

---

## El ictus en el siglo XXI. Tratamiento de urgencia *Stroke in the XXI Century. Emergency care*

---

J. Gállego<sup>1</sup>, M. Herrera<sup>1</sup>, I. Jericó<sup>2</sup>, R. Muñoz<sup>1</sup>, N. Aymerich<sup>3</sup>, E. Martínez-Vila<sup>3</sup>

---

### RESUMEN

La enfermedad vascular, una verdadera epidemia, es la primera causa de muerte en los países desarrollados, responsable de más de una cuarta parte de las muertes documentadas a nivel mundial y la primera causa de discapacidad grave en el adulto. Las tres cuartas partes de los ictus afectan a pacientes mayores de 65 años, y debido a las previsiones de población en las que España será en el 2050 de las poblaciones más envejecidas del mundo, se prevé un incremento de la incidencia de esta patología en los próximos años. Numerosos estudios describen el escaso conocimiento de la población, sobre los signos y síntomas de presentación del ictus. Se recomienda elaborar campañas informativas orientadas a la población general para aumentar su conocimiento sobre los factores de riesgo, facilitar la identificación de los signos y síntomas de alarma y fomentar entre los pacientes el concepto del ictus como urgencia neurológica. El Código Ictus permite un rápido proceso de identificación, notificación y traslado de los pacientes a los servicios de urgencia hospitalarios.

Los avances tecnológicos en el diagnóstico y la aparición de medidas terapéuticas eficaces, trombolíticos, hacen necesaria la organización coordinada y multidisciplinar. La Unidad de Ictus es la aproximación más eficaz y eficiente en el manejo de la fase aguda del ictus isquémico o hemorrágico. Los progresos en la investigación permitirán disponer de nuevas y mejores oportunidades para el tratamiento agudo del ictus.

**Palabras clave.** Ictus. Código ictus. Unidad de ictus. Repercusión. Infarto maligno.

### ABSTRACT

Cerebrovascular diseases have reached epidemic proportions worldwide. They are the major cause of mortality in developed countries, accounting for over one-quarter of worldwide documented deaths, and the leading cause of severe disability in adults.

Given that Spain will become one of the countries most affected by population ageing, an increase in the incidence of these diseases is expected in coming years. Several studies have reported that public levels of awareness of stroke warning signs, symptoms and risk factors are relatively low. Information campaigns aimed at increasing these levels of awareness and considering stroke as a neurological emergency are needed. The stroke code is a system which allows rapid identification, notification, and transfer of stroke patients to the emergency units. Technological advances in stroke diagnosis, and the development of effective therapeutic measures, such as thrombolytics, require a coordinated multidisciplinary approach. Treating patients in Stroke Units is the most effective and efficient approach in acute ischemic or hemorrhagic stroke management.

In coming years research advances will provide new and better strategies in acute stroke treatment.

**Key words.** Stroke. Stroke code. Stroke unit. Repercussion. Malign heart attack.

An. Sist. Sanit. Navar. 2008; 31 (Supl. 1): 15-30.

- 
1. Servicio de Neurología. Hospital de Navarra. Pamplona.
  2. Servicio de Neurología. Hospital Virgen del Camino. Pamplona.
  3. Departamento de Neurología. Clínica Universitaria. Pamplona.

### Correspondencia:

Jaime Gállego  
Servicio de Neurología  
Hospital de Navarra  
Irunlarrea, 3  
31008 Pamplona  
E-mail: jgallegoc@meditex.es

## INTRODUCCIÓN

El ictus en sus dos variedades de presentación, isquémica y hemorrágica, es una tragedia y una carga social, sanitaria y económica. En la década pasada abandonamos definitivamente aproximaciones indiferentes o nihilistas en el tratamiento de la fase aguda del ictus. En el año 1975 no existía ningún tratamiento para el ictus, pero éstos han ido aumentando mucho, siendo varios en el año 2005 (Tabla 1). Es evidente, dada la magnitud del problema, la necesidad no sólo de establecer una adecuada política de prevención, sino de buscar modelos organizativos de asistencia al ictus con los objetivos de disminuir la mortalidad y además reducir sus secuelas. En este sentido, se ha configurado como un claro ejemplo de que la atención urgente, coordinada y multidisciplinar, tanto en la fase aguda como en el proceso de recuperación posterior, puede modificar el pronóstico de los pacientes<sup>1</sup>. A lo largo de estos años ha sido preciso insistir que en la mejoría de la evolución global después del ictus, tan importante o más que el desarrollo de tratamientos específicos es el disponer de un plan de atención organizada al ictus. Surge aquí el concepto de cadena asistencial, entendida como un proceso de atención urgente al ictus, ya desde la aparición de los primeros síntomas por parte de los servicios de urgencias extrahospitalarias y médicos de atención primaria, pasando por los servicios de urgencias hospitalarias, hasta llegar a las unidades de ictus donde los pacientes son atendidos por neurólogos especializados en esta enfermedad. Ante la emergencia neurológica es prioritario disponer de

una protocolización diagnóstica urgente para iniciar la debida corrección de los factores pronósticos, limitar la lesión cerebral y restaurar en el caso del ictus isquémico, la perfusión cerebral<sup>2,4</sup>.

En el ictus isquémico, la reperusión con fármacos fibrinolíticos y la atención en Unidades de Ictus (UI) constituyen una prioridad en el manejo de los pacientes. Sin embargo, no hemos de olvidar que la atención en UI debe ser aplicable hoy día a todos los pacientes con este proceso, ya sea isquémico o hemorrágico y que su impacto es varias veces superior al del tratamiento fibrinolítico<sup>4</sup>. Durante los últimos años hemos asistido a la irrupción de importantes avances en el conocimiento de las enfermedades neurovasculares, que están modificando nuestra pauta de actuación con los pacientes. La prevención del ictus, tanto primaria como secundaria, es otra área importante; muchas terapias preventivas, altamente efectivas, se deben de iniciar mucho tiempo antes (prevención primaria) o en todo caso durante la hospitalización aguda para continuar de forma indefinida. Para lograr ser eficaces en el tratamiento del ictus debemos rentabilizar al máximo las capacidades de cada hospital, establecer una red de colaboración con protocolos de actuación consensuados y disponer de un equipo de ictus y UI<sup>4</sup>.

## IMPACTO SOCIO-SANITARIO

Según datos del Instituto Nacional de Estadística<sup>5</sup> la enfermedad cerebrovascular aguda o ictus fue, en el año 2002, la segunda causa de muerte global (35.947 casos) y la primera en la mujer (21.018

**Tabla 1.** Tratamiento fase aguda y prevención del ictus en el año 2005.

|   |
|---|
| Unidades de Ictus                           |
| rtPA intravenoso                            |
| rtPA- proUrokinasa Intrarterial             |
| Nimodipino - Hemorragia subaracnoidea (HSA) |
| Tratamiento endovascular HSA                |
| Tratamiento antihipertensivo                |
| Antiagregantes plaquetarios <sup>4</sup>    |
| Dicumarínicos                               |
| Endarterectomía- stent carotídeo            |
| Angioplastia intracraneal                   |
| Rescate vascular. MERCIE                    |

casos) en la población española; se produce una muerte por ictus cada 15 minutos. Es la causa más importante de invalidez o discapacidad importante a largo plazo en el adulto y la segunda causa de demencia. Además, consume un 3-4% del gasto sanitario. El ictus ocupa el segundo lugar en cuanto a la carga de enfermedad en Europa (6,8% de los AVAD perdidos), la enfermedad de Alzheimer y otras demencias el quinto lugar (3,0%) y los accidentes de tráfico el séptimo (2,5%)<sup>6</sup>. Además, no debemos de olvidar que la carga provocada por las enfermedades cerebrovasculares está aumentando rápidamente debido al envejecimiento de la población en Europa.

Aproximadamente las tres cuartas partes de los ictus afectan a pacientes mayores de 65 años, y debido a las previsiones de población en las que España sería en el año 2050 de las poblaciones más envejecidas del mundo, se prevé un incremento de la incidencia de esta patología en los próximos años<sup>7</sup>. En España, las cifras permiten calcular la dimensión del problema: la incidencia del ictus se estima en 150-250 casos/año por cada 100.000 habitantes, el 12% de los españoles muere por esta causa, un 4% de la población mayor de 65 años vive con las secuelas de un ictus y 150.000 personas en nuestro país precisan ayuda para realizar sus actividades básicas como consecuencia de haber padecido un ictus<sup>8,9</sup>. La incidencia obtenida en el área de Pamplona es de 185,4 (171,8-200,2) casos por 100.000 hab/año, 195,3 (175,2-217,7) varones y 176,6 (158,5-196,8) mujeres con una tasa de mortalidad el primer mes del 19,6% (16,6-22,6), 23,9% (20,6-27,2) a los tres meses, del 28,8% (25,3-32,3) al año y del 40,1% (35,9-44,3) a los tres años<sup>10</sup>. Teniendo en cuenta la población de nuestra comunidad con cerca de 600.000 habitantes, aproximadamente 1.200 pacientes padecen cada año un primer ictus, y cada año más de 1.000 habitantes más acudirán a urgencias con un ictus isquémico agudo.

## CONOCIMIENTO DE LA POBLACIÓN

Está demostrado que el control de los factores de riesgo vascular y la reducción en el tiempo de llegada al hospital son aspectos esenciales en la prevención y tra-

tamiento del ictus. Para conseguir estos objetivos es imprescindible un adecuado conocimiento de lo que significa el ictus en los distintos eslabones de la cadena sanitaria, el primero de los cuales lo constituye la población general. De poco sirve que los hospitales dispongan de las más modernas técnicas de diagnóstico y tratamiento, si el paciente llega con retraso al servicio de urgencias. De la misma forma, si no se conoce cuáles son los factores de riesgo del ictus ni la importancia de su control, tampoco se podrá conseguir una adecuada prevención. Por todo ello, se ha considerado de gran importancia la realización de campañas informativas y de educación sanitaria dirigidas a la población general<sup>11</sup>.

Es imprescindible reforzar las campañas informativas encaminadas a concienciar a la sociedad sobre los factores de riesgo vascular y del conocimiento del ictus y de cómo actuar ante su presentación. Los neurólogos de la Sociedad Española de Neurología hace años decidimos agrupar toda la patología cerebrovascular aguda bajo un solo término, claro, y fácil de recordar con el fin de sustituir definitivamente, se va logrando, al poco adecuado de "accidente cerebrovascular". Recordemos que la estrategia fue muy eficaz en Estados Unidos con la palabra *stroke*. Hoy en día, aunque lentamente vamos despertando, en nuestro país el conocimiento de la patología cerebrovascular, de sus causas, riesgos y consecuencias potenciales, sigue siendo muy pobre<sup>12</sup>. Es obvio que tendremos que seguir trabajando duro para mejorar la información de nuestra población. Las campañas educativas disminuyen la latencia de atención al ictus y aumentan las posibilidades de poder acceder a tratamientos más eficaces y por ende a reducir secuelas e incluso la mortalidad en la fase aguda.

## CÓDIGO ICTUS

Código Ictus es un procedimiento de actuación prehospitalaria basado en el reconocimiento precoz de los signos y síntomas de un ictus, de posible naturaleza isquémica, con la consiguiente priorización de cuidados y traslado inmediato, a

un centro hospitalario capacitado, de aquellos pacientes candidatos a beneficiarse de una terapia de reperfusión y cuidados especiales en una UI.

Implica la notificación y traslado urgente del paciente con ictus. Facilita la coordinación intrahospitalaria del equipo de ictus. Permite reducir el tiempo de llegada al hospital y agiliza la puesta en marcha de los procesos diagnósticos y terapéuticos en el paciente con ictus. El coste del equipo de ictus (formación-funcionamiento) es bastante modesto y mucho más cuando se tiene en cuenta el coste de hospitalización de los pacientes con ictus. Es necesario disponer de una línea con teléfono móvil de línea preferente durante las 24 horas entre el neurólogo responsable, los servicios de urgencias hospitalarios y el servicio público de coordinación de las urgencias. Ello debe permitir:

1. Disminuir el tiempo entre el inicio del ictus y el acceso a un diagnóstico y tratamiento especializado.
2. Incrementar el número de pacientes con infarto cerebral tratados con trombolisis.
3. Incrementar el número de pacientes que accedan a cuidados en una UI agudos<sup>13,14</sup> (Fig. 1).

La telemedicina puede ejercer un papel muy importante para mejorar la evaluación en la fase aguda y ayudar a iniciar un tratamiento, agilizar el traslado de los pacientes o en determinadas circunstancias evitar el traslado innecesario de pacientes a la UI o al centro de referencia. Este sistema mediante la videoconferencia permite un examen inmediato del paciente desde el servicio de urgencias, establecer una comunicación con los médicos y evaluar en su ordenador las pruebas de resonancia magnética o tomografía axial computarizada realizadas. A partir de enton-

## CÓDIGO ICTUS ÁREA



Reconocimiento de la llamada como ictus  
Asignación de prioridad al transporte  
Aplicación de protocolos de manejo extrahospitalario  
Preaviso hospitalario

Figura 1.

ces, decidir si es necesario su traslado urgente a la UI y, en caso negativo, seguir su tratamiento y evolución a distancia<sup>15-17</sup>.

## **ATENCIÓN ESPECIALIZADA. UNIDADES DE ICTUS**

Una atención especializada realizada por neurólogos especialistas en enfermedades cerebrovasculares mejora la evolución de los pacientes con ictus y reduce los costes del proceso<sup>2</sup>. En un estudio realizado en 18 hospitales de España se evidenció cómo la evaluación por un neurólogo dentro de las 6 primeras horas desde el inicio de la clínica se asociaba con 5 veces menor riesgo de mala evolución<sup>18</sup>. En el estudio PRACTIC<sup>8</sup>, realizado en el año 2005 y en el que participaron 88 hospitales españoles, se demuestra cómo la atención neurológica reduce de forma estadísticamente significativa la mortalidad y las complicaciones intrahospitalarias, incrementando el porcentaje de pacientes que quedan independientes después de haber sufrido un ictus. Estos buenos resultados se mantienen después de 6 meses, periodo durante el cual se observa que los pacientes que han sido atendidos por un neurólogo tienen una mejor situación funcional y una menor probabilidad de sufrir una recurrencia de ictus u otro episodio vascular. Ello demuestra una vez más la necesidad de una atención especializada y urgente al ictus.

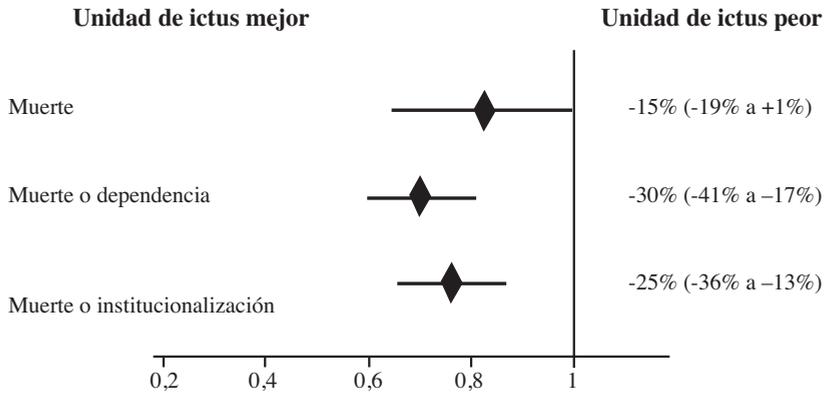
Estos resultados de nuestro país son similares a los obtenidos en otros países<sup>19</sup>. Otro estudio realizado en 29 hospitales norteamericanos, incluyendo más de 10.000 pacientes con ictus, demostró que los centros con neurólogos expertos en enfermedades cerebrovasculares, protocolos escritos, y con limitación de la administración de tratamiento con tPA a los neurólogos, eran los que presentaban una tasa de mortalidad intrahospitalaria más baja y una estancia hospitalaria más corta<sup>20</sup>. De forma similar, el Grupo de Estudio de Ictus Alemán encontró los mejores resultados de la fibrinólisis en centros hospitalarios con servicio de neurología y UI disponible, atendiendo a más de 100 pacientes con ictus isquémico al año y realizando más de 5 fibrinólisis al año. Por el contrario, en los centros sin experiencia la

fibrinólisis conlleva un exceso (3 veces más) de mortalidad hospitalaria<sup>21</sup>. Pero la atención especializada es también útil en los pacientes con ictus a los que no se les realiza tratamiento fibrinolítico, y que constituyen la gran mayoría en la actualidad<sup>22</sup>.

## **UNIDAD DE ICTUS**

Según el Grupo español de enfermedades cerebrovasculares (GEECV) de la SEN, la UI es aquella estructura geográficamente delimitada para el cuidado de los pacientes con ictus, que tiene personal y servicios diagnósticos disponibles las 24 horas del día<sup>23</sup>. La mayoría de los pacientes con ictus, transitorio o establecido, de menos de 24 horas de evolución precisan ingreso en UI, pudiéndose exceptuar aquellos con demencia previa o con enfermedad terminal diagnosticada. Los objetivos del ingreso en la UI son: confirmar el diagnóstico, establecer la etiología más probable e iniciar el tratamiento más adecuado. Está fuera de toda duda que las unidades de ictus son el medio óptimo para tratar a los pacientes con ictus agudo durante las primeras horas o días. Debe concebirse como una unidad especializada de cuidados intermedios. En ella es fundamental el papel del personal de enfermería entrenado y la rehabilitación precoz e intensiva. La Unidad se justifica plenamente al potenciar y mejorar el cuidado de nuestros pacientes, desarrollar la investigación para este grupo de enfermedades y facilitar la enseñanza y entrenamiento tanto de los médicos especialistas como del personal que ha de cuidar a estos enfermos. Numerosos trabajos han demostrado sus ventajas con una gran disminución de la mortalidad o dependencia funcional hasta de un 25% a un año de seguimiento y una reducción de complicaciones del 36%<sup>24-31</sup> (Tabla 2). Varios ensayos aleatorizados y sus metaanálisis han destacado que la atención en unidades especializadas de ictus disminuye la mortalidad, la discapacidad y la necesidad de asistencia institucional de los pacientes con la enfermedad<sup>32</sup>. Este efecto es independiente de la edad, sexo o del subtipo de ictus y la gravedad del ictus. La UI permite una asistencia global y multidisciplinaria. En su organización se tendrá que contemplar una infraestructura capaz de dar cumplido servicio a

**Tabla 2.**



**Tabla 3.** Unidad de ictus: requisitos organización.

| Infraestructura   | Personal   |
|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Servicio Neurología                             <ul style="list-style-type: none"> <li>- 2-4 camas agudos</li> <li>- 6-12 camas hospitalización</li> <li>- Monitorización no invasiva</li> <li>- Doppler transcraneal</li> <li>- Muebles y útiles adaptados</li> </ul> </li> <li>• Hospital                             <ul style="list-style-type: none"> <li>- TC craneal (24 h)</li> <li>- Laboratorio (24 h)</li> <li>- Doppler TSA</li> <li>- Angiografía</li> <li>- Ecocardiografía (ETT, ETE)</li> <li>- Unidad de Cuidados Intensivos</li> </ul> </li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Facultativos                             <ul style="list-style-type: none"> <li>- Neurologos:</li> <li>- Experto vascular</li> <li>- Guardia</li> <li>- Residente y becarios*</li> <li>- Equipo multidisciplinario:                                     <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Neurorradiólogo</li> <li>✓ Neurocirujano</li> <li>✓ Cirujano vascular</li> <li>✓ Cardiólogo</li> <li>✓ Rehabilitador</li> <li>✓ Intensivista</li> </ul> </li> </ul> </li> <li>• Enfermería entrenada</li> <li>• Trabajador Social</li> <li>• Fisioterapeuta</li> </ul> |

\*opcional

nuestros objetivos. En la tabla 3 se detallan los requisitos básicos y recomendables que debe tener una UI. Las UI han demostrado un mayor beneficio que los equipos de ictus tanto en eficacia como en eficiencia al reducir estancia media, mortalidad y dependencia, complicaciones sistémicas y neurológicas y coste por paciente y global<sup>4</sup>. El beneficio persiste tras ajustar por edad, sexo y gravedad del déficit neurológico al ingreso y en los distintos subtipos etiológicos de ictus.

Este beneficio comprobado en la práctica clínica diaria es consistente a lo largo del tiempo de funcionamiento de la UI<sup>30</sup>.

La disminución de la mortalidad y mejor evolución funcional observada en las UI en relación con la atención en unidades convencionales obedece a una mayor adherencia de las primeras a los protocolos de atención. Asimismo, los pacientes que ingresan en UI con monitorización

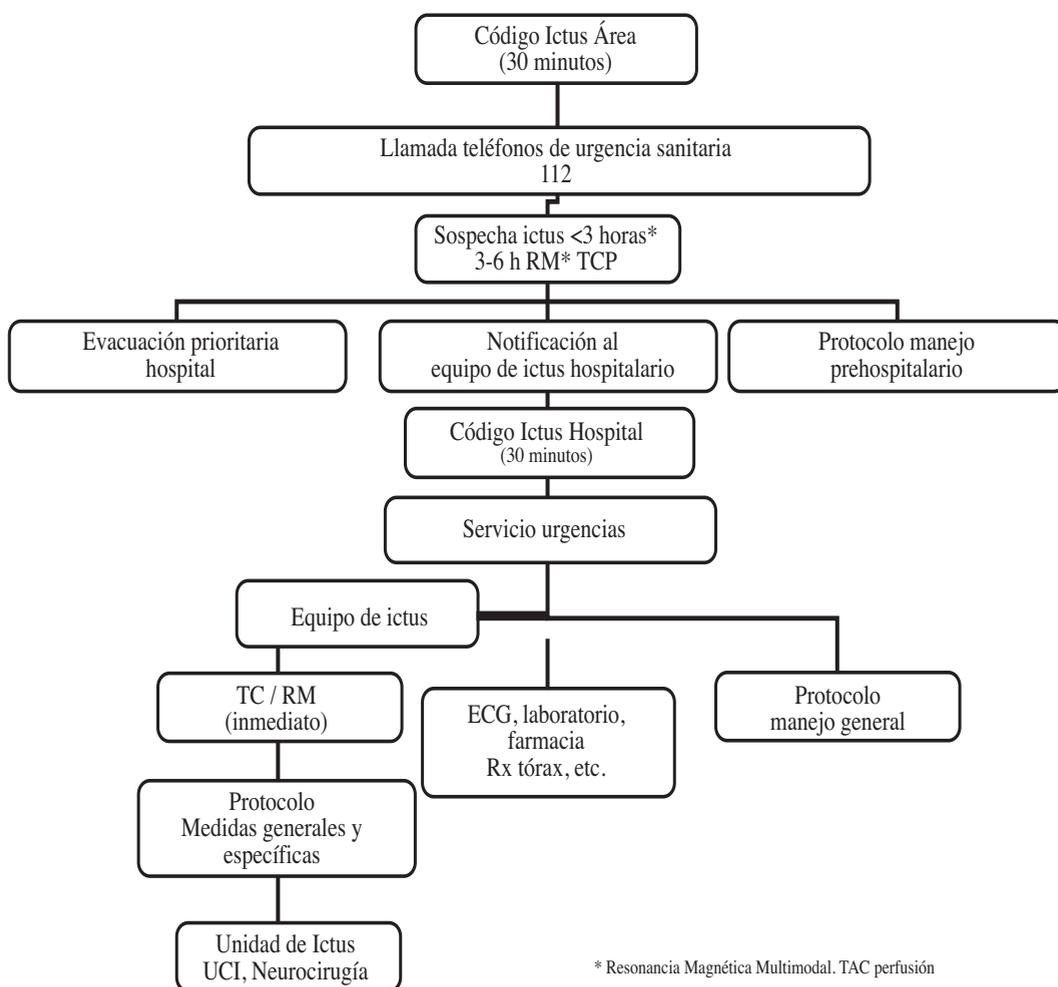
continua de los parámetros fisiológicos, tienen una menor mortalidad y un incremento de 2,5 veces en la probabilidad de buena evolución al alta, como resultado de una detección precoz de las complicaciones y una rápida intervención terapéutica antes de que se hagan sintomáticas<sup>31</sup>.

La combinación de estas tres actuaciones es muy eficaz. Así, la creación y desarrollo de un sistema de atención urgente del ictus basado en una atención protocolizada y especializada realizada en unidades de ictus mejora los indicadores de calidad

asistencial (necesidad de ingreso, readmisión hospitalaria, estancia media hospitalaria, mortalidad y necesidad de institucionalización) y reduce de forma significativa los costes económicos en la atención a estos pacientes. Su repercusión es importante tanto para los pacientes como para el sistema sanitario<sup>33-35</sup> (Tabla 4).

El impacto comunitario de la asistencia en unidades de la asistencia en unidades de ictus es importante porque: la incidencia del ictus es alta, de aproximadamente 1.200 casos al año (el 80% son isquémicos)

**Tabla 4.** Organigrama de actuación ante el ictus.



para una población occidental de medio millón de habitantes<sup>36</sup>. La magnitud del beneficio de dicha asistencia es considerable pues se evita una muerte y una institucionalización por cada 33 (intervalo de confianza del 95%=20-100) y 20 (intervalo de confianza del 95% = 20-100) pacientes tratados respectivamente. Por estos motivos la *European Stroke Initiative (EUSI)* ha publicado recomendaciones para el tratamiento del ictus en las que se indican que los pacientes afectados deberían tratarse en unidades de ictus, en parte sobre la base de iniciativas y recomendaciones

internacionales<sup>37,38</sup>. En un exhaustivo estudio demostrando el efecto beneficioso de las unidades se observó que la mayoría de ellas utilizaban estrategias similares en cuanto a los métodos de evaluación, los procedimientos de tratamiento precoz y los actuales programas de rehabilitación<sup>39</sup>. Un reciente trabajo que ha resumido la opinión de expertos ha demostrado un alto nivel de acuerdo sobre los componentes esenciales de un centro de atención del ictus agudo, aportando información útil a las autoridades sanitarias para la asignación de recursos<sup>40</sup> (Tabla 5).

**Tabla 5.** Características de los centros de referencia.

- 
1. Personal:
    - a. Coordinador del proceso asistencial: neurólogo experto en enfermedades cerebrovasculares
    - b. Neurólogos expertos en enfermedades cerebrovasculares
    - c. Neurocirujanos expertos en tratamiento quirúrgico de enfermedades cerebrovasculares
    - d. Enfermería especializada en enfermedades cerebrovasculares
    - e. Cirujanos vasculares
    - f. Neuroradiólogos diagnósticos
    - g. Médicos expertos en intervencionismo endovascular
    - h. Intensivistas
    - i. Médicos rehabilitadores
    - j. Asistentes/trabajadores sociales
  2. Técnicas diagnósticas avanzadas en:
    - a. Ultrasonografía
    - b. Neuroimagen cerebral
    - c. Neuroimagen vascular
    - d. Neuroimagen funcional
    - e. Ecocardiografía
  3. Terapéuticas quirúrgicas e intervencionistas avanzadas en:
    - a. Ateromatosis carotídea
    - b. Aneurismas y malformaciones AV intracraneales
    - c. Vasoespasma intracraneal
    - d. Reperusión y recanalización intraarteriales
    - e. Hemorragias intracerebrales
    - f. Hipertensión intracraneal
    - g. Cirugía cardiovascular
  4. Infraestructura
    - a. Unidad de Ictus
    - b. UCI (deseablemente con expertos en cuidados neurológicos)
    - c. Guardia de Neurología con médicos entrenados en enfermedades cerebrovasculares 24h/7d
    - d. Cobertura de servicios intervencionistas 24h/7d
    - e. Registro de ictus
  5. Programas educación/investigación
    - a. Educación comunitaria
    - b. Prevención comunitaria
    - c. Educación profesional
    - d. Educación de los pacientes
    - e. Programas propios de investigación en enfermedades cerebrovasculares
    - f. Programa de formación especializada
- 

Tomado de Álvarez Sabin y col<sup>4</sup> y Alberts y col<sup>37</sup>.

La eficacia del rt-PA sigue siendo dudosa cuando se administra fuera de una UI, ya que se ha demostrado que las violaciones del protocolo y las hemorragias intracerebrales son menos frecuentes en pacientes tratados con una terapia trombolítica por equipos más experimentados, como ocurre en las unidades de Ictus<sup>41-43</sup>.

### REPERFUSIÓN. TROMBOLISIS. NEURORRESCATE

El activador del plasminógeno tisular por vía intravenosa es el primer fármaco que ha demostrado una notable eficacia en el tratamiento de pacientes seleccionados con ictus isquémico agudo. Su uso se ha aprobado dentro de las tres primeras horas en pacientes debidamente seleccionados. Pero la indicación debe provenir de una minuciosa evaluación individual que permita conocer la fisiopatología y sustrato patológico parenquimatoso y vascular antes de iniciar el tratamiento. El estudio de neuroimagen y el examen vascular deberían realizarse antes de iniciar la trombolisis. Por ello el activador del plasminógeno tisular (rtPA) implica una profunda modificación de las estructuras sanitarias que tienen que responder de la atención de este progresivo número de enfermos que cada año demandan un mejor nivel de prestaciones sanitarias, para conseguir una disminución de la mortalidad, pero sobre todo, una mejor calidad de vida después del ictus. La aplicación del tratamiento trombolítico con rtPA (alteplase) por vía IV en el ictus isquémico agudo no es sencilla. Obliga a una cuidadosa selección de los pacientes de acuerdo con criterios temporales, clínicos, biológicos y de neuroimagen, y al mismo tiempo a protocolizar todo el proceso asistencial de la fase aguda del ictus isquémico. Si todo ello se hace bien, casi el 50% de los pacientes tratados con rtPA intravenoso pueden estar asintomáticos o al menos independientes, con un riesgo muy controlado. Por el contrario, si la selección y el proceso asistencial no es adecuado, el beneficio del tratamiento desaparece y las complicaciones son graves. Una vez lograda la adecuada preparación y organización es fundamental dar cumplida información a la población realzando la necesidad de una valoración lo más urgente posible de los enfermos con ictus

agudo en un medio hospitalario adecuadamente dotado.

Por ello, que la Agencia Europea del Medicamento y Productos Sanitarios obligó a registrar la totalidad de los pacientes tratados con rt-PA IV (el registro SITS MOST). Esto supuso acreditar a los profesionales y hospitales para rentabilizar lo mejor posible el éxito de este tratamiento. Sus resultados fueron publicados 2007, con 6.483 pacientes reclutados en 285 centros pertenecientes a 14 países desde 2002 a 2006<sup>43</sup>. El estudio ha confirmado la seguridad y eficacia del tratamiento trombolítico dentro de las tres primeras horas: tasa de hemorragia parenquimatosas (PH<sub>2</sub>) en las primeras 24 horas del 1,7% con una cifra del 7,3 a los 7 días, frente al 8,6% en los "poole data" de los ensayos clínicos y una mortalidad a los 3 meses del 11,3% vs 17,3% de los ensayos clínicos<sup>43</sup>. El estudio observacional hace hincapié además de la importancia de una adecuada selección de los pacientes en el papel fundamental del tratamiento en centros con unidades de ictus y expertos en ictus. Desde el punto de vista de coste y eficacia, el tratamiento fibrinolítico ha demostrado que aplicado por neurólogos expertos es una sanción terapéutica claramente positiva teniendo como factor clave la disminución de la incapacidad, la mejora de calidad de vida y más bajos costes<sup>44</sup>. La eficacia y la seguridad conseguida con el tratamiento con rtPA en el ictus isquémico agudo dentro del registro SITS-MOST es un motivo de satisfacción. En estos tiempos de evidencias, hemos demostrado que la utilización de este fármaco dentro de grupos multidisciplinarios de ictus coordinados por neurólogos, es excelente y superior a la demostrada en los ensayos clínicos.

Es importante destacar la importancia de las técnicas de Resonancia Magnética (RM) con Difusión (DWI) / Perfusión (PW) en la selección de los pacientes para la trombolisis. Con la RM multimodal podemos obtener importante información sobre la fisiopatología de la isquemia cerebral aguda. La combinación de estudios RM difusión y RM perfusión permite obtener una información muy útil para determinar el tratamiento más adecuado. La discordancia entre estas dos áreas (*mismatch*) es una aproxi-

mación a la extensión de la penumbra isquémica, y se correlaciona con el progresivo aumento en el volumen del infarto (Fig. 2). La utilización combinada tiene un gran potencial en la individualización terapéutica más adecuada en la fase aguda del ictus isquémico, y en la hipotética extensión de la ventana terapéutica<sup>45,50</sup>. La TC perfusión y Angio-TC muestra resultados similares. Aunque la lesión aguda es valorada mucho mejor con la RM / DWI, la determinación de la penumbra y el estudio del vaso son comparativamente similares. Por el contrario, la TC permite realizar el estudio en pacientes con contraindicaciones a la RM. Molina y col han demostrado que la frecuencia y rapidez de recanalización de la arteria cerebral media (ACM) se incrementaba con el uso concomitante de ultrasonidos y la administración de 3 dosis de un contraste de microburbujas fijadas en galactosa durante el período de infusión del rt-PA en comparación con lo observado en pacientes tratados previamente con y sin ultrasonidos<sup>51</sup>. El estudio doppler transcraneal (DTC), además de ofrecer información diagnóstica y conferir un potencial efecto terapéutico, permite obtener una información pronóstica realmente importante. La respuesta al tratamiento trombolítico depende en gran medida de la localización de la oclusión, de tal manera que los pacientes con oclusiones distales de la ACM tienen el doble de probabilidades de recanalización y mejoría que los que presentan una oclusión proximal.

Una importante limitación del tratamiento es la falta de estudios randomizados en pacientes ancianos, especialmente en mayores de 80 años, y que constituyen un grupo especialmente importante. Cada vez son más los estudios publicados en ancianos (>80 años) en los que se demuestra la seguridad del tratamiento trombolítico. En nuestro hospital, presentamos el consentimiento informado para su uso en algunos pacientes por encima de los 80 años. Zeevi y col resaltan la seguridad y eficacia de la trombolisis en pacientes mayores de 80 años al analizar retrospectivamente la respuesta y evolución de 275 pacientes >80 años tratados y compararlos con un grupo de 540 pacientes más jóvenes<sup>52,53</sup>. Al igual que en trabajos recientemente publicados, la tasa de hemorragias secundarias al fármaco no fue significativa-

mente mayor y los pacientes tratados tuvieron una mejor evolución a los tres meses (40% eran autónomos) del episodio que los que no recibieron tratamiento trombolítico. Sabemos que el padecer un ictus en esta edad conlleva un altísimo riesgo de muerte o de padecer secuelas muy graves y (hasta un 30 % en los siguientes tres meses). Esto unido a que está demostrado que la edad no es un criterio absoluto de valoración del estado de salud de una persona, nos ha llevado a disponer de un consentimiento informado específico para ancianos.

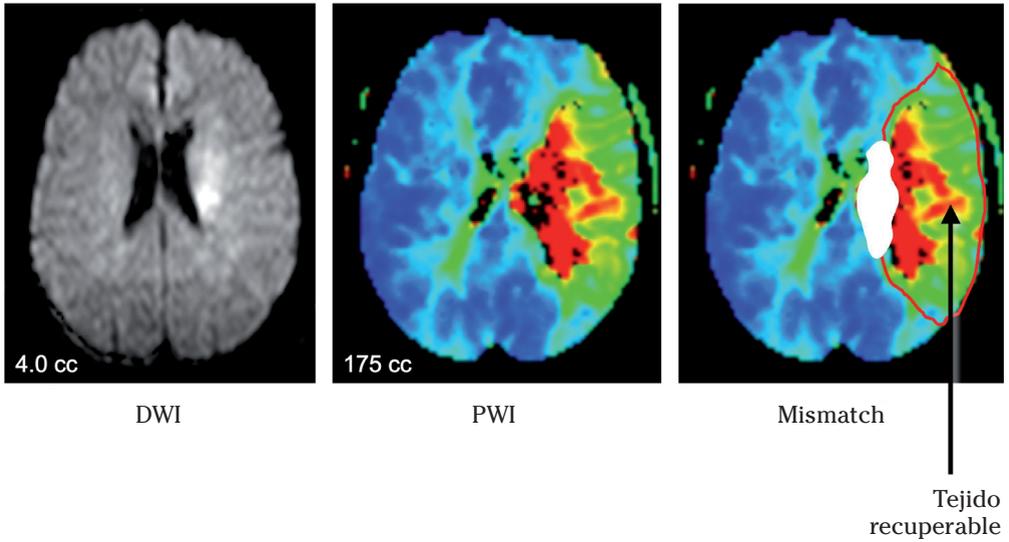
Hay un número importante de pacientes que no pueden recibir estos tratamientos por motivos diversos y que, sin embargo, pueden beneficiarse de terapéuticas más agresivas, que constituyen hoy en día lo que conoce como rescate agudo. En estos tratamientos, se emplea tanto medicaciones intra-arteriales con capacidad de disolver los trombos, como, sobre todo últimamente, elementos mecánicos capaces de romper los trombos, aspirarlos o eliminarlos extrayéndolos mediante un dispositivo especial (MERC1).

## HEMORRAGIA CEREBRAL

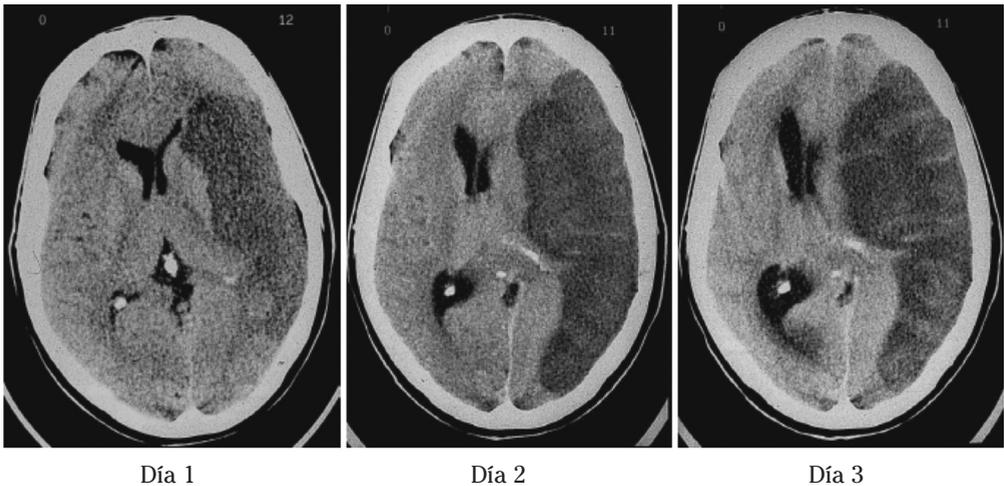
La hemorragia intracerebral (HIC) y la hemorragia subaracnoidea (HSA) son responsables de aproximadamente el 20% de los ictus. Aunque en esta monografía se aborda esta patología de forma pormenorizada, el conocimiento de la fisiopatología, el diagnóstico y los posibles tratamientos en pacientes con hemorragia intracerebral ha aumentado considerablemente en los últimos años. Aquí sigue siendo cierto que "tiempo es cerebro". El crecimiento precoz de la lesión hemorrágica, la alteración metabólica peri-hematoma, el edema y los fenómenos de necrosis, autofagia, excitotoxicidad y apoptosis constituyen algunos de los aspectos más relevantes de la investigación en la fase aguda de la HIC

### Infarto maligno del territorio de la arteria cerebral media (IMM)

Se trata de un tipo de infarto cerebral en el que, debido a la isquemia de un territorio cerebral extenso, se desarrolla un edema cerebral masivo en la fase aguda (Fig. 3). El edema cerebral causa un com-



**Figura 2.** Ejemplo de mismatch en RM visible de secuencias de difusión y perfusión.



**Figura 3.** Infarto maligno de la arteria cerebral media.

promiso de espacio en el interior del cráneo, con la consiguiente elevación de la presión intracraneal (PIC), y puede llevar a la muerte de los pacientes por compresión de estructuras vitales. El pronóstico de los pacientes bajo el mejor tratamiento médi-

co e intenso es ominoso, falleciendo el 80% de los pacientes. El IMM supone aproximadamente el 10% de todos los ictus isquémicos y es más frecuente en los pacientes jóvenes entre otros motivos porque su grado de atrofia cerebral es menor

que el de los pacientes de edad avanzada. En los últimos años diferentes trabajos con pequeñas series indicaban el tratamiento quirúrgico como una opción terapéutica con importante descenso de la mortalidad. Muy recientemente se han publicado tres ensayos europeos randomizados (DECIMAL; DESTINY; HAMLET) que fueron diseñados para evaluar el papel de la craneotomía descompresiva en esta patología<sup>54,55</sup>.

Teniendo en cuenta los parámetros clínicos y radiológicos que mejor predicen el desarrollo de IMM podemos concluir que aquellos pacientes con edad  $\leq 55$  años con semiología de ictus isquémico en territorio ACM que a su ingreso puntúan  $\geq 20$  en la escala NIH si el ictus es hemisférico izquierdo o  $\geq 15$  si el ictus es hemisférico derecho y presenten signos precoces en TC (hipodensidad ACM  $> 50\%$  o desdiferenciación de sustancia gris y blanca en todo el territorio ACM en las primeras 18 horas) ó en RM (volumen de lesión en difusión  $> 89$  cc en las primeras 6 horas o  $> 145$  en las primeras 14 horas) desarrollarán, con toda probabilidad, un IM. La craneotomía descompresiva llevada a cabo dentro de las primeras 48 horas del inicio de los síntomas, en pacientes menores de 60 años, logra incrementar la supervivencia al año, con un pronóstico funcional favorable en los supervivientes (escala modificada de Rankin igual o inferior a 4). La mayoría de pacientes fueron intervenidos dentro de las primeras 24 horas. Sus resultados muestran que el número de pacientes que debería tratarse para conseguir resultados favorables sería de 2. Sin embargo, existen aspectos de los estudios que no son clarificadores. En primer lugar, el número de pacientes en situación de discapacidad grave es importante a pesar de la significativa disminución de la mortalidad. No disponemos de marcadores predictivos precoces potentes del infarto maligno. Desconocemos el papel de la cirugía en fase más tardía. De ello se desprende que los resultados de estos estudios deben interpretarse con cautela siendo muy importante la decisión individualizada.

Los avances en la monitorización durante la fase aguda, las nuevas técnicas de neuroimagen, y las detecciones de marcadores predictivos a nivel molecular son

fundamentales al abordar la indicación terapéutica. Asistimos a la aparición de técnicas de imagen avanzada, imagen molecular que van a permitir estudiar de forma no invasiva fenómenos de inflamación, apoptosis y expresión genética.

## INVESTIGACIÓN

Los resultados de la investigación sobre las intervenciones destinadas a combatir el ictus agudo son variables. Disponemos de una ventana terapéutica pequeña para reanudar el aporte de sangre al cerebro isquémico. El establecimiento de la trombolisis como primera estrategia terapéutica eficaz en el ictus agudo y el desarrollo de modernas técnicas de imagen no invasivas, junto con los progresos en el diseño de ensayos clínicos y la selección de pacientes hiperagudos, han hecho renacer la esperanza. Es de capital importancia seguir estudiando nuevos métodos de reperfusión, a la vez que generar nuevos datos sobre la atención óptima de pacientes con ictus agudo e identificar los factores que puedan tanto retrasar como facilitar el uso amplio de intervenciones sobre el ictus. Identificar biomarcadores diagnósticos y pronósticos o de eficacia terapéutica que permitan utilizar de forma más adecuada los tratamientos en fase aguda. Definir mejor la penumbra, identificar estrategias para proteger no sólo a las neuronas sino también a las células vasculares y gliales del insulto isquémico y hemorrágico son algunos de los retos futuros, sin olvidar la función biológica de las células madre y progenitoras en los mecanismos de reparación de circuitos neuronales.

## BIBLIOGRAFÍA

1. VIVANCOS J, GIL NÚÑEZ A, MOSTACERO E. Situación actual de la atención al ictus en fase aguda en España. En: Gil Núñez A (coordinador). Organización de la asistencia en fase aguda del ictus. GEECV de la SEN. 2003: 9-26.
2. DÁVALOS A, CASTILLO J, MARTINEZ-VILA E. Delay in neurological attention and stroke outcome. *Stroke* 1995; 26: 2233-2237.
3. DÍEZ-TEJEDOR E (ed.). Guía para el diagnóstico y tratamiento del ictus. Guías oficiales de la Sociedad Española de Neurología. Barcelona: Prous Science 2006.

4. ÁLVAREZ SABÍN J, ALONSO DE LECIÑANA M, GÁLLEGO J, GIL-PERALTA A, CASADO I, CASTILLO J et al. Plan de atención sanitaria al Ictus. Grupo de Estudio de las Enfermedades Cerebrovasculares de la Sociedad Española de Neurología. *Neurología*. 2006; 21: 717-726.
5. Instituto Nacional de Estadística. Defunciones según la causa de muerte 2004. [www.ine.es](http://www.ine.es), 30 Diciembre 2004.
6. MATHERS CD, STEIN C, FATH DM et al (2002). Global Burden of Disease 2000: versión 2, methods and results. Discussion paper nº 50. World Health Organisation, Geneva. <http://www3.who.int/whosis/discussion-papers>.
7. Previsiones de cambio en la población. Organización Mundial de la Salud 2002. <http://who.int/home-page/index.es.shtml>.
8. Encuesta Nacional de Morbilidad Hospitalaria. INE 2005. <http://www.ine.es/>
9. ALONSO I, REGIDOR E, RODRÍGUEZ C, GUTIERREZ-FISAC JL. Principales causas de muerte en España. *Med Clin (Barc)* 1996; 107: 441-445.
10. AYMERICH N, ZANDIO B, MARTIN M, MURUZABAL J, DELGADO G, GÁLLEGO J et al. Incidencia de ictus y mortalidad precoz en la comarca de Pamplona. *Neurología* 2007; 22: 603.
11. KLEINDORFER DO, MILLER R, MOOMAW CJ, ALWELL K, BRODERICK JP, KHOURY J et al. Designing a message for public education regarding stroke: does FAST capture enough stroke? *Stroke* 2007 ; 38: 2864-2868.
12. SEGURA T, VEGA G, LÓPEZ S, RUBIO F, CASTILLO J. Public perception of stroke in Spain. *Cerebrovasc Dis* 2003; 16: 21-26.
13. ÁLVAREZ-SABÍN J, MOLINA CA, ABILLEIRA S, MONTANER J, GARCÍA ALFRANCA F, JIMÉNEZ FABREGA J et al. Impacto de la activación del Código ictus en la eficacia del tratamiento trombolítico. *Med Clin* 2003; 120: 47-51.
14. ZARZA B, ALONSO M, GARCIA CUTE A, BARRAGA CUTE NN, D IACUTE AZ-S AACUTE NCHEZ M, L OACUTE PEZ-SEND OACUTE N J, CRUZ-CULEBRAS A, MASJU AACUTE N J. Influence of the experience and of out-of-hospital stroke code in thrombolytic treatment of acute stroke *Neurología* 2008; (en prensa).
15. AUDEBERT HJ, KUKLA C, VATANKHAH B, GOTZLER B, SCHENKEL J, HOFER S et al. Comparison of tissue plasminogen activator administration management between Telestroke Network hospitals and academic stroke centers: the Telemedical Pilot Project for Integrative Stroke Care in Bavaria/Germany. *Stroke* 2006; 37:1822-1827.
16. SCHWAB S, VATANKHAH B, KUKLA C, HAUCHWITZ M, BOGDAHN U, FÜRST A et al. TEMPIS Group. Long-term outcome after thrombolysis in telemedical stroke care. *Neurology* 2007; 69: 898-903.
17. VATANKHAH B, SCHENKEL J, FÜRST A, HABERL RL, AUDEBERT HJ. Telemedically provided stroke expertise beyond normal working hours. The telemedical project for integrative stroke care. *Cerebrovasc Dis* 2008 27; 25: 332-337.
18. ÁLVAREZ-SABÍN J, RIBO M, QUINTANA M, PURROY F, SEGURA T, AGUILERA JM et al. In-hospital care of stroke patients: Importance of expert neurological care. *Stroke* 2006; 37: 711-
19. MITCHELL JB, BALLARD DJ, WHISNANT JP, AMMERING CJ, SAMSA GP, MATCHAR DB. What role do neurologists play in determining the costs and outcomes of stroke patients? *Stroke* 1996; 27: 1937-1943.
20. GILLUM LA, JOHNSTON SC. Characteristics of academic medical centers and ischemic stroke outcome. *Stroke* 2001; 32: 2137-2142.
21. HEUSCHMANN PU, BERGER K, MISSEWITZ B, HERMANEK P, LEFFMANN C, ADELMANN M et al. Frequency of thrombolytic therapy in patients with acute ischemic stroke and the risk of in-hospital mortality. The German Stroke Registers Study Group. *Stroke* 2003; 34: 1106-1113.
22. GOLDSTEIN LB, MATCHAR DB, HOFF-LINDQUIST J, SAMSA GP, HORNER RD. VA Stroke Study: Neurologist care is associated with increased testing but improved outcomes. *Neurology* 2003; 61: 792-796.
23. Díez TEJEDOR E, EGIDO JA, ARBOIX A. Unidades de Ictus. En: Gil Núñez A (coordinador). Organización de la asistencia en fase aguda del ictus. GEECV de la SEN 2003: 41-51.
24. KALRA L, EVANS A, PEREZ I, KNAPP M, DONALDSON N, SWIFT CG. Alternative strategies for stroke care: a prospective randomised controlled study of stroke unit, stroke team and domiciliary management of stroke. *Lancet* 2000; 356: 894-899.
25. FUENTES B, Díez-TEJEDOR E, M LARA, A FRANK, P BARREIRO. Organización asistencial en el cuidado agudo del ictus. Las unidades de ictus marcan la diferencia. *Rev Neurol* 2001; 32: 101-106.
26. Díez TEJEDOR E, FUENTES B. Acute care of brain infarction. Do stroke units make the difference? *Cerebrovasc Dis* 2001; 11: 31-39.
27. Stroke Unit Trialists' Collaboration. The Cochrane Library, Issue 2, 2002, Oxford.

28. FUENTES B, Díez TEJEDOR E. Re: Randomized controlled study of stroke unit versus stroke team care in different stroke subtypes. *Stroke* 2002; 33: 1740-1741.
29. RUDD AG, HOFFMAN A, IRWIN P, LOWE D, PEARSON MG. Stroke Unit Care and Outcome: Results from the 2001 National Sentinel Audit of Stroke (England, Wales, and Northern Ireland). *Stroke* 2005; 36: 103-106.
30. FUENTES B, Díez-TEJEDOR E, ORTEGA-CASARRUBIOS MA, MARTÍNEZ P, LARA M, FRANK A. Consistency or the benefits of stroke units over years of operation. An 8-year effectiveness analysis. *Cerebrovascular Dis Cerebrovasc Dis* 2006; 21: 173-179.
31. CADILHAC DA, IBRAHIM J, PEARCE DC, OGDEN KJ, McNEILL J, DAVIS SM et al. For the SCOPEs Study Group. Multicenter Comparison of Processes of Care Between Stroke Units and Conventional Care Wards in Australia. *Stroke* 2004; 35: 1035-1040.
32. Stroke Unit Trialists' Collaboration. Cochrane Database: Organised inpatient (stroke unit) care for stroke. *Syst Rev* 2007 17; (4): CD000197.
33. ALVAREZ-SABÍN J, MOLINA CA, MONTANER J, ARENILLAS J, PUJADAS F, HUERTAS R et al. Beneficios clínicos de la implantación de un sistema de atención especializada y urgente del ictus. *Med Clin (Barc)* 2004; 122: 528-531.
34. ALVAREZ SABÍN J. Eficiencia de la implantación de un sistema de atención especializada y urgente al ictus. *Inv Clin Farm* 2004; 1: 39-46.
35. HANKEY GJ, WARLOW CP. Treatment and secondary prevention of stroke: evidence, costs, and effects on individuals and populations. *Lancet* 1999 23; 354: 1457-1463.
36. TONI D, CHAMORRO A, KASTE M, LEES K, WAHLGREN NG, HACKE W. EUSI Executive Committee; EUSI Writing Committee. Acute treatment of ischaemic stroke. *European Stroke Initiative. Cerebrovasc Dis* 2004; 17 Suppl 2: 30-46.
37. ALBERTS MJ, LATCHAW RE, SELMAN WR, SHEPHARD T, HADLEY MN, BRASS LM et al. Brain Attack Coalition. Recommendations for comprehensive stroke centers: a consensus statement from the Brain Attack Coalition. *Stroke* 2005; 36: 1597-1616.
38. LANGHORNE P, POLLOCK A. Stroke Unit Trialists' Collaboration. What are the components of effective stroke unit care? *Age Ageing* 2002 ; 31: 365-371.
39. LEYS D, RINGELSTEIN EB, KASTE M, HACKE W. European Stroke Initiative Executive Committee. The main components of stroke unit care: results of a European expert survey. *Cerebrovasc Dis* 2007; 23: 344-352.
40. TANNE D, KASNER SE, DEMCHUK AM, KOREN-MORAG N, HANSON S, GROND M et al. Markers of increased risk of intracerebral hemorrhage after intravenous recombinant tissue plasminogen activator therapy for acute ischemic stroke in clinical practice: the Multicenter rt-PA Stroke Survey. *Circulation* 2002; 105: 1679-1685.
41. ALBERS GW, BATES VE, CLARK WM, BELL R, VERRIO P, HAMILTON SA. Intravenous tissue-type plasminogen activator for treatment of acute stroke: the Standard Treatment with Alteplase to Reverse Stroke (STARS) study. *JAMA* 2000 1; 283: 1145-1150.
42. LÓPEZ-YUNEZ AM, BRUNO A, WILLIAMS LS, YILMAZ E, ZURRÚ C, BILLER J. Protocol violations in community-based rTPA stroke treatment are associated with symptomatic intracerebral hemorrhage. *Stroke*. 2001; 32: 12-16.
43. WAHLGREN N, AHMED N, DAVALOS A, FORD GA, FROND M, HACKE W et al. SITS MOST investigators. *Lancet* 2007; 369: 275-282.
44. MAR J, BEGIRISTAIN JM, ARRAZOLA A. Cost-effectiveness analysis of thrombolytic treatment for stroke. *Cerebrovasc Dis* 2005; 20: 193-200.
45. DE KEYSER J, GDOVINOVÁ Z, UYTENBOOGAART M, VROOMEN PC, LULJCKX GJ. Intravenous alteplase for stroke: beyond the guidelines and in particular clinical situations. *Stroke* 2007 ; 38: 2612-2618.
46. SCHELLINGER PD, THOMALLA G, FIEHLER J, MOLINA CA, NEUMANN-HAEFELIN T, RIBO M et al. MRI-based CT thrombolytic therapy in acute stroke within and beyond established time windows. An analysis of 1210 patients. *Stroke* 2007; 38: 2640-2645.
47. KOHRMANN M, JUTTNER E, FIEBACH JB, HUTTNER HB, SIEBERT S, SCHWARK C et al. MRI versus CT-based thrombolysis treatment within and beyond the 3 h time window after stroke onset: a cohort study. *Lancet Neurol* 2006; 5: 661-667.
48. RIBO M, MOLINA CA, ROVIRA A, QUINTANA M, DELGADO P, MONTANER J et al. Safety and efficacy of intravenous tissue plasminogen activator stroke treatment in the 3- to 6-hour window using multimodal transcranial doppler/MRI selection protocol. *Stroke* 2005; 36: 602-606.

49. DAVIS SM, DONNAN GA, BUTCHER KS, PARSONS M. Selection of thrombolytic therapy beyond 3 h using magnetic resonance imaging. *Curr Opin Neurol* 2005;18:47-52.
50. MOLINA CA, RIBO M, RUBIERA M, MONTANER J, SANTAMARINA E, DELGADO-MEDEROS R et al. Microbubble administration accelerates clot lysis during continuous 2-MHz ultrasound monitoring in stroke patients treated with intravenous tissue plasminogen activator. *Stroke* 2006; 37: 425-429.
51. SAQQUR M, UCHINO K, DEMCHUK AM, MOLINA CA, GARAMI Z, CALLEJA S et al. CLOTBUST Investigators. Site of arterial occlusion identified by transcranial Doppler predicts the response to intravenous thrombolysis for stroke. *Stroke* 2007; 38: 948-954.
52. ZEEVI N, CHHABRA J, SILVERMAN IE, LEE NS, McCULLOUGH LD. Acute Stroke management in the elderly. *Cerebrovasc Dis* 2006 29; 23: 304-308.
53. VAHEDI K, VICAUT E, MATEO J, KURTZ A, ORABI M, GUICHARD JP et al. DECIMAL Investigators. Sequential-design, multicenter, randomized, controlled trial of early decompressive craniectomy in malignant middle cerebral artery infarction (DECIMAL Trial). *Stroke* 2007; 38: 2506-2517.
54. JÜTTLER E, SCHWAB S, SCHMIEDEK P, UNTERBERG A, HENNERICI M, WOITZIK J et al. DESTINY Study Group. Decompressive Surgery for the Treatment of Malignant Infarction of the Middle Cerebral Artery (DESTINY): a randomized, controlled trial. *Stroke* 2007; 38: 2518-2525.
55. VAHEDI K, HOFMEIJER J, JUETTLER E, VICAUT E, GEORGE B, ALGRA A et al. DECIMAL, DESTINY, and HAMLET investigators. Early decompressive surgery in malignant infarction of the middle cerebral artery: a pooled analysis of three randomised controlled trials. *Lancet Neurol* 2007; 6: 215-222.

