

es un factor importante para modificar el beneficio de la EAC. A medida que aumentaban los retrasos hasta realizarse la EAC, se produjo un descenso marcado del beneficio de la EAC. En los pacientes con una estenosis sintomática superior al 50% de diámetro, el número necesario a tratar para prevenir un AVC fue de 5 entre los tratados en las 2 semanas siguientes al inicio de los síntomas, en comparación con 125 para los pacientes tratados más de 12 semanas después del acontecimiento (Rothwell et al, 2004).

Las opciones para el tratamiento son limitadas cuando la carótida está totalmente ocluida. Unos 61.000 AVC y 19.000 AIT al año pueden asociarse con una oclusión de la carótida. Sin embargo, a diferencia de las oclusiones de la arteria coronaria, no se ha demostrado que la derivación de la carótida ocluida se asocie con un mejor resultado. Un primer estudio aleatorio de terapia médica frente a cirugía de derivación extracranial-intracranial (EC-IC) no mostró ningún beneficio de la cirugía, y el procedimiento se abandonó en las siguientes décadas, con excepciones para algunas circunstancias, como la enfermedad de moyamoya. No obstante, el estudio original de derivación EC-IC fue muy criticado, por los sesgos de selección y la no identificación de un grupo con posible afectación hemodinámica que tuvieran más probabilidades de beneficiarse del procedimiento. Sin embargo, recientemente la medición de la fracción de extracción de oxígeno (OEF) por tomografía por emisión de positrones (PET) ha permitido a los investigadores identificar a pacientes de alto riesgo que se beneficiarían de la derivación EC-IC. Estos pacientes se están incluyendo actualmente en el Carotid Occlusion Surgery Study que detecta a los pacientes con oclusión carotídea y una OEF baja medida por PET; estos pacientes se están asignando aleatoriamente al mejor tratamiento médico o al mejor tratamiento médico más cirugía de derivación EC-IC.

Estenosis de la arteria carótida asintomática

La aterosclerosis asintomática de la arteria carótida es una entidad prevalente en la población general, especialmente en los ancianos. En comparación con la estenosis sintomática, la estenosis asintomática de la arteria carótida se asocia con un riesgo relativamente bajo de infarto cerebral ipsilateral. Actualmente, no se dispone de datos procedentes de estudios clínicos aleatorios acerca de la eficacia de la EAC en los pacientes con estenosis asintomática de la arteria carótida. El estudio de Clagett et al fue considerablemente reducido, y siguió tan sólo a 57 pacientes asintomáticos con soplo cervical y neumopletismografía ocular anormal; sólo 29 fueron realmente aleatorizados en relación con el tratamiento con aspirina o EAC. Se hallaron resultados más desfavorables en los pacientes a quienes se realizó EAC, y los autores concluyeron que la mayoría de los pacientes asintomáticos con soplos cervicales y neumopletismografía ocular anormal se tratan correctamente sin EAC. El ensayo Carotid Artery Surgery Asymptomatic Narrowing Operations versus Aspirin (CASANOVA) incluyó a pacientes asintomáticos con estenosis carotídea del 50 al 90%. Los pacientes con una estenosis superior al 90% fueron excluidos de acuerdo con el presunto beneficio quirúrgico. Por lo general, el estudio demostró que no había diferencias entre el grupo tratado médicamente y el grupo quirúrgico. El Mayo Asymptomatic Carotid Endarterectomy Trial se interrumpió de forma precoz dadas las elevadas tasas de infarto de miocardio y AIT detectadas en el grupo quirúrgico. Los pacientes del grupo quirúrgico no recibieron tratamiento con aspirina, hecho que probablemente explica estos resultados. El Veterans Affairs Asymptomatic Carotid Endarterectomy Trial evaluó a 444 pacientes asintomáticos con este-

nosis carotídea del 50 al 99% demostrada angiográficamente. Este estudio demostró una reducción del riesgo relativo en la incidencia de accidentes neurológicos ipsolaterales a favor de la cirugía cuando se incluían conjuntamente los pacientes con AIT y los AVC. No obstante, si se consideraba únicamente el AVC ipsilateral, sólo se detectó una pequeña tendencia no significativa a favor de la cirugía. Los resultados globales de AVC y muerte no demostraron diferencias significativas entre las dos formas de tratamiento. El Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study (ACAS) halló que la EAC combinada con aspirina y reducción del factor de riesgo es superior a la aspirina y reducción del factor de riesgo sola en la prevención del AVC ipsilateral en los pacientes menores de 80 años con estenosis asintomática de la arteria carótida superior al 60%. Los métodos angiográficos del ACAS fueron similares a los del NASCET. Todos los pacientes aleatorizados al grupo quirúrgico del estudio fueron sometidos a una angiografía por cateterismo, pero esto no fue obligatorio en los pacientes tratados médicamente. La morbilidad y mortalidad añadidas por los cirujanos participantes en el ACAS fueron mínimas. En resultados basados en una proyección de 5 años, el ACAS demostró que la EAC reducía el riesgo absoluto de AVC en un 5,9% (lo cual corresponde a una reducción del riesgo absoluto de sólo el 1% anual), y el riesgo relativo de AVC y muerte en un 53%. El beneficio quirúrgico comportó un porcentaje de AVC y muerte perioperatorios del 2,3%, incluyendo una tasa de complicaciones arteriográficas permanentes del 1,2%. También es importante destacar que en este estudio todos los pacientes con estenosis de entre el 60 y el 99% fueron analizados conjuntamente. Se han obtenido resultados similares en el Asymptomatic Carotid Surgery Trial (ACST), un ensayo europeo de pacientes muy seleccionados con una estenosis de la arteria carótida superior al 70% (por ecografía) y sin historia previa de enfermedad vascular cerebral (Halliday et al, 2004). En el ACST, el riesgo de AVC a los 5 años con cirugía fue del 6,4%, en comparación con el 11,8% con tratamiento médico para los criterios de valoración de AVC mortal y no mortal, pero el beneficio no se mantuvo en los pacientes mayores de 75 años.

A partir de las pautas actuales, sigue existiendo controversia en torno a la selección de pacientes asintomáticos para la EAC. Dado el bajo riesgo de AVC para todos los deciles hasta el 80-89% de estenosis de la arteria carótida demostrado por el European Carotid Artery Surgery Trialists (European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group, 1995), algunos expertos recomiendan la cirugía sólo cuando el grado de estenosis es superior al 80%, siempre que la intervención sea realizada por un cirujano experto, con una tasa de complicaciones (arteriográficas y quirúrgicas combinadas) del 3% o inferior. Además, las pautas actuales indican que la EAC para la enfermedad asintomática de la arteria carótida se ha probado sólo en pacientes de 40 a 75 años con características clínicas bien definidas, mientras que las mujeres con una enfermedad asintomática o sintomática moderada (50 a 69%) parecen obtener un beneficio menos claro de la EAC, a diferencia de los hombres (Chaturvedi et al, 2005).

El valor del deterioro de la reactividad vasomotora cerebral con la administración de acetazolamida intravenosa como predictor de riesgo de AVC en los pacientes con estenosis asintomática de la arteria carótida se halla controvertido. La necesidad de un cribado generalizado en los pacientes con estenosis asintomática de la arteria carótida no está apoyada por los datos actualmente disponibles. Aunque se puede conseguir la realización conjunta de EAC y derivación arterial coronaria con un riesgo quirúrgico aceptablemente bajo, el riesgo es más alto para los procedimientos combinados, y el mejor abordaje de los pacientes con estenosis sintomática de la arteria carótida con en-

fermedad coronaria y carotídea grave coexistente todavía es desconocido (Pulicino y Halperin, 2005). El riesgo de acontecimientos postoperatorios relacionados con la estenosis de la arteria carótida, en comparación con la EAC combinada (o *stent*) y cirugía parece ser bajo en los pacientes con estenosis carotídea asintomática, y los datos disponibles no justifican la EAC profiláctica preoperatoria en los que requieren una angioplastia coronaria.

Stent de arteria carótida y otros vasos cervicocerebrales

La angioplastia y el *stent* de la arteria carótida (SAC) puede ser un tratamiento alternativo a la EAC, especialmente en los pacientes con estenosis de la arteria carótida interna con una localización anatómicamente alta en el cuello, reestenosis de la arteria carótida después de una a EAC previa, estenosis de la arteria carótida inducida por radiación y en ciertos pacientes de alto riesgo con comorbilidades médicas graves. Aún debería considerarse que el SAC es experimental. Si bien existen pruebas claras de su eficacia clínica en comparación con el tratamiento médico, sólo recientemente han aparecido pruebas que indican que el SAC es una alternativa razonable a la EAC, fuera de estudios observacionales.

Un metaanálisis de 1.154 pacientes de los 5 ensayos aleatorios disponibles sugirió que el criterio de valoración compuesto para SAC frente a EAC no fue diferente en el criterio de valoración de AVC/muerte a un mes (Qureshi et al, 2005). La mayor diferencia fue que la tasa de IM a un mes fue menor con SAC (RR 0,03; IC 95% 0,1-0,9), y que la tasa de lesión de pares craneales con SAC también fue menor (RR 0,05; TC 95% 0,01-0,3). Al cabo de un año, no se observaron diferencias significativas en la tasa de AVC ipsolateral (RR 0,8; IC 95% 0,5-1,2). Sin embargo, el metaanálisis es limitado en cuanto a que 4 de los 5 estudios estuvieron limitados a la enfermedad sintomática de la arteria carótida, y que los primeros estudios tuvieron problemas con los procedimientos y el reclutamiento. De los dos estudios extensos, el Carotid and Vertebral Artery Transluminal Angioplasty Study (CAVASTAS) estuvo desequilibrado en cuanto a que la reestenosis significativa de la arteria carótida (> 70%) fue mayor con el SAC frente a la EAC (18,5 frente a 5,2%, $p = 0,0001$) (Dominick et al, 2005). Además, la mayoría de procedimientos endovasculares del CAVASTAS fueron angioplastias sin *stents*. El otro gran estudio aleatorio, Stenting and Angioplasty with Protection in Patients at High Risk for Endarterectomy (SAPPHIRE) comparó el *stent* con el despliegue de un dispositivo de protección distal para reducir la embolización de placas frente a la EAC en los pacientes considerados de alto riesgo para la cirugía (Yadav et al, 2004). El SAPPHIRE fue un estudio de 747 pacientes de los que 413 fueron tratados como parte de un registro, y sólo 334 casos fueron realmente aleatorizados a EAC o SAC.

La tasa de acontecimientos a los 30 días mostró una diferencia significativa entre SAC y EAC del 5,8% para el criterio de valoración combinado de AVC, IM o muerte, frente al 12,6% ($p < 0,047$), pero estos resultados fueron dirigidos básicamente por IM sin onda Q. Al año, los resultados incluyeron una tasa de AVC del 6,3%, una tasa de muerte del 7,4% y un criterio de valoración combinado de tasa de AVC, muerte y de IM a los 30 días del 12,2% para el grupo de SAC, y una tasa de AVC del 7,9%, una tasa de muerte del 13,5% y un criterio de valoración combinado de tasa de AVC, muerte a un año y/o de IM a los 30 días del 20,1% en el grupo de EAC ($p = 0,05$ para el criterio de valoración combinado). El AVC mayor fue menos habitual con el SAC en el grupo aleatorio (0,6%) en comparación con la EAC

(3,0%), pero el AVC mayor tuvo la misma frecuencia en el registro de SAC (3,2%) en comparación con la EAC, mientras que el AVC menor fue menos habitual con la EAC (1,8%), a diferencia del SAC en los grupos aleatorizados a SAC (3,6%) o de registro de SAC (3,9%). Debe observarse que este análisis combinó pacientes sintomáticos y asintomáticos, y que el estudio SAPPHIRE se sesgó hacia pacientes con una enfermedad asintomática de la arteria carótida; el 70% de los pacientes permanecían asintomáticos. Los datos del SAPPHIRE han llevado a la aprobación del SAC en Estados Unidos sólo para pacientes sintomáticos de alto riesgo. Se están realizando otros estudios clínicos aleatorios, como Carotid Revascularization Endarterectomy frente a Stent Trial (CREST), International Carotid Stenting Study (ICSS), Stent-Supported Percutaneous Angioplasty of the Carotid Artery frente a Endarterectomy (SPACE) y Endarterectomy frente a Angioplasty in Patients with Symptomatic Severe Carotid Stenosis (EVA-3S) en Europa y Estados Unidos para pacientes de bajo y alto riesgo, sintomáticos y asintomáticos (Hacke et al, 2006; Hobson et al, 2006) (Fig. 55A.22).

El *stent* de las arterias intracraneales es un procedimiento todavía en desarrollo, aunque la frecuencia de AVC isquémico relacionado con la estenosis intracraneal puede ser tan alta como la atribuible a la enfermedad extracraneal (Chimowitz et al, 1995). El procedimiento no carece de riesgos, y la tasa de reestenosis y otras complicaciones en comparación con la terapia médica aún no es lo bastante baja como para justificar este procedimiento, excepto en el contexto de ensayos clínicos, aunque los defensores han sugerido que el *stent* intracraneal es adecuado en los casos de episodios que son recurrentes a pesar del tratamiento médico energético (Chaturvedi y Caplan, 2003; Higashida et al, 2005). Se han publicado dos pequeños estudios de un grupo. En el estudio Stenting of Symptomatic Atherosclerotic Lesions in the Vertebral or Intracranial Arteries (SSYLVA), se produjo reestenosis en 12 de 37 (32,4%) casos intracraneales, y en 6 de 14 (42%) casos de *stent* de arteria vertebral extracraneal; el 39,1% de los casos de reestenosis fueron asintomáticos (SSYLVA Investigators, 2004), con una tasa de AVC de 4 de 55 (7,3%) en 6 meses. En el estudio WINGSPAN, 45 pacientes se sometieron a la colocación de un dispositivo por síntomas recurrentes a pesar del tratamiento médico (Higashida et al, 2005). La reestenosis fue baja con este dispositivo, aunque la tasa media de AVC/muerte fue del 7,1 % a los 6 meses (Fig. 55A.23).

TRATAMIENTO GENERAL DEL ACCIDENTE VASCULAR CEREBRAL AGUDO

El diagnóstico rápido del AVC y el inicio del tratamiento son importantes para la recuperación máxima y la prevención de recidivas del AVC y de las complicaciones. Los pacientes con un AIT o un AVC agudo, independientemente de la gravedad, que son atendidos en las 48-72 horas siguientes al inicio de los síntomas deben ingresar en el hospital para una evaluación y tratamiento de urgencia, especialmente en la unidad de ictus o en la unidad de cuidados intensivos, donde se dispone de una cuidadosa observación médica y de enfermería. El tratamiento de pacientes con AVC agudo no seleccionados en unidades especializadas de AVC se relaciona con menor mortalidad, reducción de la estancia hospitalaria, reducción de la frecuencia de necesidad de cuidados de enfermería a domicilio, y posible reducción del coste. El desarrollo de un equipo de AVC es ventajoso para agilizar



FIGURA 55A.22 Hombre de 76 años, con una estenosis sintomática del 55% de la arteria carótida derecha, que presenta un descenso de la sensibilidad en cara, brazo y pierna izquierdos. **A**, Arteria carótida cervical antes del *stent*. **B**, La misma arteria después del *stent*.

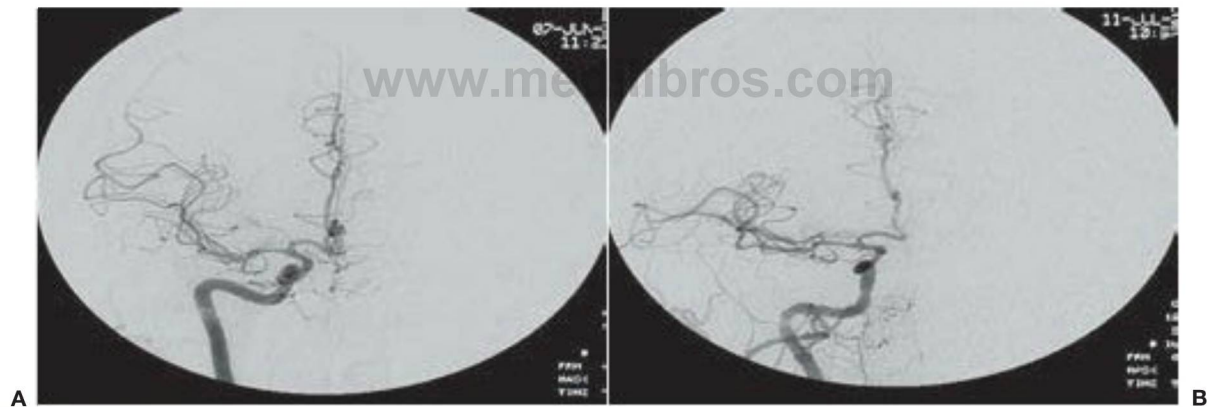


FIGURA 55A.23 Hombre de 56 años con una crisis isquémica transitoria y dos AVC isquémicos en la distribución de la arteria cerebral media (ACM) derecha. Debido a los AVC recurrentes, y a pesar de un tratamiento médico óptimo en el contexto de una estenosis del 65-70% focal del segmento M1 de la ACM derecha, el paciente se sometió a la colocación de un *stent* intracraneal Wingspan. **A**, Estenosis proximal de la ACM antes del *stent*. **B**, Angiografía inmediata después del *stent* (obsérvese la guía colocada después del despliegue del *stent*).

las medidas de urgencia. Estas medidas incluyen la protección de la vía aérea para evitar la obstrucción, la hipoventilación y la neumonía por aspiración. Puede estar indicada la pulsioximetría o la determinación de gases en sangre arterial. Si es preciso, hay que suministrar oxígeno y ventilación asistida. Una hipotermia leve protege al cerebro de la lesión isquémica; la hipertermia leve empeora los resultados de la isquemia. Es necesaria la prevención de las complicaciones pulmonares en el paciente encamado o en aquel con deterioro de la función orofaríngea. La mortalidad por neumonía es de hasta el 15-25% en los pacientes con AVC. Se documentó la aspiración mediante

videofluoroscopia de la deglución con bario en más de un tercio de los pacientes con AVC del tronco cerebral, en una cuarta parte de los pacientes con infarto hemisférico bilateral, y en una décima parte de los pacientes con AVC hemisférico unilateral. Es importante colocar una sonda de alimentación enteral temporalmente si hay evidencia de disfunción orofaríngea, para minimizar el riesgo de aspiración. Los pacientes con disfunción orofaríngea, aunque parezca leve, no deben recibir nada por vía oral hasta que hayan sido evaluados por un especialista de la fonación y se hayan practicado estudios de deglución. Es precisa una buena higiene pulmonar.

El siguiente paso es la valoración de la circulación. Esto abarca la evaluación de la función cardíaca y de la presión arterial. Dada la alta frecuencia de disfunción cardíaca asociada con el AVC, se recomienda la monitorización cardíaca durante las primeras 24 a 48 horas tras el AVC. Es preciso realizar un ECG inmediato. La isquemia miocárdica y cerebral concomitante puede darse en el 3 al 20% de los casos, aproximadamente. El AVC isquémico puede complicarse por una variedad de arritmias cardíacas. Si se producen cambios isquémicos en el ECG, o se encuentran concentraciones anormales de troponina cardíaca al ingresar, está indicado realizar un ECG y determinar las tropoinas cardíacas de forma seriada. En los pacientes con AVC, la presión sanguínea debe monitorizarse con frecuencia o incluso de forma continua durante las primeras 48-72 horas. No es infrecuente que la presión sanguínea se eleve de forma transitoria tras un AVC. Un estudio mostró que la elevación farmacológica de la presión sistólica hasta una media de 156 mmHg parecía ser segura y podía mejorar los síntomas neurológicos en algunos pacientes con AVC trombótico (Rordorf et al, 1997). La presión arterial óptima después del AVC parece oscilar entre 160 y 200 mmHg de PS, y entre 70 y 110 mmHg de PD (Castillo, 2004). Las presiones arteriales más bajas o más altas se asociaron con un volumen aumentado de AVC en la TC, de 4 a 7 días después del AVC. Después de un episodio agudo, la presión arterial puede volver a los niveles previos al AVC en unos días. Existe controversia sobre si deberían tratarse las elevaciones transitorias. Es importante no tratar excesivamente la presión arterial para no causar hipotensión. El objetivo más importante es mantener el flujo sanguíneo cerebral adecuado en presencia de una alteración de la autorregulación. Si está indicado disminuir de forma urgente la presión arterial, puede administrarse labetalol por vía intravenosa (p. ej., 10 mg en 1-2 minutos, repetido o duplicado cada 10-20 minutos hasta que se obtenga la respuesta deseada o si se ha administrado una dosis máxima de 300 mg). Las contraindicaciones al uso del labetalol incluyen insuficiencia cardíaca congestiva, asma, bloqueo cardíaco de segundo o tercer grado o consumo de cocaína. El nifedipino puede ser una alternativa intravenosa razonable. El tratamiento suele iniciarse a 5 mg/h y la infusión se ajusta cada 5 a 15 minutos a 2,5 mg/h a la velocidad deseada, con una dosis máxima de 15 mg/h. Sin embargo, debe desaconsejarse el uso de preparados de nifedipino de liberación inmediata, porque disminuyen la presión arterial de forma imprevisible y a veces espectacular, y han causado infartos cerebrales mayores. Sin embargo, todos los hipotensores deben emplearse con precaución. Las pautas de la American Heart Association sugieren disminuir la presión arterial inmediatamente después de un AVC, sólo si la presión arterial del paciente es superior a 220/130 mmHg (Adams et al, 2003, 2005), salvo que el paciente sea candidato a la terapia trombolítica, en cuyo caso es adecuado conseguir una PA inferior a 185/110 mmHg antes de la trombólisis.

Inmediatamente después de la llegada del paciente a urgencias, debe realizarse un análisis de sangre para determinar un hemograma completo, PT (INR), aPTT y bioquímica general. Debe realizarse una exploración neurológica dirigida para valorar la estabilidad neurológica y determinar la extensión del infarto. Los signos generales que pueden orientar hacia un infarto extenso son la desviación de la mirada, la hemiplejía y la alteración del nivel de consciencia. Un valor superior a 15 en la National Institutes of Health Stroke Scale es otro indicador general de infarto extenso. Después de estabilizar la vía aérea, la respiración y la circulación, y haber realizado la exploración neurológica para valorar la estabilidad neurológica, el paciente debe ser remitido inmediatamente para la realización de una TC craneal sin contraste. Ésta puede indicar el tratamiento con t-PA, o la contraindicación de anticoagulantes en los pacientes con sangrado intracraneal.

Hay que dirigir la atención no solamente al tratamiento del AVC sino también a la prevención de complicaciones. Después de un AVC pueden desencadenarse diversas complicaciones médicas y neurológicas. Durante la primera semana tras un infarto cerebral agudo, la causa más frecuente de empeoramiento es el desarrollo de edema cerebral. Éste empieza a producirse dentro de las primeras horas después de un episodio isquémico. El edema alcanza su pico máximo a las 72-120 horas tras el AVC. El edema isquémico es inicialmente citotóxico y, posteriormente, vasogénico. El edema citotóxico afecta predominantemente a la sustancia gris, mientras que el edema vasogénico afecta principalmente a la sustancia blanca. Los pacientes con mayor riesgo de desarrollar edema son los más jóvenes y los que presentan infartos extensos, con frecuencia causados por la oclusión de las arterias principales. No existe un fármaco específico que haya demostrado efectividad en el edema cerebral isquémico. Los corticoides no están indicados en el AVC isquémico agudo. El tratamiento tradicional de la hipertensión intracraneal asociado con el AVC isquémico agudo se muestra en la Tabla 55A.12. En algunas circunstancias de edema cerebral maligno asociado con infarto isquémico hemisférico, la hemicraniotomía y la durotomía pueden estar indicadas (Schneck y Orogitano, 2006) (Fig. 55A.24). En los AVC

TABLA 55A.12

Recomendaciones de tratamiento médico del aumento de la presión intracraneal en los pacientes con accidente vascular cerebral isquémico agudo

Corrección de los factores que exacerban el aumento de la presión intracraneal
 Hipercarbia
 Hipoxia
 Hipertermia
 Acidosis
 Hipotensión
 Hipovolemia

POSICIONAL

Evitar las posiciones de la cabeza y del cuello que comprimen las venas yugulares
 Evitar el decúbito supino plano; elevación de la cabecera de la cama 15°

TRATAMIENTO MÉDICO

Intubación endotraqueal y ventilación mecánica, si la puntuación en la Escala de coma de Glasgow es < 8
 Hiperventilación hasta conseguir una P_{aCO_2} de 35 ± 3 mmHg (si hay herniación)
 Administración de manitol (solución al 20%), 1 g/kg durante 30-60 minutos cada 4-6 horas, dependiendo del estado clínico, osmolalidad sérica, estado de volumen y determinaciones de presión intracraneal, con el objetivo de deshidratar el cerebro y no al paciente; mantener la osmolalidad sérica alrededor de 300-310 mOsm/l
 Considerar suero salino hipertónico 2-3% o 23,4%

RESTRICCIÓN DE LÍQUIDOS

Mantenimiento de la euvolemia con soluciones isotónicas utilizando suero fisiológico; evitar las soluciones que contienen glucosa, porque la hiperglucemia se asocia con peor pronóstico de accidente vascular cerebral; reposición de las pérdidas urinarias con suero fisiológico normal en los pacientes que reciben manitol

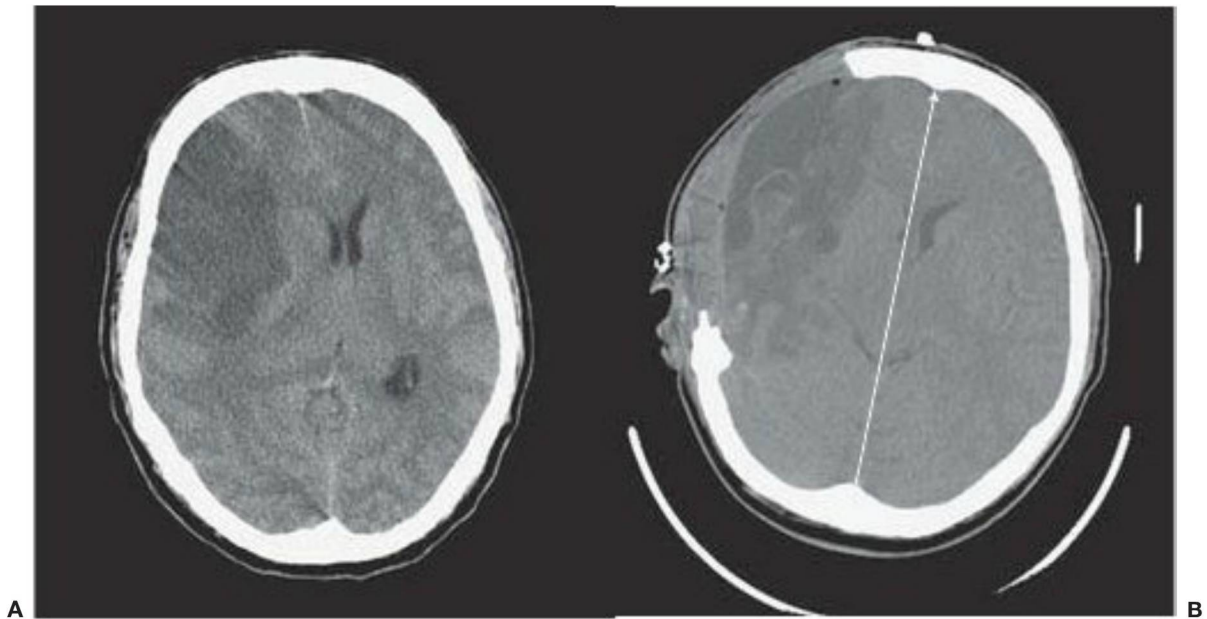


FIGURA 55A.24 Hombre de 50 años, con oclusión de la arteria carótida interna, que tuvo una disartria de inicio agudo, preferencia de mirada a la derecha, parálisis facial izquierda, hemiplejía izquierda y hemianestesia izquierda. Tuvo un descenso del nivel de consciencia antes del ingreso, y fue intervenido 48 horas después del AVC con una gran craneotomía fronto-temporo-parieto-occipital con lobectomía y durtomía frontal y temporal. **A**, Tomografía computarizada que muestra un infarto frontal derecho con hernia subfalcial. **B**, La TC realizada 5 días después de la cirugía muestra tumefacción externa del cerebro, con resolución del desplazamiento de la línea media de derecha a izquierda.

cerebelosos con edema y hemiación, la descompresión de la fosa posterior puede salvar la vida del paciente. Puede practicarse también ventriculostomía, pero presenta el riesgo de herniación superior del cerebelo y del tronco cerebral.

En la segunda a la cuarta semanas, la neumonía es la causa más frecuente de muerte no neurológica. Muchas neumonías están causadas por aspiración de comida, saliva o secreciones gástricas regurgitadas, sustancias inertes o microorganismos bacterianos presentes en la saliva. Los infartos de los ganglios basales parecen predisponer a los pacientes a la neumonía secundaria a la aspiración frecuente durante el sueño. Otras posibles complicaciones incluyen crisis epilépticas, arritmias cardíacas, infarto de miocardio, trombosis venosa profunda, alteraciones electrolíticas, úlceras por decúbito y sepsis urinaria. La disfunción cardíaca puede manifestarse como cambios en el ECG, arritmias o isquemia miocárdica.

Es fundamental la valoración neurológica frecuente para la identificación precoz de cambios neurológicos asociados con herniación, AVC recidivante o progresivo, o complicaciones como las crisis epilépticas. La epilepsia se produce en un bajo porcentaje (< 5%) de los pacientes tras un AVC isquémico. Si aparece, es preciso iniciar tratamiento con medicación antiepiléptica.

La trombosis venosa profunda en la extremidad parética es frecuente si no se inicia profilaxis. El riesgo de tromboembolismo persiste en el período posterior al AVC. Si no hay contraindicaciones, se utiliza heparina subcutánea no fraccionada en dosis bajas de 5.000 unidades dos veces al día, o heparina de bajo peso molecular. Si la heparina está contraindicada, se recomienda la compresión neu-

mática intermitente de las extremidades inferiores. Pueden administrarse dosis profilácticas de heparina de manera segura a los pacientes en tratamiento con aspirina.

Deben valorarse el estado nutricional del paciente y sus requerimientos de líquidos. Los pacientes con un AVC extenso pueden precisar una restricción de líquidos de dos tercios de mantenimiento durante los primeros días. La función de deglución ha de ser valorada antes del inicio de la toma de líquidos o alimentos. Los pacientes que tienen disfunción orofaríngea significativa requieren nutrición parenteral o alimentación por sonda.

Aunque la incontinencia urinaria no es infrecuente en la fase aguda del AVC, solamente deben colocarse sondas urinarias si es absolutamente necesario, y deben retirarse lo más pronto posible para evitar la sepsis urinaria. El uso crónico de las sondas debe limitarse a pacientes con incontinencia o retención urinaria refractaria a otros tratamientos. En presencia de una sonda vesical, el tratamiento de la bacteriuria asintomática no está habitualmente indicado. No obstante, en infecciones clínicas significantes, con piuria y fiebre, se recomienda el tratamiento.

Aproximadamente el 15% de los pacientes desarrolla úlceras de decúbito tras el AVC. Algunas medidas para evitar esta complicación son la exploración frecuente de la piel, limpieza de la misma, movilización frecuente, uso de colchones especiales y telas protectoras, mantener un estado nutricional adecuado y mejorar la movilidad del paciente tan pronto como sea posible.

Una de las causas más frecuentes de lesión en el paciente con AVC es la caída. Debe valorarse el riesgo de caídas regularmente

durante la hospitalización aguda, y también durante la fase de rehabilitación crónica. La disminución posprandial de la presión sistólica se ha asociado con una mayor incidencia de caídas y síncope. Es preciso tomar medidas para minimizar el riesgo de caídas.

En los pacientes hemipléjicos puede producirse una subluxación de hombro. Las secuelas crónicas pueden ser minimizadas si se inicia tratamiento antes de que se instaure la limitación grave del movimiento.

La rehabilitación tras el AVC empieza en el momento en el que se ha establecido el diagnóstico o se ha estabilizado cualquier complicación neurológica o médica que amenace la vida del paciente (v. Capítulo 52). Los pacientes se valoran para detectar si son candidatos a rehabilitación. Los criterios para tomar esta decisión, incluyendo el

estado neurológico y clínico, y los factores sociales y ambientales, son complejos (Post-Stroke Rehabilitation Guideline Panel, 1995). La evidencia disponible acerca de la efectividad de la rehabilitación sugiere que ésta es beneficiosa para algunos pacientes, pero la superioridad de un tipo o las características de los pacientes más tributarios de beneficiarse no están claras.

Los síntomas depresivos son frecuentes después del AVC, y están presentes en más del 25% de los pacientes. Éstos deben ser interrogados y valorados acerca de la depresión. La depresión es más frecuente tras los infartos del hemisferio izquierdo, especialmente en el lóbulo frontal, posiblemente causadas por la disrupción de las vías catecolaminicas. En general, el tratamiento con antidepresivos consigue mejorar los síntomas.

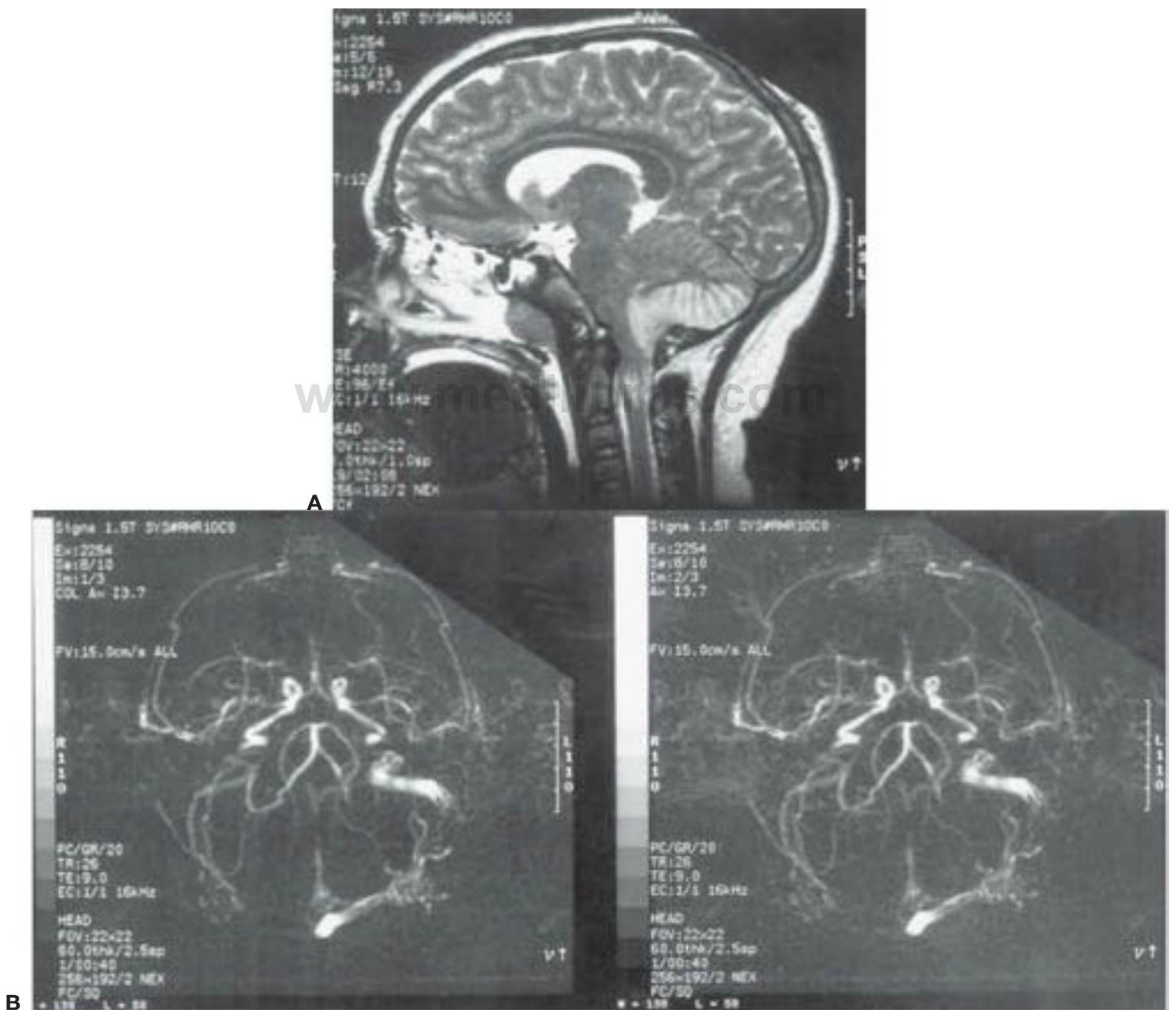


FIGURA 55A.25 Niña de 10 años de edad con otomastoiditis, que es estudiada por falta de respuesta. La RM muestra áreas de aumento de la señal en el cerebelo derecho mayores que en el cerebelo izquierdo, consistentes con infartos. Las amígdalas cerebelosas están herniadas. A, Hay edema asociado en la médula espinal cervical superior y el bulbo inferior. Las imágenes angiográficas de RM con contraste de fases muestran falta de flujo en el seno longitudinal y el seno transversal derecho. Sólo se observa una pequeña cantidad de señal en la región del sigmoide derecho y la vena yugular interna. B, En la exploración se representa cierto flujo arterial.

TROMBOSIS VENOSA CEREBRAL

La enfermedad oclusiva senovenosa intracraneal es una entidad poco frecuente y con múltiples causas. El mayor reconocimiento de esta entidad se debe probablemente a una mayor atención clínica y al uso de la RM. La trombosis venosa intracraneal puede ser aséptica o séptica. La séptica (resultante de una osteomielitis de la calota, infecciones supurativas del oído interno y erisipelas) es relativamente infrecuente en nuestros tiempos, y afecta preferentemente al seno cavernoso. La trombosis del seno cavernoso es una complicación característica de la infección facial y orbital, y se presenta a menudo con proptosis, quemosis y oftalmoplejía dolorosa. La trombosis séptica del seno lateral es una complicación infrecuente de la otitis media o la mastoiditis, y con frecuencia se presenta con dolor de cabeza, fiebre, otalgia, vértigo, edema de papila y parálisis del nervio abductor (v. Fig. 55A.25).

La trombosis venosa aséptica intracraneal se divide en trombosis del seno venoso dural, trombosis de las venas profundas y trombosis superficial o de las venas corticales. Afecta principalmente al seno superior sagital (Figs. 55A.26 y 55A.27). Los factores causales son diversos y su presentación es, a menudo, insidiosa. Los factores causales más frecuentes se enumeran en la Tabla 55A.13. No obstante, aproximadamente en el 20% de casos no se halla ninguna causa (Boussier y Russell, 1997). Aunque infrecuente, la trombosis venosa cerebral es una enfermedad bien reconocida en los niños, y aproximadamente la mitad de los casos se produce en neonatos y niños pequeños (deVeber et al, 1998).

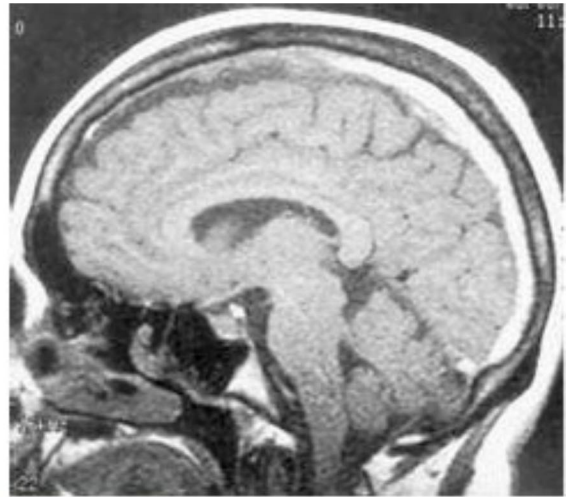


FIGURA 55A.26 Resonancia magnética sagital potenciada en T1 sin refuerzo que muestra un área de aumento de la señal y aumento del seno sagital superior a través de la mayoría de su curso, consistente con trombosis del seno sagital superior. También afecta a la región de la prensa de Herófilo.

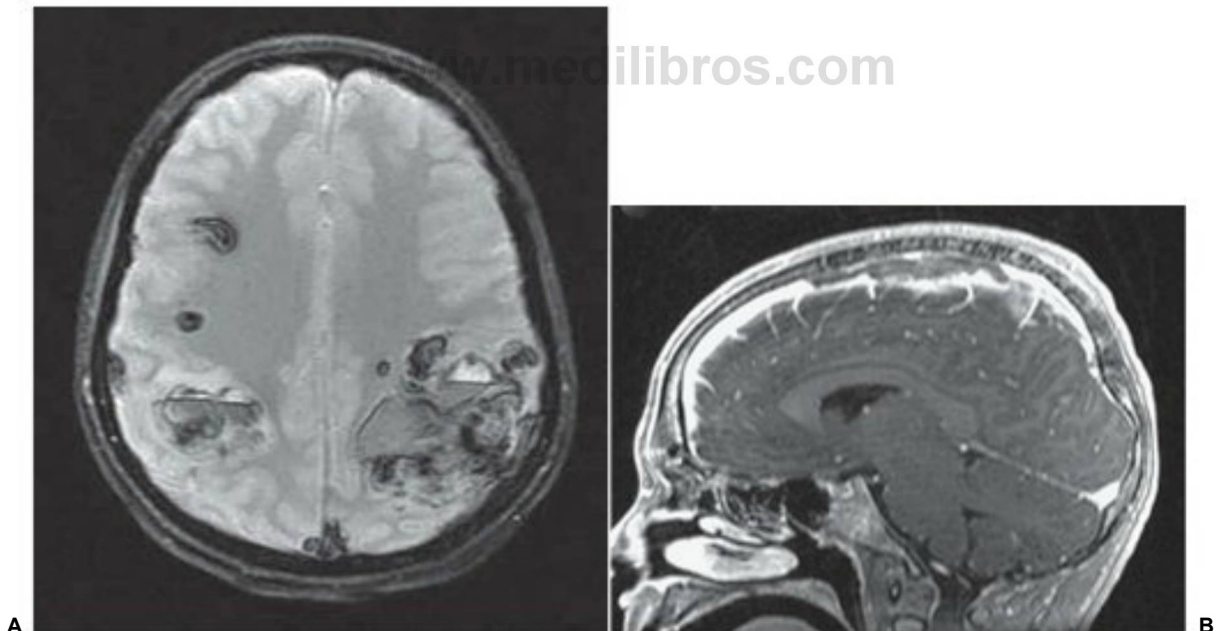


FIGURA 55A.27 Chico de 14 años, recién diagnosticado de leucemia linfoblástica aguda y sometido a terapia de inducción que incluía l-asparaginasa. Tuvo una crisis epiléptica generalizada con confusión postictal. La TC craneal mostró infartos hemorrágicos bilaterales con niveles líquido-líquido. Estudios posteriores de RM mostraron una trombosis del seno sagital superior que se extendía a las venas corticales sobre la cara superior de los dos lóbulos parietales, con hemorragias subagudas precoces en los dos lóbulos parietales. A, Imagen de RM en eco de gradiente que muestra áreas mixtas y muy irregulares de señal T1 intermedia y disminuida, compatibles con una hemorragia subaguda precoz en los dos hemisferios. B, Imagen de RM en fase venosa que muestra defectos de llenado proximales en el seno sagital superior y se extiende desde las suturas coronal hasta lambdoide, con posibles defectos de llenado con extensión a las venas corticales cerca de la línea media en las regiones parietales altas bilateralmente.

TABLA 55A.13

Causas de enfermedad oclusiva senovenosa intracraneal

Infecciones de cara/órbita/senos paranasales/oído medio
Triquinosis
Sífilis
Infecciones por WZ
Infecciones por VIH
Sepsis
Embarazo y puerperio
Carcinoma
Deshidratación
Marasmo
Tratamiento con L-asparaginasa
Terapia androgénica
Tratamiento con cisplatino y etopósido
Tratamiento con ácido e-aminocaproico
Terapia con medroxiprogesterona
Terapia con CIS-diaminodicloroplatino (CDDP) y etopósido (VP-16)
Cáteteres endovenosos, marcapasos cardíacos
Poliarteritis nudosa
Lupus eritematoso sistémico
Granulomatosis de Wegener
Enfermedad de Behçet
Enfermedad de Kohlmeier-Degos (papulosis atrófica maligna)
Osteopetrosis
Enfermedad inflamatoria intestinal
Sarcoidosis
Osteoporosis
Insuficiencia cardíaca congestiva
Síndrome nefrótico
Síndrome de Budd-Chiari
Enfermedad pulmonar crónica
Diabetes mellitus
Oclusiones arteriales cerebrales
Homocistinuria
Traumatismo craneal
Hemoglobinuria paroxística nocturna
Drepanocitosis y rasgo falciforme
Policitemia vera
Trombocitemia esencial
Anemia por deficiencia de hierro
Hipoplasminogenemia
Afibrinogenemia
Criofibrinogenemia
Síndrome de anticuerpos antifosfolípido
Coagulación intravascular diseminada
Deficiencia de antitrombina
Deficiencia de proteína S
Deficiencia de proteína C
Deficiencias combinadas (proteína C, proteína S y antitrombina III)
Resistencia a la proteína C activada
Mutación del factor V de Leiden
Mutación G20210 de la protrombina
Cifras plasmáticas elevadas del factor VIII
Trombocitopenia inducida por heparina
Coagulopatía materna (reacción de transfusión fetal)
Deficiencia de glucoproteína rica en histidina familiar
Malformaciones arteriovenosas
Síndrome de Sturge-Weber
Neoplasia (meningioma, metástasis, tumores del glomo)
Idiopática

La trombosis venosa intracraneal puede aparecer en cualquier momento desde la infancia hasta la edad anciana, pero los casos más recientemente comunicados han sido en mujeres adultas en asociación con el puerperio. El inicio de los síntomas puede ser agudo, subagudo o crónico. El infarto cerebral venoso es la consecuencia más grave de la trombosis venosa cerebral. La trombosis venosa intracraneal debe considerarse una posible causa de pseudotumor cerebral o de infartos hemorrágicos inexplicados. Los infartos venosos son con frecuencia multifocales y bilaterales, y afectan tanto a la sustancia gris como a la sustancia blanca subcortical. La evidencia de edema cerebral es inusual. La trombosis venosa cerebral puede presentarse sin signos focales. Las principales manifestaciones son dolor de cabeza, vómitos, pérdidas visuales transitorias, crisis epilépticas focales o generalizadas, letargia o coma. El edema de papila es frecuente. Puede haber deficiencias focales alternantes, hemiparesia o paraparesia, u otras deficiencias neurológicas focales, según la localización de la vena afectada. Los hallazgos radiológicos más demostrativos son la presencia de áreas de baja densidad de infarto, hemorragias y ventrículos pequeños. Puede visualizarse el trombo en el interior del seno en las imágenes obtenidas tras la administración de contraste (signo de la delta vacía), o visualizarse directamente el coágulo. La disponibilidad de la venografía por RM hace posibles el diagnóstico precoz y la detección de casos atípicos. La venografía por RM es un método diagnóstico fiable, y ha reemplazado a la angiografía para el diagnóstico de la trombosis venosa cerebral. Los pacientes con enfermedad oclusiva venosa intracraneal deben estudiarse para detectar trombofilia.

Son medidas terapéuticas aceptadas la reducción de la presión intracraneal, los anticonvulsivos profilácticos y los antibióticos en los casos en los que haya un factor séptico causal. Las revisiones más recientes de este tema recomiendan la anticoagulación con heparina, seguida de warfarina, para el tratamiento de la trombosis venosa intracraneal. La trombosis venosa cerebral es una de las pocas indicaciones en las que se ha observado que la administración de heparina es útil a partir de pequeños estudios aleatorizados (Boussier, 1999). La eficacia de la heparina se ha demostrado, incluso en pacientes con evidencia de alguna hemorragia intracraneal por estudios de neuroimagen. La terapia heparinoide puede estar relativamente contraindicada en los pacientes con trombosis venosa central con grandes hematomas intracraneales (Stam, 2003). En estos casos, puede considerarse la terapia de apoyo o la infusión local de trombolíticos en el seno venoso intracraneal ocluido (Frey et al, 1999).

Bibliografía

- Abciximab in Ischemic Stroke Investigators. 2000. Abciximab in acute ischemic stroke. A randomized, double-blind, placebo-controlled, dose escalation study, *Stroke*, vol. 31, pp. 601-609
- Abciximab Emergent Stroke Treatment Trial (AbESTT) Investigators. 2005. Emergency administration of abciximab for treatment of patients with acute ischemic stroke. Results of a randomized phase 2 trial, *Stroke*, vol. 36, pp. 880-890
- Adams, H. R. Jr., Bendixen, B. H., Leira, E., et al. 1999. Antithrombotic treatment of ischemic stroke among patients with occlusion or severe stenosis of the internal carotid artery: a report of the Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST), *Neurology*, vol. 53, pp. 122-125
- Adams, H. R. Jr., Adams, R. J., Brott, T., et al. 2003. Guidelines for the early management of patients with ischemic stroke, *Stroke*, vol. 34, pp. 1056-1083
- Adams, H. R. Jr., Adams, R. J., Del Zoppo, G., & Goldstein, L. B. 2005. Guidelines for the early management of patients with ischemic stroke. 2005 Guidelines Update, *Stroke*, vol. 36, pp. 916-923

- Adams R. J., McKie, V. C., Hsu, L., et al. 1998, Prevention of a first stroke by transfusions in children with sickle cell anemia and abnormal results on transcranial Doppler ultrasonography, *N Engl J Med*, vol. 339, pp. 5-11
- Agerholm-Larsen, B., Tybjaerg-Hansen, A., Frikke-Schmidt, R., et al. 1997, ACE gene polymorphism as a risk factor for ischemic cerebrovascular disease, *Ann Intern Med*, vol. 127, pp. 346-355
- Albers, G. W., Amarenco, R., Easton, J. D., et al. 2004, Antithrombotic and thrombolytic therapy for ischemic stroke: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy, *Chest*, vol. 126, suppl., pp. 483-512
- Albers, G. W., Bates, V. E., Clark, W. M., et al. 2000, Intravenous tissue-type plasminogen activator for treatment of acute stroke, the plasminogen activator for treatment of acute stroke: The Standard Treatment with Alteplase to Reverse Stroke (STARS) Study, *JAMA*, vol. 283, pp. 1145-1150
- Albers, G. W., Caplan, L. R., Easton, J. D., et al. 2002, Transient ischemic attack—Proposal for a new definition, *N Engl J Med*, vol. 347, pp. 1713-1716
- Alberts, M. J., Hådemenos, G., Latchaw, R. E., et al. 2000, Recommendations for the establishment of primary stroke centers, *JAMA*, vol. 283, pp. 3102-3109
- Alberts, M. J., Latchaw, R. E., Selman, W. R., et al. 2005, Recommendations for Comprehensive Stroke Centers: A consensus statement from the Brain Attack Coalition, *Stroke*, vol. 36, pp. 1597-1616
- Alexandrov, A. V., Molina, C. A., Grotta, J. C. et al. 2004, Ultrasound-enhanced systemic thrombolysis for acute ischemic stroke, *N Engl J Med*, vol. 351, pp. 2170-2178
- Amarenco, P., Labrauche, J., Lavalade, P., & Touboul, R. J. 2004, Statins in stroke prevention and carotid atherosclerosis, systemic review and meta-analysis, *Stroke*, vol. 39, pp. 2902-2909
- Antithrombotic Trialists' Collaboration. 2002, Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients, *BMJ*, vol. 324, pp. 71-86
- Atrial Fibrillation Investigators. 1997, The efficacy of aspirin in patients with atrial fibrillation. Analysis of pooled data from 3 randomized trials, *Arch Intern Med*, vol. 157, pp. 1237-1240
- Ay, H., Oliveria-Filho, J., Buonanno, F. S., et al. 2002, "Foot prints" of transient ischemic attacks: a diffusion-weighted MRI study, *Cerebrovasc Dis*, vol. 14, pp. 177-186
- Barnett, H. J. M., Taylor, D. W., Eliasziw, M., et al. 1998, Benefit of carotid endarterectomy in patients with symptomatic moderate or severe stenosis. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators, *N Engl J Med*, vol. 339, pp. 1415-1425
- Becker, K. J., & Brott, T. G. 2005, Approval of MERCI clot retriever: a critical view, *Stroke*, vol. 36, pp. 400-403
- Bennett, C. L., Connors, J. M., Carwile, J. M., et al. 2000, Thrombotic thrombocytopenic purpura associated with clopidogrel, *N Engl J Med*, vol. 342, pp. 1773-1777
- Bhatt, D. L., Fox, K. A., Hacke, W., et al. 2006, Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events, *N Engl J Med*, vol. 354, pp. 1706-1717
- Billir, J., & Grau, R. G. 2004, Cerebral vasculitis, in *Handbook of Cerebrovascular Diseases*, 2nd ed., edited H. P. Adams, Jr., Marcel Dekker, New York, pp. 653-680
- Bittner, V. 1998, Atherosclerosis and the immune system, *Arch Intern Med*, vol. 158, pp. 1395-1396
- Bonita, R., Broad, J. B., & Beaglehole, R. 1997, Ethnic differences in stroke incidence and case fatality in Auckland, New Zealand, *Stroke*, vol. 28, pp. 758-761
- Boon, A., Lodder, J., Cheriex, E., & Kessels, F. 1996, Risk of stroke in a cohort of 815 patients with calcification of the aortic valve with or without stenosis, *Stroke*, vol. 27, pp. 847-851
- Boussier M. G. 1999, Cerebral venous thrombosis: nothing, heparin, or local thrombolysis? *Stroke*, vol. 30, pp. 481-483
- Boussier, M. G., & Russell, R. 1997, Cerebral venous thrombosis, in *Major Problems in Neurology*, vol. 33, WB Saunders, Philadelphia
- Brazis, P. W., Masdeu, J. C., & Biller, J. 2007, *Localization in Clinical Neurology*, 5th ed., Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia
- Brey, R. L., Abbott, R. D., Curb, J. D., et al. 2001, Beta(2) Glycoprotein 1-dependent anticardiolipin antibodies and risk of ischemic stroke and myocardial infarction: the Honolulu Heart Program, *Stroke*, vol. 32, pp. 1701-1706
- British Committee for Standards in Hematology. 1998, Guidelines on oral anticoagulation: third edition, *Br J Haematol*, vol. 101, pp. 374-387
- Bruno, A., Saha, C., Williams, L. S., & Shankar, R. 2004, IV insulin during acute cerebral infarction in diabetic patients, *Neurology*, vol. 62, pp. 1441-1442
- Buchan, A. M., Barber, P. A., Newcommon, N., et al. 2000, Effectiveness of t-PA in acute ischemic stroke: outcome relates to appropriateness, *Neurology*, vol. 54, pp. 679-684
- Buring, J. E., Hebert, P., Romero, J., et al. 1995, Migraine and subsequent risk of stroke in the Physician's Health Study, *Arch Neurol*, vol. 52, pp. 129-134
- Camerlingo, M., Salvi, P., Belloni, G., et al. 2005, Intravenous heparin started within the first three hours after onset of symptoms as a treatment for acute nonlacunar hemispheric cerebral infarctions, *Stroke*, vol. 36, pp. 2415-2420
- CAPRIE Steering Committee. 1996, A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE), *Lancet*, vol. 348, pp. 1329-1339
- Carolei, A., Marini, C., & De Matteis, G. 1996, History of migraine and risk of cerebral ischemia in young adults. The Italian National Research Council Study Group on Stroke in the Young, *Lancet*, vol. 347, pp. 1503-1506
- Castillo, J., Leira, R., Garcia, M. M., et al. 2004, Blood pressure decrease during the acute phase of ischemic stroke is associated with brain injury and poor stroke outcome, *Stroke*, vol. 35, pp. 520-526
- Chaturvedi, S., Bruno, A., Feasby, T., et al. 2005, Carotid endarterectomy—An evidence based review: Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology, *Neurology*, vol. 65, pp. 794-801
- Chaturvedi, S., & Caplan, L. R. 2003, Angioplasty for intracranial atherosclerosis: is the treatment worse than the disease, *Neurology*, vol. 61, pp. 1647-1648
- Chimowitz, M. I., Kokkinos, J., Strong, J., et al. 1995, The Warfarin-Aspirin Symptomatic Intracranial Disease Study, *Neurology*, vol. 45, pp. 1488-1493
- Chimowitz, M. I., Lynn, M. J., Howlett-Smith, H., et al. 2005, Comparison of warfarin and aspirin for symptomatic intracranial arterial stenosis, *N Engl J Med*, vol. 352, pp. 1305-1316
- Chinese Acute Stroke Trial. 1997, Randomised placebo-controlled trial of early aspirin use in 20,000 patients with acute ischaemic stroke. CAST (Chinese Acute Stroke Trial), *Lancet*, vol. 349, pp. 1641-1649
- Chiu, D., Kniefer, D., Villar-Cordova, C., et al. 1998, Intravenous tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke: Feasibility, safety, and efficacy in the first year of clinical practice, *Stroke*, vol. 29, pp. 18-22
- Chobanian, A. V., Bakris, G. L., Black, H. R., et al. 2003, The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report, *JAMA*, vol. 289, pp. 2560-2572
- Choi, D. W. 1996, Ischemia-induced neuronal apoptosis, *Curr Opin Neurobiol*, vol. 6, pp. 667-672
- Clark, W. M., Wissman, S., Albers, G. W., et al. 1999, Recombinant tissue-type plasminogen activator (Alteplase) for ischemic stroke 3 to 5 hours after symptom onset: the ATLANTIS study: a randomized controlled trial. Alteplase Thrombolysis for Acute Noninterventional Therapy in Ischemic Stroke, *JAMA*, vol. 282, pp. 2019-2026
- Coutts, S. B., Simon, J. E., Eliasziw, M., et al. 2005, Triaging transient ischemic attack and minor stroke patients using magnetic resonance imaging, *Ann Neurol*, vol. 57, pp. 848-854
- Crowther, M. A., Ginsberg, J. S., Julian, J., et al. 2003, A comparison of two intensities of warfarin for the prevention of recurrent thrombosis in patients with the antiphospholipid antibody syndrome, *N Engl J Med*, vol. 349, pp. 1133-1138
- Cushman, M., Rosendaal, F. R., Psaty, B. M., et al. 1998, Factor V Leiden is not a risk factor for arterial vascular disease in the elderly: Results from the Cardiovascular Health Study, *Thromb Haemostas*, vol. 79, pp. 912-915
- DeSchryer, E. L., on behalf of the European/Australian Stroke Prevention in Reversible Ischaemia Trial (ESPRIT) Group. 2000, Design of ESPRIT: An international randomized trial for secondary prevention after non-disabling cerebral ischaemia of arterial origin, *Cerebrovasc Dis*, vol. 10, pp. 147-150
- deVeber, G., Monagle, P., Chan, A., et al. 1998, Prothrombotic disorders in infants and children with cerebral thromboembolism, *Arch Neurol*, vol. 55, pp. 1539-1543
- Diener, H. C., Bogousslavsky, J., Brass, L. M., et al. 2004, Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic

- mic attack in high risk patients (MATCH): randomised, double blind, placebo controlled trial, *Lancet*, vol. 364, pp. 331-337
- Diener, H. C., Cunha, L., Forbes, C., et al. 1996, The European Stroke Prevention Study. 2. Dipyridamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke, *J Neurol Sci*, vol. 143, pp. 1-13
- Dominick, J. H., McCabe, A. C., Pereira, A. C., et al. 2005, Restenosis after carotid angioplasty, stenting, or endarterectomy in the Carotid and Vertebral Artery Transluminal Angioplasty Study (CAVATAS), *Stroke*, vol. 36, pp. 281-286
- Eishi, K., Kawazoe, K., Kuriyama, Y., et al. 1995, Surgical management of infective endocarditis associated with cerebral complications. Multi-center retrospective study in Japan, *J Thorac Cardiovasc Surg*, vol. 110, pp. 1745-1755
- ESPRIT Study Group. 2006, Aspirin plus dipyridamole versus aspirin alone after cerebral ischaemia of arterial origin (ESPRIT): randomized controlled trial, *Lancet*, vol. 367, pp. 1665-1673
- European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group. 1995, Risk of stroke in the distribution of an asymptomatic carotid artery, *Lancet*, vol. 345, pp. 209-212
- European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group. 1996, Endarterectomy for moderate symptomatic carotid stenosis: interim results from the MRC European Carotid Surgery Trial, *Lancet*, vol. 347, pp. 1591-1593
- European Society of Hypertension-European Society of Cardiology Guidelines Committee. 2003. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension, *J Hypertens*, vol. 21, pp. 1011-1053
- Fields, M. C., & Levine, S. R. 2005, Thrombophilias and stroke: Diagnosis, treatment, and prognosis, *J Thromb Thrombolysis*, vol. 20, pp. 113-126
- Fisher, M., & Ratan, R. 2003, New perspectives on developing acute stroke therapy, *Ann Neurol*, vol. 53, pp. 10-20
- Frances, C., Le Tonqueze, M., Salohzin, K. V., et al. 1995, Prevalence of anti-endothelial cell antibodies in patients with Sneddon's syndrome, *J Am Acad Dermatol*, vol. 33, pp. 64-68
- French Study of Aortic Plaques in Stroke Group. 1996, Atherosclerotic disease of the aortic arch as a risk factor for recurrent ischemic stroke, *N Engl J Med*, vol. 334, pp. 1216-1221
- Frey, J. L., Muro, G. J., McDougall, C. G., et al. 1999, Cerebral venous thrombosis: combined intrathrombus rtPA and intravenous heparin, *Stroke*, vol. 30, pp. 489-494
- Furlan, A., Higashida, M., 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, *JAMA*, vol. 282, pp. 2003-2011
- Gage, B. F., Waterman, A. D., Shannon, W., et al. 2001, Validation of clinical classification schemes for predicting stroke. Results from the National Registry of Atrial Fibrillation, *JAMA*, vol. 285, pp. 2864-2870
- Gan, R., Sacco, R. L., Kargman, D. E., et al. 1997, Testing the validity of the lacunar hypothesis: the Northern Manhattan stroke study experience, *Neurology*, vol. 48, pp. 1204-1211
- Gelfand, E. V., & Cannon, C. P. 2006, Rimonabant: A cannabinoid receptor type 1 blocker for management of multiple cardiometabolic risk factors, *J Am Coll Cardiol*, vol. 47, pp. 1919-1926
- Giles, W. H., Kittner, S. J., Anda, R. F., et al. 1995, Serum folate and risk for ischemic stroke. First National Health and Nutrition Examination Survey epidemiologic follow-up study, *Stroke*, vol. 26, pp. 1166-1170
- Gonzales-Portillo, F., McIntyre, J. A., Wagenknecht, D. R., et al. 2001, Spectrum of antiphospholipid antibodies (aPL) in patients with cerebrovascular diseases, *J Stroke Cerebrovasc Dis*, vol. 10, pp. 222-226
- Gorelick, P. B., Richardson, D., Kelly, M., et al. 2003, Aspirin and ticlopidine for prevention of recurrent stroke in black patients: a randomized trial, *JAMA*, vol. 289, pp. 2947-2957
- Gray, C. S., Hildreth, A. J., Alberti, G. K., & O'Connell, J. E. GIST collaborators. 2004, Post-stroke hyperglycemia: natural history and immediate management, *Stroke*, vol. 35, pp. 122-126
- Greaves, M., Cohen, H., MacHin, S. J., & Mackie, I. 2000, Guidelines on the investigation and management of the antiphospholipid syndrome, *Br J Haematol*, vol. 109, pp. 704-715
- Grundt, S. M., Cleeman, J. I., Merz, C. N., et al. 2004, Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines, *Circulation*, vol. 110, pp. 227-239
- Hacke, W., Albers, G., Al-Rawi, Y., et al. 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*, vol. 36, pp. 66-73
- Hacke, W., Brown, M. M., & Mas, J.-L. 2006, Carotid endarterectomy versus stenting: an international perspective, *Stroke*, vol. 37, p. 344
- Hacke, W., Donnan, G., Fieschi, C., et al. 2004, Association of outcome with early stroke treatment: pooled analysis of ATLANTIS, ECASS and NINDS rt-PA stroke trials, *Lancet*, vol. 363, pp. 768-774
- Hacke, W., Kaste, M., Fieschi, C., et al. for the Second European-Australasian Acute Stroke Study Investigators. 1998, Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS II), *Lancet*, vol. 352, pp. 1245-1251
- Hacke, W., Kaste, M., Fieschi, C., et al. 1995, intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke: the European Cooperative Acute Stroke Study [ECASS], *JAMA*, vol. 274, pp. 1017-1025
- Hajat, C., Hajat, S., & Sharma, P. 2000, Effects of post-stroke pyrexia on stroke outcome: A meta analysis of studies in patients, *Stroke*, vol. 31, pp. 410-414
- Hajjar, L., & Kotchen, T. A. 2003, Trends in prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in the United States, 1988-2000, *JAMA*, vol. 290, pp. 199-206
- Haley, E. C. Jr., Lyden, P. D., Johnston, K. C., et al. 2005, A pilot dose-escalation safety study of tenecteplase in acute ischemic stroke, *Stroke*, vol. 36, pp. 607-611
- Halliday, A., Mansfield, A., Marro, J., et al. 2004, Prevention of disabling and fatal strokes by successful carotid endarterectomy in patients without recent neurological symptoms, *Lancet*, vol. 363, pp. 1491-1502
- Hankey, G. J. 2004, Ongoing and planned trials of antiplatelet therapy in the acute and long-term management of patients with ischaemic brain syndromes: Setting a new standard of care, *Cerebrovasc Dis*, vol. 17, suppl. 3, pp. 11-16
- Hartfield, D. S., Lowry, N. J., Keene, D. L., & Yager, J. Y. 1997, Iron deficiency: a cause of stroke in infants and children, *Pediatr Neurol*, vol. 16, pp. 50-53
- Heart Protection Collaborative Study Group. 2004, Effects of cholesterol lowering with simvastatin in stroke and other major vascular events in 20,500 people with cerebrovascular disease or other high-risk conditions, *Lancet*, vol. 363, pp. 757-7670
- Hebert, P. R., & Hennekens, C. H. 2000, An overview of the 4 randomized trials of aspirin therapy in the primary prevention of vascular disease, *Arch Intern Med*, vol. 160, pp. 3123-3127
- Higashida, R. T., Meyers, P. M., Connors, J. J. 3rd, et al. 2005, Intracranial angioplasty and stenting for cerebral atherosclerosis, *AJNR Am J Neurodiol*, vol. 26, pp. 2323-2327
- Hobson, R. W. II, Brott, T. G., Roubin, G. S., & Silver, F. L. 2006, Carotid endarterectomy versus stenting: an international perspective: reply, *Stroke*, vol. 37, p. 344
- Homma, S., Sacco, R. L., Di Tullio, M. R., et al. for PFO in Cryptogenic Stroke Study (PICSS) Investigators. 2002, Effect of medical treatment in stroke patients with patent foramen ovale: patent foramen ovale in Cryptogenic Stroke Study, *Circulation*, vol. 105, pp. 2625-2631
- Hulley, S., Gracy, D., Bush, T., et al. 1998, Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group, *JAMA*, vol. 28, pp. 605-613
- Hutchinson, M., O'Riordan, J., Javed, M., et al. 1995, Familial hemiplegic migraine and autosomal dominant arteriopathy with leukoencephalopathy (CADASIL), *Ann Neurol*, vol. 38, pp. 817-824
- Ingall, T. J., O'Fallon, W. M., Asplund, K., et al. 2004, Findings from the Reanalysis of the NINDS Tissue Plasminogen Activator for Acute Ischemic Stroke Trial, *Stroke*, vol. 35, pp. 2418-2424
- International Stroke Trial Collaborative Group. 1997, The International Stroke Trial (IST): a randomised trial of aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19435 patients with acute ischaemic stroke, *Lancet*, vol. 349, pp. 1569-1581
- Johnston, S. C., Gress, D. R., Browner, W. S., & Sidney, S. 2000, Short-term prognosis after emergency department diagnosis of TIA, *JAMA*, vol. 284, pp. 2901-2906
- Kalimo, H., Ruchoux, M. M., Vitanen, M., et al. 2002, CADASIL: A common form of hereditary arteriopathy causing brain infarcts and dementia, *Brain Pathol*, vol. 12, pp. 371-384

- Kammersgaard, L. P., Jorgensen, H. S., Rungby, R. A., et al. 2002, Admission body temperature predicts long term mortality after acute stroke: the Copenhagen Stroke Study, *Stroke*, vol. 33, pp. 1759-1762
- Katzan, I. L., Furlan, A. J., Lloyd, L. E., et al. 2000, Use of tissue-type plasminogen activator for acute ischemic stroke: the Cleveland area experience, *JAMA*, vol. 283, pp. 1151-1158
- Katzan, I. L., Hammer, M. D., Furlan, A. J., et al. 2003, Quality improvement and tissue-type plasminogen activator for acute ischemic stroke, *Stroke*, vol. 34, pp. 799-800
- Kay, R., Wong, K. S., Yu, Y. L., et al. 1995, Low-molecular-weight heparin for the treatment of acute ischemic stroke, *N Engl J Med*, vol. 333, pp. 1588-1593
- Keman, W. N., Viscoli, C. M., Brass, L. M., et al. 2000, Phenylpropanolamine and the risk of hemorrhagic stroke, *N Engl J Med*, vol. 343, pp. 1826-1832
- Kerr, G. S., Hallahan, C. W., Giordano, J., et al. 1999, Takayasu arteritis, *Ann Intern Med*, vol. 120, pp. 919-929
- Khamashta, M. A., Cuadrado, M. J., Mujic, F., et al. 1995, The management of thrombosis in the antiphospholipid antibody syndrome, *N Engl J Med*, vol. 332, pp. 993-997
- Kidwell, C. S., Alger, J. R., DiSalle, F., et al. 1999, Diffusion MRI in patients with transient ischemic attacks, *Stroke*, vol. 30, pp. 1174-1180
- Koefoed, B. G., Gullov, A. L., & Petersen, P. 1997, Prevention of thromboembolic events in atrial fibrillation, *Thromb Haemost*, vol. 78, pp. 377-381
- Koennecke, H.-C. 2002, Systemic thrombolytic therapy of acute ischemic stroke with rtPA, *Exp Rev Neurother*, vol. 2, pp. 187-201
- Krieger, D. W., Yenari, M. A. 2004, Therapeutic hypothermia for acute ischemic stroke. What do laboratory studies teach us? *Stroke*, vol. 35, pp. 1482-1489
- Kurth, T., Slomke, M. A., Kase, C. S., et al. 2005, Migraine, headache and the risk of stroke in women: a prospective study, *Neurology*, vol. 64, pp. 1020-1026
- Kwiatkowski, T. G., Libman, R. B., Frankel, M., et al. 1999, Effects of tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke at one year. National Institute of Neurological Disorders and Stroke Recombinant Tissue Plasminogen Activator Stroke Study Group, *N Engl J Med*, vol. 340, pp. 1781-1787
- LaMonte, M. P., Nash, M. L., Wang, D. Z., et al. 2004, Argatroban anticoagulation in patients with acute ischemic stroke (ARGIS-1): A randomized placebo-controlled safety study, *Stroke*, vol. 35, pp. 1677-1682
- Lees, K. R., Zivin, A., Ashwood, T., et al. 2006, NXY-059 for acute ischemic stroke, *N Engl J Med*, vol. 354, pp. 588-600
- Levine, S. R., Brey, R. L., Tilley, B. C., et al. 2004, Antiphospholipid antibodies and subsequent thrombo-occlusive events in patients with ischemic stroke, *JAMA*, vol. 291, pp. 576-584
- Lindholm, L. H., Carlberg, B., & Samuelsson, O. 2005, Should beta blockers remain first choice in the treatment of primary hypertension? A meta-analysis, *Lancet*, vol. 366, pp. 1510-1512
- Lindsberg, P. J., & Grau, A. J. 2003, Inflammation and infections as risk factors for ischemic stroke, *Stroke*, vol. 34, pp. 2518-3218
- Loh, E., Sutton, M. S., Wun, C. C., et al. 1997, Ventricular dysfunction and the risk of stroke after myocardial infarction, *N Engl J Med*, vol. 336, pp. 251-257
- The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. 1998, Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels, *N Engl J Med*, vol. 339, pp. 1349-1357
- Lonn, E., Yusuf, S., Arnold, M. J., et al. 2006, Homocysteine lowering with folic acid and B vitamins in vascular disease, *N Engl J Med*, vol. 354, pp. 1567-1577
- Ludemann, P., Nabavi, D. G., Junker, R., et al. 1998, Factor V Leiden mutation is a risk factor for cerebral venous thrombosis: a case-control study of 55 patients, *Stroke*, vol. 29, pp. 2507-2510
- MacMahon, S., & Rodgers, A. 1996, Primary and secondary prevention of stroke, *Clin Exp Hypertens*, vol. 18, pp. 537-546
- Madden, K. P., Karanja, P. N., Adams, H. P. Jr., & Clarke, W. R. 1995, Accuracy of initial stroke subtype diagnosis in the TOAST study. Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment, *Neurology*, vol. 45, pp. 1975-1979
- Mathews, V. (Guest editor). 2001, *Semin Cerebrovasc Dis Stroke*, vol. 1, pp. 279-365
- Mattioli, A. V., Castellani, E. T., Fusco, A., et al. 1997, Stroke in paced patients with sick sinus syndrome: relevance of atrial mechanical function, pacing mode and clinical characteristics, *Cardiology*, vol. 88, pp. 264-270
- Meschia, J. F., Kissela, B. M., Brott, T. G., et al. 2006, The Siblings With Ischemic Stroke Study (SWISS): a progress report, *Clin Med Res*, vol. 4, pp. 12-21
- Messe, S. R., Silverman, I. E., Kizer, J. R., et al. 2004, Practice parameter: Recurrent stroke with patent foramen ovale and atrial septal aneurysm: Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology, *Neurology*, vol. 62, pp. 1042-1050
- Mickleborough, L. L., Walker, P. M., Takagi, Y., et al. 1996, Risk factors for stroke in patients undergoing coronary artery bypass grafting, *J Thorac Cardiovasc Surg*, vol. 112, pp. 1250-1258
- Moazed, T. C., Campbell, L. A., Rosenfeld, M. E., et al. 1999, *Chlamydia pneumoniae* infection accelerates the progression of atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice, *J Infect Dis*, vol. 180, pp. 238-241
- Mohr, J. P., Thompson, J. L., Lazar, R. M., et al. 2001, A comparison of warfarin and aspirin for the prevention of recurrent ischemic stroke, *N Engl J Med*, vol. 345, pp. 1444-1451
- Muhlestein, J. B., Anderson, J. L., Hammond, E. H., et al. 1998, Infection with *Chlamydia pneumoniae* accelerates the development of atherosclerosis and treatment with azithromycin prevents it in a rabbit model, *Circulation*, vol. 97, pp. 633-636
- National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. 1995, Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke, *N Engl J Med*, vol. 333, pp. 1581-1587
- Nedelmann, M., Eicke, B. M., & Dieterich, M. 2005, Increased incidence of jugular valve insufficiency in patients with transient global amnesia, *J Neurol*, vol. 252, pp. 1482-1486
- Ng, P. P., Higashida, R. T., Cullen, S. P., et al. 2004, Intraarterial thrombolysis trials in acute ischemic stroke, *J Vase Interv Radiol*, vol. 15, suppl., pp. 77-85
- Nicolai, A., Lazzarino, L. G., & Biasutti, E. 1996, Large striatocapsular infarcts: Clinical features and risk factors, *J Neurol*, vol. 243, pp. 44-50
- Norrving, B., Magnusson, M., & Holtas, S. 1995, Isolated acute vertigo in the elderly: vestibular or vascular disease? *Acta Neurol Scand*, vol. 91, pp. 43-48
- Nunez, D. B. Jr., Torres-Leon, M., et al. 2004, Vascular injuries of the neck and thoracic inlet: Helical CT-angiographic correlation, *Radiographics*, vol. 24, pp. 1087-1098; discussion pp. 1099-1100
- Olichney, J. M., Hansen, L. A., Hofstetter, C. R., et al. 1995, Cerebral infarction in Alzheimer's disease is associated with severe amyloid angiopathy and hypertension, *Arch Neurol*, vol. 52, pp. 702-708
- Oliveria-Filho, J., Massaro, A. R., Yamamoto, F., et al. 2000, Stroke as the first manifestation of calcific aortic stenosis, *Cerebrovasc Dis*, vol. 10, pp. 413-416
- Patrono, C., Collier, B., Dalen, J. E., et al. 2001, Platelet-active drugs: The relationships among dose, effectiveness, and side effects, *Chest*, vol. 119, suppl., pp. 39-63
- Pedersen, T. R., Kjekshus, J., Pyorala, K., et al. 1998, Effect of simvastatin on ischemic signs and symptoms in the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S), *Am J Cardiol*, vol. 81, pp. 333-335
- Pegelow, C. H., Adams, R. J., McKie, V., et al. 1995, Risk of recurrent stroke in patients with sickle cell disease treated with erythrocyte transfusions, *Pediatrics*, vol. 126, pp. 896-899
- Perloff, J. K. 1998, Neurologic disorders, in *Congenital Heart Disease in Adults*, 2nd ed., edited by J. K. Perloff & J. S. Child, W.B. Saunders, Philadelphia
- Petty, G. W., Engel, A. G., Younge, B. R., et al. 1998, Retinocochleocerebral vasculopathy, *Medicine*, vol. 77, pp. 12-40
- Post-Stroke Rehabilitation Guideline Panel. 1995, *Post-Stroke Rehabilitation. Clinical Practice Guideline No. 16*, U.S. Department of Health and Human Services, Rockville, MD, AHCPR Pub. No. 95-0662, May
- PROGRESS Collaborative Group. 2001, Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack, *Lancet*, vol. 358, pp. 1033-1041
- Pullicino, P., & Halperin, J. 2005, Combining carotid endarterectomy with coronary bypass surgery: is it worth the risk? *Neurology*, vol. 64, pp. 1332-1333
- Qureshi, A. I., Kirmani, J. F., Divani, A. A., & Hobson, R. W. II. 2005, Carotid angioplasty with or without stent placement versus carotid endarterectomy for treatment of carotid stenosis: a meta-analysis, *Neurosurgery*, vol. 56, pp. 1171-1181
- Reynolds, H. R., Tunick, P. A., Kronzon, I. 2003, Role of transesophageal echocardiography in the evaluation of patients with stroke, *Curr Opin Cardiol*, vol. 18, pp. 340-345

- Ridker, P. M., Hennekens, C. H., Lindpaintner, K., et al. 1995, Mutation in the gene coding for coagulation factor V and the risk of myocardial infarction, stroke, and venous thrombosis in apparently healthy men, *N Engl J Med*, vol. 332, pp. 912-917
- Rordorf, G., Cramer, S. C., Efrid, J. T., et al. 1997, Pharmacological elevation of blood pressure in acute stroke. Clinical effects and safety, *Stroke*, vol. 28, pp. 2133-2138
- Ross, R. 1999, Atherosclerosis—Noninflammatory disease, *N Engl J Med*, vol. 340, pp. 115-126
- Rossouw, J. E., Anderson, G. L., Prentice, R. L., et al. 2002, Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: Principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial, *JAMA*, vol. 288, pp. 321-333
- Rothwell, P. M., Eliasziw, M., Gutnikov, S. A., et al. for the Carotid Endarterectomy Trialists Collaboration. 2004, Effect of endarterectomy for symptomatic carotid stenosis in relation to clinical subgroups and to the timing of surgery, *Lancet*, vol. 363, pp. 915-924
- Sacco, R. L., Kaufman, D., Gu, Q., & Zamanillo, M. C. 1995, Race-ethnicity and determinants of intracranial atherosclerotic cerebral infarction. The Northern Manhattan Stroke Study, *Stroke*, vol. 26, pp. 14-20
- Sacco, R. L., Adams, R., Albers, G., et al. 2006, Guidelines for the prevention of stroke in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack, *Stroke*, vol. 37, pp. 577-617
- Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. 1999, Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: The Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S), *Lancet*, vol. 344, pp. 1383-1389
- Schneck M. J., Biller, J. 2005, New treatments in acute ischemic stroke. *Curr Treatment Options Neurol*, vol. 7, pp. 499-511
- Schneck, M. J., & Origatano, T. C. 2006, Hemispherectomy and durotomy for malignant middle cerebral artery infarction, *Neurol Clin*, vol. 24, pp. 715-727
- Schwartz, G. G., Olsson, A. G., Ezekowitz, M. D, et al. 2001, Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering (MIRACL) study investigators. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study: a randomized controlled trial, *JAMA*, vol. 285, pp. 1711-1718
- Seidl, K., Hauer, B., Schwick, N. G., et al. 1998, Risk of thromboembolic events in patients with atrial flutter, *Am J Cardiol*, vol. 82, pp. 580-583
- Sever, P. S., Dahlo, B., Poulter, N. R., et al. 2003, Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial, *Lancet*, vol. 361, pp. 1149-1158
- Sherman, D. G., Atkinson, R. P., Chippendale, T., et al. 2000, Intravenous anecrod for treatment of acute ischemic stroke, the STAT study: a randomized controlled trial. Stroke Treatment with Anecrod Trial, *JAMA*, vol. 283, pp. 2395-2403
- Sherman, D. G., Kim, S. G., Boop, B. S., et al. 2005, Occurrence and characteristics of stroke events in the Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Sinus Rhythm Management (AFFIRM) study, *Arch Intern Med*, vol. 165, pp. 1185-1191
- Sitzer, M., Muller, W., Siebler, M., et al. 1995, Plaque ulceration and lumen thrombus are the main sources of cerebral microemboli in high-grade internal carotid artery stenosis, *Stroke*, vol. 26, pp. 1231-1233
- Slooter, A. J., Tang, M. X., van Duijn, C. M., et al. 1997, Apolipoprotein E epsilon 4 and the risk of dementia with stroke. A population-based investigation, *JAMA*, vol. 277, pp. 818-821
- Smith, W. S., Sung, G., Starkman, S., et al. 2005, Safety and efficacy of mechanical embolectomy in acute ischemic stroke. Results of the MERCI trial, *Stroke*, vol. 36, pp. 1432-1438
- SPARCL Investigators. 2006, High dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack, *N Engl J Med*, vol. 355, pp. 549-559
- SPORTIF Executive Steering Committee for the SPORTIF V Investigators. 2005, Ximelagatran versus warfarin for stroke prevention in patients with nonvalvular atrial fibrillation: a randomized trial, *JAMA*, vol. 293, pp. 690-698
- SSYLIVIA Investigators. 2004, Stenting of Symptomatic Atherosclerotic Lesions in the Vertebral or Intracranial Arteries (SSYLIVIA): study results, *Stroke*, vol. 35, pp. 1388-1392
- Stam, J., de Bruijn, S., & deVeber, G. 2003, Anticoagulation for cerebral sinus thrombosis, *Stroke*, vol. 34, pp. 1054-1055
- Szolnoki, Z., Somogyvari, F., Kondacs, A., et al. 2001, Evaluation of the roles of the Leiden V mutation and ACE I/D polymorphism in subtypes of ischaemic stroke, *J Neurol*, vol. 248, pp. 756-761
- Taylor, D. W., Barnett, H. J., Haynes, R. B., et al. 1999, Low-dose and high-dose acetylsalicylic acid for patients undergoing carotid endarterectomy: a randomised controlled trial, *Lancet*, vol. 353, pp. 2179-2184
- Thai, D. R., Schober, R., & Schlote, W. 1997, Carotid artery dissection in a young adult: cystic medial necrosis associated with an increased elastase content, *Clin Neuropathol*, vol. 16, pp. 180-184
- Thom, T., Haase, N., Rosamond, W., et al. 2006, AHA Statistical Update. Heart disease and stroke statistics—2006 update, *Circulation*, vol. 113, pp. e85-e151
- Tirschwell, D. L., Smith, N. L., Heckbert, S. R., et al. 2004, Association of cholesterol with stroke risk varies in stroke subtypes and patient subgroups, *Neurology*, vol. 63, pp. 1868-1875
- TOAST Investigators. 1998, Low molecular weight heparinoid, ORG 10172 (danaparoid) and outcome after ischemic stroke. A randomized controlled trial, *JAMA*, vol. 279, pp. 1265-1272
- Toole, J. F., Malinow, M. R., Chambless, L. E., et al. 2004, Lowering homocysteine in patients with ischemic stroke to prevent recurrent stroke, myocardial infarction, and death: the Vitamin Intervention for Stroke Prevention (VISP) randomized controlled trial, *JAMA*, vol. 291, pp. 565-575
- Van den Berghe, G., Wilmer, A., Hermans, G., et al. 2006, Intensive therapy in the medical ICU, *N Engl J Med*, vol. 354, pp. 449-446
- Verin, M., Rolland, Y., Landgraf, F., et al. 1995, New phenotype of the cerebral autosomal dominant arteriopathy mapped to chromosome 19: migraine as the prominent clinical feature, *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, vol. 59, pp. 579-585
- Viscoli, C. M., Brass, L. M., Kernan, W. N., et al. 2001, A clinical trial of estrogen-replacement therapy after ischemic stroke, *N Engl J Med*, vol. 345, pp. 1243-1249
- Warach, S., & Wardlaw, J. 2005, Advances in imaging 2006, *Stroke*, vol. 37, pp. 297-298
- Wityk, R. J., Lehman, D., Klag, M., et al. 1996, Race and sex differences in the distribution of cerebral atherosclerosis, *Stroke*, vol. 27, pp. 1974-1980
- Wood, K. A., Eisenberg, S. J., Kalman, J. M., et al. 1997, Risk of thromboembolism in chronic atrial flutter, *Am J Cardiol*, vol. 79, pp. 1043-1047
- World Health Organization. 2004, Statistical Annex, in *The World Health Report 2004*, WHO, Geneva, Switzerland
- Yadav, J. S., Wholey, M. H., Kuntz, R., et al. 2004, Protected carotid artery stenting versus endarterectomy in high risk patients, *N Engl J Med*, vol. 351, pp. 1493-1501
- Yamamoto, M., Aoyagi, M., Tijima, S., et al. 1997, Increase in elastin gene expression and protein synthesis in arterial smooth muscle cell derived from patients with moyamoya disease, *Stroke*, vol. 28, pp. 1733-1738
- Yusuf, S., Zhao, F., Mehta, S.R., et al. 2001, Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation, *N Engl J Med*, vol. 345, pp. 494-502
- Zheng, Z. J., Sharrett, A. R., Chambless, L. E., et al. 1997, Associations of ankle-brachial index with clinical coronary heart disease, stroke and preclinical carotid and popliteal atherosclerosis: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study, *Atherosclerosis*, vol. 131, pp. 115-125

ENFERMEDADES VASCULARES
DEL SISTEMA NERVIOSO

Hemorragia intracraneal

Carlos S. Kase

Mecanismos de la hemorragia intracraneal 1233

- Hipertensión 1233
- Malformaciones vasculares 1234
- Tumores intracraneales 1235
- Trastornos de la coagulación, anticoagulantes y tratamiento fibrinolítico 1236
- Angiopatia amiloide cerebral 1238
- Angiitis granulomatosa del sistema nervioso central y otras vasculitis 1238
- Agentes simpaticomiméticos 1238
- Infarto hemorrágico 1239
- Traumatismos 1239

Signos clínicos de la hemorragia intracraneal 1239

- Hemorragia del putamen 1239
- Hemorragia del caudado 1241

Hemorragia talámica 1241

- Hemorragia lobular 1241
- Hemorragia cerebelosa 1241
- Hemorragia pontina 1244
- Hemorragia mesencefálica 1244
- Hemorragia bulbar 1244
- Hemorragia intraventricular 1244

Tratamiento de la hemorragia intracraneal 1246

- Tratamiento general de la hemorragia intracraneal 1246
- Elección entre el tratamiento médico y el quirúrgico en la hemorragia intracraneal 1247

www.medilibros.com

La hemorragia intracraneal (HIC) representa aproximadamente el 10% de los accidentes vasculares cerebrales (AVC). Su importancia clínica se debe a su frecuencia y elevada mortalidad. La mortalidad global varía entre el 25 y el 60%, aunque depende del volumen del hematoma y, en menor proporción, de la localización. Desde la década de 1980 se ha producido una disminución importante de la incidencia del AVC, incluyendo la HIC, como resultado de la mejora en la detección y el tratamiento de la hipertensión. No obstante, la HIC sigue siendo un problema principal de salud pública, especialmente en las poblaciones de alto riesgo, como los jóvenes

MECANISMOS DE LA HEMORRAGIA
INTRACRANEAL

Hipertensión

La principal causa de HIC es la hipertensión. El papel importante de la hipertensión está basado en la elevada frecuencia de historia de hipertensión (72-81%), con valores significativamente superiores de presión sanguínea que en los pacientes con otros tipos de AVC, y una elevada frecuencia de hipertrofia ventricular izquierda.

En un estudio de 188 pacientes con una HIC primaria (es decir, con exclusión de pacientes con una hemorragia asociada con la rotura de una malformación arteriovenosa [MAV], tumor, terapia anticoagulante y trombolítica o ingestión de cocaína), los investigadores determinaron que la causa era la hipertensión en el 72% de los pacientes. Otros datos indicativos de la importancia de la hipertensión en la patogenia de la HIC es el notable aumento de su incidencia en la edad avanzada, que se asocia también con un aumento en la prevalencia de la hipertensión. El papel de la hipertensión como causa de HIC es más relevante en las localizaciones no lobulares, que pueden deberse a hipertensión aproximadamente en el 50% de casos (Woo et al, 2002). Tanto en los pacientes hipertensos como en los no hipertensos, el ritmo circadiano de la aparición de la HIC, con picos a las 8 de la mañana y a las 8 de la tarde (Casetta et al, 2002), coincide con los picos fisiológicos diarios de pre-

y las personas de mediana edad de raza negra e hispanicos, en quienes este tipo de AVC tiene lugar con una frecuencia significativamente mayor que en los blancos, y en los individuos sin asistencia médica que no reciben tratamiento para la hipertensión. Se dispone de una creciente evidencia de la existencia de factores genéticos, como la presencia de los alelos 2 y 4 de la apolipoproteína E, que desempeñan un papel importante en ciertas formas de HIC, como las hemorragias lobulares (O'Donnell et al, 2000). Siguen añadiéndose nuevos posibles factores genéticos que predisponen a la HIC a través de nuevos estudios experimentales y clínicos (Gould et al, 2006). Por último, el tratamiento de la HIC está controvertido, porque la evaluación de posibles intervenciones se halla a la espera de la finalización de ensayos clínicos prospectivos diseñados adecuadamente.

sión sanguínea, lo cual es indicativo de la importancia de los aumentos de presión sanguínea en la patogenia de la HIC.

La lesión vascular producida por la hipertensión crónica, que conduce a la rotura arterial y a la HIC, es probablemente la lipohialinosis de las pequeñas arterias intraparenquimatosas. El papel de los microaneurismas de Charcot y Bouchard no está claro, aunque su localización anatómica en los lugares afectados preferentemente por la HIC apoya su importancia causal. Las causas no hipertensivas de la HIC se enumeran en la Tabla 55B.1.

Malformaciones vasculares

Dado que la exposición sobre los aneurismas intracraneales y la MAV ya se ha realizado en otras partes (v. Capítulos 55C y 55D), se limita aquí el análisis actual al papel de las malformaciones de pequeños vasos en la patogenia de la HIC. Estas lesiones suelen demostrarse mediante resonancia magnética (RM) o estudio histopatológico de muestras obtenidas en el momento del drenaje quirúrgico de la HIC o en las autopsias. No obstante, la angiografía cerebral también desempeña un importante papel en el diagnóstico de estas lesiones. En un grupo de 38 pacientes jóvenes con HIC (media de edad de 46 años) sometidos a angiografía, los investigadores han documentado MAV en 23 pacientes y aneurismas en 9 (un total de 32 sobre 38, o el 84%). La HIC en estos pacientes tenía características tomográficas (TC) sugestivas de una existencia de lesión subyacente estructural (hemorragia subaracnoidea o intraventricular asociada, calcificación, estructuras vasculares prominentes, localización atípica de la HIC). No obstante, en un grupo de 42 pacientes que no presentaban estas características en la TC, la angiografía demostró alteraciones vasculares en 10 (MAV en 8, aneurisma en 2).

Las HIC causadas por pequeñas MAV o angiomas cavernosos se localizan con frecuencia en la sustancia blanca subcortical o en los hemisferios cerebrales. La presentación clínica de la HIC en estos casos tiene algunas características especiales. El hematoma es generalmente menor, y los síntomas se desarrollan más lentamente que en la HIC hipertensiva. La presencia de hemorragia subaracnoidea asociada en la TC sugiere la existencia de un aneurisma o una MAV como causa de la HIC lobular. Además, las HIC asociadas con malformaciones de pequeños vasos tienen tendencia a producirse en pacientes más jóvenes que las HIC hipertensivas, y predominan en las mujeres.

Los angiomas cavernosos se identifican con frecuencia por el alto rendimiento diagnóstico de la RM como causa de HIC en las porciones subcorticales de los hemisferios cerebrales y en la protuberancia.

Esta técnica demuestra un patrón característico en las imágenes potenciadas en T2, con una zona central de señal brillante irregular mezclada con hipointensidad moteada, rodeada por un halo periférico hipointenso que corresponde a los depósitos de hemosiderina (Fig. 55B.1), que refleja episodios anteriores de extravasación de sangre en los bordes de la malformación. Estas lesiones son predominantemente supratentoriales, en especial en los lóbulos temporales, frontales y parietales, y con menor frecuencia infratentoriales, de predominio pontino. En general, son lesiones únicas, pero la multiplicidad no es infrecuente, especialmente en los pacientes con angiomas cavernosos familiares. Estos últimos son frecuentes entre individuos de descendencia mexicana, en los que los angiomas cavernosos presentan una herencia autosómica dominante ligada a una mutación en el cromosoma 7q. Su presentación clínica puede ser una crisis epiléptica (27-70%), HIC (10-30%) o deficiencia neurológica progresiva (35%). Las crisis epilépticas son la forma de presentación más frecuente de los angiomas cavernosos supratentoriales; la HIC tiene lugar tanto en la variedad supratentorial como en la infratentorial, y la deficiencia neurológica progresiva es la forma de presentación más habitual en las malformaciones de la fosa posterior (especialmente, en las pontinas). Puede tener un curso progresivo causado por pequeñas hemorragias recidivantes alrededor de la malformación, lo cual sugiere en algunas ocasiones el diagnóstico de esclerosis múltiple o de glioma del tronco cerebral de crecimiento lento.

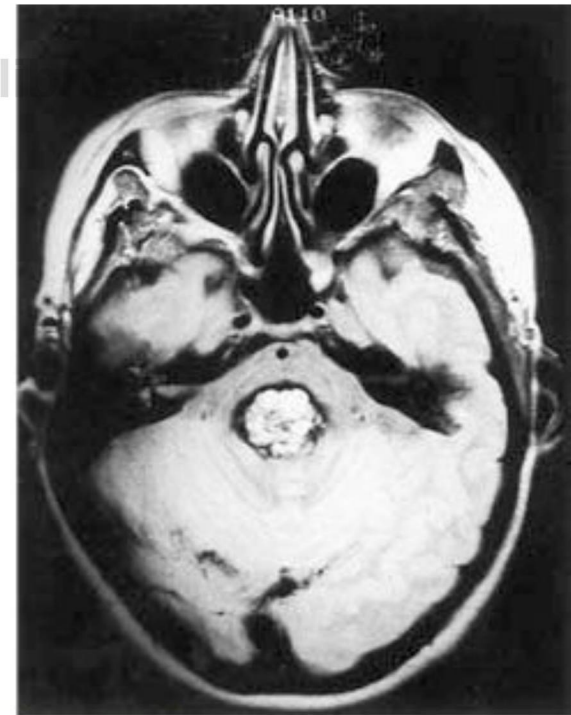


FIGURA 55B. 1 Resonancia magnética (densidad protónica) de un gran angioma cavernoso de la parte media de la protuberancia en una proyección axial, que muestra una zona central de señal mixta con anillo periférico de hemosiderina.

TABLA 55B.1

Causas no hipertensivas de hemorragia intracraneal

- Malformaciones vasculares (aneurismas saculares o micóticos, malformaciones arteriovenosas, angiomas cavernosos)
- Tumores intracraneales
- Trastornos de la coagulación, tratamiento anticoagulante o fibrinolítico
- Angiopatia amiloide cerebral
- Angéitis granulomatosa del sistema nervioso central y otras vasculitis, como poliarteritis nudosa
- Agentes simpatcomiméticos (incluyendo anfetaminas y cocaína)
- Infarto hemorrágico
- Traumatismos

Se puede sugerir, pues, un perfil clínico para los casos de HIC secundaria a malformaciones de los pequeños vasos. Estas tienen lugar, generalmente, en jóvenes, predominantemente mujeres, y se inician con un síndrome de HIC lobular en el que la TC puede detectar un hematoma lobular superficial, con hemorragia subaracnoidea adyacente, o la RM muestra los hallazgos característicos de una pequeña MAV o un angioma cavernoso. La falta de documentación de malformación vascular por angiografía no es infrecuente, y el diagnóstico definitivo se establece ya sea por RM o por estudio histológico de una muestra del hematoma y su pared.

Tumores intracraneales

El sangrado en el interior de un tumor cerebral subyacente es infrecuente en las series de pacientes que se inician con HIC, y se produce en el 10% de casos. Los tumores que más habitualmente presentan esta complicación son el glioblastoma multiforme y las metástasis de melanoma, carcinoma broncogénico, coriocarcinoma y carcinoma de células renales (Fig. 55B.2). Las HIC que se producen en estos casos pueden presentar características clínicas y de imagen que sugieren un tumor cerebral subyacente, incluyendo: 1) la presencia de edema de

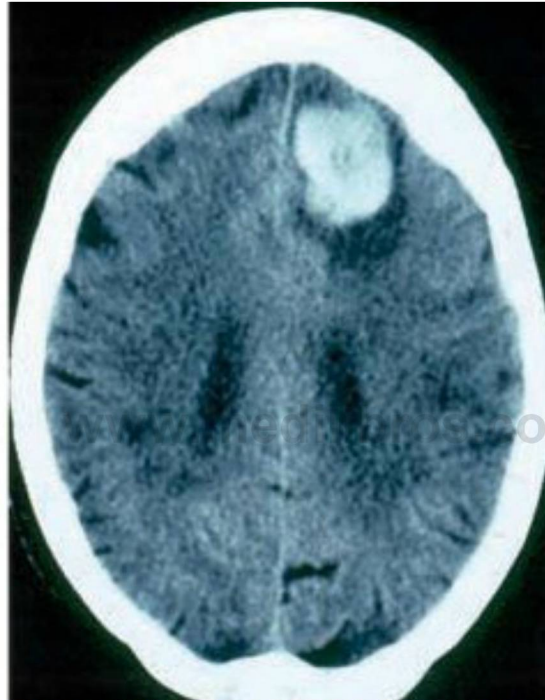


FIGURA 55B.2

A, Hemorragia en el lóbulo frontal izquierdo, con edema moderado circundante en un paciente con antecedentes de extirpación de un melanoma en la pierna izquierda 4 años antes. B, Tumor pleomórfico, muy celular, documentado en la biopsia de la cavidad residual después del drenaje de HIC (hematoxilina-eosina, X16). C, A mayor aumento del tumor, se observa pleomorfismo nuclear y áreas focales de producción de melanina (esquina superior derecha), compatibles con metástasis de melanoma (hematoxilina-eosina, x100).

