

Volumen 12, número 3, 2003

Página principal

Neuroprotección no Farmacológica en el Manejo de Pacientes con Ictus Agudo.

Presentación

Dr. Oscar H. Del Brutto

Equipo directivo y comité científico

Unidad de Ictus, Hospital-Clinica Kennedy, Guayaquil, Ecuador.

Información para los autores

CORRESPONDENCIA: Dr. Oscar H. Del Brutto,

PO Box 0901-3734, Guayaquil – Ecuador.

INDICE

Revistas Anteriores

Envío de artículos

Enlaces a revistas médicas

Congreso virtual de neurología

El ictus es una de las principales causas de muerte e invalidez a nivel mundial [1,2]. A pesar de avances importantes en su manejo, el pronóstico de la mayoría de los pacientes con ictus es sombrío, ya que aproximadamente la tercera parte de éstos fallecen durante la fase aguda de la enfermedad y más de la mitad de los sobrevivientes quedan con secuelas discapacitantes. La introducción del concepto de penumbra isquémica cambió, en esta última década, la actitud nihilística que se tenía hacia los pacientes con ictus isquémico. Ahora se sabe que luego de una oclusión arterial existe un área de tejido cerebral funcionalmente inerte pero estructuralmente íntegro, que puede recuperarse si se actúa a tiempo y se toman medidas destinadas a mejorar su perfusión sanguínea. De hecho, el único tratamiento específico aceptado para el manejo del ictus isquémico es la trombolisis mediante el uso de activador tisular de plasminógeno activado (rTPA), el cual reduce el daño tisular luego de un infarto al favorecer la reperfusión del tejido afectado [3,4]. La principal restricción de la trombolisis es la pequeña ventana terapéutica—3 a 6 horas luego de una oclusión arterial—en la que es eficaz. Esto limita considerablemente su uso, aún en centros especializados en el manejo de pacientes con ictus. Por lo tanto, la pronta iniciación de medidas que amplíen esta ventana terapéutica favorecería a un número importante de pacientes hasta que se aplique el rTPA o hasta que ocurra una trombolisis espontánea. Si bien un gran número de estudios clínicos y experimentales sugieren que ciertas drogas reducen el daño neuronal en la penumbra isquémica, la eficacia de la neuroprotección farmacológica aún no ha sido demostrada en forma contundente (Tabla 1). Aunque esto no significa que no exista una droga neuroprotectora ideal, la evidencia sugiere que la aplicación de otro tipo de medidas, denominadas en conjunto “neuroprotección no farmacológica”, pueden reducir el daño cerebral mediado por la isquemia y ampliar dicha “ventana de oportunidad” [5]. A continuación revisaremos la fisiopatología de la isquemia cerebral y la evidencia que existe sobre la utilidad de la neuroprotección no farmacológica en pacientes con ictus isquémico.

Tabla 1. Principales drogas neuroprotectoras utilizadas en estudios clínicos de pacientes con ictus agudo.

Grupo farmacológico	Droga	Resultados
Antagonistas de calcio	Nimodipina	--
Antagonistas de glutamato	Selfotel	--
Neuromoduladores	Gangliósidos GM1	--
Gabaérgicos	Clometiazol	--
Inhibidores de oxido nítrico	Lubeluzole	±
Antioxidantes	Tirilazad	--
	Ebselen	±
Reparadores de membrana	Piracetán	±
	Citicolina	±
Inhibidores de leucocitos	Enlimomab	--

FISIOPATOLOGÍA DE LA ISQUEMIA CEREBRAL

El funcionamiento normal de las células cerebrales requiere de un aporte continuo de sangre que les proporcione oxígeno y glucosa en concentraciones adecuadas para satisfacer sus demandas metabólicas. En condiciones normales, este flujo sanguíneo cerebral (FSC) es de 50 ml por 100 g de tejido cerebral por minuto y depende de dos variables principales, la presión de perfusión cerebral y la resistencia vascular. La obstrucción de una arteria cerebral origina un gradiente isquémico que induce cambios funcionales y estructurales en las células a medida que se reduce el FSC [6]. Así, reducciones en el FSC de hasta 35 ml inducen alteraciones en la síntesis proteica. Cuando el FSC es menor de 35 ml se observa acidosis láctica, cuando es menor de 30 ml hay liberación de glutamato, cuando cae por debajo de 22 ml hay depleción de ATP y cuando es menor de 12 ml hay despolarización anóxica (Figura 1).

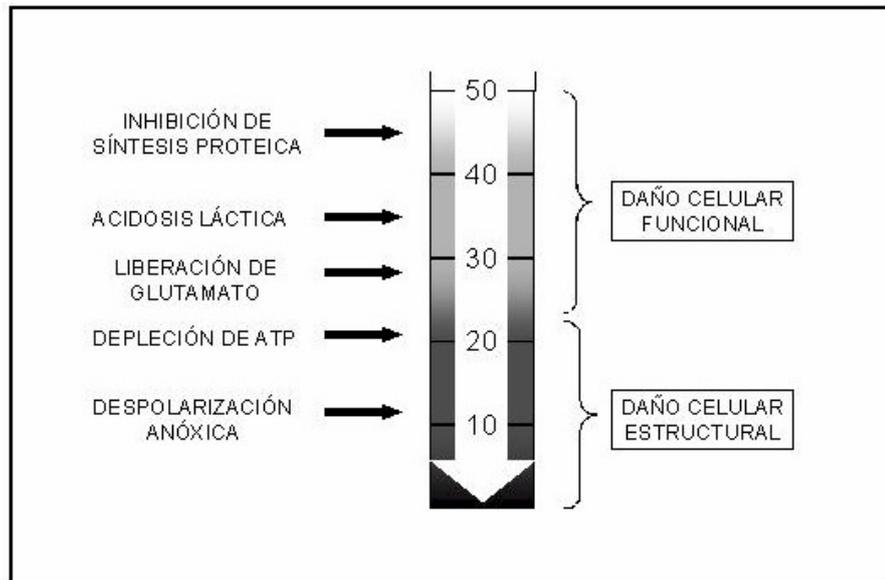


Figura 1.- Efectos de la reducción progresiva del flujo sanguíneo cerebral en el metabolismo neuronal.

En el centro del territorio vascular afectado se observa una isquemia intensa, mientras que en la periferia del mismo, ésta es menos severa (penumbra isquémica) [7]. Las células del centro necrótico mueren en pocos minutos, mientras que aquellas situadas en la penumbra isquémica inicialmente sufren cambios funcionales, pero conservan una actividad metabólica mínima que preserva su integridad estructural durante algunas horas. En el centro necrótico se observa liberación de glutamato, que favorece el desarrollo de ondas de despolarización que se propagan hacia la penumbra isquémica (Figura 2). Dichas ondas inducen cambios en la permeabilidad de la membrana celular, favorecen la entrada de Ca^{++} a las células y aumentan los requerimientos metabólicos de las neuronas (con la finalidad de mantener la polarización celular). Este consumo exagerado de ATP no se acompaña de un aumento proporcional del FSC. Esta serie de eventos forman parte de la denominada "cascada isquémica", la cual es la principal responsable del daño celular luego de una oclusión arterial (Figura 3).

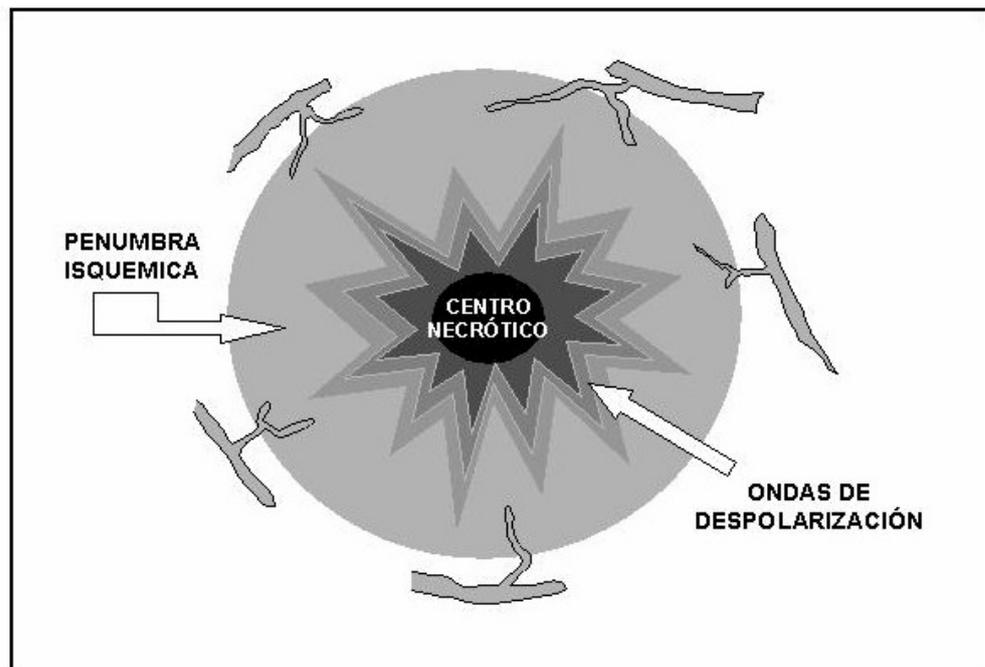


Figura 2.- Concepto de cor isquémico y penumbra isquémica, mostrando las ondas de despolarización que, partiendo del centro necrótico, avanzan hacia la zona de penumbra condicionando daño tisular.

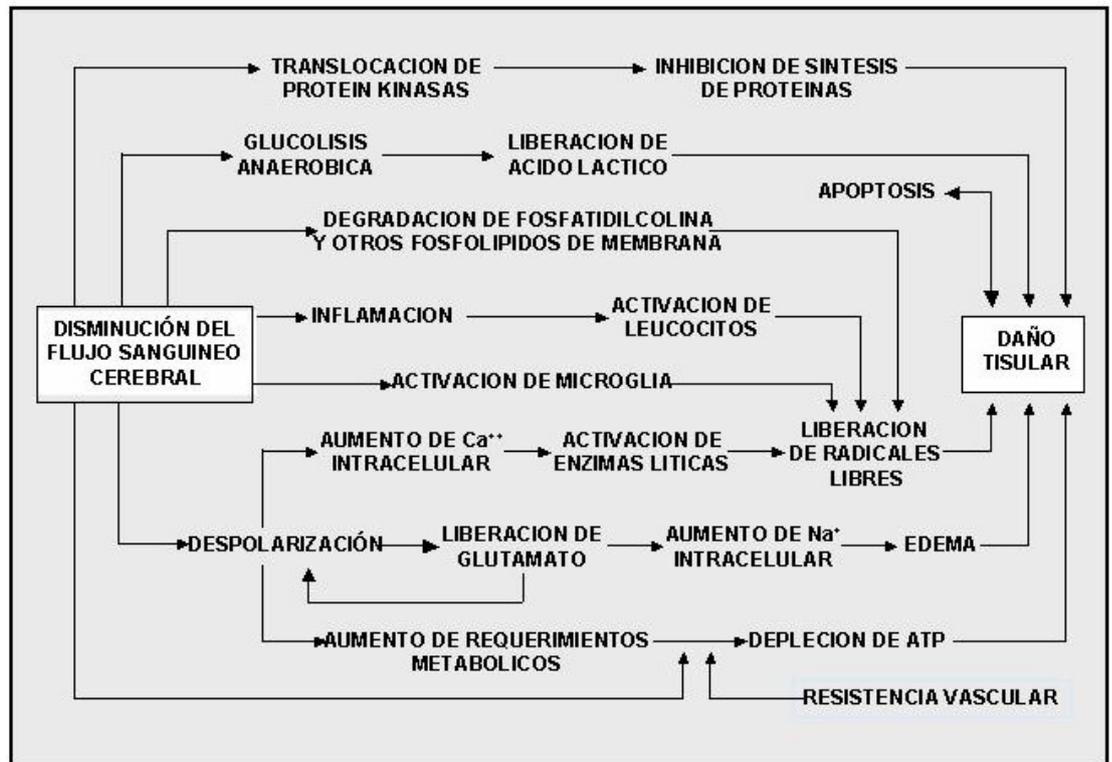


Figura 3.- Cascada isquémica, enfatizándose en los eventos metabólicos que condicionan daño tisular luego de una oclusión arterial.

La importancia del concepto de penumbra isquémica radica en que las neuronas localizadas en esta zona pueden recuperarse si mejoran las condiciones hemodinámicas y si se restaura el FSC [6,7]. Como se mencionó, esto representa la base racional para el tratamiento del ictus isquémico [3,4]. Lamentablemente, el tiempo con el que se cuenta para salvar la zona de penumbra isquémica es breve. Estudios experimentales han demostrado que a los 30 minutos de la oclusión vascular, el centro necrótico es pequeño y se encuentra rodeado por una amplia zona de penumbra. A las dos horas, el centro ha crecido y la zona de penumbra se confina a un anillo en la periferia del infarto y a las 7 horas, la penumbra prácticamente ha desaparecido [8].

NEUROPROTECCIÓN NO FARMACOLÓGICA

Aproximadamente el 25% de los pacientes con ictus isquémico se deterioran en las primeras 48 horas del evento y no es posible predecir quiénes lo harán [9]. Por lo tanto, estos enfermos deben ser hospitalizados y estrechamente monitorizados para prevenir a tiempo el desarrollo de complicaciones potencialmente tratables. Un gran número de estudios realizados en la última década han demostrado de manera contundente que los estos pacientes deben ingresarse a unidades especializadas de manejo de ictus, ya que su pronóstico será mucho mejor a si son admitidos a una sala general o a una unidad de terapia intensiva [10-15]. En la actualidad, tanto la *American Stroke Association* como el *European Stroke Council*, recomiendan en forma categórica el ingreso de dichos enfermos a lo que se denominan unidades de ictus [3,16]. Se ha demostrado que estas unidades reducen la mortalidad de los pacientes con ictus agudo en 20% a 40%, la dependencia en los sobrevivientes en 25% a 30%, y el tiempo de estancia hospitalaria en 30% [16]. Visto de esta manera, las unidades de ictus serían el neuroprotector no farmacológico más efectivo. Estas unidades son áreas hospitalarias dedicadas en forma exclusiva o casi exclusiva al manejo de pacientes con ictus (Figura 4) y deben cumplir una serie de requisitos (Tabla 2) que permitan la aplicación de protocolos homogéneos de evaluación, monitoreo y tratamiento, que se traducirán en un mejor cuidado de los enfermos y en una reducción significativa en la presencia de complicaciones sistémicas y neurológicas [17,18].

Como se mencionó previamente, la neuroprotección no farmacológica se basa en la aplicación de una serie de medidas o intervenciones destinadas a proteger las neuronas localizadas en la zona de penumbra isquémica. Los pilares en los que se fundamenta la neuroprotección no farmacológica incluyen: control de oxigenación cerebral, control de presión arterial, control de temperatura corporal, control de volemia y resistencia vascular, y control de glicemia.

Tabla 2. Requisitos de una unidad de ictus, de acuerdo con el *European Stroke Council* [16] y la *American Stroke Association* [3].

- Existencia de un área física destinada en forma exclusiva o casi exclusiva al ingreso de pacientes con ictus.
- Disponibilidad de tomografía computada, electrocardiograma, pruebas de laboratorio y

estudios neurosonológicos.

- Capacidad de monitoreo continuo de ritmo cardiaco, presión arterial, temperatura, saturación de oxígeno en sangre y glicemia.
- Existencia de protocolos pre-establecidos de tratamiento de ictus.
- Existencia de protocolos operacionales de alimentación, movilización temprana y terapia respiratoria.
- Presencia continua de personal médico y de enfermería especializado en el manejo de enfermos con ictus.
- Capacidad de iniciar terapia física y de lenguaje de manera precoz.

Control de Oxigenación Cerebral

El aporte continuo de oxígeno hacia las células cerebrales es fundamental durante un ictus isquémico para reducir el chance de daño estructural irreversible de las neuronas localizadas en la penumbra isquémica. Todos los pacientes con ictus agudo deben ser monitorizados con un oxímetro de pulso con el objetivo de mantener una saturación de oxígeno mayor de 95% [19]. Ronning y Guldvog [20] estudiaron la utilidad de la administración suplementaria de oxígeno (100%, 3 l/min, por cánula nasal, durante 24 horas) en una población no seleccionada de 550 pacientes con ictus de menos de 24 horas de evolución. Al evaluar la mortalidad luego de un año del evento, se observó que, con excepción de los pacientes con ictus más graves, hubo una tendencia no significativa hacia una mayor mortalidad en pacientes que recibieron oxígeno ($p=0.023$). Estos hallazgos sugieren que la administración suplementaria de oxígeno solamente está indicada cuando la saturación de oxígeno en sangre cae y no de manera rutinaria en todos los pacientes con ictus agudo. El efecto perjudicial del oxígeno suplementario en pacientes no hipoxémicos podría estar relacionada con un incremento en la liberación de radicales de oxígeno que podrían acentuar más el daño de la zona de penumbra isquémica.

Por otra parte, existe un relativo consenso de que la intubación endotraqueal con inicio de ventilación asistida está indicada en pacientes con deterioro de nivel de conciencia, que tengan menos de 60 mmHg de pO_2 o más de 50 mmHg de pCO_2 , en aquellos que tengan comprometida la permeabilidad de la vía aérea, o en pacientes con hipertensión endocraneal [21,22]. La oxigenoterapia hiperbárica no está indicada en el manejo de pacientes con ictus, con probable excepción de casos de embolia aérea [23,24].

Control de Presión Arterial

El manejo de la presión arterial en pacientes con ictus isquémico agudo es controversial. La mayoría de estos enfermos presentan cifras tensionales altas al momento del ingreso, las que pueden estar relacionadas con hipertensión arterial pre-existente o simplemente ser debidas a una respuesta fisiológica al stress o a la hipoxia [25,26]. Si bien las ventajas de un control estricto de presión arterial en estos enfermos incluyen reducción del riesgo de transformación hemorrágica del infarto y del edema cerebral perilesional, dicho control puede condicionar alteraciones importantes en la presión de perfusión cerebral, con reducción secundaria del FSC en la zona de penumbra isquémica [27]. Por lo tanto, a no ser que exista una condición urgente que amerite un control estricto de la presión arterial—encefalopatía hipertensiva, disección de la aorta, edema pulmonar, infarto de miocardio—o que el paciente sea candidato a trombolisis con rTPA, no se recomienda administrar drogas hipotensoras a menos que la presión diastólica sea mayor de 120 mmHg o la sistólica mayor de 220 mmHg. Tanto la *American Stroke Association* [3] como el *European Stroke Council* [28], recomiendan un esquema de reducción de la presión arterial que debe ser lento, utilizando drogas de fácil control y que tengan escaso efecto vasodilatador a nivel de vasculatura intracraneal (Tabla 3). El objetivo en todos los casos es reducir la presión arterial en 10% a 15% con respecto a las cifras obtenidas al ingreso.

Tabla 3. Protocolo de tratamiento de la hipertensión arterial en pacientes con ictus isquémico agudo, de acuerdo con el *European Stroke Council* [28] y la *American Stroke Association* [3].

Presión sistólica menor de 220 mmHg o diastólica menor de 120 mmHg

- No utilizar drogas hipotensoras a menos que exista evidencia de daño de órganos blanco.

Presión sistólica mayor de 220 mmHg o diastólica entre 121 y 140 mmHg

- Labetalol: bolos IV de 10 a 20 mg, repetidos cada 10 minutos hasta 150 mg, o infusión IV continua a razón de 2 a 8 mg por minuto, máximo de 100 mg por hora.
- Nicardipina: infusión IV continua a razón de 5 mg por hora, máximo de 15 mg por hora.
- Clonidina: bolos IV o SC de 0.15 a 0.3 mg.
- Enalapril: bolos IV de 0.625 a 1.25 mg.

Presión diastólica mayor de 140 mmHg

- Nitroprusiato de sodio: infusión IV continua a razón de 0.5 a 10 ug/kg por minuto.

La droga más utilizada es el labetalol, reservándose el uso de nitroprusiato de sodio para aquellos enfermos con hipertensión refractaria. Hay que evitar el uso de labetalol en pacientes con asma bronquial, insuficiencia cardíaca o en aquellos con trastornos en el ritmo cardíaco. En estos casos se puede utilizar nicardipina o clonidina. También es importante mencionar que el uso de antagonistas de calcio or vía sublingual, ej, nifedipina, se encuentra formalmente contraindicado en pacientes con ictus isquémico agudo, ya que pueden condicionar caídas bruscas e incontrolables de presión arterial [29].

Como se mencionó previamente, el control de la presión arterial debe ser más estricto en pacientes candidatos a trombolisis con rTPA ya que la hipertensión arterial sostenida aumenta el riesgo de hemorragias post-reperusión [30]. En estos enfermos la presión arterial debe estar por debajo de 180/100 mmHg al momento del tratamiento y debe mantenerse así por lo menos durante 24 horas luego del mismo [31]. Las drogas utilizadas para el control de la presión arterial en estos enfermos con similares a las ya descritas en el párrafo anterior.

Control de Temperatura Corporal

El daño cerebral inducido por la hipertermia es multifactorial. El aumento de la temperatura incrementa el consumo de oxígeno y los requerimientos metabólicos de las células cerebrales [32]. Se favorece la liberación de radicales libres, glutamato y otros neurotransmisores conocidos como mediadores de daño neuronal en zonas de penumbra isquémica [33-35]. Además, existe evidencia que sugiere que el aumento en la temperatura corporal favorece los procesos bioquímicos implicados en la muerte cerebral programada (apoptosis) a nivel de las células localizadas en la penumbra isquémica.

El primer estudio que estableció una relación entre temperatura y pronóstico de pacientes con ictus agudo fue el de Hindfelt [36], quien analizó 110 pacientes con ictus de menos de 24 horas de evolución y demostró que una temperatura mayor de 37.5°C se asociaba con mayores secuelas. Terent y Andersson [37] evaluaron 238 pacientes con ictus de menos de 24 horas, observando que aquellos con temperatura de 38°C presentaban mayor morbilidad y mortalidad a los 3 meses del evento. Castillo y col [38] en 177 pacientes con infarto de menos de 24 horas, documentaron que la temperatura fue el único factor que podía predecir el mal pronóstico de estos enfermos. De igual manera, Azzimondi y col [39] observaron, en 182 pacientes con ictus agudo, que una temperatura de 38°C se asociaba con mayor mortalidad a los 3 meses del evento. Estos resultados preliminares fueron corroborados por el *Copenhagen Stroke Study*, donde se analizaron 390 pacientes admitidos en las primeras 6 horas del ictus, demostrándose que la temperatura influyó de manera independiente, en el tamaño del infarto, la gravedad del cuadro agudo, la mortalidad en fase aguda y la gravedad de las secuelas; por cada grado centígrado de aumento en la temperatura corporal, el riesgo relativo de mal pronóstico aumentó 2.2 veces [40,41]. Un análisis a largo plazo de estos enfermos mostró una mortalidad a 60 meses del 73% en aquellos con temperatura mayor de 37°C al ingreso, y de 59% en aquellos con temperatura menor de 37°C (p=0.001) [42].

Castillo y col [43] estudian 260 pacientes con infarto cerebral hemisférico y encontraron una mortalidad a los 3 meses del 1% en pacientes normotérmicos y del 15.8% en hipertérmicos (p=0.001). En este estudio se demostró que solamente la hipertermia durante las primeras 24 horas del evento son factor de mal pronóstico. Más de la mitad de los pacientes hipertérmicos incluidos en este estudio tuvieron una infección como responsable de la fiebre, pero el mal pronóstico no se relacionó con la causa de la fiebre. Por el contrario, en otra serie de 296 pacientes con infarto cerebral de menos de 24 horas de evolución, no se demostró una relación significativa entre fiebre y mortalidad a los 3 meses [44]. Un meta-análisis recoge los resultados de los estudios ya descritos y concluye en forma definitiva que existe mayor morbilidad y mortalidad en pacientes con ictus agudo y fiebre, que en aquellos afebriles [45].

En un estudio reciente, Wang y col [46] revisaron la mortalidad intra-hospitalaria y un año después del evento, en 509 pacientes con ictus agudo clasificados de acuerdo a su temperatura al ingreso: hipotérmicos (36.5°C o menos), normotérmicos (entre 36.5 y 37.5°C) e hipertérmicos (más de 37°C). Los autores encuentran una relación directa entre hipotermia y reducción en la mortalidad intra-hospitalaria (p=0.004) y entre hipertermia y mortalidad un año después del evento (p=0.001). Por cada grado centígrado de aumento en la temperatura al ingreso, el riesgo de muerte un año después del evento aumentó 2.1 veces. En otro estudio de 60 pacientes con ictus de menos de 24 horas de evolución, Szczudlik y col [47] encontraron un aumento en la mortalidad de pacientes que presentaron hipertermia luego del evento—mortalidad a 90 días, 73% vs 10% (p=0.0001) y mortalidad a un año, 73% vs 18% (p=0.005).

Estos estudios han motivado a considerar la necesidad de iniciar medidas destinadas a bajar la temperatura corporal en estos enfermos, aún cuando se encuentren normotérmicos (Tabla 4). Schwab y col [48] indujeron hipotermia en 25 pacientes con infarto carotídeo extenso durante las primeras 24 horas del evento, mediante ventiladores y mantas enfriadoras. El objetivo fue alcanzar una temperatura de 33°C y mantenerla por 48 a 72 horas. Los pacientes fueron sedados y el recalentamiento se logró en menos de 24 horas en todos los casos. El 40% de los pacientes desarrollaron neumonía. Al final del estudio, 14 pacientes sobrevivieron y 11 murieron, siendo la causa de muerte un aumento en la presión intracraneal después del recalentamiento. Los mismos autores realizaron un estudio con diseño similar, en el que se evaluó la seguridad de la hipotermia en 50 pacientes con infarto hemisférico [49]. Durante la hipotermia, 70% presentaron trombocitopenia, 62% bradicardia y 48% neumonía. Cuatro pacientes fallecieron durante la hipotermia y 15 fallecieron luego de la misma, debido a un efecto de rebote con aumento de presión intracraneal; la mortalidad fue mayor cuando el período de recalentamiento fue menor de 16 horas. En otro estudio, los mismos autores compararon la efectividad de la craniectomía descompresiva vs la de la hipotermia en 36 pacientes con infarto masivo [50]. La mortalidad de los enfermos sometidos a craniectomía fue del 12%, mientras que en los sometidos a hipotermia fue del 47% (p=0.02); la discapacidad en los sobrevivientes fue más acentuada en los pacientes sometidos a hipotermia (p=0.002). Kammersgaard y col [51] practicaron hipotermia (35.5°C) durante 6 horas en 17 pacientes con infarto cerebral de menos de 12 horas de evolución, utilizando mantas y ventiladores, sin sedación. Se comparó la evolución de estos enfermos con la de un grupo de 56 controles históricos. No se encontraron complicaciones inherentes a la hipotermia, aunque tampoco hubo diferencias significativas en la morbilidad o mortalidad a los 6 meses del evento entre los pacientes tratados y el grupo control.

Tabla 4. Estudios de hipotermia inducida en pacientes con ictus agudo

Autores	Tipo de ictus	Grupos de tratamiento	N	Resultados	Complicaciones de hipotermia
Schwab y col [31]	Infarto masivo ACM	Hipotermia 33oC	25	44% mortalidad	60% arritmias cardiacas, 40% neumonía
Schwab y col [32]	Infarto masivo ACM	Hipotermia 33oC	50	38% mortalidad	70% trombocitopenia, 62% bradicardia, 48% neumonía
Georgiadis y col [33]	Infarto masivo ACM	Hipotermia 33oC Craniectomía	19 17	Mortalidad y secuelas mayores en hipotermia	78% neumonía, 58% bradicardia, 37% trombocitopenia
Kammersgaard y col [34]	Infarto cerebral	Hipotermia 35.5oC Controles hist	17 56	Diferencias no significativas en mortalidad o secuelas	18% infecciones
Dippel y col [35]	Infarto carotídeo	Acetaminofén 3g/d Acetaminofén 6g/d Placebo	25 26 25	No diferencias en secuelas	No complicaciones
Kasner y col [36]	Infartos y hemorragias	Acetaminofén 4g/d No tratamiento	20 19	No diferencias en secuelas	No complicaciones
Krieger y col [37]	Infarto cerebral post trombolisis	Hipotermia 32oC No tratamiento	10 9	Diferencias no significativas en mortalidad o secuelas	60% infecciones, 50% bradicardia
Knoll y col [38]	Infartos y hemorragias	Hipotermia 36oC	18	-----	No complicaciones

El primer estudio doble-ciego, de hipotermia farmacológica en pacientes con ictus isquémico fue realizado por Dippel y col [52] en 76 pacientes con infarto en territorio carotídeo, randomizados a 3 grupos de tratamiento: placebo, dosis bajas de acetaminofén (3 g/día x 5 días) y dosis altas de acetaminofén (6 g/día x 5 días). Luego de 24 horas de iniciado el tratamiento, los pacientes en el grupo de acetaminofén a dosis altas mostraron una reducción de 0.4°C en la temperatura, comparado con el grupo placebo o con el grupo de dosis bajas de acetaminofén. Esta diferencia de temperatura no fue evidente al final del tratamiento. No hubo efectos adversos pero tampoco hubo diferencia en el grado de incapacidad a los 28 días del ictus en los 3 grupos de enfermos. En un estudio similar, Kasner y col [53] randomizaron 39 pacientes con ictus agudo, a recibir acetaminofén o no tratamiento. No hubo diferencias en la temperatura luego de 24 horas, ni en el grado de incapacidad a los 7 días del evento entre los dos grupos de pacientes.

Otro estudio piloto reciente, valoró la eficacia y seguridad de la hipotermia moderada en 19 pacientes con ictus isquémico de menos de 8 horas de evolución, que no habían mejorado luego de trombolisis [54]. Diez fueron tratados con hipotermia y 9 fueron controles. El protocolo de hipotermia consistió en el uso de mantas refrigerantes y compresas de agua helada, hasta alcanzar 32°C durante 12 a 72 horas, con recalentamiento lento posterior. La complicación más frecuente en los pacientes fue la bradicardia. No hubo diferencias en la mortalidad de los pacientes que en los controles (30% vs 22%) y el grado de discapacidad en los sobrevivientes fue similar (mRS 3.1±2.3 vs 4.2±1.6). Finalmente, Knoll y col [55] realizaron un estudio de seguridad de hipotermia leve durante 24 horas en 18 pacientes con ictus agudo de menos de 72 horas de evolución, utilizando una manta refrigerante con el objeto de obtener temperatura 36 a 37°C durante 24 horas, sin empleo de sedación ni relajación muscular. Ningún paciente falleció durante el procedimiento y solamente dos habían fallecido luego de 3 meses.

Los estudios mencionados permiten concluir que la hipotermia en pacientes con ictus agudo es perjudicial y debe ser tratada en todos los casos. Por el contrario, la hipotermia inducida no debe ser considerada un procedimiento rutinario hasta que su seguridad y eficacia sea demostrada en estudios a gran escala [5]. Los pacientes sometidos a hipotermia deben ser monitorizados para evitar complicaciones inherentes al procedimiento, tales como hipotensión arterial, neumonía, arritmias cardiacas, trombocitopenia, coagulopatía o trastornos electrolíticos. Los escalofríos inducidos por la hipotermia aumentan el consumo de oxígeno y producen vasoconstricción, por lo que deben ser tratados con meperidina, petidina o tioridazina [51,55]. Si bien el objetivo ideal parece ser reducir la temperatura a 32°C o 34°C, esto requiere sedación y relajación muscular y puede asociarse con efectos adversos importantes [48,49]. La hipotermia leve (34°C a 36°C) es más fácil y práctica en pacientes con ictus de intensidad leve o moderada [51,55,56]. Lo óptimo es inducir hipotermia en las primeras 6 a 12 horas del ictus agudo y mantenerla por lo menos durante 24 a 48 horas. La inducción de la hipotermia debe ser mediante el uso de medios físico o mantas refrigerantes, ya que los antipiréticos no son eficaces para inducir hipotermia en

pacientes normotérmicos [57]. El recalentamiento debe ser lento, para reducir el riesgo de aumento por rebote en la presión intracraneal [58]. Lo ideal sería obtener aumentos graduales de 0.2°C por hora, hasta regresar a una temperatura de 36.5°C.

Control de Volemia y Resistencia Vascular

En la década de los 70 hubo un interés creciente en la importancia de modificar factores hemorreológicos en los pacientes con ictus isquémico agudo, con la finalidad de mejorar la perfusión cerebral. El principio racional de esta intervención consistía en reducir los niveles de hematocrito, el cual es el principal determinante de la viscosidad de la sangre [59]. Desde el punto de vista teórico, una sangre menos espesa circularía mejor por los capilares y arteriolas intracraneales y perfundiría mejor la zona de penumbra isquémica. En uno de los primeros estudios al respecto, Thomas y col [60] demostraron que el FSC es menor en sujetos con hematocrito de 47% a 53% que en aquellos con valores de 36% a 46%, y que luego de realizar sangría en los sujetos con hematocrito alto, el FSC mejoraba considerablemente.

El primer estudio controlado de hemodilución en pacientes con ictus fue realizado por Strand y col [61], como un piloto del estudio escandinávico. En dicho estudio, 102 pacientes con infarto cerebral de menos de 48 horas de evolución fueron randomizados a recibir hemodilución isovolémica con dextrano-40 más sangría o terapia convencional. Luego de 3 meses, 85% de los pacientes hemodiluidos habían mejorado contra 64% de los controles ($p=0.025$), diferencia que se mantuvo en un seguimiento a largo plazo de estos enfermos [62]. Cuando este estudio piloto se transformó en multicéntrico, incluyendo 373 pacientes, el beneficio de la hemodilución no fue evidente [63,64]. Por la misma fecha, se publicaron los resultados del grupo italiano de hemodilución [65]. En este estudio, de diseño similar a los anteriores, se incluyeron 1267 pacientes con ictus de menos de 12 horas de evolución, randomizados a recibir hemodilución isovolémica o terapia convencional. En este trabajo tampoco se encontraron diferencias significativas en la mortalidad o grado de discapacidad entre los pacientes y los controles.

Luego de estos resultados desalentadores, vinieron estudios donde se intentó hemodilución hipervolémica en pacientes con ictus agudo con el objeto de mejorar el FSC mediante una reducción en la viscosidad de la sangre junto con un aumento simultáneo en la pre-carga. Un estudio multicéntrico realizado en los Estados Unidos utilizó pentastarch más sangrías controladas, para lograr hemodilución hipervolémica en pacientes con ictus isquémico de menos de 24 horas de evolución [66]. El estudio tuvo que ser interrumpido ya que el grupo de pacientes tratados resentó una mortalidad superior a la del grupo control. Posteriormente, Koller y col [67] utilizaron un protocolo de hemodilución hipervolémica más agresivo en un pequeño grupo de pacientes con ictus agudo y observaron un discreto mejor pronóstico en los pacientes tratados que en los controles. Recientemente, Asplund [68] realizó un meta-análisis de 18 estudios controlados de hemodilución, encontrando que este procedimiento no reduce en forma significativa la mortalidad a las 4 semanas ni a los 6 meses del evento y no mejora el grado de discapacidad de los sobrevivientes. Por lo tanto, con el grado de conocimiento actual, es factible concluir que la hemodilución no se encuentra indicada en pacientes con ictus agudo.

Control de Glicemia

Los niveles altos de glicemia ejercerían un efecto perjudicial en la zona de penumbra isquémica favoreciendo la liberación de ácido láctico, la peroxidación lipídica y la formación de radicales libres, alterando la permeabilidad de la barrera hematoencefálica, y favoreciendo el riesgo de transformación hemorrágica del tejido infartado [69]. De hecho, estudios experimentales y clínicos han demostrado una relación directa entre hiperglicemia y mal pronóstico luego de un ictus isquémico, lo que sugiere que los niveles altos de glicemia exacerban el daño cerebral luego de un infarto [70-74]. Sin embargo, esta asociación no es sinónimo de causalidad y es probable que la hiperglicemia observada en los casos más severos sea simplemente reactiva al daño cerebral pre-existente y favorecida por liberación excesiva de cortisol y norepinefrina (hiperglicemia de stress) [75].

Los dos estudios más grandes que analizan la relación entre hiperglicemia y mal pronóstico son los de Bruno y col [76] y de Moulin y col [77]. El primero de ellos es parte de un subanálisis de 1,259 pacientes enrolados en el TOAST (Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment) [76]. En este estudio se encontró una relación directa entre niveles elevados de glicemia al ingreso y mal pronóstico a los tres meses del evento, en pacientes con infarto cerebral de tipo no lacunar; en éstos, el chance de mal pronóstico aumentó 22% por cada 100 mg/dl de aumento en los niveles de glicemia al ingreso ($p=0.02$). De igual manera, Moulin y col [77] estudiaron 2,131 pacientes con ictus agudo (83% isquémico), encontrando que los niveles de glicemia al ingreso fueron un factor independiente de mal pronóstico.

En el 2001, Capes y col [78] realizaron un meta-análisis de 32 estudios que hacían referencia a la probable asociación entre hiperglicemia en las primeras 24 horas del evento, mortalidad de los pacientes con ictus y grado de discapacidad de los sobrevivientes. En 12 de estos estudios fue posible analizar la relación entre hiperglicemia y mortalidad en el primer mes del evento, encontrándose que en pacientes no-diabéticos, la hiperglicemia triplicó el riesgo de muerte (RR 3.3; 95%CI, 2.3 – 4.6), no así en los pacientes diabéticos, en los que no hubo relación evidente. En 4 de estos estudios fue posible analizar, por separado, la mortalidad de los pacientes con ictus isquémico y hemorrágico. En pacientes con infarto, la relación encontrada previamente se mantuvo; es decir, la hiperglicemia triplicó el riesgo de muerte en pacientes no-diabéticos, mas no en los diabéticos. Por el contrario, ésta no influyó en la mortalidad de los pacientes con hemorragia. En 8 de los 32 estudios se pudo valorar la relación entre hiperglicemia y riesgo de pobre recuperación funcional luego de 6 meses, encontrándose una relación entre ambos.

Existen estudios que tratan de discernir si la relación hiperglicemia-mal pronóstico es una simple asociación o implica causalidad. Christensen y Boysen [79] realizan un estudio de 445 pacientes no-diabéticos admitidos en las primeras 6 horas del ictus, en los que se determina la glicemia por dos ocasiones en las primeras 12 horas. Se encontró que tanto la mortalidad a los 7 días como el mal pronóstico a los 3 meses, se correlacionaron directamente con los niveles de glicemia en la primera y en la segunda toma, sugiriéndose que la hiperglicemia en los pacientes con mal pronóstico es simplemente reactiva. Por el contrario, en un estudio de IRM y espectroscopía, Parsons y col [80] demostraron una relación directa entre hiperglicemia y producción de lactato en pacientes con ictus isquémico agudo, así como una relación entre hiperglicemia, tamaño del infarto y mal pronóstico. Estas correlaciones fueron independientes de la gravedad del ictus inicial, demostrándose que la hiperglicemia aumenta la producción cerebral de lactato y favorece la transformación de la penumbra

isquémica en tejido necrótico. En otro estudio, los mismo autores encontraron que la hiperglicemia persistente es un factor determinante de crecimiento de un infarto cerebral y que esto se asocia con mal pronóstico [81].

Existen algunos estudios que valoran la relación entre hiperglicemia al ingreso y pronóstico luego de realizar trombolisis (Tabla 5). En el *PROACT II Trial*, 174 pacientes con infarto agudo fueron randomizados a recibir prourokinasa recombinante más heparina (110 casos) o heparina sola (64 casos) [82]. Doce de los 110 pacientes tratados (11%) desarrollaron una hemorragia sintomática; el riesgo de hemorragia fue significativamente mayor en pacientes con niveles de glicemia mayores de 200 mg/dl al ingreso (36% vs 9%, $p=0.022$). Bruno y col [83], en 624 pacientes del *NINDS-rt-PA Trial*, encontraron niveles promedio de glicemia de 144 ± 68 mg/dl en los pacientes que mejoraron y de 160 ± 84 mg/dl en aquellos que no mejoraron; a medida que aumentaba el nivel de glicemia, el chance de mejoría se reducía. Por otra parte, los autores encontraron que el riesgo de transformación hemorrágica del infarto era mayor en pacientes con hiperglicemia al ingreso. Los pacientes que experimentaron transformación hemorrágica tuvieron niveles promedio de glicemia de 187 ± 114 mg/dl, mientras que el promedio en aquellos que no sangraron fue de 148 ± 42 mg/dl; por cada 100 mg/dl de aumento en los niveles de glicemia, el riesgo de sangrado aumentó 1.75 veces. Llama la atención, sin embargo, que en otro análisis restringido solo al grupo de 312 pacientes que recibieron r-TPA, niveles de glicemia de 300 mg/dl al ingreso no fueron factor predictivo para el desarrollo de hemorragia [84]. En otra serie que incluyó 31 pacientes, Els y col [85] encontraron relación directa entre hiperglicemia, mal pronóstico y tamaño del infarto ($p=0.005$). Finalmente, Alvarez-Sabín y col [86] evaluaron 73 pacientes sometidos a trombolisis con r-TPA, encontrando que la hiperglicemia se asoció con pronóstico desfavorable solo en aquellos que presentaron recanalización temprana ($p=0.019$). Estos hallazgos sugieren que el efecto perjudicial de la hiperglicemia se relacionado con la reperfusión de la zona de penumbra isquémica y el favorecimiento de acidosis láctica a dicho nivel.

Tabla 5. Estudios que muestran asociación entre pronóstico y niveles de glicemia en pacientes con infarto cerebral agudo sometidos a trombolisis.

Estudio	Pacientes	Resultados
Els et al [85]	31 ptes sometidos a trombolisis (14 con hiperglicemia)	Mejor pronóstico en ptes con normoglicemia ($p<0.05$). Mayor tamaño del infarto en ptes con hiperglicemia ($p<0.05$)
Bruno et al [83]	624 ptes randomizados a trombolisis o placebo	Peor pronóstico en ptes con hiperglicemia ($p=0.01$). Mayor riesgo de hemorragia en ptes con hiperglicemia ($p=0.02$).
Kase et al [82]	110 ptes sometidos a trombolisis	Mayor riesgo de hemorragia en ptes con hiperglicemia ($p=0.02$).
Alvarez-Sabín et al [86]	73 ptes sometidos a trombolisis (31 con hiperglicemia)	Relación entre mal pronóstico, hiperglicemia y reperfusión ($p=0.019$)

Existe evidencia que la reducción de niveles elevados de glicemia mediante el uso de insulina reduce el daño cerebral en modelos animales de infarto cerebral [87]. A la fecha, el único ensayo clínico de tratamiento de hiperglicemia en ictus agudo, es un estudio de seguridad publicado por Scott y col [88] en el que administró una infusión continua de insulina en solución glucosada con suplementos de potasio, o solución salina a 53 pacientes. Solamente uno de los 25 pacientes randomizados a insulina desarrolló hipoglicemia sintomática, concluyéndose que la infusión IV continua de insulina es segura en estos enfermos. Actualmente se encuentra en progreso un estudio multicéntrico de efectividad de dicho regimen en pacientes con ictus agudo.

En resumen, se ha demostrado una asociación entre hiperglicemia y mal pronóstico en pacientes con ictus agudo. Aunque no existe consenso sobre la causalidad de dicha asociación, la evidencia actual parece sugerir que la hiperglicemia es, al menos parcialmente, responsable del mal pronóstico al facilitar la transformación necrótica de la penumbra isquémica. Resta por saber si la terapia con insulina mejorará el pronóstico de estos enfermos.

REFERENCIAS

1. Bonita R, Beaglehole R, Asplund K. *The worldwide problem of stroke. Curr Op Neurol* 1994;7:5-10.
2. World Health Organization. *The World Health Report 1997. Conquering, suffering, enriching humanity. Geneva: W.H.O., 1997.*
3. Adams HP, Adams RJ, Brott T, et al. *Guidelines for the early management of patients with ischemic stroke. Stroke* 2003;34:1056-1083.
4. Muñoz-Torrero JJ, Mora FJ, Díez-Tejedor E. *Tratamiento específico del infarto cerebral agudo. Presente y futuro. Rev Neurol* 2000;31:959-982.
5. Felgin VL, Anderson CS, Rodgers A, et al. *The emerging role of induced hypothermia in the management of acute stroke.*

J Clin Neurosci 2002;9:502-507.

6. Castillo J. *Fisiopatología de la isquemia cerebral*. *Rev Neurol* 2000;30:459-464.

7. Ginsberg MD, Pulsinelli WA. *The ischemic penumbra, injury thresholds, and the therapeutic window for acute stroke*. *Ann Neurol* 1994;36:553-554.

8. Heiss WD, Graf R. *The ischemic penumbra*. *Curr Op Neurol* 1994;7:11-19.

9. Castillo J. *Deteriorating stroke: diagnostic criteria, predictors, mechanisms, and treatment*. *Cerebrovasc Dis* 1999;9(Suppl3):1-8.

10. Indredavik B, Bakke F, Solberg R, et al. *Benefit of a stroke unit. A randomized controlled trial*. *Stroke* 1991;22:1026-1031.

11. Jorgensen H, Nakayama H, Raaschou H, et al. *The effect of a stroke unit. Reductions in mortality, discharge rate to nursing home, length of hospital stay and cost*. *Stroke* 1995;26:1176-1182.

12. Odderson I, McKenna B. *A model for management of patients with stroke during the acute phase. Outcome and economic implications*. *Stroke* 1993;24:1823-1827.

13. Romming O, Guldvog B. *Stroke units versus general medical wards. I. Twelve and eighteen month survival. A randomized controlled trial*. *Stroke* 1998;29:58-62.

14. Strand T, Asplund K, Eriksson S, et al. *A non-intensive stroke unit reduces functional disability and the need for long-term hospitalization*. *Stroke* 1985;16:29-34.

15. *Stroke Unit Trialists' Collaboration*. *A systematic review of the randomized trials of organised inpatient (stroke unit) care after stroke*. *Br Med J* 1997;314:1151-1159.

16. Kaste M, Olsen TS, Orgogozo JM, et al. *Organization of stroke care: education, stroke units and rehabilitation*. *Cerebrovasc Dis* 2000;10(Suppl3):1-11.

17. Langhorne P, Pollock A. *What are the components of effective stroke unit care*. *Age & Ageing* 2002;31:365-371.

18. Sulter G, Elting JW, Langedijk M, et al. *Admitting acute ischemic stroke patients to a stroke care monitoring unit versus a conventional stroke unit. A randomized pilot study*. *Stroke* 2003;34:101-104.

19. Treib J, Grauer MT, Woessner R, et al. *Treatment of stroke on an intensive stroke unit: a novel concept*. *Intensive Care Med* 2000;26:1598-1611.

20. Ronning OM, Guldvog B. *Should stroke victims routinely receive supplemental oxygen? A quasi-randomized controlled trial*. *Stroke* 1999;30:2033-2037.

21. Hacke W, Krieger D, Hirschberg M. *General principles in the treatment of acute ischemic stroke*. *Cerebrovasc Dis* 1991;1(Suppl1):93-99.

22. Grotta J, Pasteur W, Khwaja G, et al. *Elective intubation for neurological deterioration after stroke*. *Neurology* 1995;45:640-644.

23. Nighoghossian N, Trouillas P, Adeleine P, et al. *Hyperbaric oxygen in the treatment of acute ischemic stroke: a double-blind pilot study*. *Stroke* 1995;26:1369-1372.

24. Nighoghossian N, Trouillas P. *Hyperbaric oxygen in the treatment of acute ischemic stroke: an unsettled issue*. *J Neurol Sci* 1997;150:27-31.

25. Morfis L, Schwartz RS, Poulos R, et al. *Blood pressure changes in acute cerebral infarction and hemorrhage*. *Stroke* 1997;28:1401-1405.

26. Broderick J, Brott T, Barsan W, et al. *Blood pressure during the first minutes of focal cerebral ischemia*. *Ann Emerg Med* 1993;22:1438-1443.

27. owers WJ. *Acute hypertension after stroke: the scientific basis for treatment decisions*. *Neurology* 1993;43:461-467.

28. Hacke W, Kaste M, Olsen TS, et al. *Acute treatment of ischemic stroke*. *Cerebrovasc Dis* 2000;10(Supl3):22-33.

29. Grossman E, Messerli FH, Grodzicki T, et al. *Should a moratorium be placed on sublingual nifedipine casules given for*

hypertensive emergencies and pseudoemergencies? JAMA 1996;276:1328-1331.

30. Brott T, Lu M, Kothari R, et al. Hypertension and its treatment in the NINDS rt-PA stroke trial. *Stroke* 1998;29:1504-1509.

31. The NINDS t-PA Stroke Study Group. Intracerebral hemorrhage after intravenous t-PA therapy for ischemic stroke. *Stroke* 1997;28:2109-2118.

32. Takata T, Nabetani M, Okada Y. Effects of hypothermia on the neuronal activity, $[Ca^{++}]$ accumulation and ATP levels during oxygen and/or glucose deprivation in hippocampal slices of guinea pigs. *Neurosci Lett* 1997;227:41-44.

33. Ginsberg MD, Busto R. Combating hyperthermia in acute stroke: a significant clinical concern. *Stroke* 1998;29:529-534.

34. Globus MY, Busto R, Lin B, et al. Detection of free radical activity during transient global ischemia and recirculation: effects of intra-ischemic brain temperature modulation. *J Neurochem* 1995;65:1250-1256.

35. Berger C, Schabitz W-R, Georgiadis D, et al. Effect of hypothermia on excitatory amino acids and metabolism in stroke patients. A microdialysis study. *Stroke* 2002;33:519-524.

36. Hindfelt B. The prognostic significance of subfebrility and fever in ischemic cerebral infarction. *Acta Neurol Scand* 1976;53:72-79.

37. Terent A, Andresson B. Prognosis for patients with cerebrovascular stroke and transient ischemic attacks. *Ups J Med Sci* 1981;86:63-74.

38. Castillo J, Martinez F, Leira R, et al. Mortality and morbidity of acute cerebral infarction related to temperature and basal analytic parameters. *Cerebrovasc Dis* 1994;4:56-71.

39. Azzimondi G, Bassein L, Nonino F, et al. Fever in acute stroke worsens prognosis: a prospective study. *Stroke* 1995;26:2040-2043.

40. Reith J, Jorgensen HS, Pedersen PPM, et al. Body temperature in acute stroke: relation to stroke severity, infarct size, mortality, and outcome. *Lancet* 1996;347:422-425.

41. Jorgensen HS, Reith J, Pedersen M, et al. Body temperature and outcome in stroke patients. *Lancet* 1996;348:193.

42. Kammersgaard LP, Jorgensen HS, Rungby JA, et al. Admission body temperature predicts long-term mortality after acute stroke. The Copenhagen stroke study. *Stroke* 2002;33:1759-1762.

43. Castillo J, Dávalos A, Marrugat J, et al. Timing for fever-related brain damage in acute ischemic stroke. *Stroke* 1998;29:2455-2460.

44. Sharma JC, Ross IN. Antipyretic therapy in acute stroke. *Lancet* 1998;352:740-741.

45. Hajat C, Hajat S, Sharma P. Effects of poststroke pyrexia on stroke outcome. A meta-analysis of studies in patients. *Stroke* 2000;31:410-414.

46. Wang Y, Lim LL, Levi C, et al. Influence of admission body temperature on stroke mortality. *Stroke* 2000;31:404-409.

47. Szczudlik A, Turaj W, Slowik A, et al. Microalbuminuria and hyperthermia independently predict long-term mortality in acute ischemic stroke patients. *Acta Neurol Scand* 2003;107:96-101.

48. Schaw S, Schwartz S, Spranger M, et al. Moderate hypothermia in the treatment of patients with severe middle cerebral artery infarction. *Stroke* 1998;29:2461-2466.

49. Schwab S, Georgiadis D, Berrouschot J, et al. Feasibility and safety of moderate hypothermia after massive hemispheric infarction. *Stroke* 2001;32:2033-2035.

50. Georgiadis D, Schwarz S, Aschoff A, et al. Hemispherectomy and moderate hypothermia in patients with severe ischemic stroke. *Stroke* 2002;33:1584-1588.

51. Kammersgaard LP, Rasmussen BH, Jorgensen HS, et al. Feasibility and safety of inducing modest hypothermia in awake patients with acute stroke through surface cooling: a case-control study. The Copenhagen stroke study. *Stroke* 2000;31:2251-2256.

52. Dippel DWJ, van Breda EJ, van Gemert HMA, et al. Effect of paracetamol (acetaminophen) on body temperature in

- acute ischemic stroke. A double-blind, randomized phase II clinical trial. Stroke 2001;32:1607-1612.*
53. Kasner SE, Wein T, Piriyawat P, et al. Acetaminophen for altering body temperature in acute stroke. A randomized clinical trial. *Stroke 2002;33:130-135.*
54. Krieger DW, De Georgia MA, Abou-Chebl A, et al. Cooling for acute ischemic brain damage (COOL AID). An open pilot study of induced hypothermia in acute ischemic stroke. *Stroke 2001;32:1847-1854.*
55. Knoll T, Wimmer MLJ, Gumpinger F, et al. The low normothermia concept—Maintaining a core body temperature between 36 and 37°C in acute stroke unit patients. *J Neurosurg Anesthesiol 2002;14:304-308.*
56. Dippel DWJ, van Breda EJ, van der Worp HB, et al. Timing of the effect of acetaminophen on body temperature in patients with acute ischemic stroke. *Neurology 2003;61:677-679.*
57. Schwab S, Spranger M, Aschoff A, et al. Brain temperature monitoring and modulation in patients with severe MCA infarction. *Neurology 1997;48:762-767.*
58. Steiner T, Friede T, Aschoff A, et al. Effect and feasibility of controlled rewarming after moderate hypothermia in stroke patients with malignant infarction of the middle cerebral artery. *Stroke 2001;32:2833-2835.*
59. Wood JH, Kee DB. Hemorheology of the cerebral circulation in stroke. *Stroke 1985;16:765-772.*
60. Thomas DJ, Marshall J, Ross-Russell RW, et al. Effect of haematocrit on cerebral blood flow in man. *Lancet 1977;2:941-943.*
61. Strand T, Asplund K, Eriksson S, et al. A randomized controlled trial of hemodilution therapy in acute ischemic stroke. *Stroke 1984;15:980-989.*
62. Strand T. Evaluation of long-term outcome and safety after hemodilution therapy in acute ischemic stroke. *Stroke 1992;23:657-662.*
63. Scandinavian stroke study group. Multicenter trial of hemodilution in acute ischemic stroke. I. Results in the total patient population. *Stroke 1987;18:691-699.*
64. Scandinavian stroke study group. Multicenter trial of hemodilution in acute ischemic stroke. Results of a subgroup analyses. *Stroke 1988;19:464-471.*
65. Italian acute stroke study group. Haemodilution in acute stroke: results of the Italian haemodilution trial. *Lancet 1988;1:318-321.*
66. The hemodilution in stroke study group. Hypervolemic hemodilution treatment of acute stroke. Results of a randomized multicenter trial using pentastarch. *Stroke 1989;20:317-323.*
67. Koller M, Haenny P, Hess K, et al. Adjusted hypervolemic hemodilution in acute ischemic stroke. *Stroke 1990;21:1429-1434.*
68. Aslund K. Haemodilution for acute ischemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev 2002;4:CD000103.*
69. Anderson RE, Tan WK, Martin HS, et al. Effects of glucose and PaO₂ modulation on cortical intra-cellular acidosis, NADH redox state, and infarction in the ischemic penumbra. *Stroke 1999;30:160-170.*
70. Candelise L, Landi G, Orazio EN, et al. Prognostic significance of hyperglycemia in acute stroke. *Arch Neurol 1990;42:661-663.*
71. Pulsinelli WA, Levy DE, Sigabee B, et al. Increased damage after ischemic stroke in patients with hyperglycemia with or without established diabetes mellitus. *Am J Med 1983;74:540-544.*
72. Pulsinelli WA, Waldman S, Rawlinson D, et al. Moderate hyperglycemia augments ischemic brain damage: a neuropathologic study in the rat. *Neurology 1982;32:1239-1246.*
73. Van Kooten F, Hoogerbrugge N, Naarding P, et al. Hyperglycemia in the acute phase of a stroke is not caused by stress. *Stroke 1993;24:1129-1132.*
74. Yip K, He YY, Hsu CT, et al. Effect of plasma glucose on infarct size in focal cerebral ischemic-perfusion. *Neurology 1991;41:899-905.*

75. O'Neill A, Davies L, Fullerton KJ, et al. Stress hormone and blood glucose response following acute stroke in the elderly. *Stroke* 1991;22:842-847.
76. Bruno A, Biller J, Adams H, et al. Acute blood glucose level and outcome from ischemic stroke. *Neurology* 1999;52:280-284.
77. Moulin T, Tatu L, Crepin-Leblond T, et al. The Besacon stroke registry: an acute stroke registry of 2500 consecutive patients. *Eur Neurol* 1997;38:10-20.
78. Caes SE, Hunt D, Malmberg K, et al. Stress hyperglycemia and prognosis of stroke in nondiabetic and diabetic patients. A systematic overview. *Stroke* 2001;32:2426-2432.
79. Christensen H, Boysen G. Blood glucose increases early after stroke onset: a study on serial measurements of blood glucose in acute stroke. *Eur J Neurol* 2002;9:297-301.
80. Parsons MW, Barber PA, Desmond PM, et al. Acute hyperglycemia adversely affects stroke outcome. A magnetic resonance imaging and spectroscopy study. *Ann Neurol* 2002;52:20-28.
81. Baird TA, Parsons MW, Phan T, et al. Persistent poststroke hyperglycemia is independently associated with infarct extension and worse clinical outcome. *Stroke* 2003;34:2208-2214.
82. Kase CS, Furlan AJ, Wechsler LR, et al. Cerebral hemorrhage after intra-arterial thrombolysis for ischemic stroke. The PROACT II trial. *Neurology* 2001;57:1603-1610.
83. Bruno A, Levine SR, Frankel MR, et al. Admission glucose level and clinical outcomes in the NINDS rt-PA stroke trial. *Neurology* 2002;59:699-674.
84. The NINDS t-A Stroke Study Group. Intracerebral hemorrhage after intravenous t-PA therapy for ischemic stroke. *Stroke* 1997;28:2109-2118.
85. Els T, Klish J, Orszagh M, et al. Hyperglycemia in patients with focal cerebral ischemia after intravenous thrombolysis: influence on clinical outcome and infarct size. *Cerebrovasc Dis* 2002;13:89-94.
86. Alvarez-Sabin J, Molina CA, Montaner J, et al. Effects of admission hyperglycemia on stroke outcome in reperfused tissue plasminogen activator – treated patients. *Stroke* 2003;34:1235-1241.
87. Hamilton MG, Tranmer BI, Auer RN. Insulin reduction of cerebral infarction due to transient focal ischemia. *J Neurosurg* 1995;82:262-268.
88. Scott JF, Robinson GM, French JM, et al. Glucose potassium insulin infusions in the treatment of acute stroke patients with mild to moderate hyperglycemia. The glucose insulin in stroke trial (GIST). *Stroke* 1999;30:793-799.

Esta página está hospedada en www.medicosecuador.com

SITIO AFILIADO



www.medicosecuador.com

- Directorio de Médicos
- Directorio de Empresas
- Consulta en Línea a Médicos
- Artículos para Pacientes
- Artículos para Médicos
- Congresos Médicos

Desea más información? [Búsquela en medicosecuador.com](http://www.medicosecuador.com)

Buscar