórtico y arterias cervicales que suplen el cerebro es sujeta a variaciones considerables. Las tres morfologías del arco aórtico son distinguidas en base a la relación del tronco de la arteria braquiocefálica (innominada) al arco aórtico. El arco aórtico tipo I está caracterizado por tener el origen de los 3 grandes vasos en el plano horizontal definido por la curvatura más externa del arco. En el tipo II, la arteria braquiocefálica se origina entre el plano horizontal de la curvatura externa e interna del arco. En el tipo III, se origina debajo del plano horizontal de la curvatura interna del arco. Adicionalmente a la anatomía del arco aórtico, la configuración de los grandes vasos varía. Más comúnmente, la arteria braquiocefálica, arteria carótida común izquierda, y la arteria subclavia izquierda se originan de forma separado del arco aórtico. El término de arco aórtico bovino se refiere a la variación frecuente de la ramificación del arco aórtico humano donde el tronco braquiocefálico y la arteria carótida común izquierda comparten un mismo origen ⁽¹³⁾.

La arteria carótida común distal típicamente se bifurca hacia las arterias carótida interna y externa a nivel del cartílago tiroideo en su borde superior, pero pueden ocurrir bifurcaciones anómalas de hasta 5 cm hacia arriba o abajo. El bulbo carotídeo,

una porción dilatada a nivel del origen de la arteria carótida interna, usualmente se extiende superiormente aproximadamente 2 cm, donde el diámetro de la carótida interna se vuelve más uniforme. Las arterias carótidas internas se encuentran localizadas posteriormente como una extensión directa de la arteria carótida común, y la arteria carótida externa cursa más hacia posterior y lateral. La extensión y la tortuosidad de la arteria carótida interna son pueden tener diferentes variaciones, con ondulaciones, enrollamientos o estrechez en hasta 35% de los casos, más frecuentemente vistas en adultos mayores. Las arterias carótida internas cursan detrás de la faringe; y no dan ramas a nivel del cuello.

La porción intracraneana de cada carótida inicia en la base del cráneo, atraviesa el hueso petroso, y forma una curva en forma de "S". El segmento de la ACI en esta curva es referido usualmente como sifón carotídeo. Hay tres divisiones dentro de este sifón – una porción intrapetrosa, una porción intracavernosa dentro del seno cavernoso, y una porción supraclinoidea del cual entra al espacio subaracnoideo (hacia anterior) cerca del nivel de la arteria oftálmica₍₁₄₎. En este sitio, la arteria gira posteriormente y superiormente, penetrando la duramadre y dando origen a las arterias coroideas anterior y comunicante posterior, los cuales cursan posteriormente desde su porción supraclinoideo proximal, este se conecta a través del Círculo de Willis con la arteria cerebral posterior que nace de la circulación vertebrobasilar. La arteria carótida interna luego se bifurca en arterias cerebral anterior (ACA) y arteria cerebral media (ACM). Las arterias cerebrales anteriores se conectan con el círculo de Willis a través de la arteria comunicante anterior. Dentro de las vías colaterales más importantes son aquellas desde la arteria carótida externa hacia la arteria carótida interna (vía rama de arteria maxilar interna de la arteria carótida externa a través de la rama de la arteria meníngea media el cual entra hacia el cráneo a través del foramen espinoso, la arteria temporal superficial a la rama de oftálmica de la arteria carótida interna a través de las ramas frontal y supratroclear el cual suple la

región frontal por encima de las cejas, la arteria facial, el cual cursa a lo largo de región maxilar hacia el puente nasal, donde se denominan arterias angulares), de la arteria carótida externa hacia la arteria vertebral (vía la rama occipital de la arteria carótida externa), del sistema vertebrobasilar a la carótida interna (vía arteria comunicante posterior), y entre las arterias carótidas internas izquierda y derecha (vía circulación interhemisférica a través de la arteria comunicante anterior). La configuración del círculo de Willis es también altamente variable, con un círculo completo en menos del 50% de los individuos. Las variaciones por las tortuosidades, calcificaciones, aneurismas, y malformaciones arteriovenosas tienen importantes implicaciones que deben ser considerados en la aplicación de recomendaciones de tratamientos a pacientes de forma individual.

Las arterias cerebrales anteriores cursan medialmente hasta alcanzar la fisura longitudinal y luego viaja posteriormente sobre el cuerpo caloso. Suplen las porciones anteromediales de los hemisferios cerebrales y dan ramas profundas a los núcleos caudados y porción basal de los lóbulos frontales. La primera porción de la ACA muchas veces está hipoplásica en un lado, en tal caso la arteria contralateral suple ambas porciones mediales del lóbulo frontal. La arteria comunicante anterior conecta las arterias cerebrales anteriores izquierda y derecha y provee circulación colateral del lado contralateral cuando una de las arterias está hipoplásico u ocluido.

El tronco principal de la ACM cursa lateralmente y da origen a las arterias lenticuloestriadas que van hacia ganglios basales y cápsula interna. Aunque usualmente las arterias lenticuloestriadas nacen del tronco principal de la ACM, cuando el tronco principal es corto, estas pueden nacer de la división original. Conforme se acerca a la cisura silviana, la ACM se trifurca en ramas temporal anterior y divisiones superior e inferior. La división superior suple la porción lateral del hemisferio cerebral sobre la cisura silviana, y la división inferior suple las porciones temporal e inferior de lóbulo parietal por debajo de la cisura silviana.

La arteria coroidea anterior es una arteria relativamente pequeña que se origina de la ACI después del origen de las arterias oftálmicas y comunicante posterior. La arteria oftálmica se proyecta anteriormente hacia la región posterior de la órbita, mientras que las arterias coroideas anteriores y comunicante posterior se proyectan hacia posterior desde la ACI. La arteria coroidea anterior cursa posterior y lateralmente a lo largo del tracto óptico. Irriga de forma conjunta los territorios entre los componentes de la circulación anterior (carótida interna) y posterior (sistema vertebrobasilar) ⁽¹⁵⁾. La arteria coroidea anterior da ramas perforantes hacia el globo pálido y brazo posterior de la cápsula interna, lateralmente a la porción medial del lóbulo temporal, y las ramas mediales irrigan una porción del mesencéfalo y tálamo. Termina en el cuerpo geniculado lateral, donde se anastomosa con la arteria coroidea posterolateral y en el plexo coroideo de los ventrículos laterales cerca del cuerno temporal.

Tradicionalmente, por convención, los territorios de la arteria carótida son denominados como la circulación anterior, mientras que las arterias vertebral y basilar y sus ramas son llamadas circulación posterior (porque suplen la porción posterior del cerebro). Cada ACI suple aproximadamente dos quintos del cerebro en cuanto a volumen, mientras la circulación posterior nutre un quinto del total. La circulación posterior consiste de vasos de cada lado (arteria vertebral y ramas de la arteria espinal anterior), el cual se une para formar arterias en línea media para irrigar el tallo y la médula espinal. En la circulación posterior, hay mayor incidencia de asimetría y de arterias hipoplásicas; variabilidad de territorio irrigado; y persistencia de patrones de circulación fetal. La porción proximal de la circulación posterior de ambos lados son diferentes. En el lado derecho, la arteria subclavia nace desde la arteria innominada, un tronco común que suple la circulación anterior y posterior. En el lado izquierdo, la arteria subclavia usualmente nace directamente del arco aórtico, luego del origen de la arteria carótida común izquierda.

La primera rama de cada arteria subclavia es la arteria vertebral (AV). Esta cursa hacia arriba y atrás hasta que entran al foramen transverso de la 5^{ta} o 6^{ta} vertebra cervical y asciende dentro de las forámenes intervertebrales, saliendo por debajo de atlas antes de perforar la duramadre para entrar al foramen magno. Sus porciones intracraneanas terminan en la unión medulopontino, donde las dos AV se unen para formar la arteria basilar.

Las porciones intracraneanas de la AV dan ramas espinales anterior y posterior, las arterias perforantes medulares y las arterias cerebelosas posterior inferiores (PICA). La arteria basilar viaja en la línea media a lo largo del clivus, dando origen a la arteria cerebelosa antero inferior (AICA) y cerebelosa superior (ACS) antes de dividirse en la unión pontomencefálica en ramas terminales de la arteria cerebral posterior (PCA)₍₁₆₎.

Las arterias paramedianas y las arterias circunferenciales perforan la porción basal del tallo cerebral hacia el tegumento. Las arterias circunferenciales cursan alrededor del tallo dando ramas al tegumento lateral. La PCA da origen a arterias perforantes al mesencéfalo y tálamo, viaja alrededor del pedúnculo cerebral, y suple los lóbulos occipitales y la superficie inferior del lóbulo temporal ₍₁₆₎.

Las enfermedades cerebrovasculares extra craneales envuelven varios trastornos que afectan las arterias que suplen el cerebro y son causas importantes de ictus e isquemia cerebral transitoria. La causa más frecuente es la aterosclerosis, pero otras causas incluyen displasia fibromuscular (FMD), necrosis quística medial, arteritis y disección arterial. La aterosclerosis es una enfermedad sistémica, y los pacientes con ECV típicamente se enfrentan un riesgo aumentado de otros eventos cardiovasculares adversos, incluyendo infarto de miocardio, enfermedad vascular periférico, y muerte. Para mejorar la sobrevida, pronóstico funcional y neurológico, y la calidad de

vida, las estrategias preventivas y terapéuticas deben ir dirigidos a ambos riesgos cerebral y sistémico.

La distribución de las lesiones cerebrales por trombosis no es fácilmente distinguibles de aquellos por embolismo, porque en muchos pacientes la trombosis de una arteria puede llevar a embolismo arterio arterial distal. Usualmente, la región de isquemia tiende a estar en el centro de la zona irrigada de la arteria ocluida. La extensión y el tamaño del infarto depende la localización de la oclusión, tasa de oclusión, circulación colateral adecuada, y la resistencia de estructuras cerebrales ante isquemia. En pacientes con oclusiones de la ACI en la región cervical angiográficamente documentados, Ringelstein y colaboradores separaron a los pacientes con émbolos intra arteriales en la ACM y sus ramas de aquellos que tenían infartos corticales y subcorticales que fueron considerados en relación a la disminución de flujo sanguíneo secundario a la oclusión de la ACI. En otro estudio separado, Ringelstein y colaboradores estudiaron la distribución de la lesión en el cerebro en pacientes con embolismo cerebral de origen cardiogénico.

En pacientes que tienen hipoperfusión sistémica, en cambio, las regiones más vulnerables a la isquemia están localizados en las zonas limítrofes entre zonas de irrigación de vasos grandes. La disminución de presión arterial reduce el flujo de las zonas limítrofes entre las arterias. Algunas zonas son córtico – subcorticales mientras que otros son profundas, estas últimas usualmente son llamadas zonas limítrofes internas. Otra forma para considerar la distribución de los daños en pacientes con flujo sanguíneo bajo es el concepto de campos distales. Las regiones que reciben la menor cantidad de sangre son aquellos que están más lejos del centro de los vasos más largos. Estos campos están situados en el borde de la distribución de los grandes vasos y más frecuentemente se localizan en la porción posterior del hemisferio cerebral ⁽¹⁷⁾.

Origen vascular de las enfermedades cerebrovasculares

Todas las enfermedades cerebrovasculares (ECV) tienen su origen en los vasos que suplen o drenan sangre del cerebro. Por lo que el entendimiento de cambios patológicos que le ocurren a los vasos y la sangre es esencial para el entendimiento de los diversos tipos de ECV así como para el planeamiento de estrategias terapéuticas eficientes. Cambios en la pared de los vasos pueden llevar a la obstrucción de flujo sanguíneo, por la interacción de los componentes vasculares, estos pueden causar trombosis y bloqueo de flujo sanguíneo en dichos vasos. Además de la estenosis u oclusión en el sitio de cambios vasculares, la interrupción del aporte sanguíneo o infartos consecutivos también pueden ser producidas por émbolos que se originan de lesiones vasculares que están proximales de ramas sanas de árbol arterial más distal o de origen cardiogénico. En el sitio de oclusión existe posibilidades para que se desarrollen trombos de forma anterógrada a lo largo de la extensión del vaso, este es un evento que ocurre rara vez.

Tromboembolismo

Inmediatamente después de la ruptura o erosión de una placa, los colágenos subendoteliales, el núcleo lipídico y factores procoagulantes como factor tisular y factor von Willebrand se exponen a la sangre circulante. Las plaquetas se adhieren rápidamente a la pared del vaso a través de las glicoproteínas plaquetarias Ia/IIa y Ib/IX₍₂₂₎ con agregación subsecuente a la monocapa inicial a través de unión con fibrinógeno y la exposición a glicoproteínas plaquetarias IIb/IIIa en plaquetas activadas. Dado a que las plaquetas son fuentes de óxido nítrico (NO), la deficiencia bioactiva de NO resultante, el cual es un vasodilatador efectivo, contribuye a la progresión de la trombosis a través de aumento de activación plaquetaria, mejorando la proliferación y migración de VSMC y participando en la neovascularización₍₂₃₎. Las

plaquetas activadas también liberan adenosina difosfato (ADP) y tromboxano A2 con la subsecuente activación de la cascada de coagulación. El trombo creciente obstruye o bloquea el flujo sanguíneo en el vaso. Los trombos ateroscleróticos también son origen de embolismos, los cuales son los mecanismos fisiopatológicos primarios de los eventos cerebrovasculares isquémicos, especialmente por enfermedad de la arteria carótida o de origen cardio – embólico.

Los trombos se forman *in situ* cuando la cascada de coagulación se activa y la sangre se encuentra en un estado hipercoagulable. En algunos pacientes con hipercoagulabilidad, los trombos rojos se forman de forma simultánea o secuencialmente en múltiples arterias y venas extracraneanas e intracraneanas. En pacientes con otro tipo de lesiones (por ejemplo, placas ateroscleróticas arteriales o disecciones), el proceso de trombosis oclusiva se acelera en sitios de la lesión vascular. La hipercoagulabilidad puede ser un problema hereditario. Las enfermedades sistémicas, como el cáncer, enteritis regional, y trombocitosis, pueden causar aumento en la formación de coágulos. El proceso de la aterotrombosis (por ejemplo, en arterias coronarias o cerebrales) pueden también activar factores de coagulación que promueva la formación de más trombos^(61 – 64).

Las enfermedades de pequeños vasos usualmente afectan las arteriolas y están asociados con la hipertensión. Es causado por acumulación subendotelial de una proteína patológica, la proteína hialina, formado por mucopolisacáridos y proteínas de la matriz. Esto lleva al estrechamiento del lumen e incluso a oclusión de estos pequeños vasos. Frecuentemente está asociado con la fibrosis, el cual afecta no solo las arteriolas, sino también otros vasos pequeños, capilares y vénulas. La lipohialinosis también debilita la pared de los vasos, predisponiendo a la formación de "aneurismas miliares". Las enfermedades de pequeños vasos se producen por dos condiciones patológicas: *status lacunar* y *status cribrosus (status criblé)*. El *status lacunar* se caracteriza por infartos pequeños y de forma irregular debido a oclusión de

pequeños vasos; es el sustrato patológico de infartos lacunares y déficit cognitivo de origen vascular y demencia. En *status cribrosus* se desarrollan pequeñas cavidades redondeadas alrededor de las arterias afectadas por la alteración en el transporte de oxígeno y sustratos metabólicos. Estos "criblures" junto con los aneurismas miliares son los sitios de ruptura de los vasos causando hemorragias intracerebrales hipertónicas típicas (24 -25).

Las estenosis ateroscleróticas ocurren más frecuentemente en el origen de la ACI en el cuello. El resto de la ACI rara vez se ve afectada, excepto el sífon carotídeo el cual es un sitio frecuente para la formación de ateromas. Las arterias supraclinoideas y los troncos principales de la ACA y ACM se ven afectados menos frecuentemente que la ACI en el cuello y el sífon en la población general, aunque en negros, chinos y japoneses, la patología de la ACM es más frecuente que la enfermedad de ACI (26).

Los sitios de predilección para estenosis por aterosclerosis en la circulación posterior incluye el origen proximal de la AV y las arterias subclavias, las rama proximales y distales terminales de las arterias vertebrales intracraneanas, la arteria basilar y el origen de la ACP (27 - 28). Las hemorragias por malformaciones vasculares no tiene un sitio predilecto especial pero usualmente son subcorticales o cerca de la superficie cortical. Las hemorragias causadas por angiopatía por amiloide también suelen ser usual, usualmente occipital, y pocas veces afecta ganglio de la base o estructuras de la fosa posterior (29). Las hemorragias relacionados a uso de drogas ilícitas, especialmente cocaína y anfetaminas, tienen la misma distribución general como en la hemorragia hipertensiva, probablemente porque el mecanismo del sangrado es un aumento agudo en la presión arterial.

La lipohialinosis y la hipertrofia medial secundaria a la hipertensión afecta principalmente (1) ramas perforantes lenticuloestriadas de la ACM; (2) ramas perforantes anteriores de la ACA, llamadas frecuentemente arteria recurrente de

Heubner; (3) las arterias perforantes que se originan de la arteria coroidea anterior; (4) arterias perforantes de las arterias tálamoperforantes y tálamogeniculados de la ACP; y (5) vasos perforantes paramedianas al puente, mesencéfalo, y tálamo de la arteria basilar⁽³⁰⁻³¹⁾. En ocasiones, las placas ateromatosas dentro de las arterias principales o microateromas dentro de los orificios de las ramas causan bloqueo de las arterias perforantes⁽³²⁾. La distribución de la enfermedad de las ramas ateromatosas es el mismo que el de la lipohialinosis excepto que la enfermedad de las ramas ateromatosas pueden también obstruir ramas más grandes (por ejemplo, las ramas de la arteria coroidea anterior de la ACI y los pedículos tálamogeniculados de la ACP)⁽²⁶⁾.

La disección – traumática o desgarro espontáneo de la pared del vaso con sangrado intramural – usualmente involucra la porción de la arteria carótida a nivel de la faringe y las arterias vertebrales entre su origen y la entrada hacia el foramen intravertebral y su tercera porción conforme va girando hacia la porción rostral de la vértebra cervical antes de penetrar la duramadre para entrar al cráneo ^(33, 34, 35, 36). En estas regiones, las arterias del cuello son móviles y no están anclados a otras arterias o estructuras óseas. El desgarro de las arterias en el cuello es más frecuentemente por estiramiento de las arterias o trauma directo. Menos comunes son las disecciones de las arterias ACI intracraneana, ACM, AV y arteria basilar ^(34, 37, 38). La arteritis temporal característicamente afecta la ACI y AV justo antes de que perforen la dura para entrar a la bóveda craneana, así como las ramas de la arteria oftálmica antes de entrar al globo ocular ^(33, 39).

Los émbolos pueden bloquear cualquier arteria dependiendo en el tamaño y la naturaleza del material embólico ⁽⁴⁰⁾. Los émbolos grandes, usualmente coágulos formados dentro del corazón, pueden bloquear incluso arterias extracraneanas de gran calibre, tales como arterias innominada, subclavio, carótida, y vertebral a nivel del cuello. Más frecuentemente, los trombos pequeños formados en el corazón o arterias proximales embolizan para bloquear arterias intracraneanas como ACI, ACA, AV,

arteria basilar, ACP, y especialmente la ACM y sus troncos superior e inferior⁽⁴⁰⁾. Dentro de la circulación anterior, hay una predilección de los émbolos para viajar a la ACM y sus ramas. En la circulación posterior, los émbolos tienden a bloquear el segmento de la AV intracraneana, la arteria basilar distal, y la ACP⁽³⁴⁾. Pequeños fragmentos, tales como trombos pequeños o fragmentados, cristales de colesterol u otros fragmentos de las placas ateromatosas, y fragmentos calcificados de las válvulas cardiacas y superficie arterial, tienden a embolizar a ramas superficiales pequeñas del cerebro y cerebelo así como arterias oftálmica y retiniana.

Hemorragia intracerebral

La hemorragia intracerebral es más frecuentemente causado por hipertensión y tiene la misma distribución vascular que la lipohialinosis⁽²⁸⁾. En 1872, Charcot y Bouchard originalmente describieron microaneurismas, de los cuales se creyó que había ruptura, causando hemorragia intracerebral. Aumentos súbitos de presión arterial y flujo sanguíneo también pueden causar que estas arterias perforantes se rompan, aun en ausencia de cambios hipertensivos crónicos^(41 - 42). Las malformaciones vasculares pueden ocurrir en cualquier parte del cerebro. La angiopatía por amiloide cerebral involucra arterias pequeñas y arteriolas en el espacio subaracnoideo y de la corteza cerebral. Aunque solo se presenta de un 10 a 30% de los pacientes con un cuadro ictal ingresado a un centro médico, es el que representa mayor costo y es el que peor pronóstico presenta, con recuperación de independencia funcional a 6 meses de sólo aproximadamente 20% de los pacientes. La gran mayoría de los pacientes con eventos hemorrágicos consiste de hemorragias intracerebrales con o sin extensión intraventricular y han sido asociados con tasa de mortalidad a 30 días de 30% a 50% y tasa de discapacidad sobre 80%^(43 - 44).

Trauma, trastornos de la coagulación, y cambios degenerativos en vasos sanguíneos anormales congénitos dentro de las malformaciones vasculares también pueden

producir sangrado intracerebral, los cuales progresan en una forma similar que la hemorragia intracerebral de origen hipertensivo. El aumento gradual de tamaño del hematoma se traduce clínicamente en empeoramiento progresivo de síntomas y signos hasta que el hematoma alcance su volumen final. Los hematomas pueden dejar de aumentar y pueden extenderse hacia sistema ventricular o al espacio pial reabsorbiéndose de la misma forma que en la circulación de líquido cefalorraquídeo.

Si la hemorragia aumenta de forma considerable, el aumento de volumen intracraneal va a traducir en aumento de presión intracraneana. Cuando aumenta la presión intracraneana, la presión venosa en el drenaje de senos duros aumentan de la misma forma. Para perfundir el cerebro, la presión arterial tiene que aumentar para producir una diferencia arteriovenosa efectiva. De esta forma, los pacientes con hemorragia intracerebral pueden tener una presión arterial marcadamente elevada debido a la hemorragia, y no por su presión arterial previo al evento. Aunque la disminución de la presión arterial si ayuda a detener el sangrado, se debe ser cuidadoso en la forma de hacerlo debido a que también sirve para perfundir áreas de penumbra.

Los pacientes con hemorragia intracerebral usualmente empeoran en las primeras 24 a 48 horas posterior a la presentación inicial de los síntomas. Este empeoramiento puede ser explicado por el sangrado continuo, pero más frecuentemente está relacionado con el desarrollo de edema alrededor de la lesión ^(65, 66), y a los efectos de la lesión en el flujo sanguíneo y el metabolismo, y en hematomas de mayor extensión, la desviación de contenido parenquimatoso y herniaciones. Los efectos causados por masas en los pacientes con hematomas son más comunes que en pacientes con isquemia porque se ha agregado un volumen extra de contenido (sangre en el hematoma) además del edema circundante. Más frecuentemente, los efectos de la presión en hematomas hemisféricos producen desviación de la línea media sin

herniación de contenido parenquimatoso sino hasta que el efecto de masa sea severa (67).

La desviación de los contenidos cerebrales también pueden llevar a la compresión o estiramiento de arterias e infartar áreas de irrigación y hemorragias secundarias. El foco más común de cambios vasculares secundarias que puede producir infarto involucra la ACP donde su paso entre el tentorio y el lóbulo temporal medial y la ACA adyacente a la hoz. La distorsión del mesencéfalo en el borde del tentorio muchas veces produce hemorragias secundarias en esta zona. Involucra los vasos de la línea media y paramedianas y se les denomina hemorragias de Düret (68).

El sistema ventricular también puede ser comprimido en varios lugares. Los hematomas en el putamen o lóbulos cerebrales pueden distorsionar el foramen de Monro, causando dilatación del ventrículo contralateral. Los hematomas talámicos usualmente obstruyen y comprimen el tercer ventrículo, produciendo hidrocefalia de ambos ventrículos laterales. Las hemorragias cerebelosas pueden comprimir el cuarto ventrículo o el acueducto cerebral, produciendo hidrocefalia obstructiva de tercer ventrículo y ventrículos laterales.

Tipos de enfermedad cerebrovascular agudo

La estadística más confiable relacionado a la frecuencia de los diferentes tipos de ECV agudos proceden de los registros realizados en los pacientes internados en el estudio de Framingham el cual determinó que la frecuencia de los eventos ictales según la causa fueron: 60% por infartos cerebrales de origen aterotrombótico, 25,1% por embolismo cerebral, 5,4% por hemorragia subaracnoidea, 8,3% por hemorragia intracerebral y 1,2% por enfermedades no determinadas. Además, las isquemias agudas transitorias aisladas (TIA) formaron el 14,8% del total de los eventos cerebrovasculares (45).

La isquemia cerebral son causados por una reducción crítica de flujo sanguíneo cerebral regional y, si la reducción de flujo sanguíneo crítica dura más de allá del periodo crítico, posiblemente son causados por cambios aterotrombóticos de las arterias que suplen al cerebro o por un émbolo de origen cardíaco, la aorta o de arterias de gran calibre. El substrato patológico de la isquemia cerebral es el infarto isquémico del tejido cerebral; la localización, extensión y forma de esos infartos depende en el tamaño de los vasos ocluidos, el mecanismo de obstrucción arterial y la capacidad compensatoria de la vasculatura. La oclusión de las arterias que alimentan territorios cerebrales definidos por aterotrombosis o embolizaciones llevan a infartos territoriales de tamaño variable: pueden ser grandes, por ejemplo todo el territorio irrigado por la arteria cerebral media (ACM), o pequeño, si las ramas de las arterias de gran calibre son ocluidos o si hay perfusión colateral compensatoria, por ejemplo a través del círculo de Willis o anastomosis leptomenígea, es eficiente para reducir el área que está con flujo críticamente reducido ⁽²⁵⁾. En pequeño número de casos los infartos pueden también desarrollarse en zonas limítrofes entre los territorios vasculares, cuando varias arterias grandes están estenóticas y la perfusión en estas zonas no pueden ser sostenidas por encima del nivel crítico durante esfuerzo extenuante. Los infartos de zonas limítrofes son un subtipo de infartos de bajo flujo o infartos inducidos hemodinámicamente, los cuales son resultados de una presión de perfusión cerebral críticamente reducido en ramas distales de las arterias cerebrales que lleva a la reducción de flujo sanguíneo cerebral y aporte de oxígeno en algunas áreas vulnerables. Los infartos de zonas limítrofes se localizan en áreas corticales entre los territorios de las arterias cerebrales mayores; los infartos de bajo flujo más comunes afectan estructuras subcorticales dentro de una zona vascular pero con irrigación marginal ⁽⁴⁶⁾. Los infartos lacunares reflejan enfermedad de vasos que penetran al cerebro para irrigar la cápsula interna, ganglios basales, tálamo y regiones paramedianas del tallo cerebral. Frecuentemente su causa es debido a la lipohialinosis de arterias profundas (enfermedad de pequeños vasos); menos

frecuentemente son producidos por estenosis del tronco de la ACM y microembolización a territorios de las arterias perforantes. Patológicamente éstas lagunas son definidos como pequeñas cicatrices quísticas trabeculadas de aproximadamente 5 mm en diámetro, pero pueden ser observados más frecuentemente en imágenes de resonancia magnética, donde son aceptados como lagunas de hasta con 1,5 cm de diámetro. Los síndromes lacunares clásicos incluyen síndromes motores puros, sensitivos puros y sensorio – motor, a veces con hemiparesia atáxica, debilidad de la mano, disartria y hemicorea/hemibalismo, pero no se compromete funciones cerebrales superiores.

Infartos hemorrágicos, conocidos como "infartos rojos" en contraste a los "infartos pálidos", son definidos como infartos isquémicos en donde se pueden encontrar cantidades variables de eritrocitos dentro del tejido necrótico. La cantidad puede variar desde pequeños sangrados petequiales en la sustancia gris de la corteza y ganglios de la base a hemorragias extensas involucrando la corteza y regiones hemisféricas profundas. La transformación hemorrágica frecuentemente aparece durante la segunda y tercera fase de la evolución del infarto, cuando los macrófagos aparecen y se forman vasos sanguíneos nuevos en un tejido que consiste de células neuronales fantasmas y astrocitos en fase de proliferación. Sin embargo, la otra diferencia significativa entre los "infartos rojos" y "pálidos" es la intensidad y extensión del componente hemorrágico, ya que en al menos dos tercios de todos los infartos petequiales la hemorragia es microscópicamente detectable. Los infartos rojos macroscópicamente contienen sangrados multifocales, estos son más o menos confluentes y predominantes en la corteza cerebral y ganglios de la base, los cuales son más ricos en capilares que la sustancia blanca. Si la hemorragia se vuelve confluyente se pueden desarrollar hematomas intra infarto, y el edema puede contribuir al efecto de masa produciendo infarto maligno. La frecuencia de infartos

hemorrágicos en estudios anatómicos varían de 18 a 42%, con una alta incidencia (hasta un 85%) de origen cardio – embólico ⁽⁴⁷⁾.

Los mecanismos para transformación hemorrágica son múltiples y varía con respecto con la intensidad del sangrado. Los sangrados petequiales resultan de diapedesis en vez de ruptura vascular. En la isquemia severa la permeabilidad de tejidos vasculares se incrementan y las uniones endoteliales están rotos. Cuando la circulación sanguínea es restablecida espontáneamente o terapéuticamente, la sangre puede extravasarse por los vasos dañados. Esto también puede pasar con la fragmentación y migración distal de un émbolo (usualmente de origen cardíaco) en la vasculatura dañada, explicando el deterioro clínico tardío en algunos casos. Para la transformación hemorrágica la circulación colateral puede también tener un impacto: en algunas instancias la reperfusión por redes piales puede desarrollar con la disminución de edema peri isquemia en las zonas limítrofes de los infartos corticales. Los riesgos de hemorragia aumentan significativamente en infartos extensos, con efecto de masa resaltando la importancia de edema para daño tisular y efecto deterioro en reperfusión tardía cuando resuelve el edema. En algunos casos la ruptura de la pared vascular secundaria a la necrosis endotelial inducida por la isquemia también puede causar un hematoma intrainfarto. La ruptura vascular puede explicar la hemorragia temprana en los infartos hemorrágicos y los hematomas intra infarto temprano (entre 6 y 18 horas luego del evento), en tanto que la transformación hemorrágica usualmente se desarrolla entre los 48 horas a 2 semanas.

Hemorragia Intracerebral (HIC) ocurre como resultado de sangrado de una arteria que suple directamente el parénquima cerebral y es causa de 5 a 15% de todos los EVC (48 – 49). La hipertensión es el principal factor de riesgo, pero además la edad y la raza, y también el fumado, alcoholismo e hipercolesterolemia han sido identificados como factores de riesgo. En algunas ocasiones la hemorragia intracerebral puede ocurrir en ausencia de hipertensión, usualmente en sitios atípicos. Las causas

incluyen malformaciones vasculares pequeñas, vasculitis, tumores cerebrales y uso de drogas simpaticomiméticos (por ejemplo, cocaína). La HIC también puede ser causada por angiopatía por amiloide cerebral y rara vez causado por cambios abruptos en la presión arterial, por ejemplo por exposición al frío. La presentación de HIC también está influenciado por el aumento de uso de tratamientos antitrombóticos y trombolíticos para enfermedades isquémicas del cerebro, corazón y otros órganos (50).

La HIC espontánea ocurre predominantemente en sitios profundos de los hemisferios cerebrales ("HIC típica"). Su localización más común es en el putamen (35 – 35% de los casos). La sustancia blanca subcortical es el segundo sitio más frecuente (aproximadamente 30%). Las hemorragias en el tálamo se pueden encontrar en un 10 – 15%, puente 5 – 12% y un 7% en el cerebelo (51). La mayoría de las HIC se originan por la ruptura de arterias pequeñas y profundas con diámetros de 50 – 200 micro metro, los cuales son comprometidos por lipohialinosis por hipertensión crónico. Estos cambios en los pequeños vasos conllevan a debilidad de la pared del vaso y microaneurismas miliares y consecuentemente pequeños sangrados locales, los cuales puede ser seguido por aumento del hematoma en forma de cascada o avalancha (52). Luego de que empieza el sangrado de forma activa puede continuar por varias horas con aumento del hematoma, el cual está asociado frecuentemente con deterioro clínico (53).

Las hemorragias putaminales se originan de la rama lateral de las arterias estriadas en el ángulo posterior, resultando en una masa ovoide empujando la corteza insular lateralmente y desplazando o envolviendo la capsula interna. Desde esta localización putaminal – claustral inicial se puede extender un hematoma grande hacia la capsula interna y ventrículo lateral, hacia la corona radiada y hacia la sustancia blanca temporal. Las hemorragias putaminales fueron considerados hemorragia hipertensiva típica.

Hemorragia de núcleo caudado, una forma menos común de sangrado desde las ramas distales de las arterias del estriado lateral, ocurre en la cabeza del núcleo caudado. Este sangrado se conecta rápidamente a los ventrículos y usualmente envuelve el brazo anterior de la capsula interna.

Las hemorragias talámicas pueden involucrar la mayoría de sus núcleos y extenderse hacia el tercer ventrículo medialmente y el brazo posterior de la capsula interna lateralmente. El hematoma puede continuar creciendo o extenderse hacia el mesencéfalo. Los hematomas grandes muchas veces alcanzan la corona radiada y la sustancia blanca parietal.

Las hemorragias lobares (de la sustancia blanca) se originan en la unión cortico – subcortical entre la sustancia blanca y gris y se extiende a lo largo de las fibras más comúnmente en los lóbulos parietales y occipitales. Los hematomas están cerca de la superficie cortical y usualmente no están en contacto directo con estructuras hemisféricas profundas o al sistema ventricular. Debido a que son hemorragias atípicas no necesariamente están correlacionados con la hipertensión.

Las hemorragias cerebelosas usualmente se originan en el área del núcleo dentado por la ruptura de las ramas distales de la arteria cerebelosa superior y se extienden hacia la sustancia blanca hemisférica y hacia el cuarto ventrículo. El tegumento pontino es comprimido frecuentemente cuando ocurre sangrado en esta región. La hemorragia en la línea media es una variante que origina del vermis cerebeloso, siempre se comunica con el cuarto ventrículo y frecuentemente se extienden bilateralmente hacia el tegumento pontino.

Las hemorragias pontinas por sangrado de pequeños vasos perforantes paramedianas de la arteria basilar producen hematomas localizados medialmente afectando las bases del puente. Una variante unilateral resulta por la ruptura de las

ramas circunferenciales distales largos de la arteria basilar. Estos hematomas usualmente se comunican con el cuarto ventrículo y se extienden lateralmente y hacia el puente ventralmente.

La frecuencia de recurrencia de las HIC en pacientes hipertensos es baja (6%) ⁽⁵⁴⁾. La tasa de recurrencia es más alta con pacientes que tienen control pobre de hipertensión y también en hemorragias por otras causas. En algunos casos puede ocurrir HIC simultáneos múltiples, pero principalmente en aquellos casos en donde la causa no sea hipertensiva.

En las HIC, la acumulación local de sangre destruye el parénquima, desplaza estructuras nerviosas y diseca el tejido. En el sitio del sangrado se forman globos de fibrina alrededor de colección de plaquetas. Luego de horas o días, se desarrolla edema extracelular en la periferia del hematoma. Luego de 4 a 10 días los eritrocitos empiezan a lisarse, los granulocitos y posteriormente las células microgliales llegan y se forman los macrófagos esponjosos, los cuales fagocitan los productos de la degradación celular y la hemosiderina. Finalmente, los astrocitos en la periferia del hematoma proliferan y se vuelven gemistocitos con citoplasma eosinofílico. Cuando se remueve el hematoma, los astrocitos son reemplazados por fibras gliales. Luego de este periodo – que se puede extender a meses – el residuo del hematoma es una cavidad aplanada con una capa rojiza resultado de macrófagos cargados de hemosiderina ⁽⁵¹⁾.

Trombosis de venas cerebrales

Trombos de venas cerebrales y senos duros se desarrollan por diversas causas y por condiciones predisponentes. La trombosis de venas cerebrales es usualmente multifactorial, cuando varios factores de riesgo y causas contribuyen al desarrollo de esta patología ⁽⁵⁵⁾. La incidencia de trombosis de venas cerebrales séptico ha sido

reducido a menos de 10% de los casos, pero la trombosis por sepsis de senos cavernosos todavía es un problema severo, aunque raro. La trombosis de venas cerebrales aséptica ocurre durante el puerperio y menos frecuentemente durante el embarazo, pero también puede estar relacionado al uso de anticonceptivos orales. Dentro de las causas no infecciosas de trombosis de venas cerebrales esta la trombofilia congénita, particularmente mutaciones de gen de protrombina y factor V de Leiden, y mutación de protrombina, se debe considerar también deficiencias de antitrombina, proteína C y proteína S. Otras condiciones con riesgo para trombosis de venas cerebrales son las neoplasias, enfermedades inflamatorias y lupus eritematoso sistémico. Sin embargo, en un 20 – 35% de la etiología de las trombosis de venas cerebrales es aún desconocido.

El trombo venoso es rico en eritrocitos y fibrina y pobre en plaquetas. Más tarde, esto es reemplazado por tejido fibroso, ocasionalmente con recanalización. El sitio más común es el seno sagital superior y sus venas tributarias.

En algunos trombos, particularmente del seno lateral, puede ser que no tenga consecuencias para el tejido parenquimatoso, la oclusión de las venas cerebrales usualmente conlleva a infarto venoso. Estos infartos se localizan en la corteza y en la sustancia blanca adyacente y usualmente es hemorrágico. La trombosis del seno sagital superior puede producir únicamente edema cerebral, pero usualmente causa infartos hemorrágicos hemisféricos bilaterales. Estos infartos venosos son diferentes de los infartos arteriales: el edema citotóxico está ausente o es leve, el edema vasogénico es prominente y la transformación hemorrágica o sangrado es usual. A pesar del componente hemorrágico anticoagulación es el tratamiento de elección.

Fisiopatología de la isquemia cerebral

Patología celular del infarto isquémico

Cambios en arterias de gran calibre que irrigan el cerebro, incluyendo la aorta, son producidos principalmente por aterosclerosis. Las arterias de tamaño mediano e intracerebrales también pueden ser afectados por enfermedades vasculares agudas o crónicas de origen inflamatorio o por infecciones subagudas a crónicas como por ejemplo arteritis de células gigantes, angitis granulomatosa de sistema nervioso central, panarteritis nodosa, más rara vez lupus eritematoso sistémico, arteritis de Takayasu, granulomatosis de Wegener, artritis reumatoidea, síndrome de Sjögren, o Sneddon y la enfermedad de Behcet. En algunas enfermedades que afectan los vasos cerebrales, la etiología y la patogénesis son inciertas, por ejemplo la enfermedad de Moya Moya y displasia fibromuscular; estas enfermedades son caracterizadas por cambios vasculares en localizaciones típicas. Algunas arteriopatías son hereditarias, tales como arteriopatía cerebral autosómica dominante con infartos subcorticales y leucoencefalopatía, y en algunas otras patologías se han sugerido causas degenerativas como en angiopatía por amiloide cerebral. Todos estos trastornos vasculares pueden causar obstrucción, y llevar a trombosis y embolizaciones. Los vasos pequeños del cerebro se afectan por hialinosis y fibrosis, esta "enfermedad de pequeños vasos" pueden causar lesiones en lagunas y si se extiende, es sustrato para deterioro cognitivo vascular y demencia vascular ⁽¹⁸⁾.

La oclusión aguda de una arteria cerebral mayor causa una secuencia estereotipada de alteraciones morfológicas el cual evoluciona en un periodo prolongado y depende en la topografía, severidad y duración de la isquemia ⁽⁵⁶⁾. Las células del cerebro más sensibles son las neuronas, seguido de – en orden – por oligodendrocito, astrocitos y células vasculares. Las regiones cerebrales más vulnerables son el hipocampo en el área CA1, las capas de neocorteza 3, 5 y 6, el segmento externo del núcleo estriado,

y las capas de células de Purkinje y células en canasta de la corteza cerebelosa. Si el flujo sanguíneo disminuye por debajo del nivel gatillo de metabolismo energético, la patología primaria es necrosis de todos los elementos celulares, resultando en infarto cerebral isquémico. Si la isquemia no es lo suficientemente severa para causar fallo energético primario, o si esta es de corta duración tanto así que el metabolismo energético recupera luego de reperfusión, puede progresar a un tipo de muerte celular tardío el cual exhibe características morfológicas de necrosis, apoptosis o una combinación de ambas.

La aterosclerosis es la patología más común que puede llevar a la muerte y parte de su morbilidad sería incluyendo enfermedad cerebrovascular. La lesión patológica básica es la placa ateromatosa, y los sitios más comúnmente afectados son la aorta, las arterias coronarias, las arterias carótidas en su bifurcación, y la arteria basilar. La arteriosclerosis, un término más genérico describiendo el endurecimiento y engrosamiento de las arterias, incluye la esclerosis tipo Mönkeberg y está caracterizada por calcificación de la túnica media y arterioesclerosis con cambios proliferativos e hialinos que afectan las arteriolas. Este proceso inicia en una edad temprana, las lesiones se acumulan y crecen a lo largo de la vida, estos se vuelven sintomáticos y clínicamente evidentes cuando se afectan órganos blancos ⁽¹⁹⁾.

La lesión inicial de la aterosclerosis ha sido atribuida a las "estrías grasas" y "masa de célula intimal". Estos cambios ocurren en la niñez y adolescencia y no necesariamente corresponde a sitios de futuras placas ateroscleróticas. Las estrías grasas son áreas focales de colección de lípido intracelular en los macrófagos y células de músculo liso. Varios conceptos han sido propuestos para explicar la progresión de estas lesiones precursoras a la formación definitiva de aterosclerosis ^(19, 20), el más destacable de estos es la hipótesis de respuesta a lesión el cual postula reacción celular y molecular a varios estímulos aterogénicos en forma de un proceso inflamatorio de reparación. Esta inflamación se desarrolla concomitantemente con la

acumulación de lipoproteínas de baja densidad (LDL) mínimamente oxidados, y estimula las células de músculo liso vascular (VSMC), células endoteliales y macrófagos, y como resultado se agregan células espumosas con acumulación de LDL oxidado. En estadios más avanzados del desarrollo de placas ateroscleróticas las VSMC migran, se proliferan, y sintetizan componentes de matriz extracelular en el lado luminal de la pared del vaso, formando una capa fibrosa de lesión aterosclerótica^(20, 21). Este proceso complejo de crecimiento, progresión y ruptura de la placa aterosclerótica involucra un número grande de moduladores de matriz, mediadores inflamatorios, factores de crecimiento y sustancias vasoactivas. Esta cobertura fibrosa envuelve el núcleo lipídico profundo con una acumulación masiva de lípidos extracelular (placa ateromatosa) o fibroblastos y calcificaciones extracelulares pueden contribuir a una lesión fibrocalcificada. Los mediadores que provienen de células inflamatorias en la porción más delgada de la cobertura superficial de una placa vulnerable (el cual se caracteriza por tener un núcleo de lípido grande con una capa fibrosa delgada) pueden llevar a la disrupción de la placa con formación de un trombo o hematoma o inclusive a la oclusión total del vaso. Durante el desarrollo de la aterosclerosis, el vaso puede aumentar o disminuir en calibre. Sin embargo, una vez que la placa aumenta a más de 40% del área del vaso, la arteria no seguirá aumentando, y el lumen disminuye su diámetro conforme la placa crece. En placas vulnerables la formación de trombosis sobre una lesión puede estrechar aún más el lumen del vaso y puede llevar a la oclusión o ser el origen de un émbolo. Las placas menos comúnmente pueden tener poco colágeno y elastina con una pared arterial debilitada y delgada, resultando en la formación de una lesión aneurismática el cual puede ser origen de hemorragia intracerebral cuando hay ruptura de la misma ⁽²¹⁾.

Muerte celular isquémico primario

En el núcleo del territorio de una arteria cerebral ocluida, el signo más temprano de lesión celular es el edema neuronal, el citoplasma exhibe microvacuolización, el cual

está asociado ultra estructuralmente con edema mitocondrial⁽⁵⁷⁾. Estos cambios son potencialmente reversibles si el flujo sanguíneo se restablece antes de que la membrana mitocondrial empiece a romper. Una a dos horas luego del establecimiento de la isquemia, las neuronas evolucionan a cambios necróticos irreversibles (neuronas rojas o cambios celulares isquémicos, caracterizados por citoplasma acidofílico condensado, formación de pinocitosis nuclear triangular y en contacto directo con astrocitos edematizados. Electromicroscópicamente la mitocondria muestra densidades floculante el cual representa proteínas mitocondriales desnaturalizados. Luego de 2 – 4 horas, aparecen los cambios isquémicos celulares con incrustaciones, los cuales han sido asociados con pigmentos de formaldehído depositados luego de fijarse en el pericarion. Los cambios celulares isquémicos deben ser diferenciados de las neuronas oscuras por artefacto el cual tiñe con todas las tinciones (ácido o base) y no están rodeados por astrocitos edematizados.

Con la persistencia de la isquemia, las neuronas gradualmente pierden la capacidad de teñirse con hematoxilina; se vuelven levemente eosinofílicos y en 4 días, se transforman en células fantasmas con una línea pálida difícilmente detectable. Las neuronas con cambios isquémicos se encuentran principalmente en la periferia, y las células fantasma en el centro del territorio isquémico, lo que sugiere que para que haya cambios de isquemia celular requiere restablecimiento de flujo sanguíneo o algún flujo residual, mientras que las células fantasmas pueden desarrollarse en ausencia de flujo⁽⁵⁵⁾.

La muerte celular isquémica primaria inducida por isquemia focal está asociada con cambios secundarios y reactivos. La alteración más notable durante 1 – 2 horas es el edema perivascular y perineural; a las 4 – 6 horas la barrera hemato – encefálica se rompe, resultando en la formación de edema vasogénico; luego de 1 – 2 días las células inflamatorias se acumulan en toda la zona de infarto isquémico, y de 1,5 a 3

meses ocurre la transformación cística de tejido necrótico junto con el desarrollo de una cicatriz astrogliosa peri infarto.

Muerte celular tardía

El prototipo de muerte celular tardía es la lesión lentamente progresiva de las neuronas piramidales en el sector CA1 del hipocampo luego de un breve episodio de isquemia global⁽⁵⁸⁾. En la isquemia focal tardía la muerte neuronal puede ocurrir en la periferia del infarto cortical o en las regiones en donde ha habido reperfusión previo al que el fallo energético por isquemia sea irreversible. La muerte celular puede ser también observado en zonas distantes, predominantemente en la sustancia nigra y tálamo.

La apariencia morfológica de las neuronas durante el intervalo entre la isquemia y la muerte celular exhibe una continuidad que va desde necrosis a apoptosis con todas las posibles combinaciones de morfología nuclear y citoplasmático que son característicos de dos tipos de muerte celular⁽⁵⁹⁾. En su forma más pura, la necrosis combina la cariorrhexis con edema masivo del retículo endoplásmico y mitocondria, mientras que en la apoptosis la mitocondria se mantiene intacta y la fragmentación nuclear con la condensación de cromatina nuclear da paso al desarrollo de cuerpos apoptóticos. Una forma que se utiliza de forma frecuente para la visualización de apoptosis es con técnicas de tinción con histoquímica.

Enfermedad aterosclerótica de arterias carótida extracraneana y vertebral

La patobiología aterosclerótica de arteria carótida y vertebral es similar en muchos aspectos a la aterosclerosis que afecta otras arterias. El desarrollo temprano de la lesión inicia por acumulación de partículas de lipoproteína intimal. Estas partículas son sometidas a modificación oxidativa y elaboran citoquinas que causa expresión de moléculas de adhesión y quimiorreceptores que facilitan la captura y migración de monocitos hacia la pared arterial. Estos monocitos se vuelven macrófagos lípido - laden, o células esponjosas, como consecuencia a la acumulación de lipoproteínas modificados y subsecuentemente a la liberación de citoquinas adicionales, oxidantes, y matriz de metaloproteinasas. Las células de músculo liso migran desde la media a la íntima, proliferan, y elaboran matriz extracelular como acumulado lipídico extracelular en un núcleo central rodeado por una capa de tejido conectivo, la capa fibrosa, el cual en muchas placas avanzadas se vuelve calcificado. Inicialmente, las lesiones ateroscleróticas crecen en dirección hacia afuera, en un proceso designado como "remodelación arterial". Con forme continúa creciendo la placa, sin embargo, se acumula en el lumen y causa estenosis. La disrupción de placa y formación de trombo contribuye al estrechamiento progresivo del lumen y a eventos clínicos. Los mecanismos que son responsables en la disrupción de placas en las arterias carótida extracraneana y vertebral son parecidas a aquellos propuestos para las arterias coronarias. Estos incluyen la ruptura de la capa fibrosa, erosión superficial, y erosión de nódulo de calcio. Los elementos que están en contacto con la sangre, incluyendo plaquetas y proteínas derivados de la coagulación, con constituyentes de la placa aterosclerótica, como colágeno y factores tisulares, promueven la trombosis. Adicionalmente, la hemorragia intraplaca causado por inestabilidad microvascular en la base de la placa puede contribuir a la expansión de la placa.

Las placas ateroscleróticas usualmente se desarrollan en sitios de división de flujo y puntos de ramificación, donde es turbulento y cambios por estrés producido por flujo laminar. De tal forma, tiene una predilección para la formación de placas en la bifurcación de la arteria carótida común hacia las arterias carótida interna y externa. El ictus y la isquemia cerebrovascular transitoria pueden originarse a consecuencia de varios mecanismos que se originan en las arterias cerebral extracraneana, incluyendo 1) embolismo arteria - arteria de trombos formados sobre una placa aterosclerótica, 2) ateroembolismo de cristales de colesterol u otro material ateromatoso (placa de Hollenhorst), 3) oclusión trombótica aguda de una arteria extracraneana resultado de ruptura de placa, 4) desintegración estructural de pared arterial por disección o hematoma subintimal, y 5) disminución de perfusión cerebral por estenosis crítica u oclusión causado por crecimiento progresivo de placas. Para que las sintomatologías neurológicas sean resultados de estenosis u oclusión arterial, la circulación colateral intracraneal también debe ser deficiente, y esto representa una proporción relativamente pequeña de causa de eventos isquémicos clínicos.

Clasificación de isquemia cerebral

La enfermedad cerebrovascular es una enfermedad heterogénea con más de 150 causas conocidas. Muchos de los registros no han podido identificar la causa de la enfermedad, el cual abarca hasta en 25 – 39% de los pacientes, debido a la falta de estudios de diagnóstico necesarios, calidad y rapidez en la realización de estas cuando el paciente ingresa al centro de atención por lo que la categorización de los subtipos ha sido difícil de formular y su aplicación para el diagnóstico individual de cada paciente es usualmente problemático. Anteriormente, las clasificaciones han sido en base de perfiles de factores de riesgo, presentaciones clínicas y hallazgos imagenológicos por TAC o RMN₍₇₀₎. Sin embargo, la clínica y los hallazgos por

imágenes usualmente se entrelazan y no son específicos para ningún subtipo de EVC en particular.

Los subtipos de EVC isquémico pueden tener diferentes propósitos, por ejemplo describiendo las características de los paciente en un estudio clínico, un grupo de pacientes en un estudio epidemiológico, clasificación fenotípica de pacientes en un estudio genético, o clasificación de pacientes para toma de decisiones terapéuticas en la práctica diaria.

Cualquier clasificación de isquemia cerebral debe ser en base en el entendimiento de los mecanismos fisiopatológicos que predomina en cada paciente para que se puedan desarrollar nuevas terapéuticas enfocadas en el tratamiento específico de cada tipo de lesión.

Dado a la complejidad y los variables que existen como causas de esta patología, muchos investigadores han optado en no realizar muchas subclasificaciones, otros han examinado la importancia de tratamientos específicos en subgrupos definidos por la presencia de ciertos factores (por ejemplo, oclusión de la arteria carótida interna). Hay otros investigadores que han intentado subdividir casos de acuerdo con el sitio y el tamaño del infarto (por ejemplo, Canadian American Ticlopidine Study in Thromboembolic Stroke); este método, que es basado en presentación clínica, se puede aplicar de forma rápida y en la mayoría de los pacientes⁽⁶⁹⁾. Sin embargo, no hay datos en la historia natural de estos subgrupos en estudios epidemiológicos basados en poblaciones de la comunidad.

Bamford y colaboradores reportaron resultados y probabilidades de recurrencia de cuadro ictal por subtipo de isquemia; infartos isquémicos extensos, usualmente secundario a la oclusión de la ACI o segmento proximal de la ACM, tuvo el peor pronóstico. Estos investigadores clasificaron el cuadro ictal en base en la

presentación clínica que predice el tamaño y el sitio de la lesión isquémica, pero no consideraron la potencial etiología del evento. Otros investigadores notaron que la etiología de un cuadro ictal si influencia el pronóstico ⁽⁷¹⁾. Sacco y colaboradores documentaron mayor mortalidad entre los pacientes con lesiones arteriales ateroscleróticas extensas que en aquellos que tenían lesiones lacunares. Los eventos recurrentes eran más frecuentes entre los pacientes con eventos de origen cardioembólico que en aquellos con ictus de otras etiologías ^(72 - 73). La mortalidad a 1 mes luego del evento cardioembólico es también más alto que con ictus de otras etiologías ^(74 - 75).

Esto hace pensar que al poder determinar la causa del evento isquémico, se puede influir en la escogencia del manejo. Sin embargo, el manejo actual en los cuidados de los eventos ictales es dar tratamiento lo más rápido posible, por lo que se necesita un método diagnóstico en base a la presunción del subtipo de la ECV. Como resultado, muchas veces la decisión para empezar el tratamiento ya está dado antes de poder realizar evaluaciones extensas y completar estudios para definir la etiología más probable del evento, por lo mencionado se han ideado varias escalas de clasificación de subtipos para ictus en busca de la forma más acertada de clasificar y manejar esta patología⁽⁷⁶⁾.

Stroke Data Bank Subtype Classification (Conocido como la escala de NINDS)

Esta clasificación fue desarrollada a partir de la clasificación de Registro de Ictus de Harvard, el "*Banco de Datos de Ictus del Instituto Nacional de Enfermedades Neurológicas e Ictus*" (NINDS) reconoció 5 grandes grupos: hemorragias cerebrales; infartos cerebrales, y entre estos anomalías patológicas arteriales aterotrombóticas; ictus de origen cardioembólico; ictus lacunar; e ictus de causas poco comunes o de etiología indeterminado ⁽⁴⁸⁾. (tabla 5)

Clasificación de Oxford Community Stroke Project (OCSP, también conocido como la clasificación de Bamford o Oxford)

La clasificación de OCSP fue propuesta para caracterizar este estudio epidemiológico basado en la población. Los investigadores tuvieron que adecuar con la calidad y costos de estudios disponibles en ese momento en Gran Bretaña. Los eventos isquémicos transitorios (TIA) e ictus fueron detectados e investigados por médicos generales. La clasificación está basado únicamente en hallazgos clínicos. La tomografía computarizada fue la mejor herramienta que tuvieron a disposición, pero la valoración de arterias extra e intracraneales y estudios diagnósticos cardiológicos no estuvieron disponibles. Esto probablemente llevo a los investigadores de la OCSP a clasificar pacientes de acuerdo con la extensión y sitio de infarto cerebral únicamente desde la perspectiva clínica ^(71 - 77). (Tabla 6)

La Clasificación Subtipos de Isquemia Cerebral Aguda TOAST (Estudio de ORG 10172 en el Tratamiento de Evento Ictal Agudo)

A partir de 1993, la mayoría de los investigadores clínicos empezaron a usar la clasificación propuesta en el estudio TOAST. El propósito original de esta clasificación fue para caracterizar de mejor forma la cohorte de los pacientes del estudio TOAST para investigar potencial eficacia de danaparoid en varios subtipos de ictus. Los investigadores de TOAST pudieron definir 11 categorías de EVC, de los cuales fueron resumidos en 5 grupos. Estos 5 grupos fueron utilizados en investigaciones clínicas posteriores. Esta clasificación fue implementado ampliamente en literatura reciente, más frecuentemente en estudios que no investigan eficacia de nuevos tratamientos para eventos ictales agudos, aunque su uso ha traído incongruencias o fallos en la clasificación inter observador y el costo para su implementación son sumamente elevados debido a los estudios que se tiene que realizar para tener un diagnóstico etiopatológico preciso ⁽⁷⁶⁾.(Tabla 3)

Diagnóstico imagenológico

Diagnóstico temprano: Imagen cerebral y vascular

La imagenología del cerebro temprano y la interpretación del mismo sigue siendo crítico para una evaluación rápida y el diagnóstico de pacientes con potencial evento cerebrovascular isquémico. Nuevas estrategias están teniendo cada vez mayor importancia en la evaluación inicial de pacientes con evento isquémico agudo. Los hallazgos imagenológicos del cerebro, incluyendo el tamaño, la localización y la distribución vascular de los infartos, la presencia de sangrado, severidad del evento isquémico, y/o presencia de oclusión de grandes vasos, afectan en las decisiones de tratamiento inmediatas y a largo plazo, información sobre el grado de potencial reversibilidad de la injuria isquémica, estado de vasos a nivel intracraneana (incluyendo la localización y el tamaño de la oclusión), y estado hemodinámico cerebral puede ser obtenido por estudios de imágenes modernos^(78 - 79). Aunque han aumentado la disponibilidad en el ámbito de emergencias de estas modalidades, la tomografía axial computarizada (TAC) sin medio de contraste sigue siendo suficiente para la identificación de contraindicaciones para la fibrinólisis y permiten a los pacientes con isquemias cerebrales recibir la terapia fibrinolítica intravenosa a tiempo. La tomografía axial computarizada sin contraste debe ser obtenido en los primeros 25 minutos de haber ingresado al servicio de emergencias.

Imagen de parénquima cerebral

TAC sin medio de contraste y TAC con medio de contraste del cerebro

El TAC sin medio de contraste puede excluir el diagnóstico de hemorragia intraparenquimatoso y sirve para valorar otros criterios de exclusión para rtPA intravenoso, como hipotenuación extenso^(80 - 82). Las imágenes de los TAC sin medio de contraste identifican de forma efectiva la mayoría de los casos de

hemorragia intraparenquimatoso y ayuda a descartar causas no vasculares de síntomas neurológicos (por ejemplo, tumores cerebrales). El TAC sin medio de contraste puede demostrar cambios sutiles visibles de daño del parénquima en menos de 3 horas. El TAC es relativamente insensible para detectar infartos corticales o subcorticales agudos y pequeños, especialmente en la fosa posterior⁽⁸³⁾. A pesar de estas limitaciones, su extensa disponibilidad inmediata, relativamente facilidad de interpretación, y la velocidad de adquisición hace que el TAC sin medio de contraste sea la modalidad más utilizada en la imaginología en isquemia cerebral aguda.

Con el advenimiento la terapia de rtPA intravenosa, ha aumentado el interés de utilizar TAC sin medio de contraste para identificar signos de cambios tempranos de lesión isquémica cerebral (signos tempranos de infarto) o oclusión arterial (signo de hiperdensidad de vasos) que puede afectar decisiones sobre el tratamiento. Un signo de isquemia cerebral en las primeras pocas horas luego de inicio de síntomas en el TAC sin medio de contraste es la pérdida de diferenciación de sustancia blanca/gris⁽⁸⁴⁻⁸⁶⁾. Este signo puede manifestarse como pérdida de distinción entre los núcleos del ganglios basales (oscurecimiento de núcleos lenticulares) o como una mezcla de las densidades de la corteza y sustancia blanca subyacente en la ínsula (signo de cordón insular)⁽⁸⁶⁾ y en la convexidad (signo de cordón cortical). Otro signo de isquemia cerebral es edema de los giros que produce borramiento de los surcos. Entre más pronto estos signos se vuelven evidentes, más profundo es el grado de isquemia. Sin embargo, la habilidad de los observadores para detectar estos signos tempranos de infarto en un TAC sin contraste es muy variable y ocurre en < 67% de los casos donde se le realiza el estudio en menos de 3 horas. La detección está influenciado por el tamaño del infarto, severidad de la isquemia, y el tiempo entre el inicio de la sintomatología e imágenes⁽⁸⁷⁻⁸⁸⁾. La detección puede aumentar con el uso de un sistema de puntuación estructurado como el sistema Alberta Stroke Program Early CT Score (ASPECTS) (Grafico 1) o el CT Summit Criteria⁽⁸⁷⁻⁸⁹⁾, así como el mejor uso de

ventana y coeficiente de atenuación para diferenciar entre tejidos normales y anormales⁽⁹⁰⁾.

Otro signo del TAC útil es el aumento de densidad dentro de la arteria ocluida, tal como el signo de la hiperdensidad de la arteria cerebral media, indicador de oclusión de un vaso de gran calibre⁽⁹¹⁾. La oclusión de un vaso grande típicamente causa ECV severo, y es un factor predictivo independiente de mal pronóstico clínico^(91 – 93), y es un predictor de "deterioro neurológico" (91% valor predictivo positivo) más que si existe evidencia de >50% de compromiso de la ACM en TAC inicial (75% valor predictivo positivo)^(93 – 94). El signo de hiperdensidad de ACM puede ser visto de un tercio a la mitad de los casos de trombosis documentados angiográficamente; por lo que es un indicador apropiado de trombos cuando está presente^(94 – 95). Otro signo de TAC sin medio de contraste es el signo de "punto" de hiperdensidad de ACM. El signo de punto de la ACM representa un coágulo dentro de una rama de la ACM por lo que es típicamente más pequeño que el volumen del trombo en la ACM y posiblemente mejor blanco para rtPA intravenoso. Barber y colaboradores encontraron que pacientes que presentan solo el signo del punto de la ACM tienen mejor pronóstico que pacientes con signo de hiperdensidad de la ACM⁽⁹⁶⁾. Se ha tratado de validar el signo del punto de la ACM con angiografía, con la conclusión de que la sensibilidad es baja (38%) pero la especificidad es de 100%⁽⁹⁷⁾. El signo de hiperdensidad de la arteria basilar ha sido descrita con similares implicaciones que el signo de la ACM⁽⁹⁸⁾.

La presencia, claridad, y extensión de la isquemia temprana e infarto en TAC sin medio de contraste son correlacionadas con riesgo más alta de transformación hemorrágica luego del tratamiento con fibrinolíticos. En datos combinados de 2 estudios de rtPA intravenoso administrados en las primeras 3 horas de inicio de síntomas, la evidencia en el TAC sin contraste con imagen de hipodensidad evidente o efecto de masa fue asociado con aumento de hasta 8 veces el riesgo de hemorragia sintomática⁽⁹⁹⁾. En un segundo análisis, signos de infartos sutiles tempranos que

involucra más de un tercio del territorio de la ACM no está asociado de forma independiente con el aumento de riesgo para pronóstico adverso luego de tratamiento con rtPA intravenoso, y como grupo estos pacientes fueron beneficiados con el tratamiento ⁽¹⁰⁰⁾. En un estudio europeo en el cual la terapia con fibrinolítico administrado a 6 horas de inicio de las síntomas, los pacientes que se calculó tuvieron afectación de más de un tercio del territorio de la ACM tuvieron un riesgo aumentado para HIC, mientras aquellos con menos afectación se beneficiaron más del tratamiento con fibrinolíticos^(82, 101). Debido al riesgo aumentado de hemorragia, los pacientes con lesiones isquémicas de más de un tercio del territorio de la ACM por signos tempranos de hemorragia fueron excluidos de entrada en el estudio inicial confirmando el beneficio de la terapia fibrinolítica intravenosa en las primeras 3 a 4,5 horas de ventana y en los estudios grandes de fibrinólisis intra arterial hasta 6 horas luego del inicio de sintomatología^(103 – 104).

Resonancia magnética de cerebro

Las secuencias estándar (T1, T2, atenuación de fluidos, secuencia de inversión recuperación (FLAIR)) son relativamente insensibles a los cambios de isquemia aguda⁽¹⁰⁵⁾. La imagen en difusión (DWI) ha surgido como la técnica de imagen más sensible y específico para infarto agudo, mucho mejor que TAC sin contraste o cualquier otra secuencia de RMN^(106, 107). La DWI tiene una alta sensibilidad (88% a 100%) y especificidad (95% a 100%) para la detección de regiones infartados, aún en períodos iniciales del evento^(107, 108) en los primeros minutos del inicio de las síntomas. La secuencia DWI permite la identificación de tamaño de la lesión, sitio y tiempo transcurrido. La DWI puede detectar lesiones corticales relativamente pequeñas y lesiones pequeñas profundas o subcorticales, incluyendo aquellos en el tallo cerebral o cerebelo, áreas que usualmente no son fácilmente observables con secuencias estándares de secuencias de RMN y TAC sin contraste^(109 – 110). La DWI puede identificar lesiones isquémicas satélites subclínicas que provee información en el

mecanismo de los eventos de isquemia_(111- 113). Hay pocos artículos describiendo estudios de DWI negativos cuando hay suficiente disminución de perfusión cerebral para producir infarto_(114 – 115) y la reversión parcial o completa de DWI con la restauración de la perfusión₍₁₁₆₎. Por lo que, inmediatamente después del inicio de isquemia, las lesiones de difusión visibles pueden incluir ambas regiones de infarto irreversible con cambios de coeficiente de difusión aparente más severo y regiones de penumbra rescatable con menos cambios de coeficiente de difusión aparente menos severos.

El signo de susceptibilidad arterial es la correlación en la resonancia magnética con hiperdensidad de ACM visto en TAC sin contraste. Una comparación directa de TAC sin contraste y RMN en pacientes con oclusión del segmento proximal de la ACM encontró que el 54% de los pacientes se les documentó este signo en TAC sin contraste, mientras que al 82% de los mismos pacientes se les documentó coágulos en la RMN usando una secuencia de gradiente Echo₍₉₅₎. Las hiperintensidades vasculares en secuencias de recuperación de inversión de fluido atenuado puede indicar paso lento de flujo sanguíneo a través de colaterales leptomeníngeos₍₁₁₇₎. La RMN convencional es más sensible que el TAC sin contraste convencional para la identificación tanto de lesiones isquémicas preexistentes y nuevas en los pacientes con isquemia cerebral transitoria (TIA)_(118, 119). Múltiples series mostraron resultados convergentes en relación con la frecuencia de DWI positivo entre los pacientes con diagnóstico de TIA; entre los 19 estudios que incluyeron 1117 pacientes con TIA, la tasa de positividad de DWI fue de 39%, con frecuencia por sitio que va desde 25% a 67%. Las lesiones DWI positivas tienden a ser más pequeñas y múltiples en pacientes con TIA₍₈₃₎. No parece ser un predictor para regiones corticales o subcorticales o territorios vasculares particulares. Recientemente, varios estudios han mostrado que la positividad en DWI en pacientes con TIA está asociado con alto riesgo de eventos isquémicos recurrentes_(120, 121).

La apariencia de hemorragia en RMN es dependiente del estadio del sangrado y la secuencia utilizada^(122 – 124). La susceptibilidad de las imágenes magnéticas está en base en la habilidad de secuencia de RMN en T2 para detectar pequeñas cantidades de deoxihemoglobina, adicionalmente a otros componentes como aquellos que contienen hierro y calcio. Dos estudios prospectivos demostraron que la RMN es más certero que TAC sin contraste para detectar hemorragias intraparenquimatoso hiperagudo en pacientes que presentan síntomas de isquemia cerebral en las primeras 6 horas de inicio cuando se usa la secuencia de gradiente Echo^(125, 126). Así mismo, la RMN puede ser usada como la única modalidad de imagen inicial para evaluar los pacientes con ECV, incluyendo candidatos para tratamiento con fibrinolítico. Las secuencias de gradiente echo también tienen la capacidad para detectar microsangrados clínicamente silentes no visualizados por TAC sin contraste. Algunos datos sugieren que los microsangrados representan marcadores de angiopatías que son propensos al sangrado y riesgo aumentado de transformación hemorrágica luego de terapia antitrombótica y fibrinolítica. Sin embargo, otros estudios no han encontrado un riesgo aumentado de pacientes con pequeños números de microsangrados⁽¹²⁷⁾. La importancia de la presencia de gran número de microsangrados en la RMN para toma de decisión para la fibrinólisis aún es incierto.

En comparación con TAC, las ventajas de la RMN para imágenes parenquimatosas incluyen la capacidad de distinguir infartos agudos, corticales pequeños, profundos pequeños y de fosa posterior; la habilidad de distinguir isquemia aguda de crónica; evitar la exposición a radiación ionizante; y mayor resolución espacial. Las limitaciones de la RMN en cuadro agudo incluye el costo, la relativa capacidad limitada del estudio , relativa duración prolongada para la realización del estudio, aumento de posibilidad de artefacto por movimiento, y contraindicaciones de los pacientes como claustrofobia, marcapasos cardíacos, pacientes desorientados, o con implantes metálicos. Adicionalmente, en aproximadamente 10% de los pacientes, la

incapacidad de mantenerse inmóvil puede alterar la capacidad de obtención de un estudio de RMN de buena calidad.

Imagen de vasculatura intracraneana

Un aspecto importante en el estudio de los pacientes con ictus, TIA o sospecha de enfermedad cerebrovascular es la imaginología de la vasculatura intracraneana. La mayoría de los eventos grandes son causados por oclusión de uno o más vasos grandes. La oclusión de los grandes vasos es una condición devastadora (92, 93, 129). La detección de oclusión de un vaso grande a través de imaginología vascular intracraneana no invasiva mejora grandemente la capacidad para tomar decisiones clínicas apropiadas(102, 104, 130). También es esencial para establecer tan pronto como es posible el mecanismo de isquemia para prevenir episodios subsecuentes. La oclusión de grandes vasos pueden ser identificados por TAC sin contraste como descrito anteriormente (signo de hiperdensidad de ACM, etc). La extensión de un coagulo dentro de la ACM ha sido directamente relacionado al éxito de recanalización con rtPA intravenoso(131).

Angiografía por Tomografía Axial Computarizada (CTA)

La angiografía por TAC helicoidal provee un medio para evaluar de forma rápida y no invasivamente la vasculatura intra y extracraneana en cuadros de isquemia aguda, subaguda, y crónica, de manera que provee información potencialmente importante acerca de la presencia de vasos ocluidos o estenóticos(132, 133). La exactitud de CTA para la evaluación de estenosis de grandes vasos intracraneanas y oclusiones es muy alta(134 – 135), y en algunos casos su exactitud en general aproxima o excede a la de una angiografía con sustracción digital (DSA)(134, 136). La sensibilidad y especificidad de CTA para la detección de oclusiones intracraneanas varía entre 92% y 100% y entre 82% y 100% respectivamente, con un valor predictivo positivo de 91% a 100%(132, 137,

¹³⁸). Debido a que la CTA provee una imagen estática de vasculatura anatómica, es inferior a la DSA para demostrar tasa y dirección de flujo.

Las comparaciones directas de fuentes de imagen de CTA y RMN/DWI han demostrado sensibilidad muy similar de estas dos técnicas para la detección de zonas de isquemia, con DWI siendo mejor para documentar anomalías pequeñas (reversible o irreversible) y aquellas en el tallo y fosa posterior⁽¹³⁹⁾. En un estudio, la CTA fue superior en la identificación de isquemia para personal de todos los niveles de experiencia⁽¹⁴⁰⁾. La mejora en la detección de cuadros ictales explica el mayor valor predictivo para el tamaño final del infarto usando CTA⁽¹⁴¹⁾. Para cuadros tempranos (< 3 horas), CTA en conjunto con la escala ASPECTS tiene una gran sensibilidad para cambios isquémicos e identifica de forma más exacta el volumen de tejido que ultimadamente se volverá infartado que únicamente con un TAC sin contraste^(93, 141). El CTA revela más el volumen sanguíneo cerebral estimado que la expresión de edema citotóxico visto en TAC sin contraste.

Angiografía por Resonancia Magnética (MRA)

La angiografía intracraneana por MRA es realizado en combinación con RMN cerebral como estudios de cuadro ictal agudo para guiar la toma de decisiones terapéuticas⁽¹⁴²⁾. Hay varias técnicas diferentes de MRA que son utilizados para la imaginología de vasos intracraneanas. Incluye tiempo de vuelo (TOF) en 2 dimensiones y en 3 dimensiones, adquisición en múltiples cortes delgados y sobrepuestos, y MRA con medio de contraste⁽¹⁴³⁾. La MRA intracraneana con técnicas de TOF sin contraste tiene un rango de sensibilidad entre 60% a 85% para las estenosis y de 80% a 90% para las oclusiones en comparación con CTA o DSA^(134, 137). Típicamente, la MRA en TOF es útil para la identificación de oclusión aguda proximal de grandes vasos pero no es confiable para identificar oclusión distal o de ramas terminales⁽¹⁴⁴⁾.

Ultrasonido Doppler

La ultrasonografía doppler transcraneana (TCD) ha sido utilizada para detectar anomalías de vasos intracraneanas^(145, 146). La TCD ha sido utilizada para evaluar oclusiones y estenosis de vasos intracraneanas. La exactitud del TCD es menos que la del CTA y MRA para enfermedades esteno – oclusivas, con la sensibilidad y especificidad que va desde 55% a 90% y de 90% a 95% respectivamente ^(147 – 151). La TCD puede detectar signos de microembolos, los cuales se ven en embolismos de origen cardíaco o extracraneana^(152, 153).

En un intento de definir mejor la tasa de exactitud de TCD para estenosis intracraneana (una de las causas comunes de ECV), se diseñó el estudio Stroke Outcomes and Neuroimaging of Intracranial Atherosclerosis (SONIA) para evaluar población de pacientes controlados en el estudio Warfarin – Aspirin Symptomatic Intracranial Disease (WASID)⁽¹⁵¹⁾. SONIA reclutó 407 pacientes en 46 lugares. Para 50% a 99% de las estenosis que fueron confirmados angiográficamente (el "Gold estándar"), TCD pudo predecir de forma positiva en 55% de estas lesiones pero pudo descartar 83% de los vasos que tenían < 80% de estenosis. Este estudio multi institucional sugiere exactitud menos que el óptimo para el uso de TCD⁽¹⁵¹⁾. El TCD es más exacto para enfermedad proximal de M1 que porción distal de M1 o M2⁽¹⁵²⁾.

El TCD ha demostrado que puede predecir, así como mejorar el pronóstico de tratamiento con rtPA intravenoso⁽¹⁵³⁾. Las oclusiones de grandes vasos y oclusiones más proximales identificados por TCD han sido predictores de resultados pobres de revascularización con rtPA intravenoso y peor pronóstico clínico ^(154, 155). En la presencia de una ventana ósea apropiada y para vasos que pueden ser visualizados por sonografía, la TCD ha sido utilizado para monitorizar la respuesta de vasos cerebrales ante la terapia fibrinolítica con el paso del tiempo, así como potenciar dicha terapia con energía ultrasónica para mejorar la lisis de los coágulos^(153, 158, 159); el TCD

proporciona imagen continua, en tiempo real y por lo tanto puede determinar el tiempo de recanalización y la ocurrencia de reoclusión de los vasos que pueden ser vistos a través de este método^(155, 160). El estudio CLOTBUST (Combined Lysis of Thrombus in Brain Ischemia Using Transcranial Ultrasound and Systemic rtPA) mostró mejoría en la recanalización con TCD continuo pero no fue lo suficientemente significativo para detectar mejoría clínica final importante. Aunque ultrasonido de alta frecuencia parece ser seguro como un adyuvante para la lisis de trombos en el CLOTBUST, el estudio Transcranial Low Frequency Ultrasound Mediated Thrombolysis in Brain Ischemia (TRUMBI)⁽¹⁶¹⁾ encontró un riesgo aumentado para la hemorragia con ultrasonido de baja frecuencia. Sin embargo, la utilidad de TCD está limitada en pacientes con ventanas óseas pobres, y su exactitud en general depende de la experiencia del técnico, operador y en la anatomía vascular del paciente. Para eventos de la circulación posterior, el ultrasonido Doppler no es útil; se requiere de CTA, MRA, o angiografía convencional.

Angiografía Cerebral Convencional con Sustracción Digital (DSA)

La DSA sigue siendo el "Gold estándar" para la detección de varios tipos de lesiones y enfermedades cerebrovasculares. Para la mayoría de los tipos de enfermedades cerebrovasculares, la resolución, sensibilidad, y especificidad de DSA es equivalente o excede aquellas técnicas no invasivas, incluyendo estenosis arterial^(161 – 163).

Sin embargo, si la imagenología no invasiva provee hallazgos diagnósticos inequívocos, puede no ser necesaria la realización de una angiografía cerebral.

La DSA es una prueba invasiva y puede causar complicaciones serias como evento ictal y muerte, aunque avances recientes en imágenes de sustracción digital de secuencia rápida de alta resolución, reconstrucción de imagen digital con técnicas tridimensionales, tecnología de los catéteres, y medio de contraste no iónicos han

hecho la angiografía cervicocerebral más fácil y seguro en las últimas 2 décadas. La mayoría de las series grandes de casos hasta la fecha han reportado una tasa de eventos isquémicos o muerte de < 1% en los procedimientos de DSA. La serie más grande de casos hasta la fecha reportó una tasa de evento isquémicos o muerte de < 0.2%_(164 - 166). La angiografía cerebral no necesita estar en la modalidad de diagnóstico imagenológico inicial para la evaluación de oclusión de grandes vasos intracerebrales de emergencia en ictus por el tiempo que se necesita para realizar el procedimiento; una CTA o MRA puede ser realizado en 2 a 4 minutos durante la evaluación inicial de un evento ictal (un proceso de evaluación multimodal) por lo que puede obviar la necesidad de una angiografía convencional₍₁₆₁₎.

Imagenología vascular extracraneana

Es importante evaluar la vasculatura extracraneana luego del evento de isquemia cerebral aguda (ECV o TIA) para ayudar en la determinación del mecanismo del evento y de esta forma prevenir una potencial recurrencia_(167, 168). Adicionalmente, la endarterectomía carotídea (CEA) o angioplastia/stent ocasionalmente es realizado de forma aguda, el cual requiere de una imagenología apropiada. Los vasos cerebrales extracraneanas mayores pueden ser valorados por diferentes técnicas no invasivas, como ultrasonido, CTA, TOF y MRA con contraste, y DSA_(169 - 170). Aunque cada técnica tiene ciertas ventajas en situaciones clínicas específicas, las técnicas no invasivas mostraron concordancia con DSA en 85% a 90% de los casos. Para la evaluación del grado de estenosis y para determinación de elegibilidad del paciente para CEA o angioplastia carotídea y colocación de stent, el DSA es la modalidad de imagen "Estándar de Oro". El uso de dos técnicas no invasivas concordantes (ultrasonido, CTA, y MRA) para valorar el tipo de tratamiento, tiene la ventaja de evitar el riesgo de una cateterización_(171 - 172). El CTA (en ausencia de calcificaciones extensas) y MRI multimodal (incluyendo MRA e imagen axial con saturación grasa en T1) son altamente exactos para la detección de disección; para disecciones sutiles, la

DSA y el MRI multimodal son complementarios, y ha habido reportes donde se ha detectado disección por una modalidad y no de la otra⁽¹⁷³⁻¹⁷⁴⁾. Una estenosis de muy alto grado (signo de la cuerda) puede ser detectado de forma más exacta por DSA, seguido de cerca por CTA y MRA con contraste⁽¹⁷⁵⁾.

Ultrasonido Doppler carotídeo

El ultrasonido carotídeo es una técnica de detección seguro y barato para visualizar la bifurcación de la carótida y medir las velocidades de flujo sanguíneo ^(169, 176). Las medidas del Doppler que han sido correlacionados con estenosis angiográfica incluyen velocidades sistólicas pico y las velocidades diastólicas pico de la arteria carótida interna, así como índice de velocidades pico sistólico de la arteria carótida interna y arteria carótida común⁽¹⁷⁷⁾. Los resultados de la prueba de Doppler y los criterios diagnósticos son influenciados por varios factores, como el equipamiento, laboratorio específico, y el técnico que está realizando el estudio⁽¹⁷⁸⁾. Por estas razones, es recomendable que cada laboratorio valide su propio criterio de Doppler para estenosis clínicamente relevante. La sensibilidad y especificidad del ultrasonido carotídeo para detección de lesiones > 70% son menos que de otras modalidades, en el rango de 83% a 86% para la sensibilidad y 87% a 99% para la especificidad⁽¹⁷⁹⁾. El ultrasonido carotídeo tiene limitaciones para lograr imágenes de la vasculatura extracraneana adecuados proximal o distal a la bifurcación.

Angiografía por Tomografía Axial Computarizada (CTA)

CTA es una técnica sensible, específica y exacta para obtener imágenes de la vasculatura extracraneana. La CTA es claramente superior al ultrasonido carotídeo para diferenciar una oclusión carotídea de una estenosis muy severa⁽¹⁸⁰⁾ y ha sido reportado que tiene un valor predictivo negativo excelente (100%) para descartar estenosis >70% en comparación con angiografía convencional, por lo que es una prueba adecuada como prueba de tamizaje⁽¹⁸¹⁾. Un meta análisis encontró que tiene

una sensibilidad de >90% y especificidad de >95% para la detección de lesiones significativas en comparación con DSA_(182, 183).

Angiografía por Resonancia Magnética (RMA)

La RMA en TOF de dos dimensiones y tres dimensiones han sido utilizados para la detección de enfermedad carotídea extracraneana (límite de estenosis típicamente de 70%) y han mostrado un promedio de sensibilidad de 93% y una especificidad promedio de 88%₍₁₄₃₎. La MRA con contraste es más exacto que técnicas de TOF sin contraste, con especificidad y sensibilidad de 86% a 97% y 62% a 91% respectivamente, en comparación con DSA_(186, 187). Las disecciones arteriales craneocervicales de la carótida y arterias vertebrales pueden ser detectados por MRA. La MRA contrastado puede mejorar la detección de disecciones arteriales₍₁₈₈₎, aunque hay pocos estudios prospectivos grandes que pruebe su exactitud contra angiografía convencional. Las RMN en T1 sin contraste con técnica de saturación de grasa pueden representar frecuentemente hematomas subagudos dentro de la pared de la arteria, el cual es altamente sugestivo de una disección reciente. Sin embargo, un hematoma intramural agudo puede no visualizar de forma fácil en RMN en T1 con saturación de grasa hasta que la sangre es metabolizada a metahemoglobina, el cual puede requerir unos pocos días luego del evento ictal. La MRA es también útil para la detección de otras causas menos comunes de eventos isquémicos o TIAs como disecciones arteriales, displasia fibromuscular, trombosis venosa, y algunos casos de vasculitis₍₁₈₈₎.

Angiografía Cerebral Convencional con Sustracción Digital (DSA)

DSA sigue siendo la técnica que da más información para la imagenología de arterias carótida en su porción cervical y arterias vertebrales, particularmente para cuando se tiene que tomar decisiones acerca de terapias invasivas. Además de proveer información específica sobre una lesión vascular, la DSA puede proveer información

valiosa acerca de flujos colaterales, condición de perfusión, y otras lesiones vasculares ocultas que pueden afectar el manejo del paciente^(184 – 185). Como ya se mencionó, la DSA está asociado con riesgos, aunque en pequeño porcentaje (<1%) de complicaciones serias como evento ictal o muerte^(164, 165). La angiografía convencional puede ser útil particularmente en casos de disección carotídea, ambas para el diagnóstico de la lesión como para visualizar las irrigaciones colaterales al cerebro.

Tomografía Axial Computarizada y Resonancia Magnética de perfusión

En años recientes hay un aumento de literatura sugiriendo que hay tejidos isquémicos en zonas de penumbra que son potencialmente rescatables e ideales como blanco para estrategias de reperfusión y neuroprotección pero requiere una selección de pacientes apropiados^(93, 139, 157, 190). Sin embargo, en caso de evento ictal agudo, hay compensación entre mayor cantidad de información provista por imágenes de perfusión y la cantidad de tiempo que se requiere para adquirir secuencias de imágenes adicionales. La realización de estas secuencias adicionales no deben atrasar el tratamiento con rtPA intravenoso en menos de 4,5 horas en pacientes apropiados^(158, 159, 166, 184).

Las imágenes de perfusión cerebral proveen información acerca de la hemodinamia cerebral regional en parámetros como flujo sanguíneo cerebral, volumen sanguíneo cerebral, y velocidad de flujo promedio. La TAC de perfusión y la RMN de perfusión han sido ampliamente incorporado en los protocolos imagenológico multimodal en fase aguda. En combinación con imágenes parenquimatosas, la RMN con perfusión o TAC de perfusión permite delimitar la zona de penumbra por isquemia^(119, 191, 192, 193). Las imágenes de perfusión también indican áreas que están infartados o severamente isquémicos y probablemente irreversibles. Un reto técnico actual es que los métodos para la interpretación de datos de perfusión para definir parámetros de zonas de

perfusión es variable, y los parámetros de perfusión más sobresaliente desde punto de vista biológico y los niveles para toma de decisión en estadio agudo no han podido ser definidos⁽¹⁹³⁾. En la RMN, la zona de penumbra es grosamente definido como áreas de pérdida de interface en secuencias de DWI – perfusión^(111, 194). En TAC de perfusión, la zona de penumbra es definido como el área pérdida de interface entre velocidad de flujo y volumen sanguíneo cerebral^(118, 193). El "núcleo" de isquemia puede ser definido con exactitud por TAC de perfusión dependiendo del equipo y el programa del mismo. Varios estudios han usado diferentes parámetros hemodinámicos, como velocidad promedio, volumen sanguíneo cerebral, y flujo sanguíneo cerebral^(137, 138, 142,195), diferentes niveles para determinar la anomalía hemodinámica (por ejemplo, grado de reducción en el volumen sanguíneo cerebral, y niveles absolutos contra los relativos), y diferentes niveles para la cantidad de tejidos en zona de penumbra que asegure buen resultado después de tratamiento (por ejemplo, 20%, 100%, o 200% del tamaño del núcleo del infarto)^(119, 192, 196). El consorcio International Stroke Imaging Repository (STIR) actualmente esta valorando estas zonas y está intentando estandarizar la metodología, procesamiento e interpretación de las imágenes⁽¹⁹³⁾.

Las ventajas de TAC multimodal sobre RMN incluye facilidad de acceso en estudio de TAC de emergencia, obtención más rápida de las imágenes, y menos contraindicaciones para la realización de TAC contra RMN^(197, 198). Los parámetros de TAC de perfusión de volumen sanguíneo cerebral, flujo sanguíneo cerebral, y velocidad del flujo pueden ser más fácilmente cuantificado que su contraparte de RMN de perfusión, en parte debido a la relación lineal entre la concentración de contraste ionizado en el TAC y la densidad de imágenes de TAC resultante, una relación que no se observa para la concentración de gadolinio en la intensidad de señal de la RMN. Debido a la disponibilidad y mayor capacidad de cuantificación, el TAC de perfusión

tiene el potencial para que más pacientes accedan a tratamientos nuevos y estudios clínicos en base a las imágenes.

Desventajas de realizar un TAC sobre RMN incluye el uso de radiación ionizante y contraste yodado, el cual conlleva un pequeño riesgo de nefrotoxicidad. El uso de contraste de baja osmolaridad o iso – osmolar minimiza el riesgo de nefropatía inducido por medio de contraste⁽²⁰⁰⁾. Un estudio reciente de CTA en pacientes con isquemia aguda y evento hemorrágico demostró una baja tasa de nefropatía inducida por medio de contraste (3%), y ningún paciente requirió diálisis⁽¹⁹⁹⁾. Otra desventajas del TAC de perfusión está limitado a la cobertura del cerebro, típicamente a corte de 4 cm de grosor por bolo de medio de contraste^(132, 201, 202). Los desarrollos como las técnicas de “*Toggling table*” permitieron doblar la cobertura de la TAC de perfusión (típicamente hasta 8 cm)⁽²⁰³⁾. Finalmente, las últimas generaciones de equipos de tomografía de 256 y 320 cortes permitieron una cobertura de todo el cerebro pero aún con una disponibilidad limitada.

El mayor ventaja de la RMN de perfusión sobre el TAC de perfusión es que el paquete de secuencia de imágenes están incluidas en el estudio que puede evaluar efectivamente muchos aspectos del parénquima incluyendo la presencia de infarto con DWI, y evitar el uso de radiaciones ionizantes. La cobertura de imagen holocraneana que ofrece la RMN de perfusión tiene la desventaja de una resolución espacial limitada (tamaño de la matriz o espacio entre los cortes) o resolución temporal. Las desventajas de la RMN de perfusión incluyen la accesibilidad limitada en casos de emergencia, la duración del estudio, y contraindicaciones del paciente como claustrofobia, marcapasos cardíacos, pacientes con estado confusional o posibilidad de movimientos durante el estudio, o implantes metálicos. Las reacciones con el gadolinio son poco comunes pero pueden ser peligrosos^(204, 205). La desmopatía fibrosante nefrogénico/fibrosis nefrogénico sistémico es causado por agentes de contraste en base de gadolinio usado para la RMN. El medio de contraste de

gadolinio debe ser evitado en presencia de fallo renal avanzado, con una filtración glomerular estimado de $< 30\text{ml}/\text{min}^{-1.73} \times \text{m}^2$ ⁽²⁰⁵⁾.

Varios estudios recientes han evaluado pérdida de interface perfusión/difusión en la RMN. El estudio EPITHET (Echoplanar Imaging Thrombolytic Evaluation Trial) fue diseñado para valorar si la rtPA intravenosa dado de 3 a 6 horas luego del evento isquémico promueve reperfusión y atenúa aumento de zona de infarto en pacientes que tienen pérdida de interface entre las secuencias de perfusión y difusión en la RMN. La rtPA intravenosa no fue asociado de forma significativa con menor aumento de zona de infarto pero si fue asociado de forma significativa con aumento de reperfusión en pacientes que han tenido la pérdida de dicha interface^(159, 182). En el estudio Diffusion – Weighted Imaging Evaluation for Understanding Stroke Evolution (DEFUSE), un patrón de pérdida de interface de núcleo pequeño y zona de penumbra grande fue asociado con mayor respuesta clínica a la reperfusión^(191, 206, 207). El estudio DEDAS (Dose Escalation of Desmoteplase for Acute Ischemic Stroke) mostró que la desmoteplasa intravenosa es seguro y esto llevó a 2 estudios subsecuentes, Desmoteplase in Acute Ischemic Stroke (DIAS) 1 y 2, que probaron el concepto de usar RMN o TAC para valorar uso de fibrinólisis intravenosa en las primeras 3 a 9 horas^(192, 208). Desafortunadamente, no se demostró beneficio clínico, aunque se vio tendencias favorables en los pacientes seleccionados con RMN⁽²⁰⁸⁾.

Evaluación de los pacientes con Ictus Agudo en Servicio de Emergencia, diagnóstico y tratamiento médico

La atención inicial del paciente con un cuadro clínico que sea sugestivo de un evento cerebrovascular agudo tiene que ser pronto y oportuno dado a la estrecha ventana terapéutica para el tratamiento. Desde su manejo prehospitalario tiene que ser ágil y sin demoras, por lo que es sumamente importante contar con programas de educación de salud pública que concientice y eduque a la población general sobre los signos de un evento cerebrovascular y cuando acudir a un centro de salud para ser valorado. Así mismo se tiene que capacitar al personal pre hospitalario y de clínicas periféricas/centros de atención primaria para sospecha y pronta atención de pacientes que presentan cuadro de isquemia cerebral aguda.

La evaluación oportuna en el Servicio de Emergencia y el diagnóstico de ictus isquémico son fundamentales. Los centros hospitalarios de segundo y tercer nivel deben crear procesos eficientes y flujogramas para el diagnóstico y manejo de pacientes con sospecha de ictus isquémico en el servicio de emergencias y en los servicios de internamiento. Esto debe incluir la capacidad de recepción, identificación, evaluación, tratamiento y/o referencia de pacientes con sospecha de evento ictal, así como obtener acceso a expertos de Ictus cuando es necesario para diagnóstico o tratamiento.

Se elaboró en el 2010 la Guía Nacional de Manejo del Evento Cerebrovascular y Creación de Unidades de Ictus Unificadas, el cual fue avalada por la Asociación Costarricense de Ciencias Neurológicas, en ella se define el recurso material y humano necesario, flujograma de atención, métodos diagnósticos y manejo del paciente con sospecha o diagnóstico de evento cerebrovascular, enfocado en el manejo de estos pacientes en el Servicio de Emergencias y a nivel intrahospitalario

específicamente en una Unidad de Ictus, tanto para tratamiento médico de soporte como terapéutico dirigido la causa de la lesión isquémica y el manejo de las posibles complicaciones asociadas a las sintomatologías del paciente y los inherentes a su estancia hospitalaria⁽²⁰⁹⁾. La creación de las Unidades de Ictus es una recomendación *clase I con nivel de evidencia B* y el diseño organizacional depende de los recursos disponibles en cada centro de atención.

Una vez que se sospeche un cuadro ictal se debe actuar de forma acorde a lo establecido en la esta guía y activar el "Código Ictus". El personal de primero y segundo nivel de atención y paramédicos deben conocer signos y síntomas de un evento cerebrovascular agudo, comunicar y trasladar de forma inmediata al centro hospitalario de tercer nivel, en este caso el Hospital San Juan de Dios para la población de atención directa, esto con la finalidad de coordinar la atención inmediata por el personal de Emergencias Médicas, la Unidad de Ictus, Departamento de Radiología y laboratorio.

Según esta guía el manejo de los pacientes con ictus agudo debe ser manejado de la siguiente forma:

Valoración Inicial

1. Historia clínica: debe incluir inicio de instauración de déficit y tiempo de evolución de los síntomas y los factores de riesgo cardiovascular.
2. Exploración física: énfasis en signos vitales, semiología cardíaca y carotídea.
3. Exploración neurológica: Escala de NIHSS (Tabla 6) al ingreso y según protocolo de manejo, *recomendación clase I; nivel de evidencia B*.
 - a. Estudios generales a realizar en Urgencias
4. TAC de Cráneo sin medio de contraste: Obligatorio en todo paciente candidato a ingreso a la Unidad, *recomendación clase I; nivel de evidencia A*. Se debe dar énfasis en buscar:

- a. Infartos de Gran Vaso: A las 2 – 3 horas de un infarto agudo no hemorrágico el 50% de los pacientes no presentan evidencia radiológica. Sin embargo, el territorio de la cerebral media se han descrito algunos signos radiológicos tempranos. 1. Borramiento de núcleo lenticular 2. Borramiento de ínsula 3. Signo de la arteria cerebral media hiperdensa 4. Borramiento de surcos 5. Hipodensidad parenquimatosa 6. Afectación de diferencia entre sustancia gris y sustancia blanca.
5. Electrocardiograma (EKG): El EKG es un método diagnóstico que debe efectuarse en todos los pacientes con enfermedad vascular cerebral. Como mínimo debería practicarse en el momento del ingreso a urgencias y repetirse al menos cada día. La monitorización con EKG es de máxima utilidad en los primeros 7 días en los ictus para diagnosticar trastornos del ritmo cardíaco o cardiopatía isquémica asociada, *recomendación clase I; nivel de evidencia B*.
6. Radiografía de tórax, *recomendación clase IIb; nivel de evidencia B*.
7. Exámenes de laboratorio, *recomendación clase I; nivel de evidencia tipo B*:
 - i. Hematológico: Hemograma complete.
 - ii. Coagulación: TP, TPT, INR.
 - iii. Bioquímica: Glucosa, electrolitos, función renal y hepática.
8. Doppler de troncos supra aórticos.
9. Doppler transcraneal: Se realizará a todo paciente con ictus isquémico en fase aguda, y pre y post trombolisis. El objetivo del estudio es identificar:
 - i. Flujos de arterias intracraneales
 - ii. Circulación colateral en estenosis carotídea
 - iii. Estudios de reserva hemodinámica
 - iv. Detección de microembolias cerebrales
10. Indicaciones de estudios específicos solicitados una vez ingresado en la Unidad de Ictus

a. Ecocardiograma:

- i. Cardiópatas con riesgo embólico elevado
- ii. Estenosis mitral
- iii. Prótesis valvulares mecánicas
- iv. Miocardiopatía dilatada y fracción de eyección menor a 35%
- v. Endocarditis infecciosa
- vi. Fibrilación auricular
- vii. Mixoma auricular
- viii. Trombos auriculares
- ix. Ventriculares
- x. Cardiópatas con riesgo cardioembólico discreto o controvertido
 1. Calcificación de la válvula mitral
 2. Prolapso de la válvula mitral
 3. Foramen oval permeable
 4. Aneurisma del septo
 5. Estenosis aórtica
- xi. Todo paciente con indicación de anticoagulación.
 1. El Ecocardiografía Transtorácico (ETE) debería realizarse a todos los pacientes con ictus, en los que se sospeche origen cardioembólico o exista un alto riesgo del mismo. Su realización durante el internamiento en la Unidad dependerá del recurso, y principalmente si con éste se modifica la actitud terapéutica. El asistente en neurología valorará la solicitud de Ecocardiograma Transesofágico, en conjunto con el Servicio de Cardiología, en pacientes ingresados a la Unidad con alguna de las siguientes características:

2. Oclusión brusca de cualquier vaso periférico, *recomendación clase I.*
3. Menor de 45 años y enfermedad cerebro vascular, *recomendación clase I.*
4. Mayor de 45 años y etiología no evidente, *recomendación clase I.*
5. Cuando decisión terapéutica requiera ETE, *recomendación clase IIa.*
6. Eventos neurológicos y enfermedad cerebro vascular intrínseca de discutible significativo, *recomendación clase IIb.*

xii. Arteriografía cerebral

1. Permite visualizar en forma idónea la morfología de la placa de ateroma, pudiendo identificar imágenes sugestivas de ulceración en su interior. Se considera el estándar de oro para valorar troncos supraórticos y realizar medición de porcentaje de reestenosis.
2. Ictus isquémicos en personas menores de 50 años sin un claro mecanismo etiológico.
3. Sospecha de vasculitis
4. Hemorragia intraparenquimatosa con sospecha de aneurisma o malformación arteriovenosa.
5. Estenosis extraarterial sintomática con probable resolución quirúrgica
6. Trombolisis intraarterial
7. Reestenosis postquirúrgica

xiii. Estudios generales

1. Hemograma con morfología de glóbulos rojos, VES, VDRL y perfil de lípidos y función tiroidea.
2. Estudios por estado de hipercoagulabilidad.

xiv. Indicados para los pacientes con antecedentes de fenómenos vasculares arteriales o venosos y que se sospeche patología inmunológica, trombofílica y / o alteración genética. Entre los estudios, a criterio del clínico, están:

1. En todo paciente joven, con evento arterial y sin factores de riesgo clásicos:

- a. Niveles de B12, ácido fólico y homocisteína
- b. Tóxicos en orina (cocaína)
- c. Anticuerpos anticardiolipinas (y según posibilidad, β 2 glicoproteína)
- d. Anticoagulante lúpico
- e. Anticuerpos antinucleares, de ser positivo valorar:
 - i. Anti DNA ds
 - ii. Antihistona
 - iii. ENA; anti Sm, entre otros.
- f. Serología por VIH y hepatitis C

2. Otros estudios a considerar, principalmente por trombosis:

- a. Niveles de proteínas C y S 23
- b. Antitrombina III
- c. ANCA C, ANCA P
- d. Estudios genéticos o Centro de Investigación de Hemoglobinas Anormales y Trastornos Afines, CIHATA
 - i. Factor V Leiden

- ii. Defecto en tetrahidrofolato reductasa
- e. Otros más limitados como:
 - i. Enfermedad de Fabry
 - ii. CADASIL
 - iii. Policitemia vera
- 3. Estudios por trombofilia e interferencias.

Posterior a la llegada del paciente y su abordaje inicial se debe definir dentro del periodo ventana la aplicabilidad de trombolisis química intravenoso por el Neurólogo disponible o Emergenciólogo previo a la solicitud de valoración del personal endovascular intervencionista para valorar de forma conjunta las posibilidades terapéuticas más adecuadas para el paciente si este no es candidato para trombolisis química y/o mecánica.

Intervenciones neuroquirúrgicas en pacientes con Ictus Agudo

La finalidad de las intervenciones que se realizan en los pacientes que sufren ictus isquémico agudo es de limitar el área de isquemia (infarto) y rescatar el área de penumbra. La penumbra es un área hipoperfundido por la isquemia local que es potencialmente viable, esta puede ser rescatada por medio de intervenciones apropiadas y oportunas, incluyendo el mantenimiento de la normovolemia. Una vez que el paciente está estable, las metas del tratamiento es remover la oclusión a través de recanalización. Cuando existen contraindicaciones para la remoción de la oclusión, la prevención de extensión del infarto es crítico.

Intervenciones endovasculares

La terapia intravenosa para eventos isquémicos agudos está ampliamente aceptados^(210 – 215) y el número de opciones para tratamiento endovascular en ictus isquémico agudo ha aumentado sustancialmente a lo largo de la década pasada para incluir fibrinólisis intra arterial, extracción mecánica del coágulo con el sistema Mechanical Embolus Removal in Cerebral Ischemia (MERCi) de Concentric Medical , Inc, Mountain View, CA), aspiración mecánica del coágulo con el Sistema Penumbra (Penumbra, Inc, Alameda, CA), y angioplastia aguda y colocación de stent.

Fibrinólisis intra arterial

Las evidencias para fibrinólisis intra arterial existen primordialmente de 2 estudios aleatorizados, el estudio aleatorizado PROACT II y el Estudio Intervencional Local con Fibrinolíticos por Embolismo hacia la Arteria Cerebral Media (MELT)^(104, 168) y más recientemente el estudio aleatorizado MR CLEAN. El PROACT II fue un estudio prospectivo aleatorizado de fase III diseñado para probar la efectividad de fibrinólisis intra arterial usando r – pro – Urokinasa (UK) para tratar oclusión de MCA (M1 o M2)

dentro de los 6 horas de inicio de síntomas de un cuadro Ictal₍₁₆₈₎. El criterio de selección incluidos en la escala de NIHSS > 4 (excepto en afasias aisladas o hemianopsias) y edad entre 18 y 85 años. Entre los 180 pacientes aleatorizados, hubo un exceso de pacientes diabéticos en el grupo control (31% vs 13%) y un exceso de violaciones al protocolo de TAC basales en el grupo pro urokinasa (10% vs 4%). En el análisis primario de intenciones para tratar, 40% de los 121 pacientes tuvieron una escala de mRS de 0 a 2 a los 90 días (P=0.04). La recanalización fue lograda en 66% en el grupo pro UK y 18% en el grupo control (P=0.001). sHIC ocurrieron en 10% de los pacientes tratados con r-pro UK y en 2% del grupo control (P=0.06). la mortalidad en los 2 grupos fueron similares.

El MELT compararon manejo médico con urokinasa intra arterial en las primeras 6 horas y fue interrumpido de forma abrupta por la aprobación de la rtPA intravenosa para infartos isquémicos en las primeras 3 horas en la regulación japonesa_(168, 216). Al detener el estudio, tasas de resultado final primario (escala de mRS de 0 – 2) fueron numéricamente más alta en el grupo tratado con la urokinasa que con el grupo control, pero esto no llegó a tener una significancia estadística (49,1% contra 36,8%; P=0.35). El resultado final secundario pre determinado (escala de mRS 0 – 1) fue logrado en el 42,1% de los casos tratados con la urokinasa y 22,8% de los casos control (P=0.045). la sICH ocurrió en el 9% de los casos tratados con urokinasa. Ambos, el tamaño efectivo de tratamiento y la tasa de HIC sintomática fueron consistentes con el resultados del estudio PROACT II, y el meta análisis (combinado con el PROACT II) demostraron evidencia acumulada en favor del abordaje con fibrinolítico intra arterial.

La extrapolación de los datos de los estudios aleatorizados a otros agentes fibrinolíticos existentes, incluyendo la alteplase, es basada primordialmente en el consenso y datos de series de casos_(207 – 209). El uso de fibrinólisis para oclusiones en sitios no usuales, como la arteria basilar y carótida intracraneana se basa principalmente en consenso así como en datos de series de casos_(98, 220). Macleod y

colaboradores randomizaron 16 pacientes con evidencias angiográficas de oclusiones de circulación posterior quienes presentaron síntomas dentro de las primeras 24 horas con manejo ya sea con urokinasa intra arterial o conservador; ambos grupos fueron sometidos a anticoagulación con heparina, seguido por warfarina. En este pequeño estudio, el resultado clínico favorable (definido por la combinación de mRS y el índice de Barthel) fueron observados en 50% del grupo de urokinasa intra arterial, comparado con 12,5% del grupo de no urokinasa ($P= 0.28$)⁽²¹⁶⁾.

En el estudio MR CLEAN, estudio de fase 3, multi centro, con asignación de grupos de tratamiento aleatorizados, se asignó de forma aleatorio los pacientes elegibles para tratamiento intra arterial con cuidados usuales (233 = n) o únicamente con cuidados usuales (267 = n). Los pacientes elegibles tuvieron oclusión arterial proximal en la circulación cerebral anterior confirmando con imágenes de los vasos y que pueden ser tratados intra arterialmente en 6 horas luego de inicio de síntomas. El promedio de edad fue de 65 años (23 – 96 años), 445 pacientes (89.0%) fueron tratados previamente con alteplase intravenoso antes de la randomización. Los stents recuperables fueron usados en 190 de los 233 pacientes (81,5%) asignados al tratamiento intra arterial. La razón de oportunidades relativas (OR) fue de 1.67 (95% intervalo de confianza, 1,21 a 2,30). Hubo una diferencia absoluta de 13,5 puntos porcentuales (95% CI, 5,9 a 21,2) en la tasa de independencia funcional (mRS, 0 – 2) a favor de la intervención (32,6% contra 19,1%). No se registraron diferencias significativas en la mortalidad o HIC sintomática⁽²²¹⁾.

El manejo intra arterial es considerado más eficaz para recanalización de oclusiones arteriales proximales que fibrinólisis intravenoso, pero la evidencia para esto está limitado. La evidencia que lo sostiene viene principalmente de un estudio de cohorte por Mattle y colaboradores. Ellos compararon el resultado de manejo de evento cerebrovascular en 2 unidades de Ictus, cada uno de ellos tratados exclusivamente ya sea con rtPA intravenoso o urokinasa intra – arterial. Los resultados favorables

(escala de mRS 0 – 2) fueron documentados en 29 (53%) de los 55 casos intra arteriales y 13 (23%) de los 57 casos intravenosos ($P=0.001$)⁽²²²⁾. adicionalmente, un estudio pequeño de factibilidad realizado por Sen y colaboradores randomizaron pacientes consecutivos con oclusión arterial proximal en CTA en las primeras 3 horas inicio de síntoma de ECV para estandarizar rtPA intravenosa (0.9mg/kg) contra rtPA intra arterial (hasta 22mg por 2 horas). Los resultados promedio de NIHSS fueron de 17 y 16 y la edad media fueron 71 y 66 años para los grupos intravenoso e intra arterial respectivamente. La fibrinólisis fue iniciada en un promedio de 95 minutos para el grupo intravenoso y 120 minutos para el grupo intra arterial ($P=0.4$). el grupo intravenoso tuvo 1 sICH y el grupo intra arterial tuvo 1 ICH asintomático. Todos los casos intra arteriales lograron recanalización, y ninguno de los casos intravenosos lograron recanalización ($P=0.03$). La mejoría neurológica (una disminución de 4 puntos en la escala de NIHSS a los 90 días) fue documentado en 3 de 4 pacientes tratados con rtPA intravenoso y 2 de 3 en pacientes tratados con rtPA intraarterial⁽²²³⁾.

En base a la premisa de que la terapia intra arterial puede ser más efectiva para la recanalización de trombos grandes, con déficit neurológico severo (NIHSS >10) que sugieren oclusión arterial proximal y evidencia radiológica de oclusión de un vaso intracraniana grande han sido considerados indicaciones potenciales para el uso de terapia intra arterial. Sin embargo, este beneficio clínico puede disminuir por inicio tardío del tratamiento con el manejo intra arterial y consecuentemente una reperfusión tardía, riesgo potencial de sedación durante el procedimiento, y complicaciones relacionadas al tratamiento. Todavía falta en este momento datos definitivos de un estudio aleatorizado y controlado que defina la efectividad relativa de terapia intra arterial contra tratamiento con rtPA.

La fibrinólisis intra arterial es considerada por pacientes no elegibles para rtPA intravenosa. Por ejemplo, el estudio PROACT II puede ser aplicable a pacientes elegibles para tratamiento en las primeras 6 horas; se necesitan más datos definitivos

para pacientes en ventana terapéutica extendida de estudios aleatorizados y controlados⁽²²⁴⁾. Una historia reciente de procedimiento quirúrgico mayor predispone a riesgo de sangrado sistémico en el tratamiento de rtPA y puede representar otro grupo para considerar fibrinólisis intra arterial. Varios series de casos pequeños de pacientes en post operatorio de cirugía cardiaca sugiere seguridad razonable de fibrinólisis intra arterial^(225, 226). Adicionalmente, en un serie retrospectivo de 36 casos de pacientes con eventos isquémicos en 6 centros académicos fueron tratados con fibrinólisis intra arterial luego de procedimientos quirúrgicos, incluyendo cirugía cardíaca (n = 18), ECA (n =6), cirugía urológica – ginecológica (n = 4), sugieren que la rtPA intra arterial es razonablemente seguro en el post operatorio, con la excepción de procedimientos neuroquirúrgicos (n = 3)⁽²²⁷⁾. La mayoría de sangrados sistémicos ocurrieron en 4 casos, incluyendo 3 HIC post craneotomía y 1 caso de hemopericardio post cirugía de by – pass de arteria coronaria. La tasa de buenos resultados clínicos luego de fibrinólisis intra arterial son probablemente altamente dependiente del tiempo, como en el caso con el tratamiento con rtPA intravenoso^(228, 229, 230). Si se planea realizar fibrinólisis intra arterial, se debe enfatizar en una valoración rápida, transporte de paciente, y la movilización de un equipo clínico.

Combinación de fibrinólisis intravenoso e intra arterial

Los estudios iniciales de terapia fibrinolítico en isquemia cerebral aguda se utilizó un único agente farmacológico, el alteplase, dado por vía intravenosa o intra arterial. Se propuso subsecuentemente que la combinación de fibrinólisis intravenoso e intra arterial puede ser una forma más eficiente para recanalizar rápidamente oclusiones arteriales intracraneanas mayores. Esto puede permitir inicio inmediato de fibrinólisis intravenoso en Servicio de Emergencias, seguido por una rápida movilización del equipo neuroangiográfico y transporte del paciente al cuarto de procedimiento angiográfico para inicio de terapia fibrinolítica intra arterial de ser necesario. Esta secuencia de manejo puede disminuir la preocupación sobre el atraso en instauración

de la terapia intra arterial con relación a los beneficios potenciales de una recanalización eficaz.

Las oclusiones arteriales intracraneanas proximales (arteria carótida interna distal, ACM, o arteria basilar) puede verse beneficiados más de este método debido a que los coágulos más grandes ya que estos son más propensos a fallar con tratamiento únicamente con rtPA intravenosa^(231 - 233). En una serie de estudios modelo se evaluaron la combinación de tratamientos fibrinolíticos intravenoso / intra arterial usando dosis bajas de rtPA. El estudio Emergency Management of Stroke Bridging fue un análisis retrospectivo de 20 pacientes con evento ictal severo que recibieron rtPA intravenosa e intra arterial en menos de 3 horas de instauración de las síntomas⁽²³³⁾. A pesar de una línea de base promedio de 21 puntos en el NIHSS, 50% de los pacientes recuperaron a mRS de 0 a 1 punto en los seguimientos. La factibilidad y sugerencia de eficiencia llevó a la creación del estudio International Management of Stroke (IMS). El estudio IMS reclutó 80 pacientes de 18 a 80 años de edad con un NIHSS inicial de > 10 puntos quienes iniciaron con síntomas de EVC de menos de 3 horas de evolución⁽²³¹⁾. Los pacientes recibieron rtPA intravenosa (0.6mg/kg, 60mg dosis máxima, en un periodo de 30 minutos) con cuadros de menos de 3 horas de evolución, seguido por rtPA intra arterial (hasta 22 mg) en el sitio de la trombosis si hay una oclusión persistente. La línea de base promedio de NIHSS fue de 18 puntos. La tasa de HIC (6,3%) fue similar a aquellos sujetos tratados con rtPA intravenoso con dosis comparables (6,6%) en el estudio de NINDS rtPA stroke. La tasa de mortalidad a 3 meses (16%) fue parecido al grupo placebo (24%) y rtPA intravenoso (21%) en el estudio NINDS rtPA Stroke. La reperusión, de la forma que fue cuantificado por la Escala de Thrombolysis in Cerebral Infarction (TICI) (Tabla 7), el cual intentó estandarizar la restauración de flujo reportado en estudios clínicos (escala de TICI 2 – 3 indica buena perfusión), fue visto en 56% de los casos. Buenos resultados clínicos (mRS de 0 – 2) fue visto en 43% de los casos. Los estudios IMS II

subsecuentes reclutaron 81 pacientes adicionales y, junto con la terapia de rtPA intravenoso/intra arterial combinada, se utilizó ultrasonido de baja energía usando el sistema EKOS cuando es posible. La tasa de HIC (9,9%) y mortalidad (16%) fueron comparables al estudio NINDS rtPA. La reperfusión (escala TICI 2 – 3) fue documentada en 61% de los casos. Los buenos resultados clínicos (mRS 0 – 2) fueron vistos en 46% de los casos. Ambos estudios mostraron mejores resultados en comparación a los casos de placebo en NINDS, y el estudio IMS II mostró estadísticamente mejores resultados en análisis subsecuentes. El estudio de fase III, el IMS III, con plan de reclutar 900 pacientes con escala de NIHSS > 10 tratados en menos de 3 horas de inicio de síntomas de isquemia, fue terminado recientemente por reporte de futilidad terapéutica; más resultados del estudio está pendiente. Shaltoni y colaboradores evaluaron el abordaje combinado usando dosis máximas de rtPA (0,9 mg/kg) seguido por fibrinólisis intra arterial (con reteplase, alteplase, o urokinasa) en un estudio de cohorte, prospectivo de pacientes con isquemia aguda en un solo centro quienes presentaron inicio de síntoma en menos de 3 horas. A estos pacientes se les ofreció de forma rutinaria la terapia intra arterial si tienen déficit neurológico persistente o persistencia o reoclusión por trombos documentado por TCD luego de completar infusión con rtPA intravenosa por 60 minutos. La tasa de HIC fue de 5,8% (4/69) y la tasa de mortalidad fue de 17,4% (12/69). La reperfusión parcial o completa (escala de TICI 2 – 3) fue vista en 72,5% de los casos, y con buen resultado clínico (egreso a un centro de rehabilitación o al hogar) visto en 55% de los casos^(234, 235).

Al igual que con la fibrinólisis intravenosa, reduciendo el tiempo de reperfusión con terapia endovascular es una forma novedosa en lograr los mejores resultados clínicos. Esto está respaldado por una análisis post hoc de los estudios IMS I y II que mostraron que el tiempo para reperfusión, como estimado por el tiempo de inicio de la sintomatología al termino de los procedimientos intra arteriales, fue un factor independiente para probable buen resultado clínico. Cuando el tiempo de reperfusión

aumento por 30 minutos, de 280 a 310 minutos, las probabilidades de lograr buenos resultados clínicos (mRS 0 – 2) fue 10,6% menos probable⁽²³⁰⁾.

Extracción / disrupción mecánica del coágulo

La trombectomía mecánica es una consideración tanto como estrategia primaria de reperfusión y una estrategia en conjunto con fibrinólisis farmacológica para lograr recanalización arterial en los pacientes con ECV agudo⁽²³⁶⁾. La recanalización por este medio puede ocurrir por la combinación de fragmento de trombos, extracción del trombo y potenciación del efecto del fibrinolítico. Actualmente existen 4 dispositivos autorizados por la FDA para la recanalización de la oclusión arterial en pacientes con evento isquémico. El MERCI Retrieval System recibió autorización para su uso en el 2004 y consiste de MERCI Retriever, MERCI Balloon Guide Catheter, y el Merci Microcatheter. El MERCI Retriever usa un cable de nitinol preformado con halos helicoidales de diámetro decreciente en su porción distal para poder extraer el coágulo. Se avanza a través del microcateter en su forma comprimida distal a la oclusión. El retiro subsecuente del microcateter libera el dispositivo en su forma helicoidal preformada. El Penumbra System recibió aprobación de FDA en 2007 y consiste de una bomba de aspiración, catéteres de reperfusión y separadores. Está diseñado para aspirar trombos de vasos intracraneales grandes a través de un catéter de reperfusión en la parte proximal del trombo y conectándolo a una fuente de succión. Un proceso de aspiración y debridación continua es realizado avanzando y retrayendo el separador a través del catéter de reperfusión de Penumbra. Más recientemente, el Solitaire Flow Restoration Device y el Trevo Retriever recibieron aprobación de la FDA en 2012. Ambos son stents recuperables que son liberados dentro del trombo para colocarlo radialmente, incorporándolo dentro de la vaina del stent y luego extraerlo.

El Merci Retriever fue evaluado en pacientes no elegibles para rtPA intravenoso, con inicio de presentación de síntoma de ictus por oclusiones arteriales de menos de 8

horas de evolución en el estudio prospectivo, multicéntrico MERCI₍₂₃₇₎. La recanalización se logró en 46% analizados de los 151 pacientes (n = 68) con intención de tratar y en 48% de los 141 pacientes (n = 68) en quienes se utilizaron el dispositivo. Las complicaciones clínicamente significativas asociados al procedimiento y HIC ocurrieron en 7% y 8% de los pacientes respectivamente. El buen resultado neurológico (mRS 0 – 2) en 90 días se observó más frecuentemente en pacientes con una recanalización exitosa que en aquellos con recanalización no exitosa (48% contra 10%, P < 0.0001). El estudio Multi MERCI estudió la trombectomía en pacientes con EVC isquémicos y oclusión de grandes vasos tratados en las primeras 8 horas de inicio de sintomatología con dispositivos de recuperación de generaciones más recientes. Los pacientes con oclusión persistente luego de tratamiento intravenoso con rtPA fueron incluidos en este estudio. Se trataron 164 pacientes con trombectomía, y 131 fueron tratados inicialmente con recuperadores de nueva generación. El tratamiento con este tipo de dispositivos resultaron en recanalización exitosa en 57% de las arterias tratadas y 70% luego de terapia adyuvante (fibrinólisis intra arterial u otro tipo de dispositivo mecánico). En general, el resultado clínico favorable (mRS de 0 – 2) fueron documentados en 36% de los pacientes, y 34% de los pacientes murieron. Complicaciones clínicamente relevantes asociados al procedimiento y HIC ocurrieron en 6% y 10% de los pacientes, respectivamente₍₂₃₈₎.

Un análisis de subgrupo del estudio Multi MERCI comparó el resultado entre pacientes que recibió o no recibió rtPA intravenoso previo a la trombectomía. Treinta de los pacientes (27%) recibieron rtPA previo a la trombectomía. La tasa de HIC fueron 7% y 10% en pacientes en los pacientes pretratados y no pretratados con rtPA intravenoso, respectivamente₍₂₃₉₎.

El análisis de dos subgrupos comparó el resultado en pacientes con oclusión arterial localizada en sitios particulares en los estudios MERCI y Multi MERCI. De los 80 pacientes con oclusión intracraneana de la arteria carótida interna, 53% tuvieron

recanalización únicamente con tratamiento con el recuperador y 63% lo lograron con el recuperador y tratamiento endovascular adicional. El buen resultado clínico (mRS 0 – 2) a los 90 días ocurrió en 39% de los pacientes con recanalización y un 3% en pacientes sin recanalización. La recanalización fue un predictor significativo de buen resultado a 90 días en los análisis multivariados. En otro análisis de 27 pacientes con oclusión de arteria vertebrovascular, la recanalización ocurrió en 78% de los pacientes luego de uso de recuperador en los estudios MERCI y Multi MERCI⁽²⁴⁰⁾. El buen resultado clínico (mRS 0 – 3) a 90 días ocurrieron en 41% de los pacientes y 44% murieron. Otro análisis de pacientes reclutados en los estudios MERCI y Multi MERCI compararon el resultado entre pacientes con pruebas de coagulación anormal, INR > 1,7, TPT > 45 segundos, o conteo de plaquetas < 100.000/micralitros y aquellos con proceso de coagulación normales⁽²⁴¹⁾. La tasa de recanalización parcial o completa, mortalidad, o eventos grandes de HIC no fueron diferentes de forma significativa; sin embargo, la tasa de resultados favorables fueron sustancialmente más bajos entre aquellos con procesos de coagulación anormales (9% contra 35%, $p = 0.002$). Otro análisis de subgrupos compararon la cohorte de los resultados de pacientes similares de los estudios MERCI y Multi MERCI con los comparativos históricos de los brazos activos y el control del estudio PROACT II. La trombectomía mecánica produjo tasas de buen resultado clínico (mRS 0 – 2; 39,9%) similar a pacientes del PROACT II tratados con pro – urokinasa intra arterial (39,5%) comparado con los pacientes del control de PROACT II (25,4%)⁽²⁴²⁾.

El estudio Penumbra fue un estudio prospectivo, multicéntrico de un solo brazo de 125 pacientes con NIHSS \geq a 8 que han presentado inicio de sintomatología de menos de 8 horas de evolución y fueron tratados con el sistema Penumbra. Los pacientes que presentaron síntomas de menos de 3 horas de evolución no fueron elegibles para tratamiento con rtPA intravenoso o fueron refractarios al rtPA intravenosa. La recanalización parcial o completa fue reportadas en 82% de los vasos tratados,

aunque el método operacional para caracterizar la recanalización no fueron especificados. Las complicaciones debido al procedimiento y HIC ocurrieron en 13% y 11% de los pacientes respectivamente. En general, los resultados clínicos favorables (mRS 2 – 0) fueron vistos en 25% de los pacientes, y el 33% de los pacientes murieron (243, 244).

Subsecuentemente, Tarr y colaboradores condujeron una revisión retrospectiva multicentrista de 157 casos consecutivos tratados con sistema de Penumbra posterior a la aprobación de este dispositivo por la FDA. La recanalización parcial o completa de vasos blanco fue lograda en 87% de los pacientes (54% con Trombolisis en Infarto de Miocardio (TIMI) grado 2 y 33% con TIMI grado 3). Los eventos secundarios a los procedimientos ocurrieron en 9 pacientes y disfunción del dispositivo en 3. HIC, definido como cualquier evidencia de HIC en el TAC de cerebro en los primeros 24 horas luego del procedimiento y deterioro de 4 puntos de la escala de NIHSS, ocurrieron en 6,4% de los pacientes. A los 90 días luego del evento, 41% de los pacientes alcanzaron mRS de 0 a 2, y la mortalidad general fue de 20% (245 – 246).

Los estudios iniciales de los dispositivos Solitaire y Trevo fueron publicados más recientemente. El estudio SWIFT (Solitaire FR With the Intention for Thrombectomy) comparó la eficacia para recanalización del Solitaire con el Merci Retrieval System en un estudio prospectivo, aleatorizado de 113 pacientes con evento isquémico moderado o severo. Los pacientes elegibles tuvieron inicio de síntoma de menos de 8 horas y que hayan sido no elegibles o fueron refractarios a tratamiento con rtPA. Luego un análisis temprano del estudio, el cual llevo a la terminación anticipada del mismo, se documentó revascularización exitosa (escala de recanalización TIMI 2 – 3) sin reporte de hemorragia intracraneana sintomática en 61% de los casos de Solitaire contra 24% del grupo MERCI ($P > 0.001$) en base a evaluación ciego. Esto corresponde a tasa de buenos resultados neurológicos a 90 días (mRS 0 – 2) de 58% contra 33% ($P = 0.001$), respectivamente, y tasa de mortalidad a 90 días de 17% contra

38% ($P=0.001$), respectivamente. El estudio TREVO 2 (Thrombectomy Revascularization of large Vessel Occlusions) tuvo un diseño similar con la excepción de definición de resultados primarios. En este caso, el Trevo Retriever fue comparado con el Merci Retriever en un estudio aleatorizado de 178 pacientes. El resultado primario fue reperfusión angiográfica TICI 2 a 3 valorado de forma no ciega. El estudio reportó tasa de revascularización de 86% en el grupo Trevo contra 60% en el grupo MERCI ($P<0.0001$). Los buenos resultados clínicos a 90 días (mRS 0 – 2) fueron vistas en 40% contra 22% respectivamente ($P=0.01$), y la mortalidad a 90 días fue visto en 33% contra 24%, respectivamente ($P=0.18$). Ambos estudios respaldaron superioridad de sus productos en comparación con el dispositivo Merci y concluyeron que estudios prospectivos aleatorizados comparados únicamente con tratamiento médico son necesarios.

El estudio IMS III valoró rtPA intravenoso comparado con la combinación de rtPA y terapia endovascular incluyendo dispositivos mecánicos (principalmente Merci y Penumbra) como una opción para prueba de abordaje combinado intravenoso/intra arterial, con la esperanza de proveer datos de seguridad y eficacia adicional para este tipo de abordaje.

Angioplastia cerebral y colocación de Stent intracraneana en evento isquémico agudo

La angioplastia de urgencia con adyuvancia de la liberación de stent esta siendo usado cada vez más para restaurar el flujo anterógrado, con o sin fibrinólisis o extracción de coágulos. El estudio no aleatorizado, de un solo centro Stent – Assisted Recanalization in Acute Ischemic Stroke (SARIS) sugiere que la colocación directa de un stent en el vaso ocluido, al menos para localizaciones intracraneales, es técnicamente efectivo para la restauración pronta de flujo. Entre los 20 pacientes que no fueron elegibles o no respondieron a la rtPA intravenosa, se lograron recanalización parcial o completa en todos los pacientes, la HIC ocurrió en 5% de los

pacientes, y el resultado funcional aceptable o mejor (mRS 0 – 3) en 1 mes fue documentado en 60% de los pacientes. El estudio SARIS provee evidencia de que más pacientes con isquemia aguda pueden beneficiarse de reperfusión pronta con stents, pero este abordaje requiere estudios adicionales⁽²⁴⁷⁾.

Los stents recuperables son abordajes nuevos en la recanalización endovascular. Los ejemplos incluyen los dispositivos Solitaire FR y Trevo. Estos stents recuperables son liberados dentro del trombo intracraneana sintomática para reperfundir inmediatamente los tejidos y luego son usados para atrapar y remover el coágulo. El retiro del stent elimina la necesidad de terapia con doble agente antiplaquetario en fase aguda, como si es necesario para la colocación permanente de stent. Los datos actuales, los cuales están limitados a serie de casos, sugieren alta tasa de recanalización (80% – 90%) con seguridad razonable^(248 - 249).

Stent y angioplastía extracraneana en fase aguda

La angioplastía y colocación de stent de la carótida extracraneana (o arterias vertebrales extracraneanas) es principalmente realizado para prevención más que para tratamiento de evento ictal agudo. Sin embargo, esta terapia ha sido usado en casos de emergencia en 2 situaciones particulares: cuando la causa primaria del evento ictal es por atenuación o cese de flujo en la carótida extracraneana o arteria vertebral, como por ejemplo por oclusión total o casi total causado por aterosclerosis severa o disección, y cuando el acceso a un trombo intracraneana causante de la oclusión está impedido por estenosis severa de la carótida extracraneana, y la angioplastía/colocación de stent de la carótida es necesaria antes del tratamiento de una oclusión intracraneana más distal. Aunque no hay estudios prospectivos, aleatorizados, controlados que demuestre la eficacia relativa y seguridad de estos procedimientos en la carótida extracraneana en eventos isquémicos agudos, series de casos retrospectivos pequeños han reportado resultados prometedores^{(250, 251, 252,}

²⁵³). Nedeltchev y colaboradores describieron el uso de angioplastia y colocación de stent en la arteria carótida interna en conjunto con fibrinólisis intra arterial en 25 pacientes que tuvieron oclusión aguda de arteria carótida que causaron evento ictal del territorio de la ACM y los compararon con un grupo de 31 pacientes tratados de forma médica. Los resultados favorables fueron más frecuentes (56% contra 26%) entre pacientes que recibieron tratamiento endovascular⁽²⁵⁴⁾. Jovin y colaboradores mostraron que la revascularización de emergencia en la oclusión de carótida interna con stent carotídeo tenía una tasa de éxito alto (23 de 25 pacientes) con baja tasa de eventos adversos⁽²⁵⁵⁾. De forma similar, Nikas y colaboradores mostraron una alta tasa de éxito del procedimiento (83%) en 14 pacientes con obstrucción por ateromas y 4 pacientes con disección de la arteria carótida interna⁽²⁵⁰⁾. Imai y colaboradores demostraron que la colocación de stent carotídeo de emergencia puede mejorar el pronóstico neurológico en 7 días y puede mejorar su condición clínica en comparación con controles históricos. En pacientes seleccionados con evento ictal vertebrobasilar, la angioplastia y colocación de stent en la arteria vertebral ha sido combinado con la administración de emergencia de agentes fibrinolíticos. El papel de revascularización endovascular contra la cirugía de emergencia de la arteria carótida extracraneana en eventos isquémicos agudos no ha sido determinado todavía. Aun no hay estudios para comparar la utilidad de estos abordajes alternativos para la revascularización de arteria carótida interna extracraneana en eventos agudos^(251, 256).

Cuantificación de revascularización

Se ha puesto más énfasis en recolectar información de angiografías inicial y post revascularización, con énfasis en el sitio de oclusión, identificación de irrigaciones colaterales a la zona afectada, y definición preciso de revascularización. Hay nuevos datos que sugieren que esta información puede ser incorporada en el esquema de estratificación de pacientes en cuanto a la tasa de recanalización esperada y resultado a corto plazo luego de la fibrinólisis intra arterial. Los resultados angiográficos

resultantes de procedimientos de reperfusión cerebral fueron caracterizados inicialmente con el sistema de estratificación TIMI, una escala de 4 puntos de 0 (oclusión completa) a 3 (reperfusión completa) que fue desarrollado inicialmente para valorar la oclusión arterial y perfusión en pacientes con infarto de miocardio⁽²⁵³⁾. Sin embargo, la escala TIMI tiene varias limitaciones. No valora la localización ni circulación colateral. Aun como un medidor de reperfusión anterógrada, la escala cardíaca de TIMI no puede ser aplicado a la compleja vasculatura cerebral sin la creación de reglas operacionales adicionales. Bajo el término de la "escala de TIMI", estudios clínicos recientes en ictus han utilizado versiones de TIMI muy diferentes adoptados al cerebro, los cuales impide la comparación y entendimiento de hallazgos en los diferentes estudios⁽²⁵⁷⁾. El sistema de clasificación de Qureshi es una escala que va de 0 (mejor puntaje posible) a 5 (peor puntaje posible) que clasifica angiográficamente la localización de oclusión arterial antes y después de la recanalización ^(258, 259, 260). Otros estudios han puesto énfasis en 2 escalas desarrolladas específicamente para la circulación cerebral para medir la recanalización de la lesión arterial oclusiva primaria y la reperfusión global y de la vasculatura distal^(261, 262). La escala de Lesión Oclusiva Arterial (AOL) está definido en una escala de 0 a 3, desde no recanalización a recanalización completa de la oclusión primaria. La escala TICl fue desarrollada en 2003 en un esfuerzo para estandarizar el reporte de revascularización. La escala TICl está definido en una escala de 0 a 3, desde no perfusión a perfusión completa con llenado de todas las ramas distales⁽²⁶³⁾. La escala TICl está siendo utilizado actualmente en los estudios IMS⁽²³⁴⁾ y los registros de Ictus.

Estudios adicionales han examinado reoclusión y fragmentación distal luego de la combinación de fibrinólisis farmacológica y trombectomía mecánica. En un análisis de datos de 4 protocolos prospectivos de eventos ictales, la embolización distal fue definido cualitativamente como aparición de una oclusión en un vaso distal, y la

reoclusión arterial fue definido como reoclusión subsecuente del vaso blanco luego de haber logrado recanalización₍₂₆₄₎. La reoclusión arterial ocurre en 18% de estos pacientes, mientras la embolización distal ocurrió en 16% de los 91 pacientes tratados en estos protocolos. La reoclusión arterial, pero no la embolización distal, fueron asociados con menos posibilidades de buena evolución clínica en 1 a 3 meses luego del corregir los factores de riesgo. Otro análisis de 56 pacientes que fueron sometidos a una angiografía cerebral a las 24 horas para determinar el estado de oclusión luego de tratamiento endovascular (en comparación con angiografía post procedimiento inmediato) se observó recanalización subaguda en 16 pacientes (29%), incluyendo recanalización adicional en 8 pacientes con una recanalización temprana. La reoclusión subaguda fue asociado con una mayor tasa de mejoría clínica luego de ajuste de otras variables₍₂₆₅₎.

Endarterectomía carotídea de emergencia

En años recientes hubo interés creciente para revascularización temprana e incluso inmediata (de emergencia, típicamente en menos de 24 horas) con endarterectomía de la arteria carótida extracraneana en pacientes que presentan evento isquémico cerebral agudo o con un cuadro ictal en evolución. La justificación de esta estrategia está respaldado por el reporte de riesgo de eventos recurrentes en pacientes que son tratados medicamente mientras están en espera de revascularización_(266, 267).

Además, hay beneficios teóricos atribuidos a la remoción de la fuente de elementos tromboembólicos (reduciendo el riesgo de eventos recurrentes, particularmente en el caso de placas "suaves o "ulceradas") y restableciendo la presión de perfusión normal a zonas de penumbra isquémica en el cerebro. Los datos sugieren que una endarterectomía carotídea tardía puede reducir el potencial beneficio de revascularización exponiendo a ciertos pacientes a mayor riesgo de eventos iccionales recurrentes (hasta un 9,5% en el estudio North American Symptomatic Carotid

Endarterectomy)⁽²⁶⁸⁾. Se cree que la endarterectomía temprana reduce ese riesgo. A pesar del entusiasmo que existe para las intervenciones tempranas, hay preocupaciones en cuanto a la transformación de un infarto isquémico a uno hemorrágico, así como el potencial para el aumento de edema o la manifestación de síndrome de hiperperfusión por restauración súbita de presión de perfusión normal al cerebro. Sbarigia y colaboradores reclutaron 96 pacientes en un estudio multicéntrico de un solo brazo para evaluar la seguridad y eficacia de endarterectomía carotídea temprana. Los pacientes con eventos ictales extensos (NIHSS > 22) o con más de dos tercios de territorio de la ACM involucrados con infarto fueron excluidos. El tiempo promedio entre el inicio del evento ictal y la endarterectomía fue de 1,5 días (+/- 2 días). La morbi/mortalidad a 30 días fue de 7,3% (7/96). La mayoría de los pacientes (85/96) mostraron mejoría significativa; solo un 3% desarrollaron más déficit, y ningún paciente en este cohorte cuidadosamente seleccionado tuvo transformación hemorrágica o nuevo infarto cerebral en TAC.⁽²⁶⁹⁾ En otro estudio multicéntrico, Ballotta y colaboradores realizaron endarterectomía temprana o urgente (por ejemplo en menos de 2 semanas de la presentación del cuadro ictal; tiempo mediano de 8 días) en 102 pacientes con una escala de mRS <2. Ninguno de los pacientes tuvo eventos nuevos, conversión hemorrágica, o edema cerebral. Notablemente, la selección de casos fue limitado a aquellos con eventos ictales con discapacidad menor, quienes estaban neurológicamente estables, y con un territorio de infarto limitado en TAC o RMN. Los series de casos en donde pacientes más enfermos o neurológicamente inestables fueron sometidos a endarterectomía temprana mostraron resultados menos favorables⁽²⁷⁰⁾. Huber y colaboradores y Welsh y colaboradores describieron tasa de evento ictal y muerte combinados de 16% y 21% respectivamente; sus pacientes eran más inestables neurológicamente, y algunos tenían oclusión carotídea completa^(271 - 272). Paty y colaboradores mostraron que si la zona de infarto aumenta por 1 cm en diámetro, el riesgo de déficit neurológico permanente luego de una endarterectomía aumentó por un factor de 1,7. Con estos

datos, parece ser que la endarterectomía temprana puede ser apropiada para aquellos eventos ictales pequeños que no causan discapacidad, con la meta de reducir el tromboembolismo que está ocurriendo o la isquemia por limitación de flujo⁽²⁷³⁾.

Una revisión sistemática por Rerkasem y Rothwell de los resultados de publicaciones que específicamente examinaron la influencia del tiempo entre el inicio de síntomas de TIA/evento ictal y la endarterectomía subsecuente. Estos autores señalaron la escasez de datos en cuanto al tiempo óptimo de endarterectomía en general y especialmente en relación con los resultados para las endarterectomías para evento ictal en evolución o TIA a repetición. Los estudios existentes tienen elementos y definiciones altamente variables y para estas entidades, y existe una falta de estandarización entre los estudios. Los análisis de resultados realizados por Rerkasem y Rothwell sobre 47 estudios relevantes publicados a lo largo de 2008 mostraron tasas combinadas de evento ictal y muerte relativamente altas para endarterectomía de urgencia, 20,2% y 11,4%, en un evento agudo en evolución y TIA, respectivamente. No hubo mejoría en resultados a largo plazo, porque la tasa de eventos de los estudios realizados antes y después de 2000 no fueron diferentes. La incidencia de EVC y muerte fue significativamente más alto en pacientes que requirieron cirugía de emergencia para estos pacientes que en los que se les realizaron endarterectomía en forma electiva (OR, 4,6). Todos excepto 2 estudios pequeños en este análisis excluyeron pacientes que tuvieron eventos extensos; la mayoría de los pacientes tuvieron eventos no incapacitantes o déficit variables (TIA) en el momento de la cirugía. Las cirugías de emergencia y de urgencia (días) luego de un evento incapacitante, independientemente de la condición de la carótida, sigue siendo de alto riesgo⁽²⁷⁴⁾.

La endarterectomía carotídea de emergencia generalmente no se realiza en pacientes con ictus isquémico agudo por la presencia de síndrome de reperfusión cerebral

aumentando el desarrollo de edema cerebral o llevando a transformación hemorrágica, especialmente entre pacientes con infartos extensos. Una revisión sistemática de estudios entre 1980 – 2008 publicado recientemente reportó riesgo absoluto de evento cerebrovascular o muerte luego de endarterectomía carotídea de emergencia fue de 20.2% (95% IC 12.0 – 28.4%) y fue mayor que en aquellos pacientes que se sometieron a endarterectomía carotídea con enfermedad estable (OR 1.2, 95% IC 0.9 – 1.6, $p = 0.13$). Los autores concluyeron que los riesgos de endarterectomía carotídea de emergencia son altos en pacientes con condición neurológica inestable; 2) el riesgo debe ser valorado contra el riesgo de deterioro neurológico con terapia médica; 3) las evidencias actuales no respaldan endarterectomía carotídea de emergencia para estos pacientes; 4) mejoras en terapia médica intensiva puede lograr la estabilización de estos pacientes; y 5) son necesarios estudios controlados prospectivos aleatorizados de revascularización de emergencia o de urgencia contra la realización de estos procedimientos en fase tardía en pacientes con estado neurológico inestable (Ictus en evolución o TIA en crescendo)⁽²⁷⁴⁾.

Los pacientes que están neurológicamente estables luego de presentar Ictus o TIA no incapacitante pueden someterse a cirugía más temprana sin riesgo aumentado en comparación a cirugía tardía. Debido a que la incidencia de Ictus recurrente o TIA es alto luego del cuadro inicial, este subgrupo de pacientes puede ser beneficiado de revascularización temprano. Los datos de estudios aleatorizados muestran que el beneficio absoluto de endarterectomía es mayor durante las dos primeras semanas luego del evento cuando el paciente no muestre inestabilidad.^(275 – 278)

Existen beneficios teóricos para este procedimiento 1) retiro de fuente de material tromboembólico (por lo tanto reduce riesgo de eventos recurrentes, particularmente en los casos de placas suaves o ulceradas) y 2) restauración de presión de perfusión normal a la región de penumbra cerebral. Los datos sugieren que la endarterectomía

tardía puede reducir el potencial beneficio de revascularización exponiendo a ciertos pacientes a mayor riesgo de evento isquémico recurrente (hasta un 9.5% en el NASCET).

La endarterectomía carotídea de emergencia generalmente no es realizada en otros casos de isquemia aguda, especialmente cuando el déficit es grande, por el alto riesgo de eventos adversos asociados con la restauración aguda de flujo hacia tejidos dañados. La excepción en este caso puede ser cuando alguno de los parámetros clínicos o DWI sugieran que el área infartada es en realidad pequeña y el área de penumbra es grande, el cual indica que la repercusión de una carótida severamente estenótica podría mejorar la recuperación de tejido en la zona isquémica.

La endarterectomía de emergencia usualmente es reservada para pacientes con trombos intraluminales móviles o sésiles asociado con una placa aterosclerótica en la bifurcación de la carótida. Las indicaciones para esto todavía es controversial. La morbilidad asociada a la cirugía parece ser alto entre pacientes que ya tienen demostrado la existencia de trombo intraluminal por angiografía cerebral. Aunque algunos grupos reportan baja tasa de complicaciones y buena recuperación neurológica con cirugía de urgencia.

La indicación más aceptada y más común para cirugía de emergencia en isquemia aguda es el caso de un nuevo déficit inmediatamente luego de una endarterectomía carotídea. La cirugía en estos casos es realizado para corregir problemas técnicos que resultan en la atenuación de flujo o trombosis aguda.

Revascularización cerebral a través de by pass intracraneal – extracraneal

Bypass extracraneana – intracraneana para el tratamiento de Ictus no ha mostrado ser beneficioso. Existen reportes de mejoría con cirugía de bypass temprano, así como existen reportes de no mejoría y complicaciones hemorrágicas. Reporte de

embolectomía quirúrgica existe^(277 – 280), pero los abordajes endovasculares parecen proveer una mejor alternativa en la mayoría de los casos.

El periodo de tiempo óptimo para revascularización luego de la presentación de ictus agudo o TIA no han sido definidos y puede variar dependiendo de varios factores, incluyendo el tamaño del infarto, presencia y tamaño de área de penumbra, estabilidad de condición neurológica.

Manejo de complicaciones neurológicas agudas

El deterioro luego de la valoración inicial del cuadro ictal es común, ocurre en aproximadamente 25% de los pacientes. En el grupo con deterioro clínico, un tercio ocurre por la progresión del cuadro ictal, un tercio por edema cerebral, 10% por hemorragia, y 11% por isquemia recurrente. El potencial para deterioro que comprometa la vida resalta la necesidad de observación constante y revaloración.

Edema cerebral por isquemia

El infarto cerebral agudo es usualmente seguido por un deterioro tardío causado por edema del tejido infartado. Dependiendo en la localización del evento, el volumen del infarto, edad del paciente y grado preexistente de atrofia, el edema puede producir una variedad de hallazgos clínicos desde ser asintomático o no asociado a nuevos síntomas neurológicos al deterioro fatal. Aunque el edema citotóxico normalmente llega a su pico al día 3 o 4 de la lesión, la reperfusión temprana de un volumen grande de tejido necrótico puede acelerar el edema a un nivel potencialmente crítico en las primeras 2 horas, conocido como edema maligno. En pacientes con ictus severo o infarto de fosa posterior, la observación cuidadosa es requerida para intervención temprana para tratar edema que potencialmente pueda comprometer la vida.

Hemorragia intracerebral

A diferencia de eventos isquémicos de los cuales ha habido progreso terapéutico médico y quirúrgico efectivo a través de las diferentes formas de trombolisis y técnicas quirúrgicas para la prevención secundaria, el manejo de la hemorragia intracerebral espontánea ha continuado controversial. McKissock y colaboradores condujeron el primer estudio prospectivo, aleatorizado, de tratamiento quirúrgico de la HIC en 1961, y sugirieron la posibilidad de que en pacientes cuidadosamente seleccionados, la

terapia quirúrgica puede ser beneficiosa para los pacientes con HIC con o sin hemorragia intraventricular.

A pesar del manejo médico agresivo, la HIC sigue siendo asociado a una morbilidad y mortalidad significativa. Factores asociados con pobre pronóstico clínico incluye extenso volumen inicial de la HIC con aumento subsecuente, aumento de la presión intracraneana (PIC), y extensión intraventricular. El manejo médico se enfoca en la reducción de lesión secundaria a través de reducción de factores de riesgo para la expansión del hematoma (manejo agresivo para la reducción de presión arterial, corrección de coagulopatía, control de PIC y manejo de cuidados neurocríticos). Sin embargo, algunos pacientes con volúmenes significativos de hematoma pueden cursar con aumento del mismo, ya sea inicialmente o de forma progresiva en imágenes de control, de tal forma que requiere evacuación quirúrgica. Las indicaciones para el drenaje quirúrgico de la HIC incluyen deterioro neurológico, aumento de volumen del hematoma, PIC incontrolable, o imágenes que sugieren posible herniación de tallo cerebral. Sin embargo, hay varios factores que pueden limitar la decisión para manejo quirúrgico como la edad, comorbilidad médica, condición neurológica, localización del hematoma y estabilidad cardiopulmonar en el momento de la presentación del cuadro. De tal forma que la selección del paciente para manejo quirúrgico sigue siendo controversial y difícil. A pesar de esto, el manejo quirúrgico de la HIC con y sin hemorragia intraventricular ha aumentado en las últimas décadas debido a la implementación de sistemas de navegación, abordajes mínimamente invasivos y mejoras en manejo médico de presión arterial y coagulopatías, haciendo que el drenaje quirúrgico sea una opción viable en un mayor porcentaje de pacientes, y en conjunto con manejos neurocríticos/médicos, mejorando el pronóstico esperable de estos pacientes.

Monitoreo de presión intracraneana

Existe datos limitados con respecto a la frecuencia de PIC elevados y su manejo en los pacientes con HIC⁽²⁸¹⁾. Un estudio reciente de 243 pacientes consecutivos con HIC describieron monitoreo de la PIC en 57 (23%) de los pacientes, de los cuales 40 (70%) tuvieron al menos 1 episodio de hipertensión endocraneana (definido como PIC > 20mmHg)⁽²⁸²⁾. En un estudio aleatorio de trombolisis intraventricular en 100 pacientes con hemorragia intraventricular y HIC menores a 30mm³, la PIC fue > 20mmHg en el momento de inserción de catéter ventricular en 14 pacientes⁽²⁸³⁾. En general, sin embargo, la elevación de la PIC no era frecuente durante el monitoreo ni colocación de ventriculostomía en estos pacientes. Existe evidencia de diferencial de gradientes de presión en algunos casos de HIC, por lo que la PIC puede ser elevado en y alrededor del hematoma pero no lejos de este ⁽²⁸⁴⁾. Debido a que las causas usuales de aumento de la PIC son hidrocefalia por sangrado intraventricular o efecto de masa por el hematoma (o edema circundante), los pacientes con hematomas pequeños y hemorragia intraventricular limitado usualmente no requieren tratamiento para disminuir la PIC. El aumento de la PIC también puede ser más común en pacientes jóvenes y aquellos con HIC supratentorial⁽²⁸²⁾. La hidrocefalia está asociada a un peor pronóstico en HIC agudo. Entre los 902 pacientes con seguimiento entre los aleatorizados en el estudio STICH, 377 tuvieron hemorragia intraventricular, de éstos, 208 tuvieron hidrocefalia (23% de todos los pacientes, 55% de los que tenían sangrado intraventricular)⁽²⁸⁵⁾.

La PIC es medida por dispositivos que se insertan hacia el parénquima cerebral o ventrículos cerebrales. La tecnología de fibra óptica puede ser usada en ambas instancias. Un catéter ventricular insertado en el ventrículo lateral permite drenaje de líquido cefalorraquídeo (LCR), el cual puede ayudar a reducir la PIC. El dispositivo parenquimatoso se inserta en el parénquima cerebral y permite monitorización de PIC pero no drenaje de LCR. La ausencia de estudios publicados que muestren que el

manejo de PIC elevado tenga efecto en el pronóstico en la HIC hace que la decisión de monitorizar y tratar la PIC o no, sea incierta en los pacientes con HIC. Los riesgos asociados con los monitoreos de la PIC incluyen infección y hemorragia intracraneana. El riesgo de sangrado o infección se cree que es más alta para las ventriculostomías que con los catéteres parenquimatosos, aunque los datos son derivados de los pacientes con trauma de cráneo o hemorragias subaracnoideas. La decisión de la colocación de catéter de ventriculostomía o colocación de monitoreo parenquimatoso debe ser en base a si hay necesidad de drenar LCR para tratar la hidrocefalia o PIC elevados. Debido a los datos limitados en cuanto a indicaciones para la monitorización de PIC en HIC, los principios en el manejo de la PIC elevada usualmente son similares a aquellos utilizados para trauma de cráneo, en el cual las guías actuales recomiendan colocación de monitoreo PIC en pacientes con ECG de 3 a 8 y mantener una PIC < 20mmHg y una presión de perfusión cerebral (PPC) de 50 a 70mmHg, dependiendo del estado de la autorregulación cerebral. Datos de un estudio pequeño, retrospectivo de pacientes con HIC sugieren que el aumento de PIC y declive de PPC están asociados con aumento en la mortalidad. En un estudio de monitoreo multimodal en 18 pacientes con HIC, la PPC < 70 a 80mmgh se asoció con hipoxia cerebral y mal pronóstico. Por lo que el monitoreo de la PIC y el tratamiento subsecuente puede ser considerado en estos pacientes con un ECG menor de 8, que se presume se relaciona a efecto de masa por hematoma, aquellos con evidencia clínica de herniación transtentorial, o aquellos con hemorragia intraventricular significativo o hidrocefalia⁽²⁸⁶⁾.

Hemorragia intraventricular

La hemorragia intraventricular (HIV) ocurre en aproximadamente 45% de los pacientes con HIC espontáneos y es un factor independiente asociado con mal pronóstico^(285, 287). Análisis de 13 estudios encontraron que HIV asociado con HIC aumenta el riesgo de muerte de 20% sin HIV a 51% con sangrado. La hemorragia intraventricular

puedes ser primario, confinado a los ventrículos, o secundario, originado por extensión de HIC, relacionado a hemorragia hipertensiva en ganglios basales y tálamo. Aunque la colocación de un catéter intraventricular debería ayudar en teoría en el drenaje de sangre y LCR del sistema ventricular, el uso de catéter ventricular por si solo puede ser ineficiente por la dificultad para mantener el catéter permeable y el drenaje lento de la sangre intraventricular. Por lo que han habido intereses recientes en el uso de agentes trombolíticos como adyuvantes al uso de catéter ventricular en el sangrado intraventricular.

Estudios animales y series clínicas han reportado que la administración de agentes fibrinolíticos intraventricularmente, incluyendo urokinasa, estreptoquinasa, y activador de plasminógeno tisular recombinante (rtPA), en la HIV puede reducir la morbilidad y mortalidad acelerando el aclaramiento de sangre y lisis de coágulos. Análisis retrospectivos de 42 pacientes consecutivos con HIV, el 88% de los casos atribuibles a HIC primario, encontraron que en quienes fueron tratados con urokinasa intraventricular, la muerte ocurrió en 21 pacientes (50%) y ventriculitis en 11 (26%). En otro estudio prospectivo, compararon 48 pacientes con HIV (causado por HIC en 40, 83%) tratados con rtPA intraventricular con 49 pacientes de control tratados únicamente con catéter ventricular. La mortalidad se redujo de 30% a 10% en el grupo tratado con rtPA, con 2 pacientes en el grupo de rtPA diagnosticado con ventriculitis. En un estudio prospectivo pequeño, 16 pacientes con HIV y HIC < 30mm³ fueron aleatorizados para ser tratados con ventriculostomía o ventriculostomía con urokinasa. El aclaramiento de HIV fue más rápido con urokinasa. La mortalidad a 6 meses fue de 14% con urokinasa y 44% con ventriculostomía sola (p = 0.22), no hubo diferencia significativa entre grupos que necesitaron derivaciones definitivas o presentaron ventriculitis. Meta – análisis de 4 estudios aleatorizados y 8 estudios observacionales de pacientes con HIV secundarios a HIC tratados con ventriculostomía (n = 149) o ventriculostomía con fibrinólisis (n = 167) encontró una

disminución significativa en la mortalidad de 47% a 23% (OR, 0,32; IC 95%, 0.19 – 0.52), con la diferencia principalmente en pacientes tratados con urokinasa. No hubo diferencias en complicaciones o necesidad de derivaciones permanentes entre los pacientes tratados con agentes fibrinolíticos intraventriculares y los tratados únicamente con ventriculostomía. Los estudios con rtPA han usado diferentes dosis que van desde 1 a 4mg cada 8 a 12 horas^(288 – 291).

El estudio más grande de fibrinólisis intraventricular hasta la fecha es el estudio CLEAR – IVH (Clot Lysis: Evaluating Accelerated Resolucion of IVH). Este estudio incluyó 100 pacientes (22 placebos, 78 rtPA) con HIV atribuible a HIC espontáneo de $<30\text{mm}^3$. En total, la ventriculitis bacteriana ocurrió en 3 pacientes con rtPA (4%) y 2 con placebo (9%). Los pacientes tratados con rtPA tuvieron significativamente menor presión intracraneana, menos obstrucciones de la ventriculostomía que requirieron recolocación de la misma, y períodos más cortos de requerimiento de ventriculostomía aunque no de forma significativa. Hubo resangrado sintomático en 9 pacientes con tratamiento con rtPA (12%) y un paciente con placebo (5%; $p = 0.33$). Requirieron derivación permanente el 14% de los pacientes con placebo y el 6% de los pacientes tratados con rtPA ($p = 0.27$). El promedio a 30 días en la mRS fue de 5 en ambos grupos, y la mortalidad fue del 19%, sin diferencias significativas entre el grupo placebo y rtPA^(292 - 293). Actualmente esta en proceso la fase 3 del estudio CLEAR III.

Existen reportes de procedimientos alternativos para HIV, como el drenaje quirúrgico vía endoscópico y la ventriculostomía. Un estudio comparativo de 48 pacientes con HIV secundario a HIC y otras causas tratados con drenaje endoscópico mostró que un 17% requirieron derivación permanente en comparación con 50% de los 48 pacientes manejados de forma habitual (ventriculostomía). El resultado en la mRS fue similar. Dos estudios aleatorizados han reportado comparación entre drenaje de HIV con ventriculostomía con drenaje endoscópico en pacientes con HIV secundarios a HIC de $< 30\text{mm}^3$. En uno de los estudios se utilizó urokinasa en ambos grupos. Entre los 46

pacientes tratados con endoscopia comparado con 44 tratados con ventriculostomía, la mortalidad no fue significativamente diferente. En uno de los estudios se reportó mejoría en la Escala Pronostica de Glasgow a 2 meses con endoscopia pero no se reportó la tasa de derivación permanente. En el otro estudio se sugirió una tasa menor de derivación permanente luego de tratamiento endoscópico. Otros estudios reportaron estrategias de manejo de HIV incluyendo derivación ventrículo peritoneal temprana, tercer ventriculostomía endoscópica, o drenaje lumbar. En un estudio se comparó 16 pacientes tratados con ventriculostomía y drenaje lumbar para HIC con HIV con 39 pacientes control de tratamiento usual, los pacientes manejados con ventriculostomía y drenaje lumbar requirieron de drenaje ventricular externo por más tiempo pero requirieron menos de una derivación permanente de forma significativa^(294, 297).

Tratamiento quirúrgico de HIC a través de craneotomía

Las revisiones de literatura en cirugía de trauma han demostrado beneficio claro en la evacuación quirúrgica de hematomas intracraneanas. Sin embargo, el rol de la cirugía para los pacientes con HIC espontánea permanece controversial. La meta de la evacuación quirúrgica en pacientes con HIC espontánea, al igual que con pacientes con hematomas intracraneanas, es drenar la mayor cantidad de hematoma sin lesionar tejido cerebral subyacente, reduciendo de esta forma el efecto de masa evitando herniación, el efecto tóxico de los productos por degradación de la sangre, y la PIC, reduciendo el impacto fisiopatológico de hematoma del tejido circundante y efecto de toxicidad celular por productos de degradación hemáticos^(298- 300). Estudios experimentales de HIC en modelos animales demostraron cambios significativos en el metabolismo en el tejido cerebral alrededor del hematoma a los 3 – 5 horas posterior a la infusión de sangre. Otros estudios animales han mostrado que la reducción temprana de efecto de masa de una lesión aumenta el flujo sanguíneo y reduce cambios isquémicos, resultando en mejoría de pronóstico neurológico. A pesar de

estos hallazgos, en estudios aleatorizados previos incluyendo el Surgical Trial in Intracerebral Hemorrhage (STICH), el cual es el mayor estudio aleatorizado multicéntrico, no pudieron demostrar la mejoría en el pronóstico clínico de los pacientes que se sometieron a una evacuación quirúrgica contra la mejor terapia médica además de que estos tuvieron altas tasas de paso de pacientes de grupo de manejo médico a quirúrgico. Los estudios clínicos iniciales para la evacuación de HIC fueron realizados por McKissock y colegas quienes reportaron peor pronóstico clínico con intervención quirúrgica, sin embargo, éste no tenía estudios de imágenes apropiados ni tampoco una etiología determinada del evento hemorrágico. Estudios subsecuentes de Juvela y colaboradores, Batjer y colaboradores y Chen y colaboradores, aunque mostraron una tendencia hacia la mejoría clínica de los pacientes, no pudieron demostrar una mejoría clínica y neurológica estadísticamente significativa entre los pacientes que se sometieron a evacuación quirúrgica contra los que fueron manejados de forma médica. En base a las evidencias inconclusas de los estudios previos, se realizó el estudio STICH, para determinar si la cirugía temprana reduce la mortalidad y mejora el pronóstico neurológico del paciente en comparación a tratamiento conservador para HIC supratentorial. En este estudio compararon cirugía temprana (en las primeras 24 horas de haberse documentado HIC dentro de las primeras 72 horas del evento ictal) con manejo inicial conservador, reclutando 1033 pacientes de 83 centros de 27 países quienes fueron aleatorizados para cirugía temprana. Se utilizó la Escala Pronostica de Glasgow extendido de 8 puntos a 6 meses como método principal de resultados. El buen resultado clínico fue dividido, con menor expectativa para aquellos pacientes con peor pronóstico. El 26% de los pacientes fueron sometidos a drenaje quirúrgico a discreción de los médicos tratantes debido a deterioro neurológico, los cuales alcanzaron un resultado favorable en comparación a 24% en el grupo médico. Este estudio no encontró diferencia estadísticamente significativa en mortalidad ni pronóstico funcional entre los grupos tratados. El 26% de los pacientes que inicialmente fueron asignados al grupo de

manejo médico fueron sometidos a tratamiento quirúrgico. A pesar del beneficio poco significativo de cirugía temprana en comparación con terapia conservadora inicial, un análisis del subgrupo demostró un posible beneficio de drenaje quirúrgico en pacientes que presentaron con hematomas lobares superficiales (< 1mm de la corteza). Un análisis de subgrupo adicional sugiere que aun un riesgo aumentado para un pronóstico pobre en los pacientes que se presentaron con la ECG < de 8₍₃₀₁₋₃₀₄₎.

El estudio STICH II enfocó en la pregunta de si la cirugía temprana puede ser beneficioso para los pacientes concientes con hemorragia lobar superficial de 10 a 100mm³ a 1 cm de la superficie cortical y sin HIV y quienes fueron ingresados en menos de 48 horas del evento ictal. 78 centros en 27 países participaron de este estudio. El estudio aleatorizó pacientes para cirugía temprana (a 12 horas de selección) con manejo médico y quirúrgico o únicamente con manejo médico. El resultado principal fue dividido en base a la Escala Pronóstico de Glasgow extendido (favorable o no favorable). El 41% de los pacientes en el grupo de cirugía temprana tuvieron un resultado favorable en comparación con 38% del grupo de manejo médico; esta diferencia no fue estadísticamente significativa. El análisis de subgrupo que incluyó únicamente pacientes con mal pronóstico (como determinado por una ecuación específica utilizado en el estudio STICH) mostró que estos pacientes eran más propensos a tener pronóstico favorable con cirugía temprana, sin embargo, no hubo ventajas en la cirugía temprana para los pacientes en la categoría de buen pronóstico. Se observó ventaja no significativa en la supervivencia en el grupo quirúrgico. El 21% de los pacientes seleccionados para manejo médico inicial fueron sometidos a tratamiento quirúrgico, mayormente por deterioro clínico del paciente. En un meta-análisis actualizado del STICH, los autores reportaron 3366 pacientes, encontrando una ventaja significativa en la cirugía cuando se considera a todos los pacientes, pero con una heterogeneidad significativa en los datos. Por lo que la evacuación temprana

del hematoma no ha mostrado ser beneficioso de forma estadística en 2 de los estudios aleatorizados más grandes, pero existiendo una alta tasa de cruce al grupo de intervenciones quirúrgicas, estrechando criterios de inclusión basado en condición del paciente haciendo que ambos estudios STICH y STICH II, dejen poco claro si hay beneficio en algún grupo específico de pacientes con HIC supratentorial^(285, 298, 301).

Avances en tecnología ha mejorado significativamente la habilidad del cirujano para modificar técnicas quirúrgicas abiertas para la evacuación de HIC. La introducción y evolución de microscopio quirúrgico facilita la hemostasia y la exploración de la cavidad del hematoma en casos donde se sospeche otras causas de sangrado. La neuronavegación es un instrumento que se ha vuelto indispensable en la mayoría de los centros académicos y de stroke en los Estados Unidos y permite localización precisa del hematoma, y un diseño eficiente del colgajo de la craneotomía y la trayectoria para minimizar lesión a tejido parenquimatoso sano. En los últimos años, se ha realizado hemicraniectomías descompresivas en conjunto con el drenaje de HIC por el edema cerebral subsecuente en los casos de los hematomas de gran volumen.

Craneotomía para hemorragia de fosa posterior

Debido al estrecho espacio de confinamiento de la fosa posterior, en las hemorragias cerebelosas puede haber deterioro rápido por hidrocefalia obstructiva o efecto de masa local sobre el tallo cerebral. Varios estudios no aleatorizados han sugerido que pacientes con hemorragia cerebelosa de > 3cm en diámetro o en pacientes en donde la hemorragia está asociada con compresión de tallo cerebral o hidrocefalia tienen mejor pronóstico con descompresión quirúrgica. Los intentos para controlar la PIC por otros métodos que no sea por drenaje de hematoma, como colocación de ventriculostomía, es considerado insuficiente, y no es recomendado, puede ser más dañino particularmente en pacientes con cisternas comprimidas. En contraste a la

hemorragia cerebelosa, la evacuación de hemorragia del tallo puede ser dañina en muchos casos^(307 – 309).

Craniectomía descompresiva en enfermedad cerebrovascular y hemorragia intracerebral

Infarto hemisférico, usualmente producido por oclusión de grandes vasos a nivel proximal (carótida interna, carótida terminal, ACM proximal), está asociado con un volumen grande de infarto que compromete tejidos sobre y debajo de la cisura Silviana. Los pacientes con estudios imagenológicos que demuestran aparición temprana de hipodensidad en TAC, restricción de difusión, o ausencia de perfusión en más de dos tercios del territorio de la ACM están con riesgo aumentada de herniación tardía. El deterioro clínico usualmente es rápido, con compresión de tallo causando primero deterioro de conciencia, el cual puede ser seguido rápidamente por fallo de función superior del tallo. El deterioro de conciencia en este caso está asociado con una probabilidad de 50% a 70% de mortalidad a pesar de manejo médico máximo. La compresión de tallo es comúnmente acompañado por el compromiso secundario de lóbulos frontal y occipital, probablemente atribuible a la compresión de las arterias cerebral anterior y posterior contra estructuras durales. El infarto secundario que resulta limita grandemente el potencial de una recuperación clínica significativa o incluso de sobrevida.

El rol de intervención neuroquirúrgico para el tratamiento de infarto supratentorial ha sido controversial. Previamente, el beneficio funcional a largo plazo de una cirugía descompresiva era debatido, aunque la descompresión quirúrgica puede reducir la mortalidad de 80% a aprox. 20%. Debido a que los infartos secundarios limitan el potencial de recuperación, las intervenciones tempranas, antes de la presentación de signos de herniación, es usualmente recomendado en base del volumen de tejido que está infartado y el grado de desviación de la línea media. Los 3 estudios aleatorizados controlados publicados en 2007 muestran el beneficio potencial de la

cirugía descompresiva. En el estudio, los procedimientos fueron realizados en los primeros 48 horas del cuadro ictal en pacientes con infartos malignos que tenían 18 – 60 años de edad. La cirugía descompresiva redujo la mortalidad de 78% a 29% y significativamente aumentó la recuperación clínica favorable. Se observó igual beneficio en pacientes con infartos en hemisferio dominante y no dominante. La edad influyó el resultado, con pacientes más viejos con peores resultados. Sin embargo, la decisión de realizar la cirugía descompresiva debe ser realizada de forma individual, dependiendo del caso. Aunque la cirugía puede ser recomendada para el tratamiento de pacientes seriamente afectados, los médicos deben informar a los familiares del paciente sobre los potenciales resultados, incluyendo la sobrevida e incapacidad severa.

Cuando ocurre un infarto cerebeloso extenso, usualmente lo acompaña edema tardío. Aunque las síntomas iniciales pueden ser limitados a disfunción de cerebelo, el edema puede causar compresión de tallo y puede progresar muy rápidamente a la pérdida de funciones del tallo. La descompresión de emergencia de la fosa posterior con resección parcial del tejido infartado usualmente puede salvar la vida del paciente y produce una recuperación clínica con una calidad de vida razonable.

El potencial de la craniectomía descompresiva para mejorar el pronóstico de los pacientes con HIC no ha sido bien estudiado. En base a los resultados del primer estudio STICH, varios autores han sugerido que el pronóstico puede potencialmente mejorar con la craniectomía descompresiva para pacientes seleccionados con PIC altos y efecto de masa relacionado a la HIC. Los pacientes en estos estudios tienden a ser aquellos en estado de coma ($ECG < 8$) y aquellos que tienen desviación significativa de la línea media, hematomas grandes, o PIC que no normaliza con manejo médico. En un estudio de craniectomía descompresiva sin evacuación del hematoma en 12 pacientes consecutivos con HIC supratentorial, el medio del volumen de hematoma era de $61,3 \text{ mm}^3$, y el promedio de la ECG era de 8. 3 pacientes en el

grupo de estudio murieron en comparación con 8 en el grupo control, mientras que 9 pacientes tuvieron un buen pronóstico clínico (definido en el estudio). Un estudio retrospectivo de craniectomía descompresiva en conjunto al drenaje de hematoma para ambos hemorragia putaminal y lobar encontró que pacientes con hemorragia putaminal tienen mayor reducción de la desviación de la línea media con tendencia a mejor pronóstico neurológico que los pacientes del grupo control. Una revisión sistemática de estudios donde la craniectomía descompresiva fue realizada en las HIC espontáneas sugiere que la descompresión con evacuación del hematoma puede ser seguro y puede mejorar el pronóstico^(310, 311).

Evacuación quirúrgica mínimamente invasiva de HIC

Varios estudios aleatorizados recientes compararon la aspiración mínimamente invasiva a craneotomías estándares y han sugerido mejor pronóstico con abordajes menos invasivos. Un estudio aleatorizado reciente de 465 pacientes comparó la aspiración con aguja en la hemorragia de ganglios basales (25 – 40mm³) contra manejo médico⁽²²⁹⁾. Aunque no hay impacto significativo en la mortalidad, el pronóstico neurológico a 3 meses fue mejor en el grupo con drenaje por aspiración. El estudio Minimally Invasive Surgery Plus Recombinant Tissue – Type Plasminogen Activator for ICH evacuation trial II (MISTIE II) trató de determinar la seguridad de la cirugía mínimamente invasiva con rtPA en la HIC. Este estudio comparó 79 pacientes quirúrgicos con 39 pacientes de manejo médico. El estudio mostró una reducción significativa en el edema perilesional en el grupo de drenaje del hematoma, con la tendencia de mejoría clínica⁽³¹²⁾.

Tiempo de cirugía

El tiempo de la cirugía persiste controversial. Estudios prospectivos aleatorizados hasta la fecha han reportado un espectro de tiempo ancho para cirugía que varía de 4

a 96 horas luego de inicio de sintomatología^(298, 302, 305). Análisis de subgrupos en el estudio STICH II ha sugerido una tendencia hacia mejor pronóstico para pacientes que se operan antes de las 21 horas luego de un evento ictal. Un meta – análisis de 2186 pacientes de 8 estudios de cirugía por HIC encontró que la cirugía mejora el pronóstico del paciente si es realizado en menos de 8 horas de la hemorragia⁽³⁰⁶⁾. Una craneotomía ultra temprana (a 4 horas del evento ictal) fue asociado con un riesgo aumentado de resangrado en un estudio que reclutó 24 pacientes.

Objetivo de manejo neuroquirúrgico agudo de pacientes con Ictus

El manejo quirúrgico de los pacientes con un evento cerebrovascular debe ser valorado de forma independiente, tomando en consideración el grupo etario, las comorbilidades médicas, condición actual y evolución clínica del paciente, tiempo de evolución, hallazgo por imágenes diagnósticas para tomar una decisión adecuada, en conjunto con la familia del paciente.

La valoración debe ser realizada en el ámbito de Servicio de Emergencias Médicas o en la unidad de internamiento que se encuentre el paciente (Salón de Medicina Interna, Unidad de Ictus u otro salón de internamiento) posterior a la valoración por el especialista en Neurología/Emergencias y después de haberse realizado y valoración adecuada de estudios diagnósticos iniciales.

- Mejorar tiempo de atención de los pacientes con enfermedad cerebrovascular
- Ofrecer diagnóstico oportuno de los pacientes con enfermedad cerebrovascular con el fin de ofrecer diferentes alternativas terapéuticas existentes según los hallazgos clínicos y radiológicos diagnósticos
- Reducir la morbilidad y mortalidad de los pacientes con enfermedad cerebrovascular en la población adscrita al hospital
- Disminuir tiempos de estancia hospitalaria de los pacientes con enfermedad cerebrovascular aguda
- Mejorar el pronóstico clínico/funcional de los pacientes que sufren evento cerebrovascular agudo

Recursos

Recursos materiales

Los recursos materiales básicos que se requiere en una Unidad de Ictus según la guía de manejo del evento cerebrovascular y creación de Unidades de Ictus unificadas son las siguientes:

1. Cuatro camas hospitalarias.
2. Muebles y útiles adaptados.
3. Monitorización de presión arterial, ritmo cardíaco y oximetría de pulso en cada cama.
4. Doppler transcraneal.
5. Glucómetro.

Para una atención adecuada de los pacientes con enfermedad cerebrovascular es necesario además de contar con la infraestructura básica, servicios de radiodiagnósticos y contar con el apoyo del Departamento de Cirugía para los diversos tratamientos quirúrgicos que se le puede ofrecer al enfermo, por lo cual debe contar con lo siguiente:

1. Departamento de Radiología
 - a. Tomografía computarizada disponible 24 horas.
 - b. Inyector para realización de AngioTAC.
 - c. Resonancia Magnética Nuclear disponible 24 horas.
2. Departamento de cirugía
 - a. Angiógrafo/ equipo de hemodinamia disponible 24 horas.
 - i. Insumos para realización de angiografía diagnóstica.
 - ii. Insumos para realización de trombolisis intra arterial.
 - iii. Microcatéteres para realización de trombolisis intra arterial.

- iv. Microcatéteres para realización de trombolisis mecánica/extracción de trombos.
- b. Disponibilidad de rtPA para tratamiento intra arterial por vía endovascular.
- c. Disponibilidad de sala de operaciones 24 horas.
 - i. Instrumental quirúrgico para craniectomía descompresiva.
 - 1. Craneotomo neumático/eléctrico, gelfoam, material para regeneración de duramadre, material hemostático (surgicel/surgiflo).
 - ii. Instrumental quirúrgico para realización de bypass arteria carótida interna extracraneana a carótida interna intracraneana.
 - 1. Craneotomo neumático/eléctrico, set de instrumento de microcirugía, microscopio quirúrgico, equipo de ultrasonido doppler intracraneana, sutura para estructuras vasculares.

Recursos Humanos Necesarios

- 1. Unidad de Ictus y Monitoreo Neurológico.
 - a. Neurólogo disponible 24 horas.
 - b. Cardiólogo disponible 24 horas.
 - c. Fisiatra.
- 2. Equipo de enfermería capacitada para manejo y monitorización de pacientes con patología neurológica.
- 3. Departamento de cirugía
 - a. Sala de hemodinamia:
 - i. Personal especializado en intervenciones endovasculares (neurólogo intervencionista, neuroradiólogo intervencionista,

neurocirujano endovascular) disponible 24 horas, capacitado para realización de procedimientos diagnósticos y/o terapéuticos.

- ii. Equipo de enfermería capacitado para operar angiógrafo.
- iii. Personal de radiología capacitado para operar angiógrafo.

b. Sala de operaciones

- i. Neurocirujano disponible 24 horas para realización de procedimientos terapéuticos quirúrgicos abiertos.
- ii. Equipo de enfermería capacitado para realización de procedimientos neuroquirúrgicos en sala de operaciones.

Valoración neuroquirúrgico inicial de paciente con evento cerebrovascular agudo

A nivel hospitalario, el abordaje inicial del paciente con enfermedad cerebrovascular agudo debe ser de forma prioritario sin importar el grado de afectación ni la extensión de la patología. Se debe dar alerta a todo el personal involucrado en el área de atención del Servicio de Emergencias en el momento que el paciente ingresa al centro a través de un "Código Ictus" creado a través de un protocolo de atención pre establecido, de la misma forma para los pacientes internados, *recomendación clase I, nivel de evidencia B*.

Debido a la ventana terapéutica demostrada en diferentes estudios ya mencionados, se recomienda realizar estudios diagnósticos lo más pronto posible para definir los posibles tratamientos y el manejo de estos pacientes

La valoración inicial intra hospitalario de los pacientes que presentan cuadro de ictus agudo ya está definido en la Guía Nacional de Manejo del Evento Cerebrovascular y Creación de Unidades de Ictus Unificada (febrero, 2010) dentro de los cuales se incluye:

- Historia clínica: debe incluir inicio de instauración de déficit y tiempo de evolución de los síntomas y los factores de riesgo cardiovasculares.
- Exploración física: énfasis en signos vitales, semiología cardíaca y carotídea.
- Exploración neurológica: Escala de NIHSS al ingreso y según protocolo de manejo.
- Dentro de los estudios generales que se debe realizar en el Servicio de Emergencias y/o salones de internamiento cuando hay sospecha inicial clínica de un evento cerebrovascular o empeoramiento del cuadro ya establecido se debe realizar por orden de importancia:

- TAC de Cerebro sin medio de contraste, *recomendación clase I; nivel de evidencia A.*
- AngioTAC de Cerebro, *recomendación clase I; nivel de evidencia A* (si es evento nuevo o con cambios tomográficos diferentes a los ya documentados).
- Exámenes de Laboratorio, *recomendación clase I, nivel de evidencia B:*
 - Hematológico: hemograma completo.
 - Pruebas de coagulación: TP, TPT, INR.
 - Panel de bioquímica: Glucosa, electrolitos, pruebas de función renal y hepática.
- Electrocardiograma, *recomendación clase I; nivel de evidencia B.*
- Radiografía de tórax, *recomendación clase IIb; nivel de evidencia B.*
- Doppler de troncos supra aórticos
- Doppler transcraneal
- De ser posible, se recomienda la realización de TAC de perfusión y/o RM de perfusión y difusión, *recomendación clase IIb; nivel de evidencia B.*

Posterior al diagnóstico de la patología y al definir su manejo médico y/o quirúrgico, se debe proceder a realizar estudios complementarios para descartar causas del evento ictal, descritos en la guía de manejo.

Una vez abordado el paciente con cuadro sugestivo de enfermedad cerebrovascular agudo en el servicio que esté ubicado el paciente y posterior a la realización de los estudios básicos iniciales, este debe ser valorado de forma inmediata por personal capacitado con el fin de determinar las posibilidades terapéuticas médicas y quirúrgicas, especialmente el TAC de cerebro sin contraste, el cual debe ser interpretado por Emergenciólogo, Neurólogo, o Neuroradiólogo expertos en la interpretación del mismo en menos de 45 minutos a partir del ingreso del paciente al

Servicio de Emergencias Médicas o a partir de la detección del evento en los salones de internamiento, *recomendación clase I, nivel de evidencia B.*

Se debe descartar hemorragia intracerebral y de otros órganos blancos antes de considerar el inicio de la terapia con rtPA, si el paciente es candidato a recibirlo según criterio de Neurólogo encargado del caso, *recomendación clase I, nivel de evidencia A.*

Los pacientes con clínica de isquemia cerebral transitoria deben tener una valoración por neurólogo con TAC sin contraste o RMN de cerebro (si es accesible la realización del estudio), en menos de 24 horas, *recomendación clase I, nivel de evidencia A.* Además debe tener una evaluación más completa especialmente de la circulación extracraneana ya sea con doppler transcraneana o AngioTAC en busca de estenosis u oclusión arterial de la vasculatura cervical antes de plantear su egreso y manejo crónico, *recomendación clase I, nivel de evidencia A.*

Los pacientes que son elegibles para rtPA intravenoso deben recibir este medicamento aún si se está considerando el uso de tratamiento intra arterial, *recomendación clase I, nivel de evidencia A.*

La fibrinólisis es beneficioso para tratamiento de pacientes seleccionados con cuadros de isquemia cerebral extenso de menos de 6 horas de evolución por oclusión de la ACM que no es candidato para rtPA intravenoso, aunque de momento no hay una dosis óptima establecida, *recomendación clase I, nivel de evidencia A.*

El tratamiento intra arterial debe ser en un centro especializado en donde se tenga acceso inmediato al equipo de angiografía con un neurocirujano, neurólogo, o radiólogo intervencionista calificado. Se debe realizar valoración y tratamiento rápido para lograr una revascularización exitosa, *recomendación clase I, nivel de evidencia C.*

Se puede utilizar dispositivos para la trombectomía mecánica de forma concomitante con la trombolisis farmacológica o sola para lograr la revascularización en pacientes seleccionados. Los dispositivos recomendados son el Solitaire FR, Sistema Penumbra y el Trevo en estos momentos. Así mismo pueden ser considerados para realizar recanalizaciones en pacientes con oclusión arterial de gran calibre de rescate que tiene contraindicaciones para recibir trombolisis intravenosa o en aquellos que no tienen respuesta hacia la trombolisis intravenosa, *recomendación IIa, nivel de evidencia B*.

La utilidad de la angioplastia y/o colocación de stent aún no está bien establecida y demostrada. Su uso debe ser considerado en casos individuales, por ejemplo en aterosclerosis a nivel cervical o disección arterial, *recomendación IIb, nivel de evidencia C*.

En cuadros agudos, la utilidad de la endarterectomía carotídea de emergencia o de urgencia no está bien demostrado, por lo que no debe ser considerado en este momento, *recomendación IIb, nivel de evidencia C*.

En los pacientes con disminución del estado de la conciencia que tienen evidencia de hidrocefalia, se puede considerar la colocación de drenaje ventricular externo. De la misma forma, en los pacientes que tienen HIC con extensión hacia sistema ventricular, o aquellos que tienen sangrado intraventricular, se puede recurrir a esta técnica para manejo de la hidrocefalia e hipertensión endocraneana, *recomendación clase I, nivel de evidencia C*.

En los pacientes que tienen ECG <8 con evidencia de herniación transtentorial, o aquellos con HIC o hidrocefalia, se puede considerar monitorización de PIC, manteniendo la PPC de 50 a 70mmHg para mantener el estado de auto regulación

cerebral, con los métodos usuales para manejo de hipertensión endocraneana, *recomendación IIb, nivel de evidencia C.*

Pacientes con hemorragia cerebelosa que tiene deterioro neurológico, compresión de tallo y/o hidrocefalia por obstrucción del sistema ventricular, debe ser llevado a sala de operaciones para drenaje del hematoma lo más pronto posible. El manejo inicial con ventriculostomía y manejo expectante no es recomendable, *recomendación clase I, nivel de evidencia C.*

Aunque el drenaje del hematoma de forma temprana no tiene un beneficio claro en comparación con la cirugía cuando el paciente se deteriora, esta es una medida salvadora en pacientes cuando hay empeoramiento del cuadro neurológico del paciente.

La descompresión con o sin drenaje de hematoma puede reducir la mortalidad para los pacientes que tienen HIC que están en un estado comatoso, con hematoma de gran volumen que desvían la línea media de forma significativa, o si tienen PIC aumentada refractaria a tratamiento médico, *recomendación clase I, nivel de evidencia C.*

La efectividad del drenaje del hematoma intraparenquimatoso con técnica mínimamente invasiva vía estereotáctica o aspiración endoscópica con o sin uso de trombolíticos es incierto pero puede ser considerado de forma individual, *recomendación IIb, nivel de evidencia B.*

Una vez definido si el paciente es tributario para realización de procedimiento neuroquirúrgico, los médicos tratantes deben coordinar traslado del paciente a la UCI o la Unidad de Ictus, y en última instancia a la Unidad de Cuidados Intensivos Neuroquirúrgicos (UCIN) por las posibles comorbilidades asociadas por patologías

crónicas como por las complicaciones médicas relacionadas a su estancia hospitalaria o procedimiento quirúrgico realizado.

Bibliografía

1. Wolf PA, Belanger, AJ., and Kannel, BW.(1991). "Probability of stroke: a risk profile from the Framingham Study." Stroke **22**: 312 - 318.
2. Goldstein LB, A. R., Becker K, et al (2001). "Primary prevention of ischemic stroke: A statement for healthcare professionals from the Stroke Council of the American Heart Association." Stroke **32**: 280 - 299.
3. Memoria Institucional 2011. (2011) Departamento de Vigilancia de la Salud. San José, Ministerio de Salud de Costa Rica.
4. Fernández H., Quiroga M. (2002). "Estudio poblacional sobre la incidencia y factores de riesgo de la enfermedad cerebrovascular en un hospital general de Costa Rica." Neuroeje **16**(3).
5. Joseph Broderick, M. T. B., MD; Rashmi Kothari, et al. PhD (1998). "The Greater Cincinnati/Northern Kentucky Stroke Study Preliminary First-Ever and Total Incidence Rates of Stroke Among Blacks." Stroke **29**: 415 - 421.
6. Jacobs BS, B.-A. B., Lin IF, Sacco RL (2002). "Stroke in the young in the northern Manhattan stroke study." Stroke **12**(33): 2789 - 2793.
7. Ballantyne C, C. L., Coresh J, et al (1989). "The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study: design and objectives. The ARIC investigators." American Journal of Epidemiology **4**(129): 687 - 702.
8. Fried LP, B. N., Enright P, et al (1991). "The Cardiovascular Health Study: design and rationale." Annals of Epidemiology **1**(3): 263 - 276.
9. Morgenstern LB, L. L., Mecozi AC, et al (2004). "A population-based study of acute stroke and TIA diagnosis." Neurology **6**(62): 895 - 900.
10. Petty GW, B. R. J., Whisnant JP, et al (1999). "Ischemic stroke subtypes: a population-based study of incidence and risk factors." Stroke **12**(30): 2513 – 2516.
11. Donald Lloyd-Jones, M., ScM, FAHA; Robert Adams, MD, FAHA, et al (2009). "Heart Disease and Stroke Statistics—2009 Update A Report From the American

Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee." Circulation **199**: e21 - e181.

12. Caplan, L. R. (2009). Caplan's Stroke: A Clinical Approach. Philadelphia, PA, Elsevier.

13. Bajzer CT. Thoracic aorta and the great vessels. In: Bhatt DL, editor. Guide to Peripheral and Cerebrovascular Intervention. London: Remedica; 2004.

14. de Oliveira E, T. H., Rhoton Jr AL, Peace DA (1995). Microsurgical anatomy of the internal carotid artery: Intrapetrous, intracavernous, and clinoidal segments. New York, McGraw-Hill.

15. Helgason C, C. L., Goodwin J, et al (1986). "Anterior choroidal artery-territory infarction. Report of cases and review." Archives of Neurology **7**(43): 681 - 686.

16. Stopford, JSB. (1916). "The Arteries of the Pons and Medulla Oblongata." Journal of Anatomy **2**(50): 131 - 164.

17. Ringelstein EB, K. S., Holling A, et al (1989). "Computed tomographic patterns of proven embolic brain infarctions." Annals of Neurology **6**(26): 759 - 765.

18. Konstantin A. Hossmann, W.-D. H. (2014). Etiology, pathophysiology of stroke. Textbook of Stroke Medicine. W.-D. H. Michael Brainin. Cambridge, Cambridge University Press: 1 - 10.

19. Ross, R. (1999). "Atherosclerosis - an inflammatory disease." New England Journal of Medicine(340): 115 - 126.

20. Willeit J, K. S. (2000). "Biology of arterial atheroma." Cerebrovascular disease(10): 1 - 8.

21. Aikawa M, L. P. (2004). "The vulnerable atherosclerotic plaque: pathogenesis and therapeutic approach." Cardiovascular Pathology(13): 125 - 138.

22. Rauch U, O. J., Fuster V, Badimon JJ, Fayad Z, et al (2001). "Thrombus formation on atherosclerotic plaques: pathogenesis and clinical consequences." Annals of Internal Medicine(134): 224 - 238.

23. Loscalzo, J. F., A. Inbal, et al (2000). "Nitric oxide insufficiency and arterial thrombosis." Transactions of the American Clinical and Climatological Association(111): 158 - 163.
24. Fisher, CM. (1972). "Cerebral military aneurysms in hypertension." American Journal of Pathology(66): 313 - 340.
25. Rosser, RW. (1963). "Observations on intracerebral aneurysms." Brain(86): 425 - 442.
26. Mohr JP, C. D., Grotta JC, et al (2004). Pathophysiology, Diagnosis, and Management. Stroke. W. PA. Philadelphia, Churchill Livingstone: 13 – 34
27. Fisher CM, G. I., Okabe N, et al (1965). "Atherosclerosis of the carotid and vertebral arteries-extracranial and intracranial." Journal of Neuropathology and Experimental Neurology **24**(3): 455 - 476.
28. Caplan, L. R. (1993). Hypertensive intracerebral hemorrhage. Intracerebral Hemorrhage. C. L. Kase C. Boston, Butterworth-Heinemann: 99 -116.
29. Smith EE, E. F. (2006). "Cerebral amyloid angiopathy and lobar intracerebral hemorrhage." Archives of Neurology **63**: 148 - 151.
30. Fisher, CM. (1965). "Lacunes: Small deep cerebral infarcts." Neurology **15**: 1 - 15.
31. Mohr, JP. (1982). "Lacunes." Stroke **13**: 3 - 11.
32. Caplan, L. R. (1989). "Intracranial branch atheromatous disease." Neurology **39**: 1246 - 1250.
33. Davis, SM. (2001). Temporal arteritis. Uncommon Causes of Stroke. C. L. Bogouslavsky J. Cambridge, Cambridge University Press: 10 – 17.
34. Caplan, L. R. (1996). Clinical Findings, Diagnosis and Management. Posterior Circulation Disease. Boston, Blackwell.
35. Caplan, L. R., Zarins C, Hemmati M (1985). "Spontaneous dissection of the extracranial vertebral artery." Stroke **16**: 1030 - 1038.

36. O'Connell BF, T. J., Brennan RW, et al (Dissecting aneurysms of head and neck). "1985." Neurology **35**: 993 - 997.
37. Caplan LR, B. G., Pessin MS, et al (1988). "Dissection of the intracranial vertebral artery." Neurology **38**: 868 - 877.
38. Chaves C, E. C., Esnaola M, et al (2002). "Spontaneous intracranial internal carotid artery dissection." Archives of Neurology **59**: 977 - 981.
39. Wilkinson I, R. R. (1972). "Arteries of the head and neck in giant cell arteritis." Archives of Neurology **27**: 378 - 391.
40. Caplan, LR. (2006). Brain Embolism. Recipient artery: Anatomy and pathology. M. W. Caplan LR. New York, Informa Healthcare: 31 - 59.
41. Cole F, Y. P. (1967). "Intracerebral microaneurysms and small cerebrovascular lesions." Brain **90**: 759 - 768.
42. Rosenblum, W. (1977). "Miliary aneurysms and "fibrinoid" degeneration of cerebral blood vessels." Human Pathology **8**: 133 - 139.
43. Vinters HV, G. J. (1983). "Cerebral amyloid angiopathy: Incidence and complications in the aging brain. II. The distribution of amyloid vascular changes." Stroke **14**: 924 - 928.
44. Kase, CS. (1993). Cerebral amyloid angiopathy. Intracerebral Hemorrhage. C. L. Kase C. Boston, Botterworth-Heinemann: 179 - 200.
45. Wolf, PA. (2004). Epidemiology of stroke. Stroke - Pathophysiology, Diagnosis and Management. C. D. Mohr JP, Grotta JC, et al. Philadelphia, Churchill Livingstone: 13 - 34.
46. Ringelstein EB, Zunker. P. (1998). Low-flow infarction. Cerebrovascular Disease: Pathophysiology, Diagnosis and Management. B. J. Ginsberg MD. London, Blackwell Science. **2**: 1075 - 1089.
47. Fisher M, Adams R. (1951). "Observations on brain embolism with special references to the mechanism of hemorrhagic infarction." Journal of Neuropathology and Experimental Neurology **10**: 92 - 94.

48. Mohr JP, Caplan. LR., Melski JW, Goldstein RJ, Duncan GW, Kistler JP, et al (1978). "The Harvard Cooperative Stroke Registry: A prospective registry." Neurology **28**: 754 - 762.
49. Sacco RL, Wolf PA., Bharucha NE, Meeks SL, et al (1984). "Subarachnoid and intracerebral hemorrhage: natural history, prognosis and prognostic factors in the Framingham Study." Neurology **34**: 847 - 854.
50. Feldman E. (1994). Intracerebral Hemorrhage. Armonk, NY, Futura.
51. Kase CS, Mohr. J., Caplan LR (2004). Intracerebral Hemorrhage. Stroke - Pathophysiology, Diagnosis, and Management. C. D. Mohr JP, Grotta JC, et al. Philadelphia, Churchill Livingstone: 327 - 376.
52. Fisher, CM. (1971). "Pathological observations in hypertensive cerebral hemorrhage." Journal of Neuropathology and Experimental Neurology **30**: 536 – 550.
53. Brott T, Broderick J., Kothari R, et al (1997). "Early hemorrhage growth in patients with intracerebral hemorrhage." Stroke **28**: 1 - 5.
54. Gonzalez - Duarte A, C. C., Ruiz - Sandoval JL, et al (1998). "Recurrent primary cerebral hemorrhage: frequency, mechanisms, and prognosis." Stroke **29**: 1802 - 1805.
55. Bousser MG, B. H. (2004). Cerebral venous thrombosis. Stroke - Pathophysiology, Diagnosis and Management. Mohr JP, Choi DW, Grotta JC, et al., Philadelphia, Churchill Livingstone, 4th ed: 301 - 325.
56. Auer RN, Benveniste H. (1997). Hypoxia and Related Conditions. London, Arnold. 283 – 298.
57. Brown AW, Brierley J. (1972). "Anoxic - ischaemic cell change in rat brain. Light microscopic and fine - structural observations." Journal of Neurological Sciences **16**: 59 - 84.
58. Kirino T, Sano K. (1984). "Selective vulnerability in the gerbil hippocampus following transient ischemia." Acta Neuropathologica **62**: 201 - 208.
59. Lo EH, Marwah J. (1984). The apoptosis - necrosis cell death continuum in

- CNS development, injury and disease: contributions and mechanisms. Neuroprotection. M. J. Lo EH. Scotsdale, Az, Prominent Press: 378 - 412.
60. Hossmann K-A. (1993). "Disturbances of cerebral protein synthesis and ischemic cell death." Progress in Brain Research **96**: 161 - 177.
61. Fisher M, Francis R. (1990). "Altered coagulation in cerebral ischemia." Archives of Neurology **47**: 1075 - 1079.
62. Tohgi H, Kawashima M., Tamura K, et al (1990). "Coagulation - fibrinolysis abnormalities in acute and chronic phases of cerebral thrombosis and embolism." Stroke **21**: 1663 - 1667.
63. Feinberg, WM. (1995). Coagulation. Brain Ischemia: Basic Concepts and Clinical Relevance. C. LR. London, Springer: 85 - 96.
64. Deikin D. (1967). "Thrombogenesis." New England Journal of Medicine **276**: 622 - 628.
65. Herstein D, Shaugberg. H. (1974). "Hypertensive intracerebral hematoma: An investigation of the initial hemorrhage and rebleeding using Cr 51 labeled erythrocytes." Archives of Neurology **30**: 412 - 414.
66. Fisher, CM. (1971). "Pathological observations in hypertensive cerebral hemorrhage." Journal of Neuropathology and Experimental Neurology **30**: 536 - 550.
67. Ropper, AH. (1986). "Lateral displacement of brain and level of consciousness in patients with acute hemispherical mass." New England Journal of Medicine **314**: 953 - 958.
68. Duret, H. (1919). Traumatismes Cranio - Cereboux. Paris, Librairie Feliz Alcan.
69. Gent M, Blakely JA, Easton JD, et al (1989). "The Canadian American Ticlopidine Study in Thromboembolic Stroke." Lancet **1**(8649): 1215 - 1220.
70. Weisberg, LA. (1988). "Diagnostic classification of stroke, specially lacunes." Stroke **19**: 1071 - 1073.
71. Bamford J, Sandercock P., Dennis M, Burn J, Warlow C (1991). "Classification and natural history of clinical subtypes of cerebral infarction." Lancet **337**: 1521 - 1526.

72. Koller, RL. (1982). "Recurrent embolic cerebral infarction and anticoagulation." Neurology **1982**: 283 - 285.
73. Sage JI, van Uitert, R. (1983). "Risk of recurrent stroke in atrial fibrillation and nonvalvular heart disease." Stroke **14**: 668 - 676.
74. Caplan LR, Hier DB., D´Cruz I (1983). "Cerebral embolism in the Michael Reese Stroke Registry." Stroke: 530 - 536.
75. Bogouslavsky J, Van Melle G., Regli F (1988). "The Lausanne Stroke Registry: Analysis of 1000 consecutive patients with first stroke " Stroke **19**: 1083 - 1092.
76. Harold P. Adams Jr., Birgitte. H. Bendixen., L Jaap Kappelle, et al (1992). "Classification of Subtype of Acute Ischemic Stroke: Definitions for Use in a Multicenter Clinical Trial." Stroke **24**: 35 - 41.
77. Bamford J, Sandercock P., Jones L, Warlow C (1987). "The natural history of lacunar infarction: The Oxfordshire Community Stroke Project." Stroke **18**: 545 - 551.
78. Kidwell CS, Villablanca. J., Saver JL (2000). "Advances in neuroimaging of acute stroke." Current Atherosclerosis Reports **2**: 126 - 135.
79. Shellinger PD, Bryan NR., Caplan LR, Detre JA, Edelman RR, Jaigobin C, Kidwell CS, Mohr JP, et al (2010). "Evidence - based guideline: the role of diffusion and perfusion MRI for the diagnosis of acute ischemic stroke: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology." Neurology **75**: 177 - 185.
80. von Kummer R, Bourquain. H., Bastianello S, Bozzao L, Manelfe C, Meier D, Hacke W (2001). "Early prediction of irreversible brain damage afer ischemic stroke at CT." Radiology **219**: 95 - 100.
81. The European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee and the ESO Writing Committee (2008). "Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack." Cerebrovascular disease **25**: 457 - 507.
82. Larrue V, von Kummer. R., Del Zoppo G, Bluhmki E (1997). "Hemorrhagic

transformation in acute ischemic stroke: potential contributing factors in the European Cooperative Acute Stroke Study." Stroke **28**: 957 - 960.

83. Kidwell CS, Alger JR., Di Salle F, Starkman S, Villablanca P, Bentson J, Saver JL (1999). "Diffusion MRI in patients with transient ischemic attacks." Stroke **30**: 1174 - 1180.

84. Tomura N, Uemura. K., Inugami A, Fujita H, Higano S, Shishido F (1988). "Early CT finding in cerebral infarction: obscuration of the lentiform nucleus." Radiology **168**: 463 – 467.

85. Truwit CL, Barkovich. AJ., Gean - Marton A, Hlbri N, Norman D (1990). "Loss of the insular ribbon: another early CT sign of acute middle cerebral artery infarction." Radiology **176**: 801 - 806.

86. von Kummer R, Meyding-Lamade. U., Forsting M, Rosin L, Rieke K, Hacke W, Startor K (1994). "Sensitivity and prognostic value of early CT in occlusion of the middle cerebral artery trunk." American Journal of Neuroradiology **15**: 9 - 15.

87. Baber PA, Demchuk AM, Zhang J, Buchan AM (2000). "Validity and reliability of a quantitative computed tomography score in predicting outcome of hyperacute stroke before thrombolytic therapy: ASPECT Study Group: Alberta Stroke Programme Early CT Score." Lancet **355**: 1670 - 1674.

88. Demchuk AM, Coutts S. (2005). "Alberta Stroke Program Early CT Score in acute stroke triage." Neuroimaging Clinics of North America **15**(xii): 409 - 419.

89. Pexman JH, Barber PA, Hill MD, Sevick RJ, Demchuk AM, Hudon ME, Hu WY, Buchan AM (2001). "Use of the Alberta Stroke Program Early CT Score (ASPECTS) for assessing CT scans in patients with acute stroke." American Journal of Neuroradiology **22**: 1534 - 1542.

90. Lev MH, Farkas J, Gemmete JJ, Hossain ST, Hunter GJ, Koroshetz WJ, Gonzalez RG (1999). "Acute stroke: improved nonenhanced CT detection: benefits of soft - copy interpretation by using variable window width and center level settings." Radiology **213**: 150 - 155.

91. Moulin T, Cattin F, Crépin - Leblond T, Tatu L, Chavot D, Piotin M, Viel JF, Rumbach L, Bonneville JF (1996). "Early CT signs in acute middle cerebral artery infarction: predictive value for subsequent infarct locations and outcome." Neurology **47**: 366 - 375.
92. Manno EM, Nichols DA, Fulgham JR, Wijdicks EF (2003). "Computed tomographic determinants of neurologic deterioration in patients with large middle cerebral artery infarctions." Mayo Clinic Proceedings **78**: 156 - 160.
93. Smith WS, Tsao JW, Billings ME, Johnston SC, Hemphill JC 3rd., Bonovich DC, Dillon WP (2006). "Prognostic significance of angiographically confirmed large vessel intracranial occlusion in patients presenting with acute brain ischemia." Neurocritical Care **2006**: 14 - 17.
94. Tomsick T, Brott T, Barsan W, Broderick J, Haley EC, Spilker J, Khoury J (1996). "Prognostic value of the hyperdense middle cerebral artery sign and stroke scale score before ultraearly thrombolytic therapy." American Journal of Neuroradiology **17**: 79 - 85.
95. Flacke S, Urbach H, Keller E, Träber F, Hartmann A, Textor J, Gieseke J, Block W, Folkfers PJ, Schild HH (2000). "Middle cerebral artery (MCA) susceptibility sign at susceptibility - based perfusion MR Imaging: clinical importance and comparison with hyperdense MCA sign at CT." Radiology **215**: 476 - 482.
96. Baber PA, Demchuk AM, Hudon ME, Pexman JH, Hill MD, Buchan AM (2001). "Hyperdense sylvian fissure MCA "dot" sign: a CT marker of acute ischemia." Stroke **32**: 84 - 88.
97. Leary MC, Kidwell CS, Villablanca JP, Starkman S, Jahan R, Duckwiler GR, Gobin YP, Sykes S, et al (2003). "Validation of computed tomographic middle cerebral artery "dot" sign: an angiographic correlation study." Stroke **34**: 2636 - 2640.
98. Arnold M, Nedeltchev. K., Schroth G, Baumgartner RW, Remonda L, Loher TJ, Stepper F, Sturzenegger M, et al (2004). "Clinical and radiological predictors of recanalisation and outcome of 40 patients with acute basilar artery occlusion treated

with intra - arterial thrombolysis." Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry **75**: 857 - 862.

99. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. (1995). "Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke." New England Journal of Medicine **333**: 1581 - 1587.

100. Patel SC, Levine SR, Tilley BC, Grotta JC, Lu M, Frankel M, Haley EC Jr., Brott TG, Broderick JP, et al; National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt - PA Stroke Study Group (2001). "Lack of clinical significance of early ischemic changes on computed tomography in acute stroke." Journal of American Medical Association **285**: 2830 - 2838.

101. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, Toni D, Lesaffre E, von Kummer R, et al (1995). "Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke: the European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS)." Journal of American Medical Association **274**: 1017 - 1025.

102. Furlan A, Higashida R, Wechsler L, et al (1999). "Intra - arterial prourokinase for acute ischemic stroke: the PROACT II study: a randomized controlled trial: Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism." Journal of American Medical Association **282**: 2003 - 2011.

103. Hacke W, Kaste M, Bluhmki e, Brozman M, Dávalos A, et al; ECASS Investigators (2008). "Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke." New England Journal of Medicine **359**: 1317 - 1329.

104. Ogawa A, Mori E, Minimatsu K, Taki W, et al; MELT Japan Study Group (2007). "Randomized trial of intraarterial infusion of urokinase within 6 hours of middle cerebral artery stroke: the Middle Cerebral Artery Embolism Local Fibrinolytic Intervention Trial (METL) Japan." Stroke **38**: 2633 - 2639.

105. Mohr JP, Biller J, Hilal SK, Yuh WT, Tatemichi TK, et al (1995). "Magnetic resonance versus computed tomographic imaging in acute stroke." Stroke **26**: 807 - 812.

106. Barber PA, Darby DG, Desmond PM, Gerraty RP, Yang Q, et al (1999). "Identification of major ischemic change: diffusion - weighted imaging versus computed tomography." Stroke **30**: 2059 - 2065.
107. González RG, Schaefer PW, Buonanno FS, Schwamm LH, et al (1999). "Diffusion - weighted MR imaging: diagnostic accuracy in patients imaged within 6 hours of stroke symptom onset." Radiology **210**: 155 - 162.
108. Ay H, Buonanno FS, Rordorf G, Schaefer PW, et al (1999). "Normal diffusion - weighted MRI during stroke - like deficits." Neurology **52**: 1784 - 1792.
109. Weiner JI, King JT Jr., Moore JR, Lewin JS (2001). "The value of diffusion - weighted imaging for prediction of lasting deficit in acute stroke: an analysis of 134 patients with acute neurologic deficits." Neuroradiology **43**: 435 - 441.
110. Albers GW, Lansberg MG, Norbash AM, et al (2000). "Yield of diffusion - weighted MRI for detection of potentially relevant findings in stroke patients." Neurology **54**: 1562 - 1567.
111. Barber PA, Darby DG, Desmond PM, Yang Q, Gerraty RP, Jolley D, et al (1998). "Prediction of stroke outcome with echoplanar perfusion and diffusion - weighted MRI." Neurology **51**: 418 - 426.
112. Fiebach JB, Schellinger PD, Jansen O, Meyer M, et al (2002). "CT and Diffusion - weighted MR imaging in randomized order: diffusion - weighted imaging results in higher accuracy and lower interrater variability in the diagnosis of hyperacute ischemic stroke." Stroke **33**: 2206 - 2210.
113. Arauz A, Murillo L., Cantú C, Barinagarrementeria F, Higuera J (2003). "Prospective study of single and multiple lacunar infarcts using magnetic resonance imaging: risk factors, recurrence, and outcome in 175 consecutive cases." Stroke **34**: 2453 - 2458.
114. Lefkowitz D, LaBenz M., Nudo SR, Steg RE, Bertoni JM (1999). "Hyperacute ischemic stroke missed by diffusion - weighted imaging." American Journal of Neuroradiology **20**: 1871 - 1875.

115. Wang PY, Barker PB, Wityk RJ, Ulug AM, et al (1999). "Diffusion - negative stroke: a report of two cases." American Journal of Neuroradiology **20**: 1976 - 1880.
116. Kidwell CS, Saver JL, Mattiello J, Starkman S, Vinuela F, et al (2000). "Thrombolytic reversal of acute human cerebral ischemic injury shown by diffusion / perfusion magnetic resonance imaging." Annals of Neurology **47**: 462 - 469.
117. Sanossian N, Saver JL, Alger JR, Kim D, et al (2009). "Angiography reveals that fluid - attenuated inversion recovery vascular hyperintensities are due to slow flow, not thrombus." American Journal of Neuroradiology **30**: 564 - 568.
118. Arakawa S, Wright PM, Koga M, PHam TG, Reutens DC, et al (2006). "Ischeic thresholds for gray and white matter: a diffusion and perfusion magnetic resonance study." Stroke **37**: 1211 - 1216.
119. Warach S. (2003). "Measurement of the ischemic penumbra with MRI: it's about time." Stroke **34**: 2533 - 2534.
120. Coutts SB, Hill MD, Simon JE, Sohn CH, Scott JN, Demchuk AM; VISION Study Group (2005). "Silent ischemia in minor stroke and TIA patients identified on MR imaging." Neurology **65**: 513 - 517.
121. Restrepo L, Jacobs MA, Barker PB, Wityk RJ (2004). "Assessment of transient ischemic attack with diffusion - and perfusion - weighted imaging." American Journal of Neuroradiology **25**: 1645 - 1652.
122. Bradley WG Jr., Schmidt PG. (1985). "Effect of methemoglobin formation on the MR appearance of subarachnoid hemorrhage." Radiology **156**: 99 - 103.
123. Patel MR, Edelman RR, Warach S (1996). "Detection of hyperacute primary intraparenchymal hemorrhage by magnetic resonance imaging." Stroke **27**: 2321 - 2324.
124. Edelman RR, Johnson K., Buxton R, et al (1985). "MR of hemorrhage: a new approach." American Journal of Neuroradiology **157**: 87 - 93.

125. Kidwell CS, Chalela JA, Saver JL, Starkman S, et al (2004). "Comparison of MRI and CT for detection of acute intracerebral hemorrhage." Journal of American Medical Association **292**: 1823 - 1830.
126. Schellinger PD, Jensen O, Fiebach JB, et al (1999). "A standardized MRI stroke protocol: comparison with CT in hyperacute intraerebral hemorrhage." Stroke **30**: 765 - 768.
127. Chalela JA, Kang DW, Warach S (2004). "Multiple cerebral microbleeds: MRI marker of a diffuse hemorrhage - prone state." Journal of Neuroimaging **14**: 54 - 57.
128. Kidwell CS, Saver JL, Villablanca JP, Duckwiler G, et al (2002). "Magnetic resonance imaging detection of microbleeds before thrombolysis: an emerging application." Stroke **33**: 95 - 98. Torres - Mozqueda F, He J., Yeh IB, Schwamm, LH, et al (2008). "An acute ischemic stroke classification instrument that includes CT or MR angiography: the Boston Acute Stroke Imaging Scale." American Journal of Neuroradiology **29**: 1111 - 1117.
129. Nichols C, Khoury J, Brott T, Broderick J (2008). "Intravenous recombinant tissue plasminogen activator improves arteria recanalization rates and reduces infarct volumens in patients with hyperdense artery sign on baseline computed tomography." Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseasesd **17**: 64 - 68.
130. Riedel CH, Zimmermann P, Jensen - Kondering U, Stingele R, et al (2011). "The importance of size: successful recanalization by intravenous thrombolysis in acute anterior stroke depends on thrombus length." Stroke **42**(1775 - 1777).
131. Lev MH, Farkas J, Rodriguez VR, Schwamm LH, et al (2001). "CT angiography in the rapid triage of patients with hyperacute stroke to intraaarterial thrombolysis: accuracy in the detection of large vessel thrombus." Journal of Computer Assisted tomography **25**: 520 - 528.
132. Lin K, Rapalino O, Law M, Babb JS, Siller KA, Pramanik BK (2008). "Accuracy of the Alberta Stroke Program Early CT Score during the first 3 hours of middle

cerebral artery stroke: comparison of noncontrast CT, CT angiography source images, and CT perfusion." American Journal of Neuroradiology **29**: 931 - 936.

133. Bash S, Villablanca JP, Jahan R, Duckwiler G, et al (2005). "Intracranial vascular stenosis and occlusive disease: evaluation with CT angiography, MR Angiography, and digital subtraction angiography." American Journal of Neuroradiology **26**: 1012 - 1021.

134. Graf J, Skutta B, Kuhn FP, Ferbert A (2000). "Computed tomographic angiography findings in 103 patients following vascular events in the posterior circulation: potential and clinical relevance." Journal of Neurology **247**: 760 - 766.

135. Nguyen - Huynh MN, Wintermark M, English J, Lam J, et al (2008). "How accurate is CT angiography in evaluating intracranial atherosclerotic disease?" Stroke **39**: 1184- 1188.

136. Hirai T, Korogi Y, Ono K, Nagano M, Maruoka K, et al (2002). "Prospective evaluation of suspected stenooclusive disease of the intracranial artery: combined MR angiography and CT angiography compared with digital subtraction angiography." American Journal of Neuroradiology **23**: 93 - 101.

137. Skutta B, Fürst G, Eilers J, Ferbert A, Kuhn FP (1999). "Intracranial stenooclusive disease: double - detector helical CT angiography versus digital subtraction angiography." American Journal of Neuroradiology **20**: 791 - 799.

138. Schramm P, Schellinger PD, Fiebach JB, Heiland S, et al (2002). "Comparison of CT and CT angiography source images with diffusion - weighted imaging in patients with acute stroke within 6 hours after onset." Stroke **33**: 2426 - 2432.

139. Aviv RI, Shelef I, Malam S, et al (2007). "Early stroke detection and extent: impact of experience and the role of computed tomography angiography source images." Clinical Radiology **62**: 447 - 452.

140. Coutts SB, Lev MH, Eliasziw M, Roccatagliata L, Hill MD, et al (2004). "ASPECTS on CTA source images versus unenhanced CT: added value in predicting final infarct extent and clinical outcome." Stroke **35**: 2472 - 2476.

141. Schellinger PD, Jansen O, Fiebach JB, Pohler O, Ryssel H, et al (2000). "Feasibility and practicality of MR imaging of stroke in the management of hyperacute cerebral ischemia." American Journal of Neuroradiology **21**: 1184 - 1189.
142. Yucel EK, Anderson CM, Edelman RR, Grist TM, Baum RA, et al (1999). "AHA scientific statement: magnetic resonance angiography: update on applications for extracranial arteries." Circulation **100**: 2284 - 2301.
143. Qureshi AI, Isa. A., Cinnamon J, Fountain J, Ottenlips JR, Braimah J, Frankel MR (1998). "Magnetic resonance angiography in patients with brain infarction." Journal of Neuroimaging **8**: 65 - 70.
144. Babikian VL Pochay V, Burdette DE, Brass ML (1991). "Transcranial Doppler sonographic monitoring in the intensive care unit." Journal of Intensive Care Medicine **6**: 36 - 44.
145. Newell DW, Aaslid R. (1992). "Transcranial Doppler: clinical and experimental uses." Cerebrovascular and brain metabolism reviews **4**: 122 - 143.
146. Baumgartner RW, Mattle HP, Aaslid R (1995). "Transcranial color - coded duplex sonography, magnetic resonance angiography, and computed tomography angiography: methods, applications, advantages, and limitations." Journal of Clinic Ultrasound **23**: 89 - 111.
147. de Bray JM, Joseph PA, Jeanvoine H, Maugin D, Dauzat M, Plassard F (1988). "Transcranial Doppler evaluation of middle cerebral artery stenosis." Journal of Ultrasound Medicine **7**: 611 - 616.
148. Demchuk AM, Christou I., Wein TH, Felberg RA, Malkoff M, Grotta JC, Alexandrov AV (2000). "Accuracy and criteria for localizing arterial occlusion with transcranial Doppler." Journal of Neuroimaging **10**: 1 - 12.
149. Rorick MB, Nichols FT, Adams RJ (1994). "Transcranial Doppler correlation with angiography in detection of intracranial stenosis." Stroke **25**: 1931 - 1934.
150. Feldmann E, Wilterdink JL, Kosinski A, Lynn M, et al; Stroke Outcomes and Neuroimaging of Intracranial Atherosclerosis (SONIA) Trial Investigators (2007). "The

Stroke Outcomes and Neuroimaging of Intracranial Atherosclerosis (SONIA) Trial " Neurology **68**: 2099 - 2106.

151. Imray CH, Tiivas CA, (2005). "Are some strokes preventable? The potential role of transcranial Doppler in transient ischaemic attacks of carotid origin." Lancet Neurology **4**: 580 - 586.

152. Poppert H, Sadikovic S, Sander K, et al (2006). "Embolic signals in unselected stroke patients: prevalence and diagnostic benefit." Stroke **37**: 2039 - 2043.

153. Suwanwela NC, Phanthumchinda K, Suwanwela N (2002). "Transcranial Doppler sonography and CT angiography in patients with atherothrombotic middle cerebral artery stroke." American Journal of Neuroradiology **23**: 1352 - 1355.

154. Alexandrov AV, Molina CA, Grotta JC, Garami Z, et al; CLOTBUST investigators (2004). "Ultrasound - enhanced systemic thrombolysis for acute ischemic stroke." New England Journal of Medicine **351**: 2170 - 2178.

155. Saqqur M, Molina CA, Salam A, Siddiqui M, Ribo M; CLOTBUST Investigators (2007). "clinical deterioration after intravenous recombinant tissue plasminogen activator treatment: a multicenter transcranial Doppler study." Stroke **38**: 69 - 74.

156. Saqqur M, Uchino K, Demchuk AM, Molina CA, Garami Z, Calleja S, Akhtar N; CLOTBUST Investigators (2007). "Site of arterial occlusion identified by transcranial Doppler predicts the response to intravenous thrombolysis for stroke." Stroke **38**: 948 - 954.

157. Alexandrov AV, Wojner AW, Grotta JC; CLOTBUST Investigators (2004). "CLOTBUST design of a randomized trial of ultrasound - enhanced thrombolysis for acute ischemic stroke." Journal of Neuroimaging **14**: 108 - 112.

158. Karnik R, Stelzer P, Slany J (1992). "Transcranial Doppler sonography monitoring on local intra - arterial thrombolysis in acute occlusion of the middle cerebral artery." Stroke **23**: 284 - 287.

159. Demchuk AM, Burgin WS, Christou I, Felberg RA, Barber PA, Hill MD, Alexandrov AV (2001). "Thrombolysis In Brain Ischemia (TIBI) transcranial Doppler

flow grades predict clinical severity, early recovery, and mortality in patients treated with intravenous tissue plasminogen activator." Stroke **32**: 89 - 93.

160. Daffertshofer M, Gass A, Ringleb P, Sitzer M, Sliwaka U, Els T, Sedlaczek O, et al (2005). "transcranial low - frequency ultrasound - mediated thrombolysis in brain ischemia: increased risk of hemorrhage with combined ultrasound and tissue plasminogen activator: results of a phase II clinical trial." Stroke **36**: 1441 - 1446.

161. Culebras A, Kase CS, Masdeu JC, Fox AJ, Bryan RN (1997). "Practice guidelines for the use of imaging in transient ischemic attacks and acute stroke: a report of the Stroke Council, American Heart Association." Stroke **28**: 1480 - 1497.

162. Schenk EA, Bond MG, Aretz TH, Angelo JN, et al (1988). "Multicenter validation study of real - time ultrasonography, arteriography, and pathology: pathologic evaluation of carotid endarterectomy specimens." Stroke **19**: 289 - 296.

163. Kaufmann TJ, Huston J 3er., Mandrekar JN, et al (2007). "Complications of diagnostic cerebral angiography: evaluation of 19,826 consecutive patients." Radiology **243**: 812 - 819.

164. Hankey GJ, Warlow CP, Sellar RJ (1990). "Cerebral angiographic risk in mild cerebrovascular disease." Stroke **21**: 209 - 222.

165. Willinsky RA, Taylor SM, TerBrugge K, Farb RI, Tomlinson G, Montanera W (2003). "Neurologic complications of cerebral angiography: prospective analysis of 2,899 procedures and review of the literature." Radiology **227**: 522 - 528.

166. Easton JD, Saver JL, Albers GW, Alberts MJ, Chaturvedi S, et al (2009). "definition and evaluation of transient ischemic attack: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; council on Cardiovascular Nursing; and the Interdisciplinary Council on Peripheral Vascular Disease." Stroke **40**: 2276 - 2293.

167. Adams RJ, Albers G, Alberts MJ, Benavente O, Furie K, et al (2010). "American Heart Association; American Stroke Association. Update to the AHA / ASA recommendations for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack." Stroke **39**: 1647 - 1652.
168. Adams RJ, Albers G, Alberts MJ, Benavente O, Furie K, et al (2010). "American Heart Association; American Stroke Association. Update to the AHA / ASA recommendations for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack." Stroke **39**: 1647 - 1652.
169. Buskens E, Nederkoorn PJ, Buijs - Van Der Woude T, Mali WP, et al (2004). "Imaging of carotid arteries in symptomatic patients: cost - effectiveness of diagnostic strategies." Radiology **233**: 101 - 112.
170. Lovett JK, Dennis MS, Sandercock PA, Bamford J, Warlow CP, Rothwell PM (2003). "Very early risk of stroke after a first transient ischemic attack." Stroke **23**: e138 - e140.
171. Johnston DC, Goldstein LB (2001). "Clinical carotid endarterectomy decision making: noninvasive vascular imaging versus angiography." Neurology **56**: 1009 - 1015.
172. Nederkoorn PJ, Mali WP, Eikelboom BC, Elgersma OE, Buskens E, Hunink MG, et al (2002). "Preoperative diagnosis of carotid artery stenosis: accuracy of noninvasive testing." Stroke **33**: 2003 - 2008.
173. Flis CM, Jäger HR, Sidhu PS (2007). "Carotid and vertebral artery dissections: clinical aspects, imaging features and endovascular treatment." European Radiology **17**: 820 - 834.
174. Goyal MS, Derdeyn CP (2009). "The diagnosis and management of supraaortic arterial dissections." Current Opinion in Neurology **22**: 80 - 89.
175. Lev MH, Romero JM, Goodman DN, Bagga R, Kim HY, et al (2003). "Total occlusion versus hairline residual lumen of the internal carotid arteries: accuracy of

single section helical CT angiography." American Journal of Neuroradiology **24**: 1123 - 1129.

176. Carroll, BA. (1989). "Duplex sonography in patients with hemispheric symptoms." Journal of Ultrasound Medicine **8**: 535 - 540.

177. Alexandrov AV, Vital D, Brodie DS, Hamilton P, Grotta JC (1997). "Grading carotid stenosis with ultrasound: an interlaboratory comparison." Stroke **28**: 1208 - 1210.

178. Alexandrov AV, Brodie DS, Mclean A, Hamilton P, Murphy J, Burns PN (1997). "Correlation of peak systolic velocity and angiographic measurement of carotid stenosis revisited." Stroke **28**: 339 - 342.

179. Blakeley DD, Oddone EZ, Hasslblad V, Simel DL, Matchar DB (1995). "Noninvasive carotid artery testing: a meta - analytic review." Annals of Internal Medicine **122**: 360 - 367.

180. Lubezky N, Fajer S, Barneir E, Karmeli R (1998). "Duplex scanning and CT angiography in the diagnosis of carotid artery occlusion: a prospective study." European Journal of Vascular and Endovascular Surgery **16**: 133 - 136.

181. Gladstone DJ, Kapral MK, Fang J, Laupacis A, Tu JV (2004). "Management and outcomes of transient ischemic attacks in Ontario." Canadian Medical Association Journal **170**: 1099 - 1104.

182. Moll R, Dinkel HP. (2001). "Value of the CT angiography in the diagnosis of common carotid artery bifurcation disease: CT angiography versus digital subtraction angiography and color flow Doppler." European Journal of Radiology **39**: 155 - 162.

183. Anderson GB, Ashforth R, Steinke DE, Fredinandy R, Findlay JM (2000). "CT angiography for the detection and characterization of carotid artery bifurcation disease." Stroke **31**: 2168 - 2174.

184. Barr, JD (2004). "Cerebral angiography in the assessment of acute cerebral ischemia guidelines and recommendations." Journal of Vascular and Interventional Radiology **2004**(15).

185. Culebras A, Kase CS, Masdeu JC, Fox AJ, Bryan RN, Grossman CB, et al (1997). "Practice guidelines for the use of imaging in transient ischemic attacks and acute stroke: a report of the Stroke Council, American Heart Association." Stroke **28**: 1480 - 1497.
186. Goyal M, Nicol J, Gandhi D (2004). "Evaluation of carotid artery stenosis: contrast - enhanced magnetic resonance angiography compared with conventional digital subtraction angiography." Canadian Association of Radiological Journal **55**: 111 - 119.
187. Nederkoorn PJ, Elgersma OE, van der Graaf Y, Eikelboom BC, et al (2003). "Carotid artery stenosis: accuracy of contrast - enhanced MR angiography." Radiology **228**: 677 - 682.
188. Okumura A, Araki Y, Nishimura Y, Iwama T, Kaku Y, et al (2001). "The clinical utility of contrast - enhanced 3D MR angiography for cerebrovascular disease." Neurological Research **23**: 767 - 771.
189. Gelal FM, Kitis O, Calli C, Yuntun N, Vidinli BD, Uygur M (2004). "Craniocervical artery dissection: diagnosis and follow - up with MR imaging and MR angiography." Medical Science Monitor **10**: MT109 - MT116.
190. Agarwal P, Kumar S, Hariharan S, et al (2004). "Hyperdense middle cerebral artery sign: can it be used to select intra arterial versus intravenous thrombolysis in acute ischemic stroke?" Cerebrovascular disease **17**: 182 - 190.
191. Albers GW, Thijs VN, Wechsler L, Kemp S, Schlaug G, et al; DEFUSE Investigators (2006). "Magnetic resonance imaging profiles predict clinical response to early reperfusion" de Diffusion and Perfusion imaging Evaluation for Understanding Stroke evolution (DEFUSE) study." Annals of Neurology **60**: 508 - 517.
192. Hacke W, Albers G, Al - Rawi Y, Bogousslavsky J, et al; DIAS Study Group (2005). "The Desmoteplase in Acute Ischemic Stroke Trial (DIAS)" a phase II MRI - based 9 - hour window acute stroke thrombolysis trial with intravenous desmoteplase." Stroke **36**: 66 - 73, 193 - 203.

193. Wintermark M, Albers GW, Alexandrov AV, Alger JR, et al (2008). "Acute stroke imaging research roadmap." Stroke **39**: 1621 - 1628.
194. Tong DC, Yenari MA, Albers GW, O'Brien M, Marks MP, et al (1998). "Correlation of perfusion - and diffusion - weighted MRI with NIHSS score in acute (<6.5 hour) ischemic stroke." Neurology **50**: 864 - 870.
195. Esteban JM, Cervera V. (2004). "Perfusion CT and angio CT in the assessment of acute stroke." Neuroradiology **46**: 705 - 715.
196. Furlan AJ, Eyding D, Albers GW, Al-Rawi, et al; DEDAS Investigators (2006). "Dose Escalation of Desmoteplase for Acute Ischemic Stroke (DEDAS): evidence of safety and efficacy 3 to 9 hours after stroke onset." Stroke **37**: 1227 - 1231.
197. Gleason S, Furie KL, Lev MH, O'Donnell J, et al (2001). "Potential influence of acute CT on inpatient costs in patients with ischemic stroke." Academic Radiology **8**: 955 - 964.
198. Smith WS, Roberts HS, Chuang NA, Ong KC, Lee TJ, et al (2003). "Safety and feasibility of a CT protocol for acute stroke: combined CT, CT angiography, and CT perfusion imaging in 53 consecutive patients." American Journal of Neuroradiology **24**: 688 - 690.
199. Krol AL, Dzialowski I., Roy J, Puetz V, Subramaniam S, Coutts SB, Demchuk AM (2007). "Incidence of radiocontrast nephropathy in patients undergoing acute stroke computed tomography angiography." Stroke **38**(2364 - 2366).
200. Aspelin P, Aubry P, Fransson SG, Strasser R, et al; Nephrotoxicity in High - Risk Patients Study of Iso - Osmolar and Low - Osmolar Non - Ionic Contrast Media Study Investigators (2003). "Nephrotoxic effects in high - risk patients undergoing angiography." New England Journal of Medicine **348**: 491 - 499.
201. Lev MH, Segal AZ, Farkas J, Hossain ST, Putman C, et al (2001). "Utility of perfusion - weighted CT imaging in acute middle cerebral artery stroke treated with intra - arterial thrombolysis: prediction of final infarct volume and clinical outcome." Stroke **32**: 2021 - 2028.

202. Wintermark M, Reichhart M, Thiran JP, Maeder P, et al (2002). "Prognostic accuracy of cerebral blood flow measurement by perfusion computed tomography, at the time of emergency room admission, in acute stroke patients." Annals of Neurology **51**: 417 - 432.
203. Roberts HC, Roberts TP, Smith WS, et al (2001). "Multisection dynamic CT perfusion for acute cerebral ischemia: the "toggling - table" technique." American Journal of Neuroradiology **22**: 1077 - 1080.
204. Josephson SA, Dillon WP, Smith WS (2005). "Incidence of contrast nephropathy from cerebral CT angiography and CT perfusion imaging." Neurology **64**: 1805 - 1806.
205. Kribben A, Wizke O, Hillen U, Barkhausen J, et al (2009). "Nephrogenic systemic fibrosis: pathogenesis, diagnosis, and therapy." Journal of American College of Cardiology **53**: 1621 - 1628.
206. Davis SM, Donnan GA, Parsons MW, Levi C, et al; EPITHET Investigators (2008). "Effects of alteplase beyond 3 h after stroke in the Echoplanar Imaging Thrombolytic Evaluation Trial (EPITHET): a placebo - controlled randomised trial." Lancet Neurology **7**: 299 - 309.
207. Butcher K, Parsons M, Allport L, et al; EPITHET Investigators (2008). "Rapid assessment of perfusion - diffusion mismatch." Stroke **39**: 75 - 81.
208. Hacke W, Furlan AJ, Al - Rawi Y, Davalos A, Fiebach JB, Gruber F, Kaste M, Lipka LJ, et al (2009). "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 Neurology **8**: 141 - 150.
209. Fernández MH, Carazo K, Henríquez F, Montero M, et al, Guía Nacional de Manejo del Evento Cerebrovascular y Creación de Unidades de Ictus Unificadas, San José, Asociación Costarricense de Ciencias Neurológicas, 2010.

210. Wahlgren N, Ahamed N., Dávalos A, Ford GA, et al; SITS - MOST Investigators (2007). "Thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke in the Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke - Monitoring Study (SITS - MOST): an observational study." Lancet **369** 275 - 282.
211. Lyden PD, ed. Thrombolytic Therapy for Acute Stroke. 2nd ed. Totowa, NJ: Human Press; 2005
212. Wardlaw JM, Zoppo G, Yamaguchi T, Berge E. (2003). "Thrombolysis for acute ischaemic stroke." Cochrane Database System Review **2003**.
213. Wardlaw JM, Sandercock PA, Berge E (2003). "Thrombolytic therapy with recombinant tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke: where do we go from here? A cumulative meta - analysis." Stroke **34**: 1437 – 1442.
214. Hill MD, Buchan AM; Canadian Alteplase for Stroke Effectiveness Study (CASES) Investigators (2005). "Thrombolysis for acute ischemic stroke: results of the Canadian Alteplase for Stroke Effectiveness Study." Canadian Medical Association Journal **172**: 1307 - 1312.
215. Saver JL, Smith EE, Fonarow GC, Reeves MJ, Zhao X, Olson DM, Schwamm LH; GWTG - Stroke Steering Committee and Investigators (2010). "The "golden hour" and acute brain ischemia: presenting features and lytic therapy in > 30,000 patients arriving within 60 minutes of stroke onset." Stroke **41**: 1431 - 1439.
216. Macleod MR, Davis SM, Mitchell PJ, Gerraty RP, et al (2005). "Results of a multicentre, randomised controlled trial of intra - arterial urokinase in the treatment of acute posterior circulation ischaemic stroke." Cerebrovascular disease **20**: 12 - 17.
217. Toutouropoulou A, Ahal B, Weissborn K, Beker H, Goetz F (2008). "Intra - arterial thrombolysis using rt - PA in patients with acute stroke due to vessel occlusion of anterior and / or posterior cerebral circulation." Neuroradiology **50**: 75 - 83.
218. Jahan R. Duckwiler GR, Kidwell CS, Sayre JW, Gobin YP, Villablanca JP, et al (1999). "Intraarterial thrombolysis for treatment of acute stroke: experience in 26

patients with long - term follow - up." American Journal of Neuroradiology **20**: 1291 - 1299.

219. Ducrocq X, Bracard S, Taillandier L, Anxionnat R, Lacour JC, et al (2005). "Comparison of intravenous and intra - arterial urokinase thrombolysis for acute ischaemic stroke." Journal of Neuroradiology **32**: 26 - 32.

220. Zaidat OO, Suarez JI, Santillan C, Sunshine JL, Tarr RW, et al (2002). "Response to intra - arterial and combined intravenous and intra - arterial thrombolytic therapy in patients with distal internal carotid artery occlusion " Stroke **33**: 1821 - 1826.

221. Berkhemer OA, Fransen PSS, Beumer D, van der Berg LA, et al (2015). "A Randomized Trial of Intraarterial Treatment for Acute Ischemic Stroke." New England Journal of Medicine **372**: 11 - 20.

222. Mattle HP, Arnold M, Geogiadis D, Baumann C, et al (2008). "Comparison of intraarterial and intravenous thrombolysis for ischemic stroke with hyperdense middle cerebral artery sign." Stroke **39**: 379 -383.

223. Sen S, Huang DY, Akhavan O, Wilson S, Verro P, Salander S (2009). "IV vs IA TPA in acute ischemic stroke with CT angiographic evidence of major vessel occlusion: a feasibility study." Neurocritical Care **11**: 76 - 81.

224. Saver JL, Albers GW, Dunn B, Johnston KC, Fisher M; STAIR VI Consortium (2009). "Stroke Therapy Academic Industry Roundtable (STAIR) recommendations for extended window acute stroke therapy trial." Stroke **40**: 2594 - 2600.

225. Fukuda I, Imazuru T, Osaka M, Watanabe K, Meguro K, Wada M (2003). "Thrombolytic therapy for delayed, in - hospital stroke after cardiac surgery." Annals of Thracic Surgery **76**: 1293 - 1295.

226. Katzan IL, Masaryk TJ, Furlan AJ, Sila CA, et al (1999). "Intra - arterial thrombolysis for perioperative stroke after open heart surgery." Neurology **52**: 1081 - 1084.

227. Chalela JA, Katzan I, Liebeskind DS, Rasmussen P, Zaidat O, Suarez JI, et al (2001). "Safety of intra - arterial thrombolysis in the postoperative period." Stroke **32**: 1365 - 1369.
228. Hake W, Donnan G, Fieschi C, Kaste M, von Kummer R, Broderick JP, Brott T, et al; ATLANTIS Trials Investigation: ECASS Trials Investigators; NINDS rt-PA Study Group Investigators (2004). "Association of outcome with early stroke treatment: pooled analysis of ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-PA stroke trials." Lancet **363**: 768 - 774.
229. Marler JR, Tilley BC, Lu M, Brott TG, Lyden PC, et al (2000). "Early stroke treatment associated with better outcome: the NINDS rt-PA stroke study." Neurology **55**: 1649 - 1655.
230. Khatri P, Abruzzo T, Yeatts SD, Nichols C, Broderick JP, Tomsick TA; IMS I and II Investigators (2009). "Good clinical outcome after ischemic stroke with successful revascularization is time - dependent." Neurology **73**: 1066 - 1072.
231. IMS Study Investigators (2004). "Combined intravenous and intra - arterial recanalization for acute ischemic stroke: the Interventional Management of Stroke Study." Stroke **35**: 904 - 911.
232. IMS II Trial Investigators (2007). "The Interventional Management of Stroke (IMS) II Study." Stroke **38**: 2127 - 2135.
233. Ernst R, Pancioli A, Tomsick T, Kissela B, et al (2000). "Combined intravenous and intra - arterial recombinant tissue plasminogen activator in acute ischemic stroke." Stroke **31**: 2552 - 2557.
234. Khatri P, Hill MD, Palesch YY, Spilker J, et al; Interventional Management of Stroke III Invstigators (2008). "Methodology of the Interventional Management of Stroke III Trial." International Journal of Stroke **3**: 130 - 137.
235. Shaltoni HM, Albright KC, Gonzalez NR, et al (2007). "Is intra - arterial thrombolysis safer after full - dose intravenous recombinant tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke?" Stroke **38**: 80 - 84.

236. Qureshi AI. (2004). "Endovascular treatment of cerebrovascular diseases and intracranial neoplasms." Lancet **363**: 804 - 813.
237. Smith WS, Sung G, Starkman S, Saver JL, Kidwell CS, et al; MERCI Trial Investigators (2005). "Safety and efficacy of mechanical embolectomy in acute ischemic stroke: results of the MERCI trial." Stroke **36**: 1432 - 1438.
238. Smith WS, Sung G, Budzik R, Duckwiler G, et al; Multi MERCI Investigators (2008). "Mechanical thrombectomy for acute ischemic stroke: final results of the Multi MERCI trial." Stroke **39**: 1205 - 1212.
239. Smith WS. (2006). "Safety of mechanical thrombectomy and intravenous tissue plasminogen activator in acute ischemic stroke: results of the multi Mechanical Embolus Removal in cerebral Ischemia (MERCI) trial, part I." American Journal of Neuroradiology **27**: 1177 - 1182.
240. Lutsep HL, Rymer MM, Nesbit GM (2008). "Vertebrobasilar revascularization rates and outcomes in the MERCI and multi - MERCI trials." Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases **17**: 55 - 57.
241. Nogueira RG, Smith WS; MERCI and Multi MERCI Writing Committee. (2009). "Safety and efficacy of endovascular thrombectomy in patients with abnormal hemostasis: pooled analysis of the MERCI and multi MERCI trials." Stroke **40**: 516 - 522.
242. Josephson SA, Saver JL, Smith WS; MERCI and Multi MERCI Investigators (2009). "Comparison of mechanical embolectomy and intraarterial thrombolysis in acute ischemic stroke within the MCA: MERCI and Multi MERCI compared to PROACT II." Neurocritical Care **10**: 43 - 49.
243. The Penumbra Pivotal Stroke Trial Investigators (2009). "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 **40**: 2761 - 2768.
244. Tarr R, Hsu D, Kulcsar Z, Bonvin C, et al (2010). "The POST trial: initial post-market experience of the Penumbra system: revascularization of large vessel

occlusion in acute ischemic stroke in the United States and Europe." Journal of Neurointerventional Surgery **2**: 341 - 344.

245. Saver JL, Jahan R, Levy EI, Jovin TG, et al; SWIFT trialists (2012). "Solitaire flow restoration device versus the MERCI Retriever in patients with acute ischaemic stroke (SWIFT): a randomised, parallel - group, non - inferiority trial." Lancet **380**: 1241 - 1249.

246. Nogueira RG, Lutsep HL, Gupta R, Jovin TG, Albers GW, et al; TREVO 2 Trialist (2012). "Trepo versus Merci retrievers for thrombectomy revascularisation of large vessel occlusions i acute ischaemic stroke (TREVO 2): a randomised trial." Lancet **380**: 1231 - 1249.

247. Levy EI, Saddiqui AH, Crumlish A, Snyder KV, et al (2009). "First Food and Drug Administration - approved prospective trial of primary intracranial stenting for acute stroke: SARIS (stent - assisted recanalization in acute ischemic stroke)." Stroke **40**: 3552 - 3556.

248. Constalat V, Machi P, Lobotesis K, Maldonado I, Vendrell JF, et al (2011). "Rescue, combined, and stand - alone thrombectomy in the management of large vessel occlusion stroke using the Solitaire devie: a prospective 50 - patient single - center study: timing, safety and efficacy." Stroke **42**: 1929 - 1935.

249. Rohde S, Haehnel S, Herweh, C, Pahn M, et al (2011). "Mechanical thrombectomy in acute embolic stroke: preliminary results with the Revive device." Stroke **42**: 2954 - 2956.

250. Nikas D, Reimers B, Elisabetta M, Saccá S, Cernetti C, Pasquetto G, et al (2007). "Perutaneous interventions in patients with acute ischemic stroke related to obstructive atherosclerotic disease or dissection of the extracranial carotid artery." Journal of Endovascular Therapy **14**: 279 - 288.

251. Lin DD, Gailloud P, Beauchamp NJ, Aldrich EM, Wityk RJ, Murphy KJ (2003). "Combined stent placement and thrombolysis in acute vertebrobasilar ischemic stroke." American Journal of Neuroradiology **24**: 1827 - 1833.

252. TIMI Study Group (1985). "Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) trial: phase I findings." New England Journal of Medicine **231**: 932 - 936.
253. Qureshi AI (2002). "New grading system for angiographic evaluation of arterial occlusions and recanalization response to intra - arterial thrombolysis in acute ischemic stroke." Neurosurgery **50**: 1405 - 1414.
254. Nedeltchev K, Brekenfeld C, Remonda L, et al (2005). "Internal carotid artery stent implantation in 25 patients with acute stroke: preliminary results." Radiology **237**: 1029 - 1037.
255. Jovin TG, Gupta R, Uchino K, Jungreis CA, et al (2005). "Emergent stenting of extracranial internal carotid artery occlusion in acute stroke has a high revascularization rate." Stroke **36**: 2426 - 2430.
256. Imai K, Mori T, Izumoto H, Watanabe M, et al (2005). "Emergency carotid artery stent placement in patients with acute ischemic stroke." American Journal of Neuroradiology **26**: 1249 - 1258.
257. Soares BP, Chien JD, Wintermark M (2009). "MR and CT monitoring of recanalization, reperfusion, and penumbra salvage: everything that recanalizes does not necessary reperfuse." Stroke **40**: S24 - S27.
258. Qureshi AL. (2002). "New grading system for angiographic evaluation of arterial occlusion and recanalization response to intra - arterial thrombolysis in acute ischemic stroke." Neurosurgery **50**: 1405 -1414.
259. Mohammad YM, Christoforidis GA, Bourekas EC, Slivka AP (2008). "Qureshi grading scheme predicts subsequent volume of brain infarction following intra - arterial thrombolysis in patients with acute anterior circulation ischemic stroke." Journal of Neuroimaging **18**: 262 - 267.
260. Mohammad Y, Xavier AR, Christoforidis G, Bourekas E, Slivka A (2004). "Qureshi grading scheme for angiographic occlusions strongly correlates with the initial severity and in - hospital outcome of acute ischemic stroke." Journal of Neuroimaging **14**: 235 - 241.

261. Tomsick T, Broderick J, Carrozella J, Khatri P, Hill M, Palesch Y, Khoury J; Interventional Management of Stroke II Investigators (2008). "Revascularization results in the Interventional Management of Stroke II trial." American Journal of Neuroradiology **29**: 582 - 587.
262. Khatri P, Neff J., Broderick JP, Khoury JC, Carrozella J, Tomsick T; IMS - I Investigators (2005). "Revascularization end points in stroke interventional trials: recanalization versus reperfusion in IMS -I " Stroke **36**: 2400 - 2403.
263. Higashida R, Furlan A, Roberts H, Tomsick T, Connors B, Barr J, Dillon W, et al; Assessment Committees of the American Society of Interventional and Therapeutic Neuroradiology and the Society of Intereventional Radiology (2003). "Trial Design and reporting standards for intraarterial cerebral thrombolysis for acute ischemic stroke." Journal of Vascular and Interventional Radiology **14**: S493 - S494.
264. Juanjua N, Alkawi A, Suri MF, Qureshi AI (2008). "Impact of arterial reocclusion and distal fragmentation during thrombolysis among patients with acute ischemic stroke." American Journal of Neuroradiology **29**: 253 - 258.
265. Qureshi AI, Hussin HM, Abdelmoula M, Georgiadis AL, Janjua N (2009). "Subacute recanalization and reocclusion in patients with acute ischemic stroke following endovascular treatment." Neurocritical Care **10**: 195 - 203.
266. Fairhead Jf, Mehta Z, Rothwell PM (2005). "Population - based study of delays in carotid imaging and surgery and the risk of recurrent stroke." Neurology **65**: 371 - 375.
267. Johansson EP, Wester P. (2008). "Delay from symptoms to carotid endarterectomy." Journal of Internal Medicine **263**: 404 - 411.
268. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. (1991). "Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with hig - grade carotid stenosis." New England Journal of Medicine **325**: 445 - 453.

269. Sbarigia E, Toni D, Speziale F, Acconcia MC, Fiorani P (2006). "Early carotid endarterectomy after ischemic stroke: the results of a prospective multicenter Italian study." European Journal of Endovascular Surgery **32**: 229 - 235.
270. Ballotta E, Meneghetti G, Da Giau G, Manara R, Saladini M, Baracchini C (2008). "Carotid endarterectomy within 2 weeks of minor ischemic stroke: a prospective study." Journal of Vascular Surgery **48**: 595 - 600.
271. Huber R, Müller BT, Seitz RJ, Siebler M, et al (2003). "Carotid surgery in acute symptomatic patients." European Journal of Endovascular Surgery **25**: 60 - 67.
272. Welsh S, Mead G, Chant H, Picton A, et al (2004). "Early carotid surgery in acute stroke: a multicentre randomised pilot study." Cerebrovascular disease **18**: 200 - 205.
273. Paty PS, Darling RC 3rd, Feustel PJ, Bernardini GL, et al (2004). "Early carotid endarterectomy after acute stroke." Journal of Vascular Surgery **39**: 148 - 154.
274. Rerkasem K, Rothwell PM (2009). "Systematic review of the operative risks of carotid endarterectomy for recently symptomatic stenosis in relation to the timing of surgery." Stroke **40**: e564 - e572.
275. Sundt TM, Sandok BA, Whisnant JP (1975). "Carotid endarterectomy: complications and preoperative assessment of risk." Mayo Clinic Proceedings **50**: 301 - 306.
276. Biller J, Adams HP Jr, Boarini D, Godersky JC, et al (1986). "Intraluminal clot of the carotid artery: a clinical - angiographic correlation of nine patients and literature review." Surgical Neurology **25**: 467 - 477.
277. Meyer FB. (2007). "Emergency embolectomy for treatment of acute middle cerebral artery occlusion." Journal of Neurosurgery **106**: 255 - 256.
278. Meyer FB, Piepgras DG, Sundt TM Jr., Yanagihara T (1985). "Emergency embolectomy for acute occlusion of the middle cerebral artery." Journal of Neurosurgery **62**: 639 - 647.

279. Kakinuma K, Ezuka I., Takai N, et al (1999). "The simple indicator for revascularization of acute middle cerebral artery occlusion using angiogram and ultra-early embolectomy." Surgical Neurology **51**: 332 - 341.
280. Yoshimoto Y, Kwak S. (1995). "Superficial temporal artery - middle cerebral artery anastomosis for acute cerebral ischemia: the effect of small augmentation of blood flow." Acta neurochirurgica (Wien) **137**: 128 - 137.
281. Fernandes HM, Siddique S, Banister K, Chambers I, et al (2000). "Continuous monitoring of ICP and CPP following ICH and its relationship to clinical, radiological and surgical parameters." Acta neurochirurgica Supplement **76**: 463 - 466.
282. Kamel H, Hemphill JC 3rd. (2012). "Characteristics and sequelae of intracranial hypertension after intracerebral hemorrhage." Neurocritical Care **17**: 172 - 176.
283. Ziai WC, Melnychuk E, Thompson CB, Awad I, et al (2012). "Occurrence and impact of intracranial pressure elevation during treatment of severe intraventricular hemorrhage." Critical Care Medicine **40**: 1601 -1608.
284. Chambers IR, Banister K, Mendelow AD (2001). "Intracranial pressure within a developing intracerebral haemorrhage." British Journal of Neurosurgery **15**: 140 - 141.
285. Bhattathiri PS, Gregson B, Prasad KS, Mendelow AD; STICH Investigators (2006). "Intraventricular hemorrhage and hydrocephalus after spontaneous intracerebral hemorrhage: results from the STICH trial." Acta neurochirurgica Supplement **96**: 65 - 68.
286. Martinez - Mañas RM, Santamaría D, de Campos JM, et al (2000). "Camino intracranial pressure monitor: prospective study of accuracy and complications." Journal of Neurology, Neurosurgery, Psychiatry **69**: 82 - 86.
287. Hallevi H, Albright KC, Aronowski J, Barreto AD, et al (2008). "Intraventricular hemorrhage: anatomic relationships and clinical implications." Neurology **70**: 87 - 89.
288. King NK, Lai JL, Tan LB, Lee KK, et al (2012). "A randomized, placebo - controlled pilot study of patients with spontaneous intraventricular haemorrhage

treated with intraventricular thrombolysis." Journal of Clinical Neurosciences **19**: 961 - 964.

289. Gaberel T, Magheru, Emery E. (2012). "Management of non - traumatic intraventricular hemorrhage." Neurosurgery Review **35**: 485 - 494.

290. Engelhard HH, Andrews CO, Slavin KV, Charbel TF (2003). "Current management of intraventricular hemorrhage." Surgical Neurology **60**: 15 - 21.

291. Castaño Ávila S, Corral Lozano E, Vallejo De La Cueva A, et al (2013). "A Intraventricular hemorrhage treated with intraventricular fibrinolysis: a 10 year experience." Medicina Intensiva **37**: 61 - 66.

292. Morgan T, Awad I., Keyl P, Lane K, Hanley D "Preliminary report of the clot lysis evaluating accelerated resolution of intraventricular hemorrhage (CLEAR - IVH) clinical trial." Acta neurochirurgica Supplement **105**: 217 - 220.

293. Naff N, Williams MA, Keyl PM, Tuhim S, Bullock MR, Mayer SA, Coplin W, Narayan R, Haines S, Cruz-Flores et al. (2011) Low-dose recombinant tissue-type plasminogen activator enhances clot resolution in brain hemorrhage: the Intraventricular Hemorrhage Thrombolysis Trial. Stroke **42**:3009–3016.

294. Yadav YR, Mukerji G, Shenoy R, et al (2007). "Endoscopic management of hypertensive intraventricular haemorrhage with obstructive hydrocephalus." BMC of Neurology **7**: 1.

295. Zhang Z, L X, Liu Y, Shao Y, Xu S. Yang Y (2007). "Application of neuroendoscopy in the treatment of intraventricular hemorrhage." Cerebrovascular disease **24**: 91 - 96.

296. Yilmazlar S, Abas F, Korfali E (2005). "Comparison of ventricular drainage in poor grade patients after intracranial hemorrhage." Neurological Research **27**: 653 - 656.

297. Oerte JM, Mondorf Y, Baldauf J, Shroeder HW, Gaab MR (2009). "Endoscopic third ventriculostomy for obstructive hydrocephalus due to intracranial hemorrhage with intraventricular extension." Journal of Neurosurgery **111**: 1119 - 1126.

298. Mendelow AD, Gregson BA, Rowan EN, et al; STICH II Investigators (2013). "Early surgery versus initial conservative treatment in patients with spontaneous supratentorial lobar intracerebral haematoma (STICH II): a randomised trial." Lancet **382**: 397 - 408.
299. Wang WZ, Jiang B, Liu HM, Li D, et al (2009). "Minimally invasive craniopuncture therapy vs conservative treatment for spontaneous intracerebral hemorrhage: results from a randomized clinical trial in China." International Journal of Stroke **4**: 11 - 16.
300. Prasad K, Mendelow AD, Gregson B (2008). "Surgery for primary supratentorial intracerebral haemorrhage." Cochrane Database System Review **4**.
301. Morgenstern LB, Frankowski RF, Shedden P, Pasteur W, Grotta JC (1998). "Surgical Management for intracerebral hemorrhage (STICH): a single - center randomized clinical trial." Neurology **51**: 1359 - 1363.
302. Zuccarello M, Brott TG, Derex L, et al (1999). "Early surgical treatment for supratentorial intracerebral hemorrhage." Stroke **30**: 1833 - 1839.
303. Morgan T, Zuccarello M, Narayan R., Keyl P, Lane K, Hanley D (2008). "Preliminary findings of the minimally - invasive surgery plus rt=PA for intracerebral hemorrhage evacuation (MISTIE) clinical trial." Acta neurochirurgica Supplement **105**: 147 - 151.
304. Batjer HH, Reisch JS, Allen BC, Plaizier LJ, Su CJ. (1990) Failure of surgery to improve outcome in hypertensive putaminal hemorrhage. A prospective randomized trial. Archives of Neurology **47**:1103–1106
305. Mendelow AD, Gregson BA, Rowan EN, Murray GD, Gholkar A, Mitchell PM; STICH II Investigators. (2013) "Early surgery versus initial conservative treatment in patients with spontaneous supratentorial lobar intracerebral haematomas (STICH II): a randomised trial" Lancet.;382:397–408

306. Gregson BA, Broderick JP, Auer LM, batjer H, et al (2012). "Individual patient data subgroup meta - analysis of surgery for spontaneous supratentorial intracerebral hemorrhage." Stroke **43**: 1496 - 1504.
307. Da Pian R, Bazzan A, Pasqualin A (1984). "A surgical versus medical treatment of spontaneous posterior fossa haematomas: a cooperative study on 205 cases." Neurological Research **6**: 145 - 151.
308. Firsching R, Huber M, Frowein RA (1991). "Cerebellar haemorrhage: management and prognosis." Neurosurgery Review **14**: 191 - 194.
309. Elhammady MS (2013). "Retrospective comparison of craniotomy and van Loon J, Von Calenberg F., Goffin J, Plets C (1993). "controversies in the management of spontaneous cerebellar haemorrhage: a consecutive series of 49 cases and review of the literature." Acta neurochirurgica (Wien) **122**: 187 - 193.
310. Takeuchi S, Wada K., Nagatani K, Otani N, Mori K (2013). "Decompressive hemicraniectomy in patients with supratentorial intracerebral hemorrhage." Neurosurgical Focus **34**(E5).
311. Hayes SB, Benveniste RJ, Morcos JJ, Aziz-Sultan MA, decompressive craniectomy for surgical evacuation of nontraumatic, supratentorial intracerebral hemorrhage." Neurosurgical Focus **34**(E3).
312. Mould WA, Carhuapoma JR, Muschelli J, Lane K, et al; MISTIE Investigators (2013). "Minimally invasive surgery plus recombinant tissue - type plasminogen activator for intracerebral hemorrhage evacuation decreases perihematoma edema." Stroke **44**: 627 - 634.

Anexos

Tabla 1. Aplicación de la clasificación de las recomendaciones y el nivel de evidencia

		MAGNITUD DEL EFECTO DEL TRATAMIENTO →			
		Clase I <i>Beneficio >>> Riesgo</i> El procedimiento/ tratamiento DEBE realizarse/administrarse	Clase IIa <i>Beneficio >> Riesgo</i> Son necesarios nuevos estudios con objetivos específicos ES RAZONABLE realizar el procedimiento/adminis- trar el tratamiento	Clase IIb <i>Beneficio ≥ Riesgo</i> Son necesarios nuevos es- tudios con objetivos amplios; sería útil disponer de datos adicionales de registros PUEDA CONSIDERARSE el procedimiento/tratamiento	Clase III <i>Riesgo ≥ Beneficio</i> El procedimiento/trata- miento NO debe realizarse/administrarse PUESTO QUE NO ES ÚTIL Y PUEDE SER NOCIVO
ESTIMACIÓN DE LA CERTEZA (PRECISIÓN) DEL EFECTO DEL TRATAMIENTO	Nivel A Múltiples poblaciones evaluadas* Datos derivados de múltiples ensayos clínicos aleatorizados o metaanálisis	<ul style="list-style-type: none"> Recomendación de que el procedimiento o tratamiento es útil/eficaz Evidencia suficiente basada en múltiples ensayos aleatorizados o metaanálisis 	<ul style="list-style-type: none"> Recomendación favorable a que el procedimiento o tratamiento es útil/eficaz Alguna evidencia contradictoria procedente de múltiples ensayos aleatorizados o metaanálisis 	<ul style="list-style-type: none"> Utilidad/eficacia de la recomendación no tan bien establecida Mayor evidencia contradictoria procedente de múltiples ensayos aleatorizados o metaanálisis 	<ul style="list-style-type: none"> Recomendación de que el procedimiento o tratamiento no es útil/eficaz y puede ser nocivo Evidencia suficiente procedente de múltiples ensayos aleatorizados o metaanálisis
	Nivel B Número limitado de poblaciones evaluadas* Datos derivados de un único ensayo aleatorizado o de estudios no aleatorizados	<ul style="list-style-type: none"> Recomendación de que el procedimiento o tratamiento es útil/eficaz Evidencia limitada basada en un solo ensayo aleatorizado o en estudios no aleatorizados 	<ul style="list-style-type: none"> Recomendación favorable a que el procedimiento o tratamiento es útil/eficaz Alguna evidencia contradictoria procedente de un único ensayo aleatorizado o de estudios no aleatorizados 	<ul style="list-style-type: none"> Utilidad/eficacia de la recomendación no tan bien establecida Mayor evidencia contradictoria procedente de un solo ensayo aleatorizado o de estudios no aleatorizados 	<ul style="list-style-type: none"> Recomendación de que el procedimiento o tratamiento no es útil/eficaz y puede ser nocivo Evidencia limitada procedente de un solo ensayo aleatorizado o de estudios no aleatorizados
	Nivel C Número muy limitado de poblaciones evaluadas* Solamente opinión de consenso de expertos, estudios de casos o norma de asistencia	<ul style="list-style-type: none"> Recomendación de que el procedimiento o tratamiento es útil/eficaz Solamente opinión de expertos, estudios de casos o la asistencia estándar 	<ul style="list-style-type: none"> Recomendación favorable a que el procedimiento o tratamiento es útil/eficaz Solamente opiniones de expertos, estudios de casos o la asistencia estándar divergentes es razonable 	<ul style="list-style-type: none"> Utilidad/eficacia de la recomendación no tan bien establecida Solamente opiniones de expertos, estudios de casos o la asistencia estándar divergentes 	<ul style="list-style-type: none"> Recomendación de que el procedimiento o tratamiento no es útil/eficaz y puede ser nocivo Solamente opiniones de expertos, estudios de casos o la asistencia estándar
		debe se recomienda está indicado es útil/eficaz/beneficioso	puede ser útil/eficaz/beneficioso está probablemente recomendado o indicado	puede/podría considerarse puede/podría ser razonable utilidad/efectividad desconocida/poco clara/incierta o no bien establecida	no se recomienda no está indicado no debe no es útil/eficaz/beneficioso puede ser nocivo

*Datos disponibles procedentes de ensayos clínicos o registros acerca de la utilidad/eficacia en diferentes subpoblaciones, como las establecidas según el sexo, edad, antecedentes de diabetes, antecedentes de IM, antecedentes de insuficiencia cardíaca y uso previo de ácido acetilsalicílico. Una recomendación con Nivel de Evidencia B o C no implica que la recomendación sea débil. Muchas cuestiones clínicas importantes abordadas en las directrices no pueden estudiarse con ensayos clínicos. A pesar de que no haya ensayos aleatorizados, puede haber un consenso clínico muy claro respecto a que una determinada prueba o tratamiento es útil o eficaz.

†En 2003, el Grupo de Trabajo de ACC/AHA sobre Directrices para la Práctica Clínica desarrolló una relación de expresiones sugeridas para ser utilizadas en la redacción de las directrices. Todas las recomendaciones de las directrices han sido redactadas en frases completas que expresan un pensamiento completo, de tal manera que una recomendación, incluso si se separa y se presenta aisladamente respecto al resto del documento (incluyendo los encabezamientos de cada serie de recomendaciones) debería continuar expresando la intención plena de la recomendación. Se espera que esto aumente la comprensión de las directrices por parte del lector y permita realizar consultas de recomendaciones individuales.

Tabla 2. Definición de las clases y niveles de evidencia utilizados en las recomendaciones del American Heart Association Stroke council

Clase I	Trastornos para los que existe una evidencia y/o un acuerdo general respecto a que el procedimiento o el tratamiento resulta beneficioso, útil y eficaz.
Clase II	Trastornos para los que existe una evidencia contradictoria y/o una divergencia de opinión respecto a la utilidad/eficacia de un procedimiento o tratamiento.
Clase IIa	El peso de la evidencia u opinión se decanta a favor de la utilidad/eficacia.
Clase IIb	La utilidad/eficacia no está tan bien establecida por la evidencia u opinión.
Clase III	Trastornos para los que existe una evidencia y/o un acuerdo general respecto a que el procedimiento o tratamiento no es útil/efectivo, y en algunos casos puede ser nocivo.
Recomendaciones terapéuticas	
Nivel de evidencia A	Datos procedentes de múltiples ensayos clínicos aleatorizados o metanálisis.
Nivel de evidencia B	Datos procedentes de un único ensayo aleatorizado o de estudios no aleatorizados.
Nivel de evidencia C	Opinión de consenso de expertos, estudios de casos o tipo de asistencia estándar.
Recomendaciones diagnósticas	
Nivel de evidencia A	Datos procedentes de múltiples estudios de cohorte prospectivos que utilizan una referencia estándar aplicada por un evaluador con diseño ciego.
Nivel de evidencia B	Datos procedentes de un único estudio de grado A o de uno o más estudios de casos y controles o estudios que utilizan una referencia estándar aplicada por un evaluador con diseño ciego.
Nivel de evidencia C	Opinión de consenso de expertos.

Tabla 3

Clasificación de Subtipos de Stroke Data Bank (NINDS)	
1.	Infarto de causa desconocida
2.	Infarto con angiografía cerebral normal
3.	Infarto asociado con patología arterial
4.	Embolismo de origen cardíaco
5.	Infarto por aterosclerosis
6.	Infarto lacunar
7.	Hemorragia parenquimatosa o intracerebral
8.	Otras causas

Amarencu P, et al. Classification of stroke subtypes. *Cerebrovasc Dis* 2009;27(5):493-501

Tabla 4

Clasificación de Oxford community Stroke Project (OCSP, Clasificación de Bamford o de Oxford)	
1.	Evento ictal de toda la circulación anterior (TAC)
2.	Evento ictal parcial de la circulación anterior (PAC)
3.	Evento ictal lacunar (LAC)
4.	Evento ictal de la circulación posterior (POC)
Subclasificación:	
Infarto = I	
Hemorragico = H	
Síndrome = S	

Bamford J, et al. "Classification and natural history of clinically identifiable subtypes of cerebral infarction." *Lancet* 1991;337(8756):1521-1526.

Tabla 5

Clasificación "Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment" (TOAST)	
1.	Trombosis o embolismo por aterosclerosis de un vaso grande
2.	Embolismo de origen cardiac
3.	Oclusión de un pequeño vaso
4.	Otra causa determinada
5.	Causa no determinada
	a. Dos causas posibles
	b. No causa identificable
	c. Investigación incompleta

Adams HP Jr, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. Stroke 1993;24:35-41.

Tabla 6 Escala de NIHSS

Escala NIHSS: <i>National Institute of Health Stroke Scale.</i>		Fechas/hora:								
1a. Nivel de conciencia	Alerta	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Somnolencia	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Obrubilidad	2	2	2	2	2	2	2	2	2
	Coma	3	3	3	3	3	3	3	3	3
1b. Nivel de conciencia Preguntas verbales ¿En qué mes vivimos? ¿Qué edad tiene?	Ambas respuestas son correctas	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Una respuesta correcta	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Ninguna respuesta correcta	2	2	2	2	2	2	2	2	2
1c. Nivel de conciencia. Órdenes motoras 1.Cierre los ojos, después ábralos. 2.Cierre la mano, después ábrala.	Ambas respuestas son correctas	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Una respuesta correcta	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Ninguna respuesta correcta	2	2	2	2	2	2	2	2	2
2. Mirada conjugada (voluntariamente o reflejos óculocefálicos, no permitidos óculo-vestibulares) Si lesión de un nervio periférico: 1punto.	Normal	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Paresia parcial de la mirada	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Paresia total o desviación forzada	2	2	2	2	2	2	2	2	2
3. Campos visuales (confrontación) Si ceguera bilateral de cualquier causa: 3 puntos. Si extinción visual: 1 puntos	Normal	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Hemianopsia parcial	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Hemianopsia completa	2	2	2	2	2	2	2	2	2
	Ceguera bilateral	3	3	3	3	3	3	3	3	3
4. Paresia facial	Normal.	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Paresia leve (asimetría al sonreír.)	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Parálisis total de músc. facial inferior	2	2	2	2	2	2	2	2	2
	Parálisis total de músc facial superior e inferior.	3	3	3	3	3	3	3	3	3
5. Paresia de extremidades superiores (ES) Se explora 1ª la ES no parética Debe levantar el brazo extendido a 45º (decúbito) o a 90º (sentado). No se evalúa la fuerza distal Se puntúa cada lado por separado. El 9 no se contabiliza en el cómputo global.	Mantiene la posición 10°.	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Claudica en menos de 10° sin llegar a tocar la cama.	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Claudica y toca la cama en menos de 10°.	2	2	2	2	2	2	2	2	2
	Hay movimiento pero no vence gravedad.	3	3	3	3	3	3	3	3	3
	Parálisis completa.	4	4	4	4	4	4	4	4	4
	Extremidad amputada o inmovilizada	9	9	9	9	9	9	9	9	9
6. Paresia de extremidades inferiores (EI) Se explora 1ª la EI no parética. Debe levantar la pierna extendida y mantener a 30°. Se puntúa cada lado por separado. El 9 no se contabiliza en el cómputo global.	Mantiene la posición 5°.	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Claudica en menos de 5° sin llegar a tocar la cama.	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Claudica y toca la cama en menos de 5°.	2	2	2	2	2	2	2	2	2
	Hay movimiento pero no vence gravedad.	3	3	3	3	3	3	3	3	3
	Parálisis completa.	4	4	4	4	4	4	4	4	4
	Extremidad amputada o inmovilizada.	9	9	9	9	9	9	9	9	9
7. Ataxia de las extremidades. Dedo-nariz y talón-rodilla. Si déficit motor que impida medir disimetría: 0 pt.	Normal.	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Ataxia en una extremidad.	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Ataxia en dos extremidades.	2	2	2	2	2	2	2	2	2
8. Sensibilidad. Si obrubilidad evaluar la retirada al estímulo doloroso. Si déficit bilateral o coma: 2 puntos.	Normal	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Leve o moderada hipoestesia.	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Anestesia.	2	2	2	2	2	2	2	2	2
9. Lenguaje. Si coma: 3 puntos. Si intubación o anartria: explorar por escritura.	Normal.	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Afasia leve o moderada.	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Afasia grave, no posible entenderse. Afasia global o en coma	2	2	2	2	2	2	2	2	2
10. Disartria. Si afasia: 3 puntos	Normal.	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Leve, se le puede entender.	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Grave, ininteligible o anartria. Intubado. No puntúa.	2	2	2	2	2	2	2	2	2
11. Extinción-Negligencia-Inatención. Si coma: 2 puntos.	Normal.	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Inatención/extinción en una modalidad	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Inatención/extinción en más de una modalidad.	2	2	2	2	2	2	2	2	2
TOTAL										

National Institute of Health, National Institute of Neurological Disorders and Stroke. Stroke Scale. http://www.ninds.nih.gov/doctors/NIH_Stroke_Scale.pdf

Tabla 7

<p>Escala de TICI</p> <p>Grado 0: No perfusión</p> <p>Grado 1: Paso de medio de contraste con perfusion minima</p> <p>Grado 2: Perfusión parcial</p> <p>Grado 2a: Llenado parcial visible (<2/3) de todo el territorio vascular</p> <p>Grado 2b: Llenado complete de todo el territorio vascular, pero el llenado es más lento de lo normal</p> <p>Grado 3: Perfusión completa</p>

Higashida RT, Furlan AJ, Roberts H, et al. Trial design and reporting standards for intra-arterial cerebral thrombolysis for acute ischemic stroke. *Stroke* 2003;34:e109 – 137

Tabla 8

<p>Escala de Rankin Modificado</p> <p>0: No síntomas.</p> <p>1: No discapacidad significativa Puede llevar a cabo las actividades usuales, a pesar de síntomas menores.</p> <p>2: Leve discapacidad. Puede realizar actividades de la vida diaria sin asistencia, pero es incapaz de llevar acabo todas las actividades previas.</p> <p>3: Discapacidad moderada. Requiere cireta ayuda, pero puede deambular sin asistencia.</p> <p>4: Discapacidad moderada – severa. No puede realizar actividades básicas sin asistencia, no puede deambular sin asistencia.</p> <p>5: Discapacidad severa. Requiere cuidado de enfermería constante, baño en cama, incontinente.</p> <p>5: Muerte</p>
--

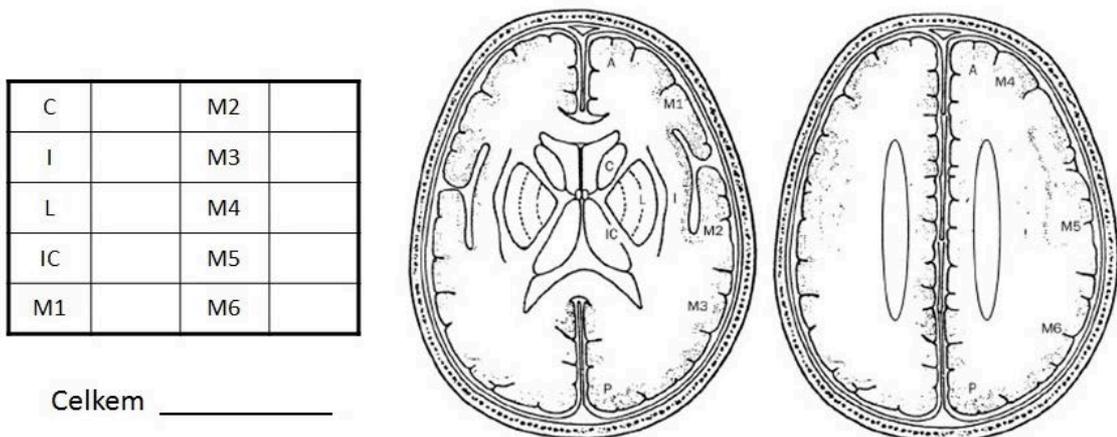
Wilson JL, Hareendran A, Grant M, et al. (2002). "Improving the Assessment of Outcomes in Stroke: Use of a Structured Interview to Assign Grades on the Modified Rankin Scale.". *Stroke* **33** (9): 2243–2246.

Tabla 9

<p>Escala de Lesión Oclusiva Arterial</p> <p>0: No recanalización de lesión oclusiva primaria.</p> <p>1: Recanalización incompleta o parcial de la lesión oclusiva primaria sin flujo distal.</p> <p>2: Recanalización incompleta o parcial de la lesión oclusiva primaria con poco flujo distal</p> <p>3: Recanalización completa de la lesión oclusiva primaria con flujo distal</p>
--

Zaidat, O. O., Lazzaro, M. A., Liebeskind, D. S., Janjua, N., Wechsler, L., Nogueira, R. G., Khatri, P. (2012). Revascularization grading in endovascular acute ischemic stroke therapy. *Neurology*, 79(13 Suppl 1), S110–S116

Grafico 1. Escala de ASPECT



Pexman JH, Barber PA, Hill MD, Sevick RJ, Demchuk AM, Hudon ME, Hu WY, Buchan AM (2001). "Use of the Alberta Stroke Program Early CT Score (ASPECTS) for assessing CT scans in patients with acute stroke." *American Journal of Neuroradiology* 22: 1534 - 1542.

Adendum

La valoración del paciente con enfermedad cerebrovascular en su fase aguda por Neurocirugía debe ser dividido por el tipo de evento, sea esta isquémica o hemorrágica.

En los pacientes con un evento cerebrovascular isquémico, posterior a la evaluación inicial y a consideración del Neurólogo a cargo de la Unidad de Ictus, con los estudios radiológicos realizados e interpretados, de existir evidencia de oclusión de arteria cerebral en su porción proximal, este se comunicará con el personal especializado en intervención endovascular disponible dentro del periodo ventana (< 3 horas de inicio del evento) para valorar en conjunto el tratamiento más óptimo para el paciente y si este es tributario a trombolisis química intra arterial y / o trombolisis mecánica, by – pass de bajo flujo, colocación de stent, etc.

De considerar tratamiento endovascular, el personal a cargo del paciente coordinará el cuidado post quirúrgico del paciente en la Unidad de Cuidados Intensivos, donde se le dará seguimiento.

En los pacientes que presentan con un evento cerebrovascular de tipo hemorrágico, o un evento isquémico con transformación hemorrágica, posterior a la evaluación inicial y a consideración del Neurológico a cargo de la Unidad de Ictus, o Emergenciólogo a cargo del caso, con los estudios radiológicos realizados e interpretados, habiendo revertido la anticoagulación y estabilizado el paciente desde punto de vista hemodinámico y ventilatorio, este se comunicará con el Neurocirujano disponible para la valoración de necesidad y posibles tratamientos quirúrgicos para el paciente.

Las consideraciones clínicas e imagenológicas que se debe tomar en cuenta para solicitar valoración por parte del Neurocirujano debe ser:

Deterioro clínico progresivo a pesar de tratamiento médico óptimo.

Datos sugestivos de hipertensión endocraneana.

Hematoma intraparenquimatoso supratentorial con efecto de masa con desplazamiento de la línea media.

Hematoma intraparenquimatoso supratentorial de $> 60 \text{ cm}^3$.

Hematoma intraparenquimatoso con imagen sugestivo de herniación de tejido cerebral hacia otros compartimentos.

Hidrocefalia aguda.

Hemorragia intraventricular.

Hematoma intraparenquimatoso en fosa posterior.

Infarto hemisférico con clínica e imágenes sugestivos de hipertensión endocraneana.

Infarto cerebeloso.

De considerar tratamiento quirúrgico, el personal a cargo del paciente coordinará el cuidado post quirúrgico del paciente en la Unidad de Cuidados Intensivos, donde se le dará seguimiento.