

MANEJO DEL ACCIDENTE CEREBROVASCULAR ISQUÉMICO AGUDO EN SUJETOS DE EDAD AVANZADA

Dr. Sebastián F. Ameriso

SECCIÓN DE NEUROLOGÍA VASCULAR, INSTITUTO DE INVESTIGACIONES
NEUROLÓGICAS "DR. RAÚL CARREA", FLENI

RESUMEN

La población mayor de 60 años en los países desarrollados se expande rápidamente y se espera que la misma se duplique en las próximas tres décadas. Los accidentes cerebrovasculares son la tercera causa de muerte y la primera causa de incapacidad prolongada en el mundo industrializado. La incidencia de accidentes cerebrovasculares (ACV) isquémicos y su mortalidad asociada se incrementan con la edad. Los índices de fatalidad a 30 días de esta enfermedad aumentan de dos a tres veces luego de los 60 años. En este artículo presentamos una revisión del manejo de sujetos de edad avanzada con ACV isquémico agudo. Esta patología es una emergencia médica con una ventana terapéutica estrecha comparable al infarto agudo de miocardio. El conocimiento de factores fisiopatológicos particulares en la ancianidad puede ayudar a prevenir las complicaciones más comunes en este grupo durante el ACV agudo. Ensayos clínicos en curso examinan nuevas modalidades terapéuticas incluyendo terapia fibrinolítica, nuevos antitrombóticos y agentes protectores neuronales. Muchos de estos ensayos incluyen sujetos de hasta 80-85 años. La edad avanzada no debería ser considerada una contraindicación para el uso de los tratamientos disponibles en el ACV.

INTRODUCCIÓN

Los accidentes cerebrovasculares son la tercera causa de muerte y la primera causa de incapacidad prolongada en el mundo industrializado (1). La incidencia de ACV y su mortalidad se incrementan con la edad avanzada (2). La población mayor de 60 años se expande rápidamente en

países desarrollados y se espera que este grupo se duplique en las próximas tres décadas (3). Estos factores hacen imperativo examinar la relación riesgo beneficio del arsenal terapéutico disponible en sujetos añosos con ACV agudos.

El accidente cerebrovascular isquémico es una emergencia médica con una ventana terapéutica estrecha comparable a la del infarto agudo de miocardio. La exacta duración de esta ventana no ha sido completamente delineada en humanos, pero estudios animales sugieren que ésta no sería mayor a las 6 horas siguientes al insulto isquémico (4).

El objetivo de este artículo es revisar los avances recientes en el manejo temprano del accidente cerebrovascular isquémico agudo. Se enfatizarán los aspectos concernientes particularmente a individuos de edad avanzada y se analizarán los criterios de edad usados en los diversos ensayos clínicos.

Aproximadamente el 80 % de todos los ACV son isquémicos (5). La edad no parecería influir la frecuencia de los diferentes sub-tipos de ACV isquémicos (6,7).

La mortalidad a 30 días del ACV agudo aumenta de 2 a 3 veces luego de los 60 años (8). Los factores que pueden predecir mortalidad en el anciano con ACV agudo incluyen elevación de creatinina sérica, edema pulmonar, fibrilación auricular, cardiomegalia y bajo score en el test de mini-mental status (9). Por lo tanto, junto con la severidad del ACV, factores no neurológicos cumplen un rol importante en determinar la sobrevivencia luego del ACV isquémico y éstos deben ser monitoreados y tratados adecuadamente.

EVALUACIÓN INICIAL

La adquisición de una historia médica detallada frecuentemente requiere ayuda de parientes o conocidos particularmente si los síntomas del ACV incluyen afasia o deterioro en el estado de conciencia. La presbiacusia es común en los ancianos. En estos pacientes la dificultad en el procesamiento de información verbal puede deberse a problemas auditivos y se deben realizar esfuerzos para asegurar condiciones óptimas de evaluación con mínimo ruido ambiente (10). Se debe prestar especial atención en determinar el momento y las características clínicas al inicio, estado neurológico previo, medicaciones e historia de factores de riesgo cerebrovascular (hipertensión, diabetes, tabaquismo, enfermedad cardíaca, eventos cerebrovasculares previos, abuso de drogas e historia familiar). Debe obtenerse además información con respecto al estado del paciente previo al ACV incluyendo incapacidades, actividades de la vida diaria, factores de riesgo para complicaciones luego del ACV y la presencia de aspectos psicológicos o ambientales que limiten el funcionamiento del paciente.

Inmediatamente al ingreso se debe obtener una tomografía computada cerebral o en determinados casos una resonancia magnética cerebral. En las primeras 24 horas del ACV aproximadamente 58 % y 82% de los infartos son identificados por TAC o RMN, respectivamente (11). La obtención de imágenes en el momento agudo permite además identificar otras condiciones con presentación clínica similar (ACV hemorrágicos, tumores, infecciones, etc.) y puede ser útil en pacientes añosos que se presentan con signos atípicos de ACV (12).

La evaluación inicial debe incluir un hemograma completo, estudios de coagulación (tiempo de protrombina, KPTT), electrolitos, glucemia, función renal y hepática, electrocardiograma y radiografía de tórax. Aunque este test no se incluye usualmente en la rutina inicial, los anticuerpos antifosfolípidicos tienen una importante asociación con el ACV en sujetos de edad avanzada (13).

MEDIDAS CRÍTICAS DE SOPORTE

Oxigenación

La hipoxia puede contribuir al déficit neurológico. Se debe asegurar la permeabilidad de la

vía aérea, particularmente en pacientes con trastornos del sensorio. Un oxímetro de pulso puede detectar hipoxia, especialmente en pacientes con un patrón de respiración obstructiva y en aquellos que desaturan durante el sueño (14). Algunos estudios sugieren que la posición semi-reclinada puede reducir el grado y la duración de los episodios de desaturación y puede además disminuir el riesgo de broncoaspiración y neumonía (15).

Deglución

Los pacientes con ACV isquémico agudo presentan un alto riesgo para broncoaspiración, especialmente aquellos que no tienen reflejo nauseoso, que presentan disartria y que tienen trastornos del sensorio (16,17). En ausencia del reflejo nauseoso el reflejo laríngeo puede ser usado para demostrar trastornos en la deglución (18). La disfagia es un problema frecuente en los ancianos y puede resultar en broncoaspiración, deshidratación, malnutrición y neumonías (19). La ingesta oral debe postponerse hasta que un examen formal de deglución haya sido realizado. Una maniobra simple de evaluación del paciente con disfagia consiste en constatar la presencia de tos y/o cambios en el tono de voz luego de la ingesta de tres pequeños sorbos de agua sin interrupción mientras se encuentra sentado. La presencia de reflejo tusígeno o cambios en el tono de voz indican posible broncoaspiración y se debe posponer la ingesta oral (20). La evaluación formal de la deglución y la video deglución con sustancias contrastadas se usa en algunos casos. En pacientes que comienzan a deglutir se usan niveles progresivos de texturas y consistencias evitando inicialmente los líquidos. La alimentación por sonda nasogástrica también conlleva riesgo de aspiración. Para pacientes con dificultades en la deglución, la colocación de sondas duodenales en el segundo día del ACV es recomendable. La administración de fluidos a través de tubos duodenales debe ser continua para prevenir la regurgitación, la retención gástrica aguda y las diarreas osmóticas. Se deben usar soluciones isoosmóticas que se comienzan a 30cc por hora chequeando residuo gástrico cada 2 horas y lavando con 25-50 cc de agua cada 4 horas, antes y luego de las medicaciones. La alimentación se debe interrumpir si los residuos son de más de 40 cc. La malnutrición, hipoproteinemia y anergia son comunes en los sujetos añosos al ingreso, especialmente aquellos con mal estado general previo (21). Por lo

tanto se debe prestar particular atención al estado nutricional de estos pacientes.

Presión arterial

Más de 2/3 de los pacientes con ACV isquémico agudo presentan elevación de la tensión arterial al ingreso por encima de 170 mmHg de sistólica o 100 mmHg de diastólica. La tensión arterial tiende a disminuir espontáneamente luego del ACV con decrementos de aproximadamente 20 mmHg sistólica y 10 mmHg diastólica durante la hospitalización (22,23). La reducción de la presión arterial es mayor en los primeros 4 días y en sujetos con cifras previas mayores. La autorregulación cerebral normalmente mantiene al flujo sanguíneo cerebral constante dentro de variaciones importantes de presión de perfusión (presión arterial media entre 60 y 150 mmHg). La autorregulación está comprometida inmediatamente luego del ACV y el tejido cerebral isquémico depende en forma pasiva del flujo sanguíneo colateral (24,25). La hipotensión ortostática es común en ancianos, y puede haber deterioro neurológico si estos pacientes se movilizan en forma temprana. La reducción rápida de la tensión arterial a niveles normotensivos puede comprometer la circulación colateral y precipitar deterioro neurológico (26,27). Estudios en animales sugieren beneficio de la hipertensión moderada en los momentos tempranos de la isquemia cerebral (28). Los sujetos añosos se encuentran en particular peligro de las consecuencias de la reducción rápida de la presión arterial (29-31). La hipertensión crónica previa es común en pacientes con ACV y puede estar asociada con una desviación a la derecha de las curvas de autorregulación de flujo cerebral/presión de perfusión (presión arterial media entre 85 y 180 mmHg) (32,33). Por lo tanto, incluso reducciones moderadas de la tensión arterial pueden comprometer el flujo colateral a las regiones cerebrales isquémicas. El conocimiento de la fisiopatología del ACV isquémico y el curso benigno, en muchos casos, de la hipertensión en el período inmediato luego del ACV dan apoyo al axioma que la hipertensión debe ser dejada sin tratar en forma temprana al menos que la elevación sea extrema, sostenida y/o con compromiso de otros órganos (29,34). El tratamiento temprano de la hipertensión se considera cuando la presión arterial sistólica es mayor de 220 mmHg o la diastólica mayor de 120 mmHg en 3 mediciones repetidas a intervalos de 15 minutos (35). Reco-

mendamos un tratamiento escalonado (36) con reducciones graduales de presión arterial no mayores de 10 mmHg cada 4 horas (29,36). El deterioro neurológico es más frecuente en los 4 días siguientes al ACV. La disfunción autorregulatoria cerebral es mayor durante las 2 semanas siguientes al ACV. Estos son los períodos críticos en los cuales el manejo de la hipertensión debe ser conservador (26,37). El uso temprano de nifedipina, diuréticos y clonidina ha sido asociado con reducciones rápidas y excesivas de la presión arterial, contracción de volumen, disminución de flujo cerebral y deterioro en el estado neurológico (29,38,40). El labetalol, bloqueante adrenérgico combinado α - β es un tratamiento seguro y efectivo para la hipertensión arterial severa luego del ACV. Puede ser usado en forma oral o intravenosa en pacientes sin asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, bradicardia, falla cardíaca o bloqueo cardíaco (40,42). Desafortunadamente esta medicación no se encuentra ampliamente disponible en la Argentina. Si la presión arterial no se ha reducido espontáneamente luego de 30-45 minutos de reposo la terapia gradual es iniciada con labetalol o nitroprusiato (en elevaciones de presión extremas) teniendo como objetivo reducciones graduales de presión (41,43).

Líquidos

Los individuos añosos son más propensos a cuadros de deshidratación que pueden agravar el estado neurológico (44). Los signos y síntomas de deshidratación pueden no ser obvios en los ancianos por lo tanto la evaluación cardiovascular de presión arterial, pulso y valores de laboratorio (urea, creatinina, hematocrito, hemoglobina) deben ser monitoreados. Una vía endovenosa es usualmente necesaria para el manejo de líquidos y electrolitos y para administración de medicaciones. La infusión de solución salina normal es usada en la mayoría de los pacientes. Entre 25 y 30% del déficit de agua libre total estimado debe ser reemplazado en el primer día y la administración total de líquidos no debe exceder 2500 cc por día para los primeros 4 días. En pacientes en los cuales se sospechen o se hallan demostrado infartos cerebrales de gran tamaño (> 5 cm de diámetro en la TAC) se debe ser cauto con los líquidos y en ocasiones restringirlos (800 a 1200 cc/día) para reducir la posibilidad de desarrollar edema cerebral.

Presión intracraneana

El edema asociado con el infarto cerebral es causado por retención intracelular de líquido en el área isquémica. Este edema alcanza su pico a las 48-72 horas del ACV (45,46). El efecto de masa puede resultar en deterioro clínico y muerte en pacientes con infartos hemisféricos o cerebelosos de gran tamaño. Los signos tempranos de progresión del edema incluyen deterioro del sensorio y cambios pupilares (47). El manejo de la elevación de la presión intracraneana luego del ACV isquémico es dificultoso y no existen tratamientos de probada efectividad. La hiperventilación produce hipocapnea y vasoconstricción con potencial agravamiento de la isquemia cerebral (48). Los esteroides no son efectivos para el edema cerebral de los ACV isquémicos (49). El manitol puede ser usado a dosis de 0,25 a 0,50 gr/kg a intervalos de 4 a 6 horas con manejo cuidadoso de la osmolaridad plasmática (50,4). En casos severos se puede agregar furosemida intravenosa (51). Los pacientes con infarto cerebeloso y signos de compresión de tronco cerebral pueden beneficiarse de la colocación de un shunt y cirugía descompresiva de fosa posterior. La cirugía descompresiva en grandes infartos hemisféricos es un tratamiento experimental y reservado como medida extrema a casos excepcionales.

Glucemia

La asociación entre la glucemia elevada y el mal pronóstico del ACV isquémico probablemente se deba al efecto de la acidosis láctica (52). Sin embargo un estudio reciente no mostró relación entre la hiperglucemia al ingreso y la evolución neurológica (53). Los pacientes diabéticos deben manejarse con escalas de corrección con insulina, hipoglucemiantes orales y dieta dependiendo de la severidad y los requerimientos.

Trombosis venosa profunda

La trombosis venosa profunda ocurre en aproximadamente 28% de los pacientes con ACV trombóticos agudos (54). Este porcentaje es mayor (60-75%) en pacientes con parálisis severas. Los sujetos añosos presentan mayor riesgo particularmente aquéllos con obesidad, insuficiencia cardíaca congestiva, venas varicosas, historia de tromboembolismo y estados protrombóticos (55). Las medidas profilácticas para estos pacientes reducen el riesgo de trombosis venosa profunda en un 15 a 20% y éstas inclu-

yen compresión neumática externa, dosis bajas de heparina subcutánea (5000 U c/8-12 horas) (56). Estudios recientes han demostrado la efectividad de las heparinas de bajo peso molecular para la prevención de trombosis venosa profunda (57,58).

Cuidado de piel y vejiga

El cuidado de la piel y la prevención de úlceras por decúbito puede ser lograda con la movilización frecuente del paciente a intervalos de 2 horas y usando colchones especiales. Las sondas vesicales deben limitarse a los casos con indicación formal y por períodos reducidos para disminuir el riesgo de infecciones urinarias.

Temperatura

Estudios experimentales han demostrado el efecto deletéreo de la hipertermia que consiste en aumento del área de infarto con incrementos incluso moderados de temperatura cerebral (59). Las infecciones previas o concomitantes al infarto cerebral son frecuentes (60) y pueden estar asociadas con un mayor déficit neurológico (61). Se necesitan mayores investigaciones en este aspecto pero parecería ser una medida prudente mantener la temperatura bajo control en estos pacientes.

Complicaciones cardíacas

Los pacientes con ACV isquémicos agudos deberían tener monitoreo cardíaco por 2-3 días a fines de detectar complicaciones cardíacas como arritmias o isquemia (62). El ACV isquémico agudo puede inducir complicaciones cardiovasculares (62). Patrones electrocardiográficos de isquemia pueden aparecer en sujetos con ACV agudos aún en ausencia de enfermedad cardíaca documentada previamente. La prevalencia de nuevas arritmias incluyendo arritmias ventriculares en el ACV isquémico agudo oscila entre 25 a 40% (62).

TERAPIAS FARMACOLÓGICAS ESPECÍFICAS

Los avances en nuestro entendimiento de la fisiopatología cerebrovascular han resultado en la realización de ensayos multicéntricos tendientes a determinar la seguridad y eficacia de nuevos antitrombóticos, fibrinolíticos y agentes neuroprotectores en el ACV isquémico agudo (63).

Terapia neuroprotectora

Estas drogas protegen al cerebro del daño isquémico. Diversas clases de agentes han sido usados como neuroprotectores en el tratamiento del ACV isquémico en ensayos clínicos todavía en curso (64).

Durante la isquemia el glutamato y otros aminoácidos excitatorios son liberados de las terminales presinápticas y las neuronas postsinápticas son estimuladas en forma excesiva debido a la falla de los mecanismos normales de inactivación de estas sustancias. La excitotoxicidad es bloqueada por los antagonistas de los receptores del N-metil-D-aspartato (NMDA). Estudios clínicos evalúan diversos antagonistas de la excitotoxicidad y los resultados se encontrarán disponibles en el futuro cercano (65).

La excesiva entrada de calcio y la producción de radicales libres tiene un rol importante en la muerte neuronal luego de la isquemia cerebral (66,67). Durante la muerte neuronal isquémica existe una excesiva entrada de calcio en las células nerviosas que puede agravar la isquemia y causar vasoconstricción e incrementar la agregación plaquetaria. Los estudios con bloqueantes cálcicos en el tratamiento del ACV isquémico agudo han presentado resultados diversos. En sujetos de hasta 80 años de edad la administración de 120 mg de nimodipina en forma oral dentro de las 48 horas del ACV isquémico no fue efectiva aunque se observó una tendencia a mejor evolución en los pacientes tratados en forma temprana (68). Estudios piloto de nicardipina intravenosa demostraron eficacia sólo marginal (69).

Las drogas que prolongan la inactivación de los canales de sodio voltaje-dependientes protegen, experimentalmente, contra el daño neuronal. Varios bloqueantes de sodio están siendo probados en ensayos clínicos (65). Los "liberadores" de los canales de potasio son también potenciales agentes citoprotectores (65).

El tirilazad, un "scavenger" (limpiador) de radicales libres, no fue efectivo en el tratamiento del ACV isquémico (70). Ensayos piloto han demostrado que pacientes tratados dentro de las 4 horas con gangliósido GM1 muestran una significativa mejoría neurológica comparado con pacientes tratados con placebo (71).

El lubeluzole es una agente neuroprotector que previene el incremento en el glutamato extracelular y normaliza la excitabilidad neuronal en la zona perinfarto. Evaluaciones preliminares sugieren que el lubeluzole administrado dentro de las 6 horas del comienzo del ACV isquémico de territorio carotídeo produce una significativa reducción en la mortalidad y una tendencia a una mejor funcionalidad comparado a placebo. Este estudio incluyó sujetos de hasta 93 años (72).

Terapia trombolítica

La terapia trombolítica ha emergido como una modalidad terapéutica promisorio en el ACV isquémico agudo (73). Un estudio a dosis escalonada de administración intravenosa de rTPA reportó recanalización parcial en 31% de las arterias. Hematomas intraparenquimatosos con deterioro neurológico ocurrieron en 10% de estos pacientes (74). Recientemente un ensayo clínico que incluyó sujetos de hasta 80 años de edad ha reportado que el tratamiento con rTPA IV administrado dentro de las 3 horas del comienzo de los síntomas de ACV isquémico (0,9 mg/kg hasta un máximo de 90 mg) resultó en significativa mejoría clínica y funcional aunque sin cambios significativos en la mortalidad (75). Otro estudio controlado con placebo usando rTPA para ACV isquémicos agudos incluyó también sujetos de hasta 80 años y mostró significativa mejoría en la evolución funcional pero los beneficios potenciales disminuyeron al considerar la mayor incidencia de hemorragias y mayor mortalidad en el grupo que recibió rTPA (76). Un ensayo doble ciego, placebo-controlado actualmente en curso una prourokinasa recombinada intra-arterial en pacientes con ACV isquémico agudo con oclusión de la arteria cerebral media de menos de 6 horas de evolución. Este estudio incluye sujetos de hasta 85 años.

La edad del paciente como un potencial criterio de inclusión/exclusión para el tratamiento del ACV agudo cobra mayor notoriedad cuando se considera el uso de drogas con potenciales efectos devastadores como los trombolíticos. Pese a que esta información es aún escasa en la patología cerebrovascular, algunos datos provenientes del uso de trombolíticos en enfermedad coronaria aguda pueden ayudar. Numerosos ensayos clínicos han estudiado los efectos de la terapia trombolítica en sujetos añosos con infarto agudo de miocardio (IAM). La estreptokinasa

intravenosa en IAM produce mayor reducción de la mortalidad en sujetos añosos que en jóvenes (77,78). Sin embargo este agente no sería efectivo en el ACV. Las complicaciones hemorrágicas y el riesgo de ACV en los ancianos fueron similares a los de sujetos jóvenes tratados con estreptokinasa. El rTPA es aún más efectivo en ancianos con IAM que la estreptokinasa pero parecería existir un mayor riesgo de ACV hemorrágico (79). La estreptokinasa ha sido sugerida como la terapia trombolítica de primera elección en sujetos añosos con IAM cuando existen factores de riesgo para ACV.

Anticoagulantes, antitrombóticos

El tratamiento temprano del ACV isquémico agudo con heparina convencional o con heparinas de bajo peso molecular reducen sustancialmente el riesgo de trombosis venosa profunda con una reducción de mortalidad por esta complicación de aproximadamente un 20% (80). Las heparinas de bajo peso molecular proveen una alternativa antitrombótica para el tratamiento que podría tener menores efectos adver-

sos que la heparina con una eficacia similar (81). Un estudio reciente ha demostrado que una heparina de bajo peso molecular (nadroparina) administrada en forma subcutánea dos veces al día a dosis de 4100U anti Xa comenzando dentro de las 48 horas del inicio del ACV y mantenida por 10 días reduce la morbi/mortalidad en sujetos de hasta 80 años de edad (82). Este estudio concluye que por cada 5 pacientes tratados con nadroparina se evitaría un caso de muerte o incapacidad severa.

CONCLUSIÓN

El manejo del ACV isquémico agudo en sujetos de edad avanzada presenta particularidades dadas por la mayor tendencia a presentar algunas complicaciones y comorbilidades. Asimismo no existen en este momento evidencias científicas para la no administración de tratamientos específicos, incluyendo anticoagulantes y fibrinolíticos, en sujetos de edad avanzada en buen estado funcional previo al ACV.

BIBLIOGRAFÍA

1. American Heart Association: 1991 Heart and Stroke Facts. Dallas, 1991.
2. Shuaib A. Stroke in the elderly. *Current Opinions in Neurology*. 1994; 7:41-7.
3. Broderick J.P., Philips S.J., Whisnant J.P., et al. Incidence rates of stroke in the eighties: the end of the decline of stroke? *Stroke* 1989; 20: 577-82.
4. Grotta J.C. Pharmacologic modification of acute cerebral ischemia. In Barnett HJM, Mohr JP, Stein BM, Yatsu FM, eds. *Stroke. Pathophysiology, diagnosis, and management*. Churchill Livingstone, New York, 1992, pp 943-951.
5. Foulkes MA, Wolf PA, Price TR, Mohr JP, Hier DB. The stroke data bank: design, methods, and baseline characteristics. *Stroke* 1988; 19:547-554.
6. Nakayama H, Jrgensen HS, Raaschou HO, Olsen T. The influence of age on stroke outcome: The Copenhagen Stroke Study. *Stroke* 1994; 25:808-13.
7. Adams HP, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, Marsh EE. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial *Stroke* 1993; 24:35-41.
8. Sacco R.L., Wolf PA, Kannel WB, McNamara PM. Survival and recurrence following stroke: The Framingham Study. *Stroke* 1982; 13:290-95.
9. Friedman P. Predictors of survival after cerebral infarction: importance of cardiac factors. *Australian and New Zealand Journal of Medicine*. 1994; 24:51-4.
10. Hariri M.A., Lakshmi MV, Lerner S, Connolly MI. Auditory problems in the elderly patients with Stroke. *Age and Ageing* 1994; 23:312-6.
11. Bryan RN, Levy LM, Whitlow WD, Killian JM, Preziosi TJ, Rosario JA. Diagnosis of acute cerebral infarction: comparison of CT and MR imaging. *AJNR* 1991; 12:611-620.
12. Brown G., Warren M, William JE, Adams EJ, Colles JA. Cranial Computer Tomography of elderly patients: an evaluation of its use in acute neurological presentation. *Age and Ageing* 1993; 22:240-3.

13. H.Tohgi, H.Takahasi, M Kanshiwaya et al. The cardiolipin antibody in elderly stroke patients:its effects on stroke subtypes, recurrences and the coagulation -fibrinolysis system .Acta Neurolog Scand 1994;90:86-90.
14. Grotta JC. Acute stroke management: Part II. Stroke clinical updates 1993;3:21-24.
15. Elizabeth J., Singarayar J, Elul J, Barer D, Lye M Arterial oxygen saturation and posture in Acute Stroke. Age and Ageing 1993; 22: 269-72.
16. Horner J, Massey EW, Riski JE, Lathrop DL, Chase KN. Aspiration following stroke: clinical correlates and outcome. Neurology 1988; 38:1359-1362.
17. Horner J, Brazer SR, Massey EW. Aspiration in bilateral stroke patients: a validation study. Neurology 1993;43:430-433.
18. Davis AE. Pharyngeal sensation and gag reflex in healthy subjects. Lancet 1995; 345:487-88.
19. Lugger KE . Dysphagia in the elderly. Journal of Neuroscience Nursing.1994; 26:78-84.
20. De Pippo KL, Holas MA, Reding MJ. The Burke screening test for dysphagia: validation of its use in patients with stroke. Stroke 1993;24:173.
21. Unosson M., Eka AC, Bjurulf P, von Schenk H, Larssen J. Feeding dependence and nutritional status after acute stroke. Stroke 1994; 25:366-71.
22. Wallace JD, Levy LL. Blood pressure after stroke. JAMA 1981;246:2177-2180.
23. Britton M, Carlsson A, deFaire U. Blood pressure course in patients with acute stroke and matched controls. Stroke 1986; 17:861-864.
24. Cole DJ, Matsumura JS, Drummond JC, Schell RM. Focal cerebral ischemia in rats: Effects of induced hypertension, during reperfusion, on CBF. J Cereb Blood Flow Metab 1992;1264-69.
25. Meyer JS, Shimazu K, Fukuuchi Y, Ohuchi T, Okamoto S, Koto A, Ericsson. Impaired neurogenic cerebrovascular control and dysautoregulation after stroke. Stroke 1973; 4:169-186.
26. Graham DI. Ischemic brain damage following emergency blood pressure lowering in hypertensive patients. Acta Med Scand 1982 (Suppl); 678:61-69.
27. Britton M, deFaire U, Helmer C. Hazards of therapy for excessive hypertension. Acta Med Scand 1980; 207:253-257.
28. Fieschi C, Agnoli A, Battistini N, Bazzao L, Principe M. Derangement of regional blood flow and of its regulatory mechanisms in acute cerebrovascular lesions. Neurology 1968; 18:1166-1179
29. Brott TB, McCarthy. Antihypertensive therapy in stroke. In Fisher, M. ed. Medical Therapy of Acute Stroke. Marcel Dekker,Inc. New York; 1989: 118-141.
30. Jansen PAF, Schulte BPM, Meybock RHB, Gribnau FWJ. Antihypertensive treatment as a possible cause of stroke in the elderly. Age Ageing 1986; 15:129-138.
31. Ruff RL, Talman WT, Petito F. Transient ischemic attacks associated with hypotension in hypertensive patients with carotid artery stenosis. Stroke 1981; 12:353-355.
32. Strandgaard S. Autoregulation of brain circulation in severe hypertension. Brit Med J 1973; 1:507-510.
33. Paulson OB, Waldamer G, Schmidt JF, Strandgaard S. Cerebral circulation under normal and pathologic conditions. Am J Cardiol 1989; 63:2C-5C.
34. Yatsu FM, Zivin J. Hypertension in acute ischemic strokes. Not to treat. Arch Neurol 1985; 42:999-1000.
35. National stroke Association Consensus Panel. Stroke: The first six hours 1993;4:1-12.
36. Brott TB, Reed RL. Intensive care for acute stroke in the community hospital setting: The first 24 hours. Stroke 1989; 20:694-697.
37. Jones HR, Millikan CH, Sandok BA. Temporal profile (clinical course) of acute vertebrobasilar system cerebral infarction. Stroke 1980; 11:173-177.
38. Bertel O, Conen D, Radu EW, Muller J, Lang C, Dubach UC. Nifedipine in hypertensive emergencies. Br Med J 1983; 286:19-21.
39. Jaker M, Atkin S, Soto M, Schmid G, Brosch F. Oral nifedipine vs oral clonidine in the treatment of urgent hypertension. Arch Intern Med 1989; 149:260-265.
40. Gonzalez ER, Peterson MA, Racht EM, Ornato JP, Due DL. Dose response evaluation of oral la-

- betalol in patients presenting to the emergency department with accelerated hypertension. *Ann Emerg Med* 1991; 20:333-338.
41. Atkin SH, Jaker MA, Beaty P, Quadrel MA, Cuffie C, Soto-Greene ML. Oral labetalol versus oral clonidine in the emergency treatment of severe hypertension. *Am J Med Sci* 1992; 303:9-15.
 42. Wilson DJ, Wallin JD, Vlachakis ND, Freis ED, Vidt DG, Michelson EL, Langford HG, Flamenbaum W, Poland MP. Intravenous labetalol in the treatment of severe hypertension and hypertensive emergencies. *Am J Med* 1983;95-102.
 43. Anderson RJ, Reed WG. Current concepts in treatment of hypertensive urgencies. *Am Heart J* 1986; 111:211-219.
 44. Weinberg A.D., Minaker KL and the Council of Scientific Affairs, American Medical Association. Dehydration evaluation and management in older adults. *JAMA* 1995; 274:152-55.
 45. Pulsinelli WA, Levy DE, Sigsbee B, Scherer P, Plum F. Increased damage after ischemic stroke in patients with hyperglycemia with or without established diabetes mellitus. *Am J Med* 1983; 74:540-544.
 46. Matchar DB, Divine GW, Heyman A, Feussner JR. The influence of hyperglycemia on outcome of cerebral infarction. *Ann Int Med* 1992; 117:449-456.
 47. Ropper AH, Shafran B. Brain edema after stroke. Clinical syndrome and intracranial pressure. *Arch Neurol* 1984; 41:26-29.
 48. Raichle M, Plum F. Hyperventilation and cerebral blood flow. *Stroke* 1972;3:566-75.
 49. Norris JW, Hachinski VC. High dose steroid treatment in cerebral infarction. *Br Med J* 1986;292:21-23.
 50. Marshall L, Smith R, Rauscher L, Shapiro H. Mannitol dose requirements in brain-injured patients. *J Neurosurg* 1978;48:169-172.
 51. Pollay M, Fullenwider C, Roberts A, Stevens A. Effect of mannitol and furosemide on blood-brain osmotic gradient and intracranial pressure. *J Neurosurg* 1983;59:945-950.
 52. Garcia JH, Ho K-L, Caccamo DV. Pathology of stroke. In Barnett HJM, Mohr JP, Stein BM, Yatsu FM, eds. *Stroke. Pathophysiology, diagnosis, and management*. Churchill Livingstone, New York, 1992 :125-145.
 53. O'Brien MD. Ischemic brain edema. A review. *Stroke* 1979; 10:623-628.
 54. Sioson ER. Deep vein thrombosis in stroke patients: an overview. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 1992; 2:74-9.
 55. Turpie AG, Gallus A, Beattie WS, Hirsh J. Prevention of venous thrombosis in patients with intracranial disease by intermittent pneumatic compression of the calf. *Neurol* 1977; 27:435-438.
 56. Turpie AG, Levine MN, Hirsh J, Carter CJ, Jay RM, Powers PJ, Andrew M, Magnani HN, Hull RD, Gent M. Double blind randomized trial of ORG 10172 low-molecular-weight heparinoid in prevention of deep vein thrombosis in thrombotic stroke. *Lancet* 1987; 1:523-526.
 57. Lansing A.W. Treatment of deep vein thrombosis with low-molecular weight heparin. A meta-analysis. *Archives of Internal Medicine*.1995; 155:601-7.
 58. Limmer J. Prospective randomized clinical study comparing a low molecular-weight heparin with unfractionated heparin in the prevention of thrombosis. *Clinical Investigator*. 1994; 72: 913-9.
 59. Minamisawa H, Smith ML, Siesjo BK. The effect of mild hyperthermia and hypothermia on brain damage following 5, 10, and 15 minutes of forebrain ischemia. *Ann neurol* 1990; 28:26-33.
 60. Ameriso SF, Wong VLY, Quismorio FP, Fisher M. Immunohematologic characteristics of infection-associated cerebral infarction. *Stroke* 1991; 22:1004-1009
 61. Grau A.J, Buggle F, Heindle S, Steichen WC, Banerjee T. Recent infection as a risk factor for Cerebrovascular Ischemia. *Stroke* 1995; 26: 373-79.
 62. Oppenheimer SM, Hachinski VC. The cardiac consequences of stroke. *Neurology clinics*. 1992; 10:167-175.
 63. Biller J. Medical management of acute cerebral ischemia. *Neurologic Clinics* 1992; 10:63-85.
 64. Major Ongoing Stroke Trials. *Stroke*.1995; 26: 1978-82.
 65. Meldrum BS. Cytoprotective therapies in stroke. Current opinion in *Neurology*.1995; 8:15-23.

66. Siesjo BK. Pathophysiology and treatment of focal cerebral ischemia. Part I: pathophysiology. *J Neurosurg* 1992; 77:169-184.
67. Siesjo BK. Pathophysiology and treatment of focal cerebral ischemia. Part II: mechanisms of damage and treatment. *J Neurosurg* 1992; 77: 337-354.
68. The American Nimodipine Study Group. Clinical trial of Nimodipine in Acute ischemic stroke. *Stroke* 1992; 23:3-8.
69. Rosenbaum D., Zabbaranski J, Frey J, Yatsu F, Marler J. Early treatment of ischemic stroke with a calcium antagonist. *Stroke*. 1991; 33:437-41.
70. The RANTASS investigators. Randomized trial of Tirilazad in acute stroke. 21st international conference on stroke and cerebral circulation. Jan 25-27, 1996.
71. Lenzi GL, Grigoletto F, Gent M et al. Early treatment of stroke with mononucleoside GM-1. *Stroke* 1994; 25:1552-58.
72. Diener HC, Hacke W, Hennerici M, et al. Lube-luzole in acute ischemic stroke. *Stroke* 1996; 27:76-81.
73. del Zoppo GJ, Poeck K, Pessin MS, Wolpert SM, Furlan AJ, Ferbert A, Alberts J, Zivin JA, Wechsler L, Busse O, Greenlee R Jr, Brass L, Mohr JP, Feldmann E, Hacke W, Kase CS, Biller J, Gress D, Otis SM. Recombinant tissue plasminogen activator in acute thrombotic and embolic stroke. *Ann Neurol* 1992; 32:78-86.
74. Brott T. Thrombolytic therapy. *Neurologic Clinics*. 1992; 10:219-232.
75. National Institute of Neurologic disorders and stroke rt-Pa stroke study group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *New Engl J Med*.1995; 333:1581-87.
76. Hacke W, Kaste M, Fieschi C. Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke (ECASS). *JAMA* 1995;274:1017-25.
77. Grines CL, DeMaria AN. Optimal utilization of thrombolytic therapy for Acute Myocardial Infarction :Concepts and controversies. *Journal of American College of Cardiology*. 1990; 6:223-31.
78. Weaver WD, Litwin PE, Martin JS et al. Effects of age on use of Thrombolytic therapy and mortality in Acute Myocardial Infarction. *Journal of American College of Cardiology* 1991; 18:657-62.
79. Battershill PE, Benfield P, Goa KL. Streptokinase. A review of its pharmacology and therapeutic efficacy in acute myocardial infarction in older patients. *Drugs and Ageing*1994;4:63-86.
80. Sandercock PAG, van den Belt AGM, Lindley RI, Slattery J. Antithrombotic therapy in acute ischemic stroke: an overview of the completed randomized trials. *J Neurol, Neurosurg, Psych* 1993; 56:17-25.
81. Leizorovicz A, G. Simonneau, Deccousus H, Boissel JP. Comparison of efficacy and safety of low-molecular weight heparins and unfractionated heparin in initial treatment of deep vein thrombosis: a meta-analysis. *BMJ* 1994; 309: 299-309.
82. Kay R, Wong KS, Yu YL, Chan YW et al. Low-molecular weight heparin for the treatment of Acute ischemic stroke. *New Eng J Med* 1995;333:1588-93.