

Programa Integral de Formación Continuada en Atención Primaria

TEMA 5

Tratamiento del ictus en la fase aguda

S. Martínez-Ramírez, J. Martí-Fàbregas

Unidad de Enfermedades Vasculares Cerebrales. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona

Objetivos del aprendizaje

- ▶ ¿De qué medidas disponemos actualmente para el tratamiento agudo del ictus?
- ▶ ¿Qué pacientes pueden beneficiarse de ello?
- ▶ ¿Qué riesgos comportan estas nuevas terapias para el ictus?

Ictus isquémico

En la mayoría de casos, el ictus isquémico, o isquemia cerebral aguda, se produce cuando una arteria que irriga el tejido cerebral sufre una oclusión. Dicha oclusión es habitualmente producida por un coágulo sanguíneo, generado in situ o a distancia. Los signos y síntomas del ictus varían en función del territorio cerebral afectado, por lo que su presentación clínica es muy heterogénea, aunque la presentación clínica siempre incluye la aparición brusca de un déficit neurológico focal. Como se verá en el presente artículo, los mayores avances terapéuticos en el terreno del ictus se han producido en el tipo isquémico, que representa un 80-85% del total.

Trombolisis y fármacos trombolíticos

Los trombolíticos, o fibrinolíticos, son aquellas moléculas, naturales o sintetizadas en el laboratorio, con capacidad para degradar la malla de fibrina, elemento imprescindible para la estabilidad del coágulo. Existen multitud de fármacos trombolíticos (activador tisular del plasminógeno, estreptocinasa, urocinasa, reteplasa, tenecteplasa, etc.), que se usan con éxito desde hace años en trastornos trombóticos agu-

dos como la isquemia coronaria o la tromboembolia pulmonar. Dado que la isquemia cerebral sucede a menudo como consecuencia de la rápida formación de un trombo arterial, constituye una enfermedad también susceptible de ser tratada mediante estos fármacos. Su administración puede realizarse de dos formas: a) por vía intravenosa, procedimiento sencillo pero cuyos efectos son sistémicos, incluidos los efectos secundarios; b) por vía intraarterial, técnica más compleja que requiere una mayor logística y personal, pero que consigue liberar el fármaco justo en el punto de oclusión, logrando un efecto local. Cabe señalar que la trombolisis puede conseguirse mediante los citados fármacos (trombolisis química) o bien mediante la fragmentación y extracción del coágulo con dispositivos intraarteriales (trombolisis mecánica o trombectomía).

Trombolisis por vía intravenosa

Hoy en día el ictus isquémico representa una emergencia médica. Esta afirmación, tan veraz como desconocida por gran parte de la población, se estableció definitivamente a mediados de los años noventa, cuando el estudio norteamericano NINDS (National Ins-



Temas disponibles en:
www.sietediasmedicos.com

Evaluación y diplomas en:
www.aulamayo.com

Cada tema está acreditado por el
Consell Català de Formació Continuada
de les Professions Sanitàries-
Comisión de Formación Continuada del
Sistema Nacional de Salud con
5,5 créditos



Ictus

Coordinador: Adrià Arboix

Unidad de Enfermedades Vasculares
Cerebrales. Servei de Neurologia.
Hospital Universitari del Sagrat Cor.
Universitat de Barcelona. Barcelona

1. Infarto cerebral: actualización en la clínica y en la terapia

SÓLO DISPONIBLES EN

www.sietediasmedicos.com

2. Factores de riesgo vascular cerebral
3. Ataques isquémicos transitorios
4. Clínica y diagnóstico del infarto cerebral y de la hemorragia cerebral
5. Tratamiento en fase aguda de los ictus
6. Prevención secundaria de los ictus



titude of Neurological Disorders and Stroke) demostró por primera vez la utilidad de un fármaco trombolítico (la alteplasa, activador tisular del plasminógeno o rt-PA) por vía intravenosa en pacientes con isquemia cerebral de menos de 3 horas de evolución. La idea que subyace a este y otros estudios posteriores es la recanalización arterial precoz como medida para restaurar el flujo sanguíneo y evitar la progresión del infarto cerebral. Hasta la publicación del estudio NINDS, la atención urgente al paciente con ictus isquémico se limitaba a la adopción de las medidas generales de soporte; así, mientras el neurólogo planteaba qué tratamiento de prevención secundaria administrar, el tejido cerebral hipóxico pero todavía viable (penumbra isquémica) iba sucumbiendo sin remedio. Gracias a los resultados del estudio NINDS, la Food and Drug Administration aprobó la utilización del rt-PA intravenoso para la isquemia cerebral. En cambio, en Europa el camino fue más lento. Se evaluaron mayores dosis de rt-PA y ventanas terapéuticas que en el estudio NINDS, y los resultados sólo mostraron tendencias positivas a favor del fármaco (incluso hasta las 6 horas). Sin embargo, ante la evidencia acumulada en los metaanálisis, la Agencia Europea del Medicamento autorizó el uso del rt-PA intravenoso en 2002 para pacientes con isquemia cerebral de hasta 3 horas de evolución, con dos condiciones: la previa realización de un estudio de seguridad a gran escala y la elaboración de un ensayo clínico para valorar la eficacia y seguridad del rt-PA entre las 3 y 4,5 horas de evolución. Ambos estudios obtuvieron resultados satisfactorios, por lo que hoy utilizamos sistemáticamente el rt-PA intravenoso en pacientes con isquemia cerebral de hasta 4,5 horas de evolución (si bien se precisa consentimiento informado para el periodo de 3 a 4,5 horas, a falta de la aprobación oficial).

Indicaciones y contraindicaciones. El tratamiento trombolítico debe ser indicado y supervisado siempre por un neurólogo con conocimiento de la patología cerebrovascular, y ha de administrarse

Tabla 1. Indicaciones y contraindicaciones del tratamiento con rt-PA intravenoso

Indicaciones

- Pacientes de 18 a 80 años con clínica sugestiva de accidente cerebrovascular de hasta 3 horas de evolución*
- Exclusión previa de hemorragia intracraneal mediante técnicas de imagen apropiadas

Contraindicaciones

Generales (casos en los que existe un alto riesgo de hemorragia)

- Trastorno hemorrágico significativo actual o durante los últimos 6 meses
- Diátesis hemorrágica conocida
- Pacientes que reciben anticoagulantes orales (p. ej., warfarina sódica)*
- Hemorragia grave o peligrosa manifiesta o reciente
- Sospecha o historia conocida de hemorragia intracraneal
- Sospecha de hemorragia subaracnoidea o trastorno después de una hemorragia subaracnoidea por aneurisma
- Cualquier historia de lesión del sistema nervioso central (es decir, neoplasia, aneurisma, cirugía intracraneal o espinal)
- Masaje cardíaco externo traumático reciente (menos de 10 días), parto obstétrico reciente, punción reciente de un vaso sanguíneo no comprimible (p. ej., punción de la vena yugular o subclavia)
- Hipertensión arterial grave no controlada
- Endocarditis bacteriana, pericarditis
- Pancreatitis aguda
- Enfermedad gastrointestinal ulcerativa documentada durante los últimos 3 meses, varices esofágicas, aneurismas arteriales, malformaciones venosas o arteriales
- Neoplasia con riesgo de hemorragia aumentado
- Enfermedad hepática grave, incluyendo insuficiencia hepática, cirrosis, hipertensión portal (varices esofágicas) y hepatitis activa
- Cirugía mayor o traumatismo importante en los últimos 3 meses
- Etc.

Adicionales en el ictus isquémico agudo

- Síntomas de accidente isquémico que empiezan más de 3 horas antes del inicio de la perfusión o cuando se desconoce la hora del inicio de los síntomas*
- Déficit neurológico leve o síntomas de rápida mejora antes del inicio de la perfusión*
- Ictus grave evaluado clínicamente (p. ej., NIHSS >25) o mediante técnicas de imagen apropiadas
- Convulsiones al inicio del ictus*
- Evidencia de una hemorragia intracraneal en la TC
- Síntomas que sugieran hemorragia subaracnoidea, incluso con TC normal
- Administración de heparina dentro de las 48 horas previas y un tiempo de tromboplastina que exceda el límite superior normal
- Pacientes con historia previa de ictus y diabetes concomitante*
- Ictus previo en los últimos 3 meses
- Recuento plaquetario inferior a 100.000/mm³
- Presión arterial sistólica >185 mmHg o diastólica >110 mmHg, o controles agresivos (farmacoterapia intravenosa) necesarios para reducir la presión arterial a estos límites
- Niveles de glucosa en sangre <50 o >400 mg/dL, sin respuesta al tratamiento

*Criterios relativos.

NIHSS: National Institutes of Health Stroke Scale; TC: tomografía computerizada.

Adaptada de la ficha técnica del fármaco y basada en los criterios del registro SITS-MOST.

en el contexto de un hospital de máximo nivel, sea en el servicio de urgencias o en la unidad de ictus. En la tabla 1 se especifican las indicaciones y contraindicaciones del rt-PA intravenoso comercializado. Éstas proceden del estudio europeo SITS-MOST (Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study) y son útiles para establecer un marco de seguridad, pero en la práctica muchas de ellas son relativas. Por ejemplo, la edad superior a los 80 años no es, hoy en día, un obstáculo para el tratamiento intravenoso. Las experiencias en edad pediátrica y en ancianos, aunque todavía son escasas, sugieren una buena tolerancia y eficacia, comparable a la del grupo de edad incluido en los ensayos. En estos casos, la indicación deberá hacerse de forma personalizada y siempre mediante consentimiento informado. En general, todas aquellas condiciones que predisponen al sangrado grave o incoercible descartan la posibilidad del tratamiento por vía sistémica. Es imprescindible remarcar que el tratamiento es más eficaz cuanto antes se administre, observándose el mayor beneficio en los primeros 90 minutos. La reciente ampliación de la ventana terapéutica hasta las 4,5 horas no debe conllevar la relajación en la actuación médica prehospitalaria, ni tampoco el aumento del tiempo transcurrido desde la llegada al hospital y la administración del fármaco.

Riesgos. Dada la naturaleza de estos fármacos, su mayor riesgo es la hemorragia. En cuanto a las hemorragias sistémicas, el riesgo es muy bajo si el paciente cumple con los criterios adecuados. Sin embargo, la complicación más temida es la hemorragia intracraneal sintomática, definida como la aparición de una hemorragia cerebral en las primeras 36 horas tras la administración del fármaco, habitualmente en el seno de la lesión isquémica, que se asocia a un deterioro neurológico. Se produce sólo en un 2,3-6,4% de los pacientes, pero conlleva una alta mortalidad. La edad muy avanzada, la hiperglucemia en el momento del ingreso o una mayor gravedad del déficit neurológico inicial son algunos de los

factores que se han relacionado con esta complicación.

Limitaciones del tratamiento intravenoso. A pesar del gran avance que supuso el rt-PA intravenoso, que a su vez enterraba para siempre el nihilismo que imperaba sobre el tratamiento de la fase aguda del ictus, la gran mayoría de los pacientes con ictus isquémico no se benefician, todavía hoy, de este tratamiento. Por un lado, menos del 10% de los potenciales candidatos llegan al hospital en la fase de ventana terapéutica; ello ha sido fundamentalmente atribuido a la falta de reconocimiento de los síntomas y a la demora en la atención médica extrahospitalaria. La instauración del Código Ictus ha mejorado sensiblemente el porcentaje de pacientes tratados, pero sigue siendo a todas luces insuficiente. Por otro lado, todas aquellas condiciones clínicas que predisponen a un mayor riesgo de sangrado son también un obstáculo para la autorización de un tratamiento fibrinolítico sistémico. Por último, sólo un 40% de los pacientes que llegan a ser tratados ven modificada la evolución natural de la enfermedad. Ello significa que en más de la mitad de los casos el tratamiento no mejora la situación funcional de los pacientes a los 3 meses. Existen múltiples razones por las que se observa esta mala respuesta terapéutica: a) la violación de los criterios de inclusión y exclusión para el tratamiento trombolítico intravenoso; b) la composición del trombo pobre en fibrina, en detrimento de una mayor presencia de elementos sólidos como el calcio; c) la reoclusión espontánea de la arteria ya recanalizada; d) la reperfusión de tejido cerebral ya totalmente necrótico, más probable cuanto más nos acercamos al límite de la ventana terapéutica; e) la recanalización sin reperfusión efectiva del tejido (fenómeno de no *reflow*; al respecto, es importante subrayar que ambos procesos no son sinónimos), y f) las oclusiones arteriales proximales (así, el tratamiento intravenoso es menos eficaz cuanto más proximal sea la oclusión vascular, de manera que los pacientes con émbolos en las ramas corticales responderán más favorablemente,

mientras que los que sufren oclusiones carotídeas o proximales de las arterias intracraneales presentarán menores tasas de recanalización). Finalmente, conviene saber que una pequeña proporción de pacientes mantiene tejido cerebral en penumbra isquémica más allá de las 4,5 horas. Las actuales técnicas de neuroimagen permiten distinguirlo del tejido ya necrótico e irrecuperable. Ello significa que la reapertura de la arteria ocluida puede ser beneficiosa incluso fuera de la ventana terapéutica aceptada para la trombolisis intravenosa. En el caso de estos pacientes deberán valorarse alternativas, como las que se comentan a continuación. Estos tratamientos alternativos no gozan todavía de aprobación oficial en nuestro medio, pero se sustentan en ensayos clínicos multicéntricos, por lo que son lícitos, siempre y cuando se informe debidamente al paciente o a sus familiares.

Trombolisis intraarterial

En los pacientes con contraindicación específica para la trombolisis intravenosa, o sin ella pero con un tiempo de evolución entre 4,5 y 6 horas, la trombolisis intraarterial constituye un tratamiento potencialmente beneficioso. El requerimiento indispensable es la presencia de oclusión en una gran arteria. Ya en 1999 se publicó el estudio PROACT-II (Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism II), que demostraba la utilidad de la prourocinasa intraarterial en pacientes con un ictus de la arteria cerebral media de hasta 6 horas de evolución. Hoy en día se siguen unos criterios adaptados de este estudio, aunque en España se utiliza el rt-PA, puesto que la prourocinasa no está autorizada. En cuanto a los riesgos, además de los estrictamente derivados de la punción arterial y el estudio angiográfico, preocupa nuevamente el de la hemorragia intracraneal. En el PROACT-II se presentó en el 10% de los pacientes, pero ello no fue óbice para la demostración de un efecto neto beneficioso en la situación funcional a largo plazo. Además, los pacientes incluidos en el estudio tenían un déficit neurológico basal más grave que el observado en los estudios de trombolisis intravenosa, un hecho que ya justifica en par-

FORMACIÓN CONTINUADA

Ictus

te este incremento del riesgo. En general, en pacientes con predisposición al sangrado la trombolisis intraarterial es más segura y recomendable que la intravenosa.

Trombectomía mecánica. Ésta es la técnica más reciente entre los procedimientos trombolíticos. Mediante punción arterial, se introduce un catéter con un dispositivo para fragmentar o aspirar directamente el trombo. Aunque todavía es experimental, promete aportar algunas ventajas sobre la trombolisis química, ya que no aumenta el riesgo de hemorragia sistémica. Sus indicaciones son muy similares a las de la trombolisis intraarterial, pero es especialmente recomendable en situaciones de riesgo hemorrágico. Los estudios MERCI (Multimechanical Embolus Removal in Cerebral Ischemia) y multi-MERCI han evaluado de forma no alea-

torizada la eficacia de algunos dispositivos de trombectomía, con resultados prometedores. La tasa de hemorragia intracraneal en estos estudios se sitúa en un 8-9%. Siguiendo sus criterios, teóricamente pueden beneficiarse pacientes con ictus de hasta 8 horas de evolución. La decisión de utilizar la trombectomía o la trombolisis intraarterial depende de varios factores, como los antecedentes del paciente, la localización de la oclusión, la disponibilidad del material o la experiencia del neurorradiólogo en una u otra técnica. En algunos casos, ambos procedimientos se pueden combinar en una misma sesión para lograr un mayor grado de recanalización arterial.

Tratamiento combinado (trombolisis intravenosa más rescate intraarterial). Como ya se ha comentado anteriormente, los pacientes con oclusión de grandes

arterias responden peor a la trombolisis intravenosa. La estrategia de administrar el fármaco intravenoso, para seguir después por vía intraarterial, está en estudio, pero ya hay datos que apuntan a una buena tolerancia y a mayores tasas de recanalización. Con la técnica combinada se gana tiempo, ya que el paciente recibe tratamiento desde el primer momento. Si durante la infusión no mejora clínicamente y mantiene la oclusión arterial, se puede plantear el traslado a la sala de hemodinámica para una segunda dosis de rt-PA por vía intraarterial, siempre que no se supere el umbral de las 6 horas desde el inicio de los síntomas, o bien para una trombectomía, si no se superan las 8 horas. El ensayo IMS (Interventional Management of Stroke), que se halla en fase III, aportará más datos sobre la utilidad de esta estrategia. Los pacientes con oclusión de la arteria basilar pueden beneficiarse de ventanas

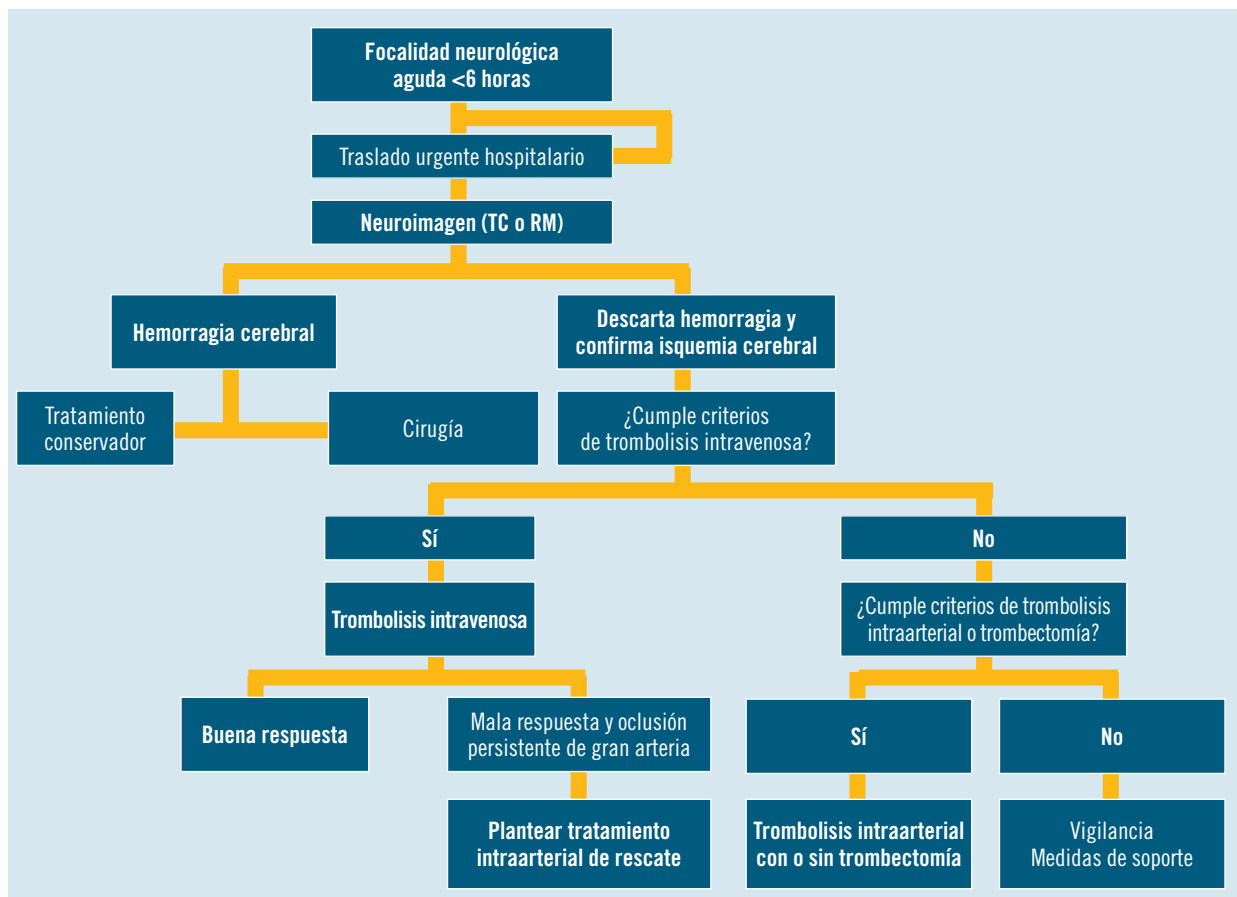


Figura 1. Algoritmo de actuación en la fase aguda del ictus

terapéuticas más alargadas, probablemente hasta las 12 horas, ya que el tronco cerebral parece tolerar mejor la isquemia prolongada.

Antiagregantes plaquetarios y anticoagulantes

La administración de estos fármacos se suele iniciar inmediatamente después de confirmarse la naturaleza isquémica del ictus, menos en los pacientes tratados inicialmente con trombolisis, en cuyo caso el inicio debe demorarse 24 horas para evitar un efecto antitrombótico excesivo. Sin embargo, el ácido acetilsalicílico, el clopidogrel o la heparina no tienen un efecto directo sobre la fisiopatología del ictus en curso ni sobre su pronóstico: su acción se encamina a la prevención de una recurrencia, sobre todo a medio y largo plazo. Quizá la única excepción a ello sea la trombosis de senos venosos cerebrales, donde la heparina en la fase aguda del ictus interfiere en su progresión, e incluso podría facilitar la degradación del trombo ya formado. También puede valorarse la anticoagulación en los pacientes con disección arterial. Como regla general, en los ictus de causa arterial se administrarán antiagregantes, y en los de causa cardioembólica o por estados protrombóticos se administrarán anticoagulantes. Entre los antiagregantes, el ácido acetilsalicílico en asociación con el dipiridamol y con el clopidogrel son dos alternativas de primera elección. Respecto a la anticoagulación, el tratamiento inicial siempre será con heparina, preferiblemente en perfusión intravenosa.

Estatinas

Existen suficientes datos en la bibliografía como para aconsejar la introducción de la estatina en fase aguda, ya que posee efectos neuroprotectores. Tanto o más importante es no suspenderla en los pacientes que ya la tomaban, puesto que la retirada ha sido asociada a un peor pronóstico.

Ictus hemorrágico

La hemorragia intracraneal parenquimatosas espontánea es mucho menos

RECOMENDACIONES PRÁCTICAS

- El ictus es una emergencia médica.
- Ante la sospecha de ictus, no hay que administrar inicialmente ácido acetilsalicílico ni otros antiagregantes.
- Independientemente de la gravedad, debe solicitarse el traslado urgente medicalizado a un hospital de referencia que cuente con neurólogos expertos en patología cerebrovascular.
- La activación del Código Ictus por parte del Servicio de Emergencias Médicas avisa con anterioridad al hospital receptor y agiliza la actuación una vez llega el paciente.
- Hoy en día existen tratamientos «curativos» para el ictus isquémico, pero la ventana terapéutica es estrecha.
- El retraso en la atención especializada al paciente puede conllevar un grave perjuicio sobre el desarrollo de la enfermedad y sobre el pronóstico vital y funcional.
- Todo tratamiento trombolítico deberá ser indicado y supervisado por un neurólogo con conocimiento de la patología cerebrovascular, y deberá administrarse en el contexto de un servicio de urgencias o de una unidad de ictus.

habitual que la isquemia cerebral (15-20% de todos los ictus), pero conlleva una mayor morbimortalidad. Alrededor de un tercio de los pacientes no superan la fase aguda, y sólo un tercio son independientes a largo plazo. Su presentación clínica suele ser indistinguible de la del ictus isquémico, a pesar de que existen ciertos signos y síntomas más característicos, como la cefalea, los vómitos y el deterioro del nivel de conciencia. Aun así, sólo las técnicas de neuroimagen permitirán asegurar si el proceso es hemorrágico o no. Por ello es tan importante que el paciente con sospecha de ictus no sea tratado con ningún medicamento antitrombótico hasta poder contar con una prueba de imagen. Pese a sus devastadoras consecuencias, todavía hoy seguimos sin disponer de ningún tratamiento específico en fase aguda que modifique sensiblemente la evolución natural de la enfermedad.

Actuaciones en fase aguda

El crecimiento del hematoma es un fenómeno que se observa fundamentalmente en las primeras 24 horas de evolución, y es el que más se ha correlacionado con el empeoramiento clínico en este periodo. En la presente

década se abrió la puerta a la esperanza con los ensayos clínicos FAST, encaminados a averiguar la capacidad del factor VII activado para detener el proceso. En fase II, el fármaco demostró un buen perfil de seguridad, así como beneficios en la reducción de la mortalidad y la incapacidad funcional. Pero el estudio fase III demostró que la reducción significativa del hematoma no se traducía en una mejoría clínica, y además se detectó un exceso de fenómenos tromboembólicos arteriales en el brazo de tratamiento. Así pues, actualmente se recomienda instaurar las medidas básicas de soporte y control de la homeostasia, retirar o contrarrestar los fármacos antitrombóticos (si es el caso) y realizar un control intensivo de la función neurológica, puesto que la hipertensión intracraneal que con frecuencia se instaura puede requerir la intubación y ventilación mecánica del paciente. Salvo en casos de pacientes muy ancianos, con mala calidad de vida previa o enfermedades terminales, la hemorragia del parénquima cerebral requiere el ingreso en una unidad de semicríticos o de vigilancia intensiva. La indicación de una intervención quirúrgica evacuadora es un tema sumamente controvertido. Globalmente, los estudios no han demostrado su beneficio respecto al tratamien-

to conservador, aunque existen dos excepciones: los hematomas de cerebelo que producen compresión del tallo cerebral e hidrocefalia obstructiva y los hematomas hemisféricos, preferentemente lobulares, que se dan en pacientes jóvenes y que conducen a un deterioro progresivo del nivel de conciencia. En general se considera que la intervención quirúrgica aumenta la supervivencia de estos pacientes, pero no mejora significativamente las expectativas funcionales. La hidrocefalia aguda es una complicación grave que a menudo requiere la colocación de una derivación ventricular externa. Es habitual en las hemorragias de fosa posterior, así como en hemorragias supratentoriales de gran tamaño. La hemorragia intraventricular es también una causa muy común de hidrocefalia, y su presencia se asocia a un riesgo de deterioro clínico y muerte del 50-75%; acompaña frecuentemente a los hematomas parenquimatosos, aunque puede ser primaria. En algunos casos, son necesarias la colocación de un drenaje intraventricular y la aspiración

del trombo. En el momento actual, el ensayo clínico CLEAR (Combined Approach to Lysis Utilizing Eptifibatide and rt-PA in Acute Ischemic Stroke), en fase III, está intentando confirmar datos previos a favor de la instilación de rt-PA a través del catéter intraventricular para favorecer un mejor drenaje de la hemorragia.

Algoritmo de actuación

De acuerdo con lo expuesto, en la figura 1 se ofrece un algoritmo de las distintas pautas de actuación en cada caso. ■

Bibliografía

Furlan A, Higashida R, Wechsler L, Gent M, Rowley H, Kase C, et al. Intra-arterial prourokinase for acute ischemic stroke. The PROACT II study: a randomized controlled trial. *Stroke*. 1999; 30: 2003-2011.

Hacke W, Kaste M, Fieschi C, Toni D, Lesaffre E, Von Kummer R, et al. Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke. The European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS). *JAMA*. 1995; 274: 1.017-1.025.

Hacke W, Kaste M, Fieschi C, Von Kummer R, Davalos A, Meier D, et al. Randomised double-blind placebo-

controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS II). Second European-Australasian Acute Stroke Study Investigators. *Lancet*. 1998; 352: 1.245-1.251.

Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, Brozman M, Davalos A, Guidetti D, et al. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2008; 359: 1.317-1.329.

Mayer SA, Brun NC, Begtrup K, Broderick J, Davis S, Diringer MN, et al. Efficacy and safety of recombinant activated factor vii for acute intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med*. 2008; 358: 2.127-2.137.

Smith WS, Sung G, Starkman S, Saver JL, Kidwell CS, Gobin YP, et al. Safety and efficacy of mechanical embolectomy in acute ischemic stroke: results of the MERCI trial. *Stroke*. 2005; 36: 1.432-1.438.

Smith WS, Sung G, Saver J, Budzik R, Duckwiler G, Liebeskind DS, et al. Mechanical thrombectomy for acute ischemic stroke: Final results of the multi MERCI trial. *Stroke*. 2008; 39: 1.205-1.212.

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: 1.581-1.587.

Wahlgren N, Ahmed N, Davalos A, Ford GA, Grond M, Hacke W, et al. Thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke in the Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study (SITS-MOST): an observational study. *Lancet*. 2007; 369: 275-282.