

Capítulo 9 - TRATAMIENTO DE LA FASE AGUDA DEL ICTUS ISQUÉMICO

Yolanda Bravo Anguiano, M^a José Borrueal Aguilar, Antonio Martínez Oviedo

DEFINICIÓN

Las enfermedades vasculares cerebrales se producen por una alteración, transitoria o definitiva, de una o varias partes del encéfalo (cerebro, cerebelo, tronco) como consecuencia de un trastorno en el aporte sanguíneo. Esto da lugar a un déficit neurológico focal de instauración habitualmente brusca. Existen dos grandes tipos: la isquemia, que supone un (80%), y la hemorragia cerebral (20%). Dentro de la isquemia distinguimos el ataque isquémico transitorio (AIT), cuando los síntomas se recuperan, habitualmente en unos minutos, y no se objetiva lesión en las pruebas de neuroimagen, e infarto cerebral cuando los síntomas son mantenidos, lo que se asocia a necrosis del tejido cerebral.

Esta patología debe ser considerada como una emergencia médica por lo que es necesaria una detección precoz extrahospitalaria y la puesta en marcha de la cadena asistencial que permita una atención preferente. Esto se realiza en nuestro país desde hace varios años mediante el llamado "Código Ictus".

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se basa en criterios clínicos, anamnesis y examen físico donde se objetive un déficit neurológico focal de inicio agudo, junto con una confirmación mediante pruebas de neuroimagen, TC craneal o RM craneal.

1. **Anamnesis:** hay que investigar la existencia de factores de riesgo cardiovascular (tabaquismo, enolismo, hipertensión arterial, diabetes, dislipemia), cardiopatía, enfermedad vascular cerebral previa y el tratamiento del paciente. Es importante incidir en el modo de instauración del déficit (típicamente en minutos), los posibles factores desencadenantes, los síntomas acompañantes, la evolución temporal y es fundamental conocer la hora de inicio (si no se conoce con exactitud considerar la hora en la que el paciente fue visto bien por última vez). Esto último es muy importante de cara a administrar tratamientos con ventana terapéutica restringida como el fibrinolítico.

2. Las **manifestaciones clínicas** dependen del territorio afectado, la extensión de la lesión y la causa del infarto. Son manifestaciones del territorio anterior o carotideo la hemiparesia y/o hemihipoestesia contralaterales junto con hemianopsia y afasia si se trata del hemisferio dominante. Son síntomas del territorio posterior o vertebrobasilar además de la hemiparesia, la ataxia, la dismetría, la oftalmoparesia y afectación de pares craneales. Las náuseas y vómitos son más frecuentes del territorio posterior o de infartos cardioembólicos. La cefalea no es un síntoma guía pero puede acompañar a los síntomas focales con más frecuencia si el origen es cardioembólico. Las crisis comiciales se producen en aproximadamente un 5% de los ictus y suelen ser parciales con/sin generalización secundaria.

Según la causa del infarto distinguimos los cardioembólicos si el origen está en una arritmia cardíaca o cardiopatía estructural embolígena. Suelen tener una instauración muy brusca y son frecuentes formas de presentación una afasia o una hemianopsia aislada por afectación de la corteza. Los aterotrombóticos, por estenosis de las arterias principales (carótidas, cerebrales medias, vertebrales, basilar) pueden ser de inicio más progresivo o fluctuar y ser precedidos de amaurosis fugax por afectación retiniana. Los lacunares (Fig. 1) son infartos de menor tamaño y de las regiones subcorticales por oclusión de las arterias perforantes y dan lugar a los clásicos síndromes lacunares en los no se producen síntomas de afectación cortical (no hay afasia, hemianopsia, apraxia...). Son la hemiparesia pura, hemihipoestesia pura, hemiparesia-hemihipoeste-



Fig. 1. Pequeña lesión hipodensa en ganglios basales izquierdos correspondiente a infarto lacunar antiguo.

sia, disartria-mano torpe y hemiparesia-ataxia. El origen también puede estar en una causa inhabitual lo que es más frecuente en pacientes jóvenes. Son ejemplos la disección arterial carotídea en la que es frecuente el dolor periocular, cervical y el síndrome de Horner ipsilateral (ptosis y miosis) y la vertebral, con presencia de dolor cervical u occipital. Otra causa infrecuente es la trombosis venosa cerebral que se asocia a estados de hipercoagulabilidad (trombofilias, puerperio, tratamiento con anticonceptivos orales) y además de síntomas focales asocia crisis, cefalea y vómitos por aumento de la presión intracraneal. El infarto migrañoso es más frecuente en mujeres fumadoras y tiene predisposición por el territorio posterior.

3. La **exploración física** debe focalizarse en la valoración cardiovascular (auscultación cardíaca, búsqueda de soplos carotídeos, pulsos periféricos, presión arterial, pulsioximetría, glucemia capilar) y neurológica detallando de forma lo más precisa posible el déficit. Además de evaluar el déficit motor que suele ser lo más evidente, no hay que olvidar explorar la semiología cortical de la afasia y la hemianopsia que pueden pasar desapercibidas si no se dispone de tiempo y de los conocimientos necesarios.

4. **Pruebas complementarias:**

-Test de laboratorio: Hemograma, bioquímica general con función renal.

-ECG: Fundamental para el estudio de la causa de la isquemia y por la frecuente comorbilidad cardíaca de los pacientes con ictus.

-Neuroimagen:

*TAC: La prueba básica, más universal, disponible y rápida de realizar es la TAC cerebral. En las primeras horas puede ser normal o mostrar únicamente los llamados signos precoces de isquemia, pero permite realizar el diagnóstico diferencial con hemorragias o tumores. Las nuevas técnicas de imagen funcional como el TAC de perfusión permiten conocer el tejido cerebral hipoperfundido y en riesgo de necrosis y puede además ser muy útil en casos dudosos. El angioTC permite localizar la arteria ocluida (Fig. 2).

*RM craneal: Es superior a la TC ya que permite el diagnóstico de las lesiones isquémicas desde la primera hora de inicio pero tiene el inconveniente de que se precisa más tiempo en la exploración y no está disponible en muchos centros. Las técnicas de imagen funcional perfusión-difusión permiten la evaluación de la región cerebral hipoperfundida y la zona de necrosis así como la valoración del árbol arterial.

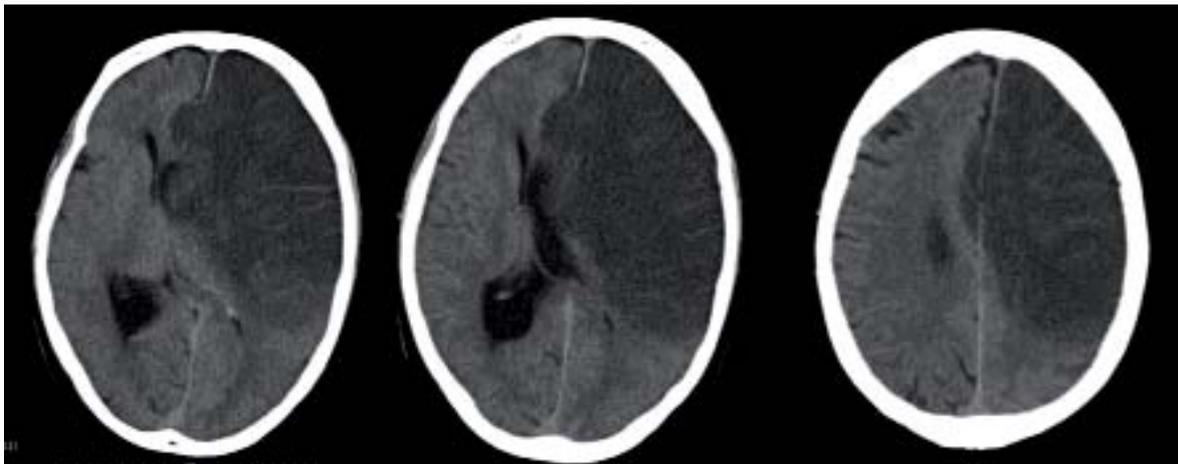


Fig. 2. Lesión hipodensa extensa frontal y parietal con efecto de masa y desplazamiento de ventrículos laterales y línea media correspondiente a un infarto extenso en territorios de arteria cerebral media y cerebral anterior.

-Doppler: El dúplex carotideo y transcraneal aportan información sobre la arteria ocluida y están disponibles en los centros que cuentan con neurólogo de guardia. Esto es útil para confirmar el diagnóstico y evaluar la respuesta a tratamientos como el fibrinolítico (Fig. 3).

-Ecocardiograma y Holter: Necesarios en muchos casos para búsqueda de cardiopatías embolígenas, suele realizarse durante el ingreso.

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico diferencial debe hacerse con entidades que también pueden producir síntomas focales:

1. **Hemorragia cerebral:** Se presenta con los mismos síntomas focales según el territorio afectado pero con mayor frecuencia asocian cefalea, vómitos y deterioro del nivel de conciencia.



Fig. 3. Doppler transcraneal con flujo normal en paciente sano.

2. Tumores: Habitualmente tienen una presentación más insidiosa pero pueden debutar de forma brusca. El diagnóstico se hace mediante TC craneal o RM si estuviera disponible, y puede ser necesario el uso de contraste endovenoso.

3. Infecciones del sistema nervioso central: La más frecuente es la encefalitis herpética que habitualmente se acompaña de fiebre y cefalea y cuyo inicio suele ser menos brusco. En este caso la neuroimagen puede ser anodina en las primeras horas y ante la sospecha siempre es obligado realizar una punción lumbar donde se observará pleocitosis linfocitaria y aumento de proteinorragia. La confirmación se hará mediante determinación de PCR viral en el LCR y RM craneal.

4. Crisis epilépticas: En casos de inicio parcial de las crisis tras la misma puede observarse una focalidad transitoria denominada parálisis o fenómeno de Todd que pueden simular un ictus. La clave es el antecedente previo de crisis con esa sintomatología y/o la existencia de lesiones antiguas que justifiquen las crisis. Si existen dudas puede ser útil la realización de una RM. La valoración de la circulación cerebral con doppler o angioTC que descarte oclusión arterial y la realización de un EEG, siempre que dichas pruebas estén disponibles.

5. Migraña con aura: La focalidad típicamente precede a la migraña, y tiene una duración menor de una hora. La clave es la historia previa de migraña y episodios similares. El aura más frecuente es la visual seguida de la sensitiva. La migraña con parálisis, migraña hemipléjica, es una enfermedad muy infrecuente por lo que en caso de debilidad siempre hay que pensar en una complicación como el infarto migrañoso.

6. Vértigo periférico: Ha de diferenciarse del central por la ausencia de focalidad como la dismetría o la alteración de pares craneales y la presencia de nistagmo horizontal y gran cortejo vegetativo.

Es importante evitar atribuir a una enfermedad vascular cerebral otras entidades no focales ya que se abusa mucho del término "ictus" para etiquetar muchos cuadros inespecíficos como mareos o síncope. El síncope se produce por una hipoperfusión global y la causa rara vez es neurológica. Los cuadros confusionales por infecciones o alteraciones metabólicas son muy frecuentes en ancianos o pacientes con deterioro cognitivo previo.

MANEJO Y TRATAMIENTO

Tras el diagnóstico nosológico, y si es posible etiológico, hay que iniciar el tratamiento en sus diferentes vertientes: cuidados generales en-

caminados a evitar y tratar complicaciones neurológicas y sistémicas, tratamiento específico (recanalizador y neuroprotector), prevención secundaria y rehabilitación precoz. La fisioterapia ha de iniciarse lo más precoz posible si el estado del paciente lo permite.

MEDIDAS GENERALES

- **Hipertensión arterial:** En la fase aguda es un mecanismo que pretende asegurar aporte sanguíneo a la zona de penumbra por lo que está contraindicado un descenso brusco y prolongado, especialmente con el uso de calcioantagonistas sublinguales. Clásicamente se recomienda tratar si las cifras superan 210/120 en caso de isquemia o con un rango inferior si se va a administrar tratamiento fibrinolítico (185/105) o anti-coagulantes o existen otras patologías concomitantes como insuficiencia renal grave, insuficiencia cardiaca, isquemia miocárdica o disección aórtica. Son de elección fármacos endovenosos. Las nuevas guías (S.E.N.), no obstante bajan el umbral a 185/105 en todos los casos.

Labetalol (Trandate): Ampollas de 100 mg, administrar 10-25 mg en bolo y repetir dosis en 5 minutos si no baja. Puede usarse en perfusión.

Urapidilo (Elgadil): Ampollas de 50 mg, administrar bolo de ¼ o ½ y repetir si se precisa o usar en perfusión si persisten cifras altas.

Nitroprusiato: Si PAD > 140 en perfusión.

- **Hipotensión arterial:** Es muy infrecuente, puede agravar el déficit por mecanismo hemodinámico. Hay que investigar siempre otras patologías cardíacas concomitantes y tratarlas y administrar expansores de volumen y fármacos vasopresores.

- **Hipoglucemia:** Puede simular un ictus y precisa corrección urgente.

- **Hiper glucemia:** Debe tratarse desde el inicio porque se sabe que es deletérea asociándose a infartos de mayor tamaño y peor pronóstico. Se tratará si las cifras son >150 con insulina rápida. Se valorará la necesidad de perfusión.

- **Hipertermia:** Se administrarán antitérmicos, preferiblemente paracetamol, si la temperatura es superior o igual a 37,5 además de buscar el foco infeccioso. No está indicado el tratamiento antibiótico preventivo.

- **Complicaciones respiratorias:** Hay que asegurar una correcta oxigenación y el mantenimiento de la vía aérea libre. Hay que prevenir la broncoaspiración con una correcta valoración de la disfagia y con el uso de sondas nasogástrica si fuera preciso. Se administrará oxigenoterapia si la saturación es menor de 92%.

- **Complicaciones cardíacas** (causa o consecuencia de la EVCA) como arritmias, isquemia miocárdica e insuficiencia cardíaca y tratarlas si ocurren.

- **Manejo hidroelectrolítico:** Hay que tener en cuenta la comorbilidad del paciente para evitar tanto la deshidratación como la sobrecarga hídrica. Se evitarán las soluciones hipotónicas por el riesgo de edema cerebral y las glucosadas.

- **Prevención de úlcera gastroduodenal** de estrés mediante el uso de inhibidores de la bomba de protones durante la fase aguda.

- Para evitar la aparición de **trombosis venosa profunda** y tromboembolismo pulmonar hay que administrar heparina a dosis profiláctica e iniciar una movilización precoz del paciente.

- **Infección de orina:** Evitar sondajes urinarios innecesarios ayudará a prevenir esta frecuente complicación infecciosa.

- Si el paciente presenta **agitación psicomotriz** habrá que asegurarse que no hay una causa tratable subyacente como por ejemplo fiebre o retención urinaria. Se tratará con neurolépticos a dosis bajas evitando la sedación excesiva.

- **Nutrición:** Tan pronto como sea posible ha de iniciarse nutrición oral y si ésta no es posible por medio de sonda nasogástrica para mantener un buen estado nutricional del paciente que prevenga infecciones y úlceras de decúbito.

- Las **úlceras de decúbito** se previenen con una correcta higiene e hidratación de la piel, un buen estado nutricional y cambios posturales.

TRATAMIENTO ESPECÍFICO

- **Antitrombóticos:** Se recomienda iniciar tratamiento antiagregante dentro de las primeras horas, una vez descartada la hemorragia cerebral y si el paciente no va ser candidato a tratamiento trombolítico. De primera elección se usará AAS 300 mg si no hay contraindicación. Si existe contraindicación o el paciente estaba previamente tratado con AAS deberá administrarse Clopidogrel 75 mg/día. La eficacia y seguridad de la administración de una dosis de carga de 300 mg, sí demostrada en la cardiopatía isquémica, no está demostrada en la isquemia cerebral aunque es una práctica recomendada por algunos autores. El trifusal (Disgren) tiene una eficacia similar al AAS pero mejor tolerancia gástrica. La ticlopidina está en desuso por su efectos secundarios. El dipiridamol (Persantin) solo ha demostrado eficacia administrado junto al AAS y es una alternativa al Clopidogrel siempre que no coexista cardiopatía isquémica.

- **Anticoagulantes:** La heparina a dosis terapéuticas suele ser indicada si existe una fuente cardioembólica o en el ictus en progresión, sobre todo si la isquemia es de territorio vertebrobasilar, aunque no está demostrada su utilidad en la fase aguda. Esta terapia suele diferirse unos días en caso de infartos muy extensos o hipertensión arterial de difícil control. Otras indicaciones de anticoagulación serían la disección arterial, la trombosis venosa cerebral, la estenosis carotidea suboclusiva y el estado protombótico. Tanto el tratamiento antiagregante como el anticoagulante han de diferirse 24 horas si el paciente recibe trombolíticos por el riesgo potencial de incrementar la transformación hemorrágica.

- **Trombolisis:** Se ha demostrado que el tratamiento fibrinolítico con rtPA endovenoso dentro de las cuatro horas y media desde el inicio de los síntomas mejora el pronóstico funcional a los tres meses y, a pesar de incrementar las hemorragias intracraneales, no incrementa la mortalidad. Ha de ser administrado por neurólogos expertos en vascular, en un centro que cuente con unidad o equipo de ictus, neurocirujano, hematólogo, unidad de cuidados intensivos y tras la realización de una prueba de neuroimagen que descarte hemorragia y otras lesiones no isquémicas. En centros donde no se cuente con neurólogos este tratamiento puede administrarse con la colaboración de un neurólogo experto en vascular del centro terciario correspondiente mediante telemedicina. Se administra un bolo inicial con el 10% de la dosis y el resto en infusión continua en una hora, con una dosis de 0.9 mg/kg, máximo 90 mg. (Ver tabla). Se monitorizará estrictamente la presión arterial (cada 15 minutos la primera hora, cada 30 minutos las primeras 6 horas y posteriormente cada hora) y la situación neurológica durante las primeras 24 horas y se diferirá todo tratamiento antiagregante o anticoagulante hasta la realización de una TC de control a las 24 horas donde se descarte la existencia de una hemorragia intracraneal importante.

- **Trombolisis intra-arterial:** Con fármacos trombolíticos o dispositivos de trombectomía mecánica. Aunque aún no se dispone de suficientes ensayos clínicos y no está protocolizada su administración, permite la administración del fármaco trombolítico con una ventana más amplia, de 8 horas para el territorio carotideo y hasta 12 para el vertebrobasilar. Se utiliza en casos individualizados cuando existe alguna contraindicación para el tratamiento endovenoso. Se precisa de un neurorradiólogo intervencionista.

- Están en experimentación **tratamientos neuroprotectores**, pero actualmente no hay ninguno que haya demostrado efecto beneficioso y sea aplicable en la práctica clínica diaria. La citicolina por el momento no demostrado suficiente evidencia para su administración aunque algunos autores la recomiendan (Citicolina 1000 mg endovenosos cada 12

Tabla 1. Criterios para la administración de tratamiento fibrinolítico con rtPA endovenoso
Criterios de inclusión:
Edad 18 – 80 años (mayor de 80 años si la calidad de vida previa es buena)
Diagnóstico clínico de isquemia cerebral que origina un déficit neurológico súbito y focal cuantificable, excluyendo la posibilidad de hemorragia mediante TAC cerebral.
Inicio de los síntomas en las 4 horas y media previas al inicio del tratamiento trombolítico.
Los síntomas están presentes durante al menos 30 minutos y no han mejorado significativamente antes del tratamiento.
Criterios de exclusión:
Evidencia de hemorragia intracraneal en la TAC.
Síntomas desde de más de 4 horas y media o inicio desconocido.
Déficit neurológico mínimo o síntomas que mejoran rápidamente antes del inicio de la infusión*.
Isquemia grave según valoración clínica (puntuación NIHSS>25) y/o de neuroimagen*.
Crisis al inicio de los síntomas*
Síntomas sugestivos de hemorragia subaracnoidea, incluso si el TAC es normal.
Administración de heparina en las 48 horas previas y tiempo de tromboplastina activada por encima del valor superior normal del laboratorio.
Pacientes con antecedentes de infarto cerebral y diabetes mellitus concomitante*.
Infarto cerebral en los 3 meses previos
Cifra de plaquetas inferior a 100,000/mm ³ .
Presión arterial sistólica >185 mmHg o presión arterial diastólica >110 mmHg, o necesidad de tratamiento agresivo (medicación intravenosa) necesaria para reducir la presión arterial por debajo de estos límites.
Glucemia <50 o > 400 mg/dl.
Diátesis hemorrágica conocida
Tratamiento con anticoagulantes orales e INR ≥1,7.*
Hemorragia evidente o grave o peligrosa reciente
Antecedente conocido o sospechado de hemorragia intracraneal
Hemorragia subaracnoidea o aneurisma cerebral conocido.
Antecedente de lesión grave del sistema nervioso central (ej. Neoplasia, aneurisma intracraneal o cirugía medular)
Retinopatía hemorrágica, como en la diabetes (las alteraciones de la visión pueden indicar retinopatía)
Masaje cardíaco traumático reciente (menos de 10 días), parto reciente, punción reciente en un vaso no compresible (por ejemplo, punción subclavia o yugular).
Endocarditis bacteriana, pericarditis.
Pancreatitis aguda.
Enfermedad gastrointestinal ulcerosa documentada en los últimos 3 meses, varices esofágicas, aneurisma arterial, malformación arterio-venosa
Neoplasia con riesgo hemorrágico aumentado
Hepatopatía grave, incluyendo insuficiencia hepática, cirrosis, hipertensión portal y hepatitis activa
Cirugía mayor o traumatismo importante en los últimos 3 meses
*Contraindicaciones relativas, deben ser valoradas por un neurólogo.

horas durante los tres primeros días y posteriormente 1000 mg vía oral cada 12 horas hasta completar 12 semanas).

TRATAMIENTO DE LAS COMPLICACIONES NEUROLÓGICAS

- El edema cerebral aparece en las primeras 48-72 horas tras el inicio y se asocia a deterioro neurológico. Suele ser más grave en pacientes jóvenes dando lugar a un importante incremento en la presión intracraneal y a herniaciones. Para prevenirlo es recomendable la elevación de la cabecera del paciente a 30-40°, evitar la hipertensión, la hipoxemia, la hipertermia, las soluciones hipotónicas y los estímulos dolorosos. Para tratarlo las guías recomiendan el uso de agentes osmóticos, como el manitol asociado a furosemida, y se encuentran en experimentación otras terapias como hipotermia y la craniectomía descompresiva. Los corticoides no son eficaces para el tratamiento del edema cerebral de origen isquémico.

- No está indicado el tratamiento preventivo de las crisis comiciales y caso de presentarse se actuará abortando la crisis con benzodiazepinas vía endovenosa y posteriormente con un fármaco antiepiléptico (por ejemplo valproato).

- Ictus progresivo: Se considera que existe una progresión significativa del déficit si existe un incremento > 4 puntos en la escala NIHSS. Dicho empeoramiento puede producirse por varias causas. Lo primero es valorar las constantes (FC, FR, ECG, saturación y PA) y descartar la existencia de causas metabólicas como hipo o hiperglucemia o fiebre, que pueden incrementar la focalidad. Una vez comprobado esto hay que realizar una nueva TC para valorar si existe incremento del tejido infartado, incremento del edema, transformación hemorrágica o nueva isquemia cerebral en otro territorio (Fig. 4). En el caso de la hemorragia cerebral el empeoramiento puede deberse al desarrollo de hidrocefalia (hemorragia abierta a ventrículos), resangrado o vasoespasma en caso de hemorragia subaracnoidea. Cada una de estas situaciones ha de diferenciarse puesto que el manejo será diferente.

CRITERIOS DE INGRESO

Como normal general todos los pacientes con sospecha de ECV deben ingresar en un hospital que disponga de unos requisitos mínimos. Es deseable y recomendación de la OMS que se disponga de neurólogo y unidad de ictus, ya que el ingreso en éstas ha demostrado disminuir la mortalidad y la dependencia.

- **AIT**: Deben ingresar para iniciar precozmente la prevención secundaria dado que el mayor riesgo de recurrencia se produce en las pri-



Fig. 4. Lesión hipodensa fronto-parietal derecha con componente hiperdenso en su interior correspondiente a un infarto agudo con transformación hemorrágica. En la zona occipital derecha se objetiva una lesión hipodensa a que corresponde a un infarto antiguo.

meras dos semanas.

- **Infarto cerebral:** Deben ingresar para administrar tratamiento específico según el caso, evitar y tratar complicaciones, iniciar prevención secundaria y rehabilitación.

- De forma individualizada, podrían no ingresar pacientes con AIT o infarto con déficit ligero, si ya han sido recientemente estudiados, si han pasado más de 1-2 semanas o/y si la situación basal es de dependencia (por ejemplo por demencia, enfermedad incurable...) ya que no obtendrían beneficio del ingreso. También podría darse el alta al AIT que se realiza analítica, TAC urgente y ecodoppler de troncos supraaórticos en 24-48 horas, con remisión preferente a neurología.

De forma individualizada, podrían no ingresar pacientes con AIT o infarto con déficit ligero, si han sido recientemente estudiados, si han pasado más de 1-2 semanas o si la situación basal previa es mala (por demencia, enfermedad incurable...), ya que no obtendrían beneficio alguno del ingreso.

También podría darse el alta al AIT que se realiza analítica completa, TAC urgente y ecodoppler de troncos supraaórticos en 24-48 horas, con remisión preferente a Neurología.

BIBLIOGRAFÍA

- Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *Bmj* 2002; 324 (7329): 71-86.
- Guidelines for Management of Ischaemic Stroke and Transient Ischaemic Attack 2008. The European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee and the ESO Writing Committee. *Cerebrovasc Dis* 2008;25: 457-507.
- Harold P. Adams, J, Gregory del Zoppo, Mark J. Alberts, Deepak L. Bhatt, Lawrence Brass, Anthony Furlan, Robert L. Grubb, Randall T. Higashida, Edward C. Jauch, Chelsea Kidwell, Patrick D. Lyden, Lewis B. Morgenstern, Adnan I. Qureshi, Robert H. Rosenwasser, Phillip A. Scott, Eelco F.M. Wijdicks. Guidelines for the Early Management of Adults With Ischemic Stroke: *Guideline From the American Heart Association*. *Stroke*. 2007;38: 1655-1711.
- Hacke W., Kaste M., Bluhmki E., Brozman M., Dávalos A., Guidetti D., Larrue V., Lees KR., Medeghri Z., Machnig T., Schneider D., von Kummer R., Wahlgren N., Toni D. ECASS Investigators. *Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke*.
- Martí-Fàbregas J., Cocho D., Bravo Y., Martí-Vilalta J. Ll. Tratamiento fibrinolítico en las primeras 6 horas de la isquemia cerebral. *Neurol Supl* 2005; 1(1): 67-75.
- Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. *N Engl J Med* 1995;333(24): 1581-7.
- Vilalta J. L. *Enfermedades vasculares cerebrales*. Ed Prous Science 2004.
- Wardlaw JM, Sandercock PA, Berge E. Thrombolytic therapy with recombinant tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke: where do we go from here? A cumulative meta-analysis. *Stroke* 2003;34(6): 1437-42.