



## REVISIÓN

# Infarto hemisférico maligno de la arteria cerebral media. Consideraciones diagnósticas y opciones terapéuticas



D. Godoy<sup>a,b,\*</sup>, G. Piñero<sup>c</sup>, S. Cruz-Flores<sup>d</sup>, G. Alcalá Cerra<sup>e</sup> y A. Rabinstein<sup>f</sup>

<sup>a</sup> Unidad de Terapia Intensiva, Hospital San Juan Bautista, Catamarca, Argentina

<sup>b</sup> Unidad de Cuidados Neurointensivos, Sanatorio Pasteur, Catamarca, Argentina

<sup>c</sup> Unidad de Terapia Intensiva, Hospital Municipal Leonidas Lucero, Bahía Blanca, Buenos Aires, Argentina

<sup>d</sup> Department of Neurology & Psychiatry, Saint Louis University School of Medicine, Saint Louis, Estados Unidos

<sup>e</sup> Facultad de Medicina, Universidad de Cartagena, Cartagena, Colombia

<sup>f</sup> Neuroscience ICU and Regional Acute Stroke Program Mayo Clinic, Rochester, MN, Estados Unidos

Recibido el 10 de diciembre de 2012; aceptado el 25 de febrero de 2013

Accesible en línea el 17 de abril de 2013

### PALABRAS CLAVE

Ictus isquémico;  
Infarto cerebral;  
Infarto maligno;  
Edema cerebral;  
Hemicraniectomía  
descompresiva

### Resumen

**Introducción:** El infarto hemisférico maligno (IHM) constituye un tipo específico y devastador de ictus isquémico. Usualmente afecta el territorio completo de la arteria cerebral media, aunque a veces involucra además otros territorios, presentando evolución clínica frecuentemente catastrófica, cuando solo se aplica tratamiento médico convencional.

**Objetivo:** El propósito de esta revisión es analizar la evidencia científica disponible sobre el tratamiento de esta entidad.

**Desarrollo:** El IHM tiene una morbimortalidad elevada. Clínicamente se caracteriza por deterioro neurológico temprano y síndrome hemisférico severo. Su sello distintivo es el desarrollo de edema cerebral ocupante de espacio, entre el primer y tercer día del inicio de los síntomas. El efecto de masa provoca desplazamientos, distorsiones y herniaciones de las estructuras encefálicas, aun en ausencia inicial de hipertensión endocraneal. Hasta hace pocos años, el IHM era considerado una entidad fatal e intratable, ya que la mortalidad asociada al tratamiento convencional podía superar el 80%. En este contexto desfavorable, la hemicraniectomía descompresiva ha resurgido como una alternativa terapéutica eficaz en casos seleccionados, reportándose un descenso de la mortalidad entre un 15-40%.

**Conclusiones:** En los últimos años diversos estudios clínicos aleatorizados han demostrado el beneficio de la hemicraniectomía descompresiva en los pacientes con IHM, la cual no solo ha disminuido la mortalidad sino que también ha mejorado los resultados funcionales.

© 2012 Sociedad Española de Neurología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [dagodoytorres@yahoo.com.ar](mailto:dagodoytorres@yahoo.com.ar) (D. Godoy).

**KEYWORDS**

Ischaemic stroke;  
Cerebral infarction;  
Malignant infarction;  
Cerebral oedema;  
Decompressive  
hemicraniectomy

## Malignant hemispheric infarction of the middle cerebral artery. Diagnostic considerations and treatment options

**Abstract**

**Introduction:** Malignant hemispheric infarction (MHI) is a specific and devastating type of ischemic stroke. It usually affects all or part of the territory of the middle cerebral artery although its effects may extend to other territories as well. Its clinical outcome is frequently catastrophic when only conventional medical treatment is applied.

**Objective:** The purpose of this review is to analyse the available scientific evidence on the treatment of this entity.

**Development:** MHI is associated with high morbidity and mortality. Its clinical characteristics are early neurological deterioration and severe hemispheric syndrome. Its hallmark is the development of space-occupying cerebral oedema between day 1 and day 3 after symptom onset. The mass effect causes displacement, distortion, and herniation of brain structures even when intracranial hypertension is initially absent. Until recently, MHI was thought to be fatal and untreatable because mortality rates with conventional medical treatment could exceed 80%. In this unfavourable context, decompressive hemicraniectomy has re-emerged as a therapeutic alternative for selected cases, with reported decreases in mortality ranging between 15% and 40%.

**Conclusions:** In recent years, several randomised clinical trials have demonstrated the benefit of decompressive hemicraniectomy in patients with MHI. This treatment reduces mortality in addition to improving functional outcomes.

© 2012 Sociedad Española de Neurología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

**Introducción**

La enfermedad cerebrovascular (ECV) es una de las causas más frecuentes de muerte e incapacidad funcional a nivel mundial<sup>1</sup>. Un estudio epidemiológico catalán que engloba ambos tipos de ECV (isquémica y hemorrágica) reveló una incidencia anual por cada 100.000 habitantes de 218 y 127 para hombres y mujeres respectivamente. La mortalidad cruda reportada a los 28 días del ictus fue del 36%, habiéndose producido la misma fuera del ámbito hospitalario en el 62,5% de los casos<sup>2</sup>.

Las consecuencias clínicas de las lesiones isquémicas cerebrales dependen de su extensión y de la elocuencia funcional del parénquima afectado<sup>3</sup>. Su morbimortalidad varía ampliamente, desde eventos clínicamente silentes, hasta grandes infartos que amenazan la vida<sup>3-5</sup>. Los infartos silvianos presentan una mortalidad del 17% al ingreso hospitalario<sup>6</sup>, mientras que en un tipo específico, denominado genéricamente «maligno», la mortalidad superaba el 80%<sup>7</sup>. Hoy día, tanto el abordaje multidisciplinario como el avance logrado en cuidados críticos, neuromonitoreización, técnicas de neuroimagen y quirúrgicas han logrado un descenso drástico de la mortalidad, la cual oscila entre el 25 y el 40%<sup>5,7,8</sup>.

El concepto de «infarto cerebral maligno» fue acuñado en 1996 por Hacke et al.<sup>9</sup> para definir un tipo muy específico de ictus isquémico, caracterizado por afectar usualmente el territorio completo de la arteria cerebral media (ACM), además de su frecuente extensión a otros territorios vasculares; causar efecto de masa secundario a edema predominantemente citotóxico y evolución clínica casi siempre catastrófica<sup>10</sup>. Su etiología más frecuente corresponde a la oclusión embólica o trombótica de la arteria carótida interna distal o del tronco principal de la ACM

(segmento M1), los cuales rara vez alcanzan la recanalización ya sea espontánea o tras la administración travenosa de factor activador del plasminógeno tisular<sup>5,7-9</sup>.

Aunque este tipo de infartos representan menos del 10% de los ictus isquémicos supratentoriales<sup>5,7-9</sup>, el enorme impacto en términos de mortalidad y calidad de vida han condicionado la búsqueda de estrategias terapéuticas alternativas. En la última década diversos grupos de investigación demostraron excelentes resultados en modelos experimentales de isquemia con el uso de hipotermia moderada<sup>10</sup>, los cuales no pudieron confirmarse en el terreno clínico<sup>11-15</sup>.

Por otro lado, estudios aleatorizados recientemente finalizados han establecido el beneficio de la hemicraniectomía descompresiva (HCD), en términos de supervivencia y resultados funcionales<sup>16-19</sup>.

El propósito de esta revisión es analizar en forma crítica y racional las opciones disponibles para el tratamiento del infarto hemisférico maligno (IHM).

**Fisiopatología del infarto hemisférico maligno**

El sustrato fisiopatológico distintivo del IHM es el edema cerebral, que se manifiesta usualmente entre el primer y tercer día luego del inicio de los síntomas<sup>20</sup>, ejerciendo efecto de masa, compresión, distorsión y herniación de las estructuras cerebrales los cuales ocasionan deterioro del estado neurológico que pueden llevar a la muerte<sup>5,7-9</sup>. Desde el punto de vista fisiopatológico, el descenso crítico del flujo sanguíneo cerebral en el territorio isquémico compromete el normal funcionamiento en las membranas celulares de la bomba Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPasa, ocasionando la acumulación intracelular de sodio y agua, generando

edema citotóxico<sup>7,21,22</sup>. En esta fase temprana de incremento del volumen cerebral no hay componente añadido proveniente del espacio intravascular. Por otra parte, la isquemia incrementa la permeabilidad de la barrera hematoencefálica, permitiendo la acumulación extracelular de fluidos, incrementando el volumen del tejido afectado (edema vasogénico)<sup>7,21,22</sup>. En consecuencia, tanto el edema citotóxico como el vasogénico están presentes en el IHM. El aumento del volumen del parénquima cerebral incrementa las presiones tisulares, compromete el normal funcionamiento de la vasculatura y altera tanto el metabolismo como la autorregulación cerebral, cerrando un círculo vicioso que perpetúa y agrava el daño isquémico<sup>7,21,22</sup>.

Finalmente, aunque solo en algunos casos, la pérdida de integridad de las células endoteliales permite el paso de macromoléculas y hematíes al espacio intersticial, originando transformación hemorrágica del tejido isquémico<sup>7,21,22</sup>.

### Infartos «malignos» de la arteria cerebral media: definición, criterios diagnósticos

Hacke acuñó el término «*infarto maligno*» debido a la elevada mortalidad (cerca al 80%) de estos infartos, aun con tratamiento médico máximo y optimizado<sup>9</sup>. A pesar de que han pasado más de 15 años, aun no disponemos de una definición consensuada, validada y de aceptación universal. Clínicamente se caracteriza por deterioro progresivo del estado de consciencia y déficits neurológicos severos, conjuntamente con evidencia imagenológica de compromiso isquémico de gran magnitud (>50% del territorio de la ACM)<sup>5,7-9,22,23</sup>. Los parámetros antedichos fueron tomados como criterios de inclusión en los diferentes estudios clínicos que evaluaron aleatoriamente la utilidad de la HCD<sup>16,17,19</sup>. En dichos ensayos clínicos, la definición de IHM incluyó el examen clínico (puntuación en la escala de coma de Glasgow y/o en la escala del Instituto Nacional de Salud americano [NIH]), conjuntamente con la evaluación de la extensión del tejido cerebral isquémico observado en la neuroimagen (tomografía computarizada y/o resonancia magnética craneal)<sup>16,17,19</sup>.

### ¿Cómo predecir la evolución a malignidad de un infarto de arteria cerebral media?

En la evaluación de pacientes con infartos masivos de la ACM resulta esencial la evaluación clínica y el análisis de las neuroimágenes. Ambos parámetros brindan los datos necesarios para adoptar precozmente las conductas más apropiadas. A continuación detallaremos los factores predictivos de mayor relevancia, los cuales resumimos en la [tabla 1](#).

#### Parámetros clínicos y de laboratorio

En primer lugar, cobran importancia ciertos antecedentes, entre los que se destacan historia previa de insuficiencia cardíaca, hipertensión arterial, cardiopatía isquémica y fibrilación auricular<sup>8,24-26</sup>.

**Tabla 1** Infarto de arteria cerebral media. Predictores clínicos-radiológicos de evolución a malignidad

Predictores clínicos	Predictores radiológicos
Edad	> 50% compromiso del territorio de la ACM
Hipertensión arterial	Volumen de infarto > 82 cm <sup>3</sup>
Altas puntuaciones en escala NIH	Insuficiencia cardíaca > 5 mm desviación línea media
Depresión consciencia	Afectación simultánea de otros territorios vasculares
Náuseas y vómitos	
Asimetría pupilar	
Fiebre	

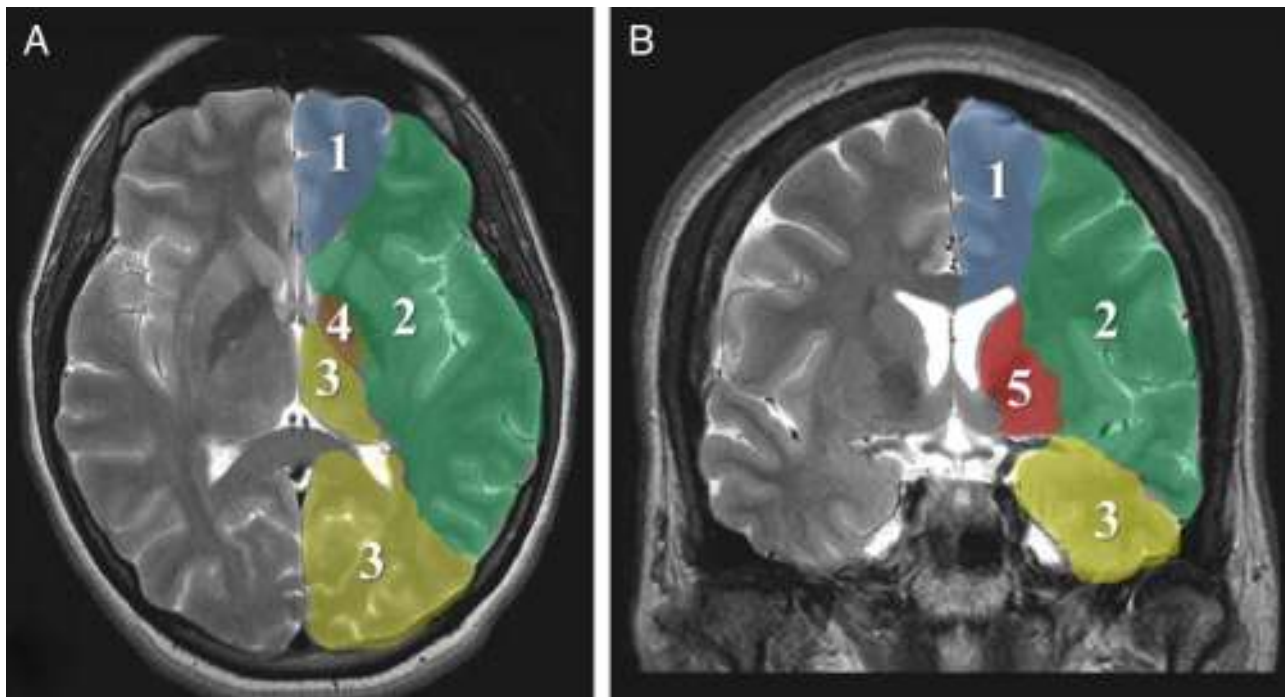
En el examen clínico los factores demográficos de mayor poder predictivo son la edad y, en menor medida, el sexo femenino<sup>8,27</sup>, mientras que en la evaluación neurológica inicial, la puntuación en la escala de ictus del Instituto de Salud americano (NIHSS) o en el Glasgow se encuentran estrechamente relacionados con la evolución clínica intrahospitalaria, el pronóstico vital y funcional tanto a corto como a largo plazo<sup>25</sup>. El riesgo de deterioro temprano del estado de consciencia y morbimortalidad es especialmente elevado en los pacientes con una puntuación en la escala NIHSS dentro de las primeras 6 h después del inicio de los síntomas ( $\geq 20$  cuando el compromiso es del hemisferio izquierdo y  $\geq 15$  cuando es del derecho)<sup>8,25</sup>. Los hallazgos semiológicos característicos del infarto completo de la ACM incluyen desviación conjugada de la mirada, déficits motores y sensitivos severos, afasia global en infartos de hemisferio dominante y desatención cuando el hemisferio derecho está comprometido. La presencia de debilidad severa de la pierna sugiere infarto de las estructuras subcorticales irrigadas por la ACM (cápsula interna) o compromiso simultáneo del territorio de la arteria cerebral anterior. Oclusión de la arteria carótida intracraneal con isquemia frontal extensa debe sospecharse en casos en los que el paciente presente trastornos tempranos en el nivel de la conciencia, los cuales pueden ser fluctuantes<sup>28-31</sup>. Náuseas, vómitos o hipertermia dentro de las 24 h del inicio de los síntomas son premonitores de edema maligno<sup>7,24,25</sup>.

Se han descrito ciertos marcadores bioquímicos con capacidad de predecir evolución maligna, entre los que se encuentran: hiperglucemia<sup>32</sup>, leucocitosis (>10.000 leucocitos/mm<sup>3</sup>)<sup>24</sup>, fibronectina, metaloproteínasa de matriz extracelular-9<sup>33</sup> y proteína S100<sup>34</sup>.

#### Parámetros imagenológicos

La evolución «maligna» del ictus isquémico está relacionada con el compromiso extenso del territorio de la ACM, incluyendo tejidos profundos perfundidos por ramas lenticuloestriadas ([fig. 1](#)). La oclusión simultánea de otros territorios vasculares (cerebral anterior, posterior y coroidea anterior) triplica el riesgo de edema maligno<sup>26</sup>.

Los signos tomográficos de mayor poder predictivo de evolución hacia malignidad son: compromiso de más de 2 tercios del territorio de la ACM, afectación simultánea



**Figura 1** Áreas de irrigación cerebrales. A: corte axial, B: corte coronal. 1: arteria cerebral anterior, 2: arteria cerebral media, 3: arteria cerebral posterior, 4: arteria coroidea anterior, 5; arterias lenticuloestriadas.

de otros territorios vasculares (anterior, posterior) o desplazamiento de la línea media<sup>7,8,26,27,35</sup> (fig. 2).

Aunque la tomografía computarizada sin contraste es la técnica empleada con mayor frecuencia en la evaluación inicial del ictus agudo<sup>36</sup>, el aumento de la disponibilidad de la resonancia magnética nuclear ha incrementado las posibilidades de conocer con más certeza la fisiopatología de esta entidad. Las secuencias de difusión (DWI-ADC) son mucho más sensibles a cambios isquémicos hiperagudos producidos por la falla de la bomba  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATPasa<sup>37-39</sup>. El cálculo de volumen de tejido cerebral que demuestra restricción de la difusión permite pronosticar un eventual deterioro del estado de consciencia y la probabilidad de herniación cerebral<sup>37-39</sup>. Oppenheim et al.<sup>40</sup> demostraron que un volumen de tejido isquémico mayor de  $145\text{ cm}^3$  identificaba casi el 100% de los pacientes que subsecuentemente sufrieron deterioro del estado de consciencia. Estudios recientes utilizando puntos de corte menores ( $82-89\text{ cm}^3$ ) han evidenciado una sensibilidad ligeramente inferior (85%), mientras que la especificidad es cercana al 95%, aun si el estudio es realizado dentro de las primeras 2 a 6 h del inicio de los síntomas<sup>37,41</sup>.

Siguiendo preceptos fisiológicos, la tolerancia al aumento del volumen del tejido cerebral debido a edema es mayor en presencia de grandes espacios subaracnoideos. Los pacientes añosos con atrofia cerebral toleran más los incrementos de volumen, a diferencia de los pacientes jóvenes, cuya principal causa de muerte en esta entidad es las herniación cerebral dentro de la primera semana del evento<sup>27,29</sup>. Los cambios volumétricos del tejido cerebral han sido ampliamente estudiados en pacientes con ictus. En individuos con

oclusión de la arteria carótida interna o tronco principal de la ACM en el momento de la admisión hospitalaria, el volumen del líquido cefalorraquídeo (LCR), y en particular la relación volumen sanguíneo cerebral/LCR, puede predecir el curso maligno. Específicamente la relación volumen sanguíneo cerebral/LCR inferior a 0,92 fue un factor predictivo de deterioro clínico con una sensibilidad del 96,2% y una especificidad del 96,2%<sup>42</sup>.

Otros estudios de imagen utilizados son la tomografía o resonancia magnética con análisis de perfusión, PET y SPECT. Sin embargo, estas modalidades diagnósticas permanecen mayormente limitadas al campo experimental<sup>5,43</sup>.

### Neuromonitorización

La monitorización de la presión intracraneal (PIC) no es un buen predictor de deterioro neurológico ni de evolución a infarto maligno, ya que solo se encuentra elevada en no más del 25% de los casos<sup>44,45</sup>. Recientemente la monitorización multimodal ha aportado nueva información. Una presión tisular de oxígeno  $< 10,5\text{ mmHg}$  predice evolución a malignidad con un 94% de sensibilidad y un 100% de especificidad<sup>8,43</sup>. En microdiálisis, los niveles de glutamato, glicerina y lactato se incrementan en el área que subyace al infarto<sup>8,43</sup>. Estas y otras técnicas como el electroencefalograma continuo y la detección de diseminación cortical de despolarizaciones (spreading depression) se encuentran en plena fase de desarrollo<sup>8</sup>.

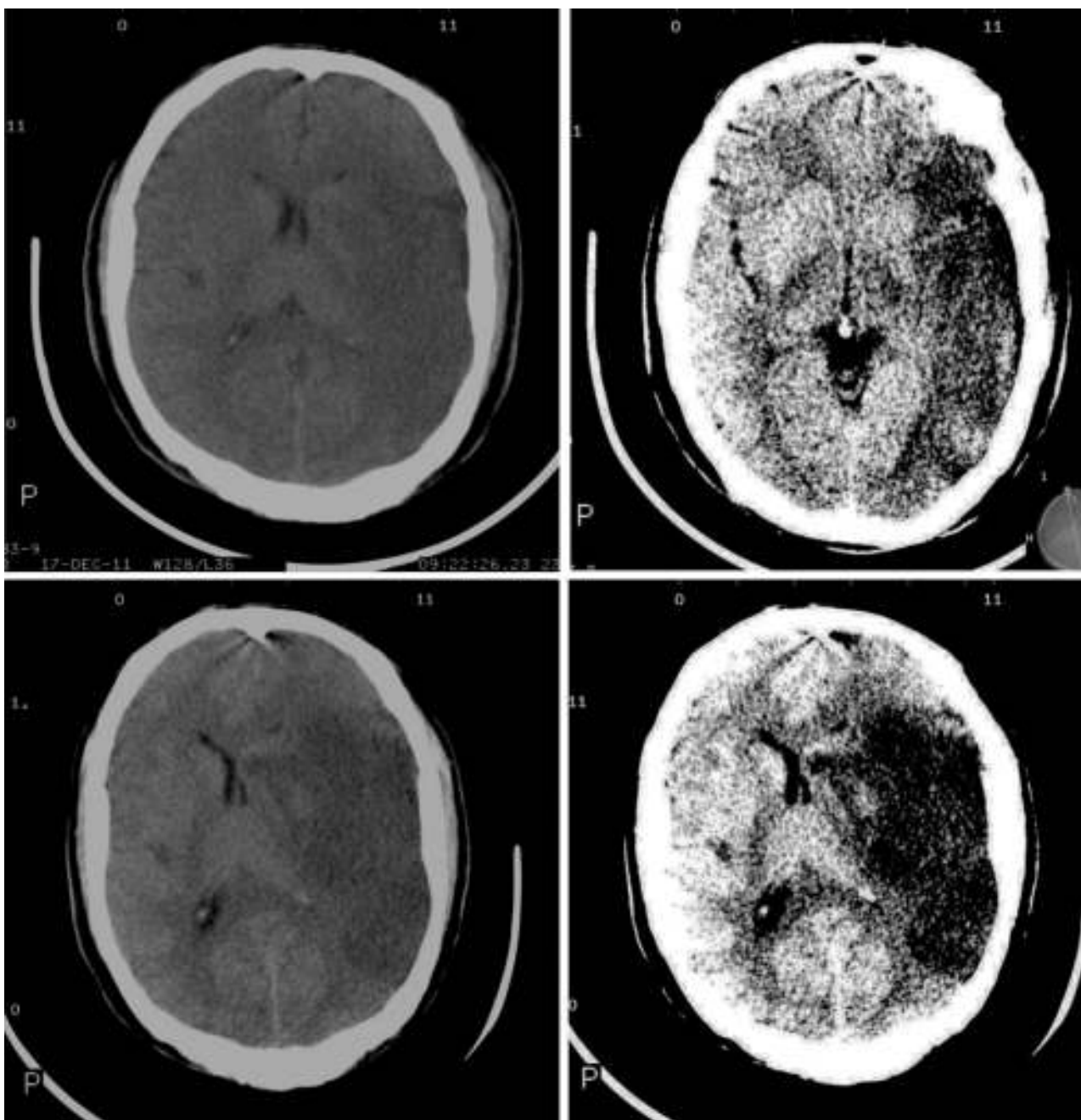


Figura 2 TAC en individuo con IMACM con compromiso de más del 50% del territorio y desviación de línea media.

## Tratamiento neurointensivo

### Neuroprotección fisiológica

La terapia médica del IHM, como en otras situaciones de daño cerebral agudo, debe estar dirigida a evitar «daños secundarios», definidos como aquellas condiciones nocivas sistémicas o intracraneales, capaces de empeorar la lesión primaria<sup>3,36,46</sup> (tabla 2).

Dicho objetivo se cumple con el logro del equilibrio fisiológico a través de la *regla de las 6N<sup>2</sup>*. (fig. 3).

Con respecto a la tensión arterial, las recomendaciones en nada difieren al resto de las víctimas de ictus

isquémico<sup>3,36,46</sup>. En el posoperatorio de HCD se sugiere mantener cifras de tensión sistólica entre 140-160 mmHg para minimizar los riesgos de sangrado<sup>36</sup>.

No deben olvidarse medidas generales comunes a pacientes críticos tales como profilaxis del sangrado digestivo, de la enfermedad tromboembólica, soporte nutricional, etc.<sup>3,36,46</sup>.

### Recanalización del vaso ocluido

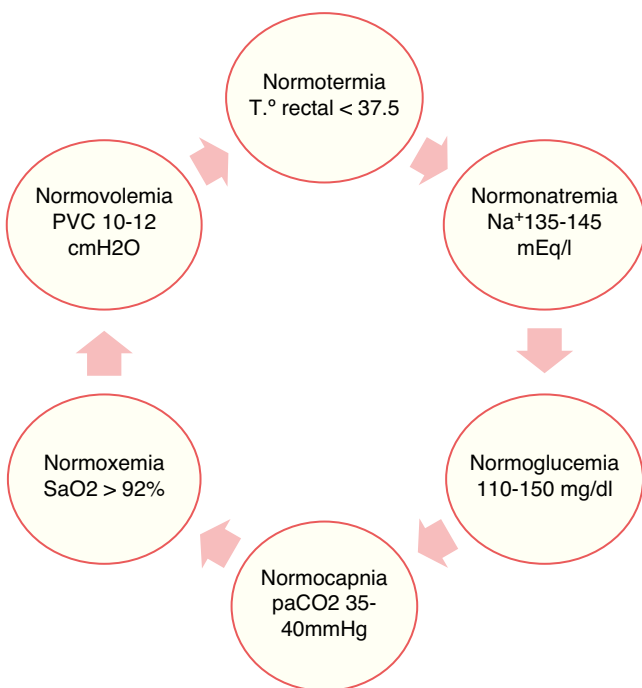
La trombolisis intravenosa dentro de la ventana estrecha de tiempo que se extiende hasta las 4,5h del inicio de los síntomas es el único tratamiento disponible que

**Tabla 2** Daños secundarios que suelen empeorar la lesión isquémica cerebral primaria

Sistémicos	Intracraneales
Hipotensión arterial	Hipertensión endocraneal
Hipoxemia	Hematomas cerebrales tardíos
Hipercapnia	Edema cerebral
Hipocapnia severa	Hiperemia cerebral
Fiebre	Vasoespasmos
Hiponatremia	Convulsiones
Hipoglucemia	
Hiperoglucemia	
Anemia severa	
Acidosis	
Coagulación intravascular	
SRIS	

SRIS: síndrome de respuesta inflamatoria sistémica.

cuenta con evidencia clase I<sup>47</sup>, recordando que el ECASS III no incluyó a pacientes con puntuación en la escala del NIH mayor a 25<sup>48</sup>. La pronta restauración de la circulación puede disminuir tanto el tamaño del infarto como el área de edema, con lo cual es posible, al menos en teoría, prevenir la evolución hacia malignidad<sup>47,48</sup>. Las tasas de recanalización tras la administración del activador tisular del plasminógeno son bajas en casos de oclusiones de grandes arterias como la carótida interna o el tronco principal de la ACM<sup>49</sup>. Trombolisis intraarterial y técnicas endovasculares de embolectomía pueden alcanzar grados mayores de recanalización, aunque estas modalidades no han sido probadas en ensayos clínicos aleatorizados y controlados<sup>49</sup>.



**Figura 3** Regla de las 6 N.

### Terapia específica antiedema

Es fundamental la aplicación de principios básicos de cuidados neurocríticos como evitar la administración de fluidos hipotónicos (dextrosa 5%, Ringer lactato) e hipoventilación, ya que la hiponatremia y la hipercapnia exacerbaban el edema cerebral<sup>3,50</sup>. La cabeza debe mantenerse en posición neutra (no flexionada ni extendida) pero existe controversia sobre si es preferible mantenerla en un grado de elevación o en posición plana. La elevación a 30° favorece el drenaje venoso y del LCR y adicionalmente disminuye la posibilidad de microaspiraciones de contenido gástrico<sup>2,48</sup>. Estudios clínicos en pacientes con IMACM sugieren que tanto la presión de perfusión cerebral como las velocidades medias en el Doppler transcraneal son mayores en posición horizontal (0°)<sup>51,52</sup>.

El análisis detallado de las opciones disponibles para tratar el edema cerebral que se produce tras la isquemia escapa del objetivo de la presente revisión, sin embargo, todas y cada una de las medidas terapéuticas disponibles tienen características en común que deben sopesarse antes de decidir su utilización<sup>3,50</sup>:

- La mayoría necesitan preservación de la fisiología cerebrovascular (autorregulación, reactividad al CO<sub>2</sub>, permeabilidad intacta de la barrera hematoencefálica).
- Los efectos terapéuticos generalmente son transitorios y limitados.
- Pueden tener el efecto contrario al buscado.
- Su suspensión puede ocasionar el efecto contrario (rebote).
- Potencialmente pueden desencadenar efectos indeseables severos y aun letales.
- Su empleo no tiene evidencia científica sólida según los cánones de la medicina basada en la evidencia<sup>53,54</sup>.

Algunos conceptos específicamente vinculados al manejo del IHM merecen ser subrayados<sup>5,6,50,55-58</sup>. La hiperventilación se debe reservar para situaciones de urgencia, como la aparición de signos clínicos de herniación, y debe ser utilizada moderadamente (PCO<sub>2</sub> 30-48 mmHg) durante periodos breves para evitar empeoramiento de la isquemia por exceso de vasoconstricción<sup>5,8,49,55-58</sup>. Los agentes osmoterapéuticos que pueden utilizarse son el manitol, el glicerol, y las soluciones salinas hipertónicas. Estas últimas tienen la ventaja de requerir menor volumen de infusión y son preferibles en pacientes con daño renal, en quienes el manitol no es recomendable<sup>5,7,8,49,55-58</sup>. Aunque los estudios comparativos entre solución salina hipertónica y manitol son escasos, ambas opciones pueden alcanzar eficacia similar si son administradas en concentraciones equimolares<sup>5,7,8,49,55-58</sup>. El uso de soluciones salinas hipertónicas en concentración superior al 3% requiere vía venosa central y su uso debe ser cuidadosamente monitorizado en pacientes con cardiopatía congestiva<sup>5,7,8,49,55-58</sup>. El coma barbitúrico debe ser reservado para los casos más refractarios, siendo su valor cuestionable debido a la elevada tasa de graves complicaciones<sup>5,7,8,49,55-58</sup>. Los corticoides no tienen lugar en el tratamiento del edema isquémico<sup>5,7,8,56-58</sup>.

Con respecto a la hipotermia, si bien son conocidos sus efectos neuroprotectores, pocos estudios han sido

dirigidos a su utilización en casos de IHM. Los ensayos clínicos aleatorizados que han comparado hipotermia moderada (33° C durante 24 h) con tratamiento médico estándar en ictus isquémico severo, aunque no limitado a pacientes con patrón «maligno», han sido estudios de fase temprana, según los cuales no es posible llegar a conclusiones firmes<sup>59,60</sup>. Debido a la elevada tasa de neumonías en ICTUS-L<sup>60</sup> y a la ausencia de beneficio funcional<sup>59,60</sup>, el uso de hipotermia en IHM debe permanecer limitado a ensayos clínicos.

La hipotermia fue comparada con HCD en una cohorte de pacientes con grandes infartos<sup>61</sup>. En este estudio, 36 individuos fueron tratados de acuerdo al hemisferio afectado: pacientes con infarto en hemisferio dominante fueron tratados con hipotermia moderada, mientras que aquellos con infartos de hemisferio no dominante recibieron HCD. Entre ambos grupos no hubo diferencias en cuanto a la edad, estatus neurológico valorado a través de la escala del NIH o el volumen del área infartada. La mortalidad fue significativamente mayor en el grupo hipotermia (47 vs. 12%) debido principalmente a hipertensión endocraneal refractaria<sup>61</sup>.

Se ha sugerido que la hipotermia podría combinarse con HCD, ya que ambas modalidades actúan de manera distinta y por ende sus efectos benéficos podrían potenciarse<sup>62</sup>. En una serie pequeña de 25 pacientes sometidos a HCD, en 12 de ellos se indujo a posteriori hipotermia moderada (35°)<sup>62</sup>. Si bien no hubo diferencias de mortalidad entre los grupos, se evidenció una tendencia a mejores resultados funcionales a los 6 meses (evaluados por las escalas de Barthel y del NIH) en el grupo tratado con hipotermia<sup>62</sup>.

En conclusión, la eficacia de la hipotermia necesita evaluación en estudios de mayor escala y cuidado diseño. El ensayo DEPTH-SOS se encuentran actualmente en ejecución<sup>63</sup>.

### Monitorización de presión intracraneal: ¿sí o no?

La incidencia precoz de hipertensión endocraneal en pacientes con IHM no supera el 25%, y en la mayoría de los casos el deterioro clínico ocurre en ausencia de niveles elevados de PIC<sup>44</sup>. Poca et al. relacionaron los valores de PIC mediante monitorización parenquimatosa del hemisferio isquémico con el desarrollo de alteraciones pupilares y hallazgos en las neuroimágenes<sup>45</sup>. La PIC permaneció normal en el 63% de los pacientes con desviación de línea media mayor de 5 mm (6,7 ± 2 mm) y volumen de tejido infartado ≥ 241,3 ± 83 cm<sup>3</sup> e incluso en 2 pacientes con anisocoria<sup>45</sup>.

Schwab et al. reportaron una serie de pacientes en donde el tratamiento de hipertensión endocraneal seguía un protocolo estandarizado con monitorización de PIC y medidas convencionales<sup>64</sup>. La terapéutica médica fue ineficaz y los signos clínicos de herniación precedían al incremento de la PIC, la cual no es un buen predictor de deterioro en estos pacientes<sup>64</sup>.

La monitorización de la PIC puede tener valor en determinadas circunstancias<sup>65</sup>: a) cuando el equipo tratante decide tratamiento médico; en estos casos los valores de PIC pueden guiar la terapéutica a utilizar y ayudar a evaluar la respuesta a la misma (hiperventilación, osmotherapia; etc.); b) en situaciones donde el examen clínico

está restringido debido a los efectos anestésicos o la sedoanalgesia durante ventilación mecánica; c) postoperatorio; aquí cambios súbitos en la PIC pueden señalar hemorragias por descompresión, acumulación de sangre extraaxial, o empeoramiento del efecto de masa por hemicraniectomía insuficiente<sup>65</sup>.

Otros métodos de monitorización como la presión tisular de oxígeno podrían aportar información valiosa para ayudar en la toma de decisiones basadas en la fisiopatología de la enfermedad<sup>5</sup>. La monitorización tomográfica o por sonografía dúplex seriada de la desviación de línea media son herramientas útiles que deberían considerarse en el control evolutivo de este grupo de pacientes<sup>66</sup>.

### Descompresión quirúrgica: efectividad clínica

La HCD es una técnica quirúrgica destinada a incrementar el volumen de la cavidad craneal, permitiendo que el cerebro edematoso se expanda en forma excéntrica, evitando compresión del tronco encéfalo, disminuyendo la PIC, e incrementado el flujo sanguíneo cerebral y la oxigenación tisular.

Los estudios clínicos que evaluaron HCD demostraron consistentemente que los efectos a corto y mediano plazo son benéficos. Sin embargo, la controversia subsiste en cuanto a los resultados funcionales alcanzados.

Tres estudios europeos multicéntricos, aleatorizados, controlados, analizaron los efectos de HCD en IHM, 2 de los cuales finalizaron prematuramente por baja tasa de reclutamiento y por diferencias significativas en la mortalidad a favor del grupo quirúrgico<sup>17,19</sup>.

El estudio DECIMAL incluyó a 38 pacientes intervenidos dentro de las 30 h del inicio de los síntomas. La mortalidad al año del ictus se redujo un 52,8%<sup>19</sup>, mientras que el DESTINY, con solo 32 pacientes, demostró una reducción absoluta de la tasa de mortalidad del 41%<sup>17</sup>.

En 2009 fueron publicados los resultados del estudio HAMLET, el cual aleatorizó a 64 pacientes dentro de las 96 h luego del inicio de los síntomas<sup>16</sup>. Aunque no hubo diferencias en el estado funcional entre los grupos, los individuos sometidos a HCD dentro de las 48 h iniciales tuvieron mayor beneficio. El análisis grupal de los estudios HAMLET, DESTINY y DECIMAL<sup>18</sup> demostró que el 75% de los pacientes sometidos a HCD alcanzaron una mRS ≤ 4, en comparación con un 24% en el grupo tratado médicamente. Es posible que el beneficio funcional se deba a que se evita mayor compromiso de la microcirculación en el área de penumbra por el efecto de masa regional. Sin embargo, se necesitan estudios adicionales para determinar los mecanismos que permiten una mejor recuperación neurológica en pacientes operados<sup>67-71</sup>.

La edad es el principal predictor del resultado funcional después de HCD<sup>67-69</sup>. Una revisión sistemática que comparó los resultados clínicos en pacientes mayores y menores de 60 años demostró diferencias significativas en mortalidad (51,3 vs. 20,8%) y tasas de discapacidad severa (81,8 vs. 33,1%) en favor de los más jóvenes<sup>67</sup>. Recientemente se publicó un estudio de China, prospectivo, aleatorizado que incluyó a 47 pacientes hasta 80 años de edad. Más de la mitad de los que fueron sometidos a HCD (n = 29) tenían más de 60 años (61-78). Los resultados mostraron un beneficio franco en el grupo

**Tabla 3** Características de los estudios aleatorizados y publicados que efectuaron HCD en IMACM

Estudio	Pacientes totales	Rama HCD	# TA	Edad límite	Criterios de inclusión	Mortalidad	Buenos resultados funcionales
DESTINY (2007)	32	17	36 h	60 años	Edad 18–60 años NIHSS mayor 18–20 Dos tercios del territorio ACM con o sin compromiso ACA o ACP	(Al año) HCD: 17,6% Médico: 53% (p = 0,03)	(mRS 2-3 al año) HCD: 47% Médico: 27% NS
DECIMAL (2007)	38	20	24 h	55 años	Edad 18–55 años NIHSS mayor o igual a 16 50% o más ACM Volumen del infarto (RMN difusión) al menos de 145 cm <sup>3</sup>	(Al año) HCD: 25% Médico: 78% (p = 0,0001)	(mRS 2-3 al año) HCD: 50% Médico: 22% (p = 0,002)
HAMLET (2009)	64	32	96 h	60 años	Edad 18–60 años NIHSS mayor 16 o 21 ECG menor 13 Dos tercios del territorio ACM	(14 días) HCD: 16% Médico: 56% (p = 0,0001)	(mRS 2-3 al año) HCD: 25% Médico: 25% NS
Zhao et al. (2012)	47	24	48 h	80 años	Edad 18–80 años ECG menor 9 Dos tercios del territorio ACM con o sin compromiso ACA o ACP	(6 y 12 meses) HCD: 12% Médico: 60% (p = 0,001)	(mRS > 4) HCD: 33,3% Médico: 82,6% (p = 0,001)

ACA: arteria cerebral anterior; ACM: arteria cerebral media; ACP: arteria cerebral posterior; ECG: escala coma de Glasgow; h: horas; HCD: hemicraniectomía descompresiva; IMACM: infarto maligno arteria cerebral media; mRS: escala de Rankin modificada; NIHSS: escala de ictus del Instituto de Salud americano; RMM: resonancia magnética nuclear; TA: tiempo aleatorización.

quirúrgico en términos de mortalidad y resultados funcionales. Al analizar el subgrupo de individuos de más de 60 años, los resultados fueron similares<sup>72</sup>. Actualmente se encuentra en desarrollo el ensayo DESTINY II cuyo objetivo es determinar el valor de HCD específicamente en pacientes entre 60 y 75 años<sup>73</sup>.

La comparación de las características principales de los estudios aleatorizados que valoraron HCD en IHM, puede observarse en la [tabla 3](#).

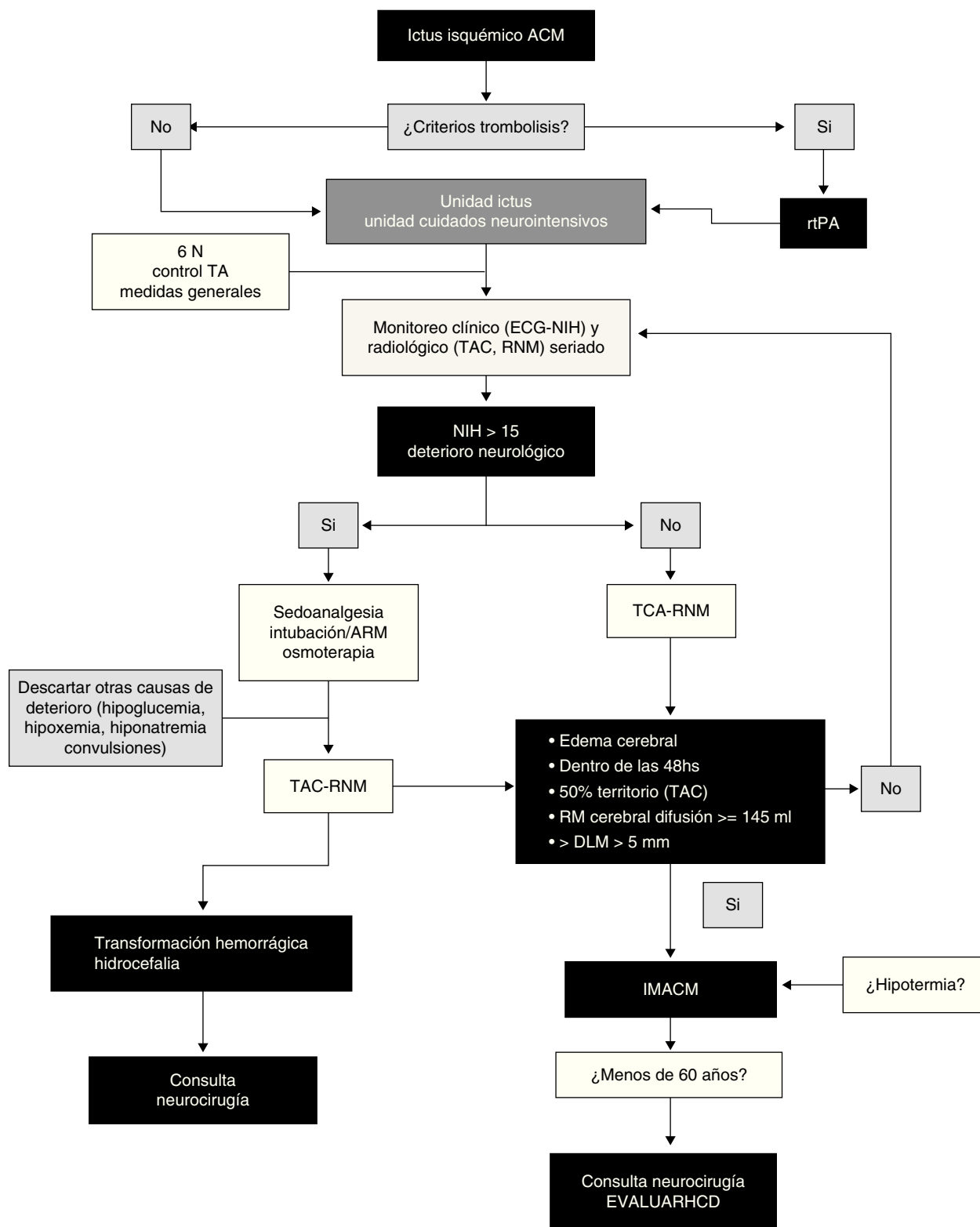
La HCD ha sido adoptada en la práctica de manera muy limitada. A pesar de la difusión de sus indicaciones dentro de las recomendaciones de la Organización Europea de Ictus, la utilización de este tratamiento permanece muy baja; en un estudio solo un 10% de los pacientes fueron tratados con cirugía<sup>74</sup>. Esto posiblemente refleja la creencia de que los pacientes intervenidos tendrán pobre función neurológica y deficiente calidad de vida, a pesar de que los ensayos clínicos aleatorizados hasta la fecha han evidenciado lo contrario<sup>70,75</sup>. Diferentes estudios han dividido arbitrariamente el pronóstico funcional de los pacientes como bueno (mRS ≤ 3) o pobre (mRS ≥ 4) con el fin de realizar análisis dicotómicos. Sin embargo, se ha demostrado que los pacientes con puntuación en la mRS de 4, a pesar de presentar limitaciones para la subsistencia independiente,

pueden desenvolverse en un entorno social en la medida que cuenten adecuado soporte de sus allegados<sup>70,75,76</sup>.

En cuanto a la calidad de vida, en varios estudios se logró demostrar una relación positiva entre HCD y movilidad, manejo en el hogar, cuidado corporal e independencia para tareas habituales<sup>77–81</sup>. Aunque la mayoría de los pacientes con IHM presentan secuelas que impiden el normal desempeño en la vida cotidiana, los índices de calidad de vida son mejores en los pacientes que fueron sometidos a HCD<sup>16,77</sup>. Esto se ve reflejado en la proporción de pacientes que brindarían su consentimiento retrospectivo, es decir, que al presentársele el cuadro clínico preoperatorio y con el conocimiento del estado funcional actual, autorizarían la realización de la descompresión quirúrgica<sup>77–81</sup>. Hofmeijer et al. encontraron que aunque 22 de los 38 sobrevivientes tenían una mRS de 4 o 5, 21 de ellos reportaron estar satisfechos con el manejo recibido<sup>16</sup>.

Por todo lo anterior, siempre antes de la propuesta quirúrgica debe ofrecerse una amplia y adecuada información según la mejor evidencia disponible con el fin de promover un adecuado entendimiento de los beneficios reales del procedimiento y de que es posible que el paciente pueda requerir cuidados especiales de por vida.





**Figura 4** Algoritmo práctico sugerido para la toma de decisiones en IMACM.

ACM: arteria cerebral media; ARM: asistencia respiratoria mecánica; DLM: desviación de línea media; ECG: escala coma de Glasgow; HCD: hemicraniectomía descompresiva; IMACM: infarto maligno arteria cerebral media; NIH: escala del Instituto de Salud americano; RMN: resonancia magnética nuclear; rtPA: activador tisular del plasminógeno; TA: tensión arterial; TAC: tomografía axial computarizada.

## Conclusiones

La característica principal del IHM es el edema cerebral con efecto de masa, siendo el factor de mayor poder predictivo el tamaño del mismo en la neuroimagen. El efecto de masa con herniación lateral es la causa del deterioro clínico y usualmente no está asociada a hipertensión intracraneal por lo que la monitorización de la PIC no es una medida confiable para la identificación de herniación. La HCD disminuye la mortalidad significativamente y mejora los resultados funcionales en casos seleccionados en comparación con el manejo médico conservador. Sin embargo, es importante mencionar que la mayor parte de los sobrevivientes permanece con discapacidad moderada o severa por lo que la percepción de la calidad de vida por parte de los sobrevivientes sometidos a HCD requiere más investigación. Existen en desarrollo estudios evaluando distintos aspectos de la HCD para establecer con mayor precisión el momento ideal de la cirugía, sus indicaciones, contraindicaciones, grupos etarios óptimos y el impacto de las complicaciones inherentes a la intervención. Asimismo, aunque el papel de la monitorización multimodal y la combinación de HCD con hipotermia parecen prometedores, requieren más evaluación. Finalmente, la piedra angular en el tratamiento de estos pacientes es el equipo multidisciplinario. Delineamos a manera de sugerencia un algoritmo de manejo, reflejado en la figura 4.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

## Bibliografía

- Roger VL, Go AS, Loyd-Jones DM, Adams RJ, Berry JD, Brown TM, et al., American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics 2011 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2011;123:e18–209.
- Marrugat J, Arboix A, García-Eroles L, Salas T, Vila J, Castelli C, et al. Estimación de la incidencia poblacional y la mortalidad de la enfermedad cerebrovascular establecida isquémica y hemorrágica en 2002. *Rev Esp Cardiol*. 2007;60:573–80.
- Godoy DA, Manzi R, Piñero G. Enfermedad cerebrovascular isquémica. En: Rubiano A, Perez Yepes R, editores. Neurotrauma y neurointensivismo. Bogotá, Colombia: Distribuna; 2007. p. 587–607. Capítulo 48.
- Murray CJ, Lopez AD. Global mortality, disability, and the contribution of risk factors: Global Burden of Disease Study. *Lancet*. 1997;349:1436–42.
- Huttner HB, Schwab S. Malignant middle cerebral artery infarction: clinical characteristics, treatment strategies, and future perspectives. *Lancet Neurol*. 2009;8:949–58.
- Arboix A, García-Eroles L, Oliveres M, Targa C, Comes E, Balcells M. In-hospital mortality in middle cerebral artery infarcts: clinical study of 1355 patients. *Med Clin (Barc)*. 2010;135:109–14.
- Treadwell SD, Thanvi B. Malignant middle cerebral artery (MCA) infarction: pathophysiology, diagnosis and management. *Postgrad Med J*. 2010;86:235–42.
- Wartenberg K. Malignant middle cerebral artery infarction. *Curr Opin Crit Care*. 2012;18:152–63.
- Hacke W, Schwab S, Horn M, Spranger M, de Georgia M, von Kummer R. «Malignant» middle cerebral artery territory infarction: clinical course and prognostic signs. *Arch Neurol*. 1996;53:309–15.
- Van der Worp HB, Sena ES, Donnan GA. Hypothermia in animal models of acute ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis. *Brain*. 2007;130:3063–74.
- Di Lazzaro V, Profice P, Dileone M, della Marca G, Colosimo C, Pravata E, et al. Delayed hypothermia in malignant ischaemic stroke. *Neurol Sci*. 2011.
- Jaramillo A, Illanes S, Diaz V. Is hypothermia useful in malignant ischemic stroke? Current status and future perspectives. *J Neurol Sci*. 2008;266:1–8.
- Milhaud D, Thouvenot E, Heroum C, Escuret E. Prolonged moderate hypothermia in massive hemispheric infarction: clinical experience. *J Neurosurg Anesthesiol*. 2005;17:49–53.
- Schwab S, Schwarz S, Aschoff A, Keller E, Hacke W. Moderate hypothermia and brain temperature in patients with severe middle cerebral artery infarction. *Acta Neurochir Suppl*. 1998;71:131–4.
- Schwab S, Schwarz S, Spranger M, Keller E, Bertram M, Hacke W. Moderate hypothermia in the treatment of patients with severe middle cerebral artery infarction. *Stroke*. 1998;29:2461–6.
- Hofmeijer J, Kappelle LJ, Algra A, Amelink GJ, van Gijn J, van der Worp HB. Surgical decompression for space-occupying cerebral infarction (the Hemicraniectomy After Middle Cerebral Artery infarction with Life-threatening Edema Trial [HAM-LET]): a multicentre, open, randomised trial. *Lancet Neurol*. 2009;8:326–33.
- Jüttler E, Schwab S, Schmiedek P, Unterberg A, Hennerici M, Woitzik J, et al. Decompressive Surgery for the Treatment of Malignant Infarction of the Middle Cerebral Artery (DESTINY): a randomized, controlled trial. *Stroke*. 2007;38:2518–25.
- Vahedi K, Hofmeijer J, Juettler E, Vicaut E, George B, Algra A, et al. Early decompressive surgery in malignant infarction of the middle cerebral artery: a pooled analysis of three randomised controlled trials. *Lancet Neurol*. 2007;6:215–22.
- Vahedi K, Vicaut E, Mateo J, Kurtz A, Orabi M, Guichard JP, et al. Sequential-design, multicenter, randomized, controlled trial of early decompressive craniectomy in malignant middle cerebral artery infarction (DECIMAL Trial). *Stroke*. 2007;38:2506–17.
- Qureshi AI. Timing of neurologic deterioration in massive middle cerebral artery infarction: A multicenter review. *Crit Care Med*. 2003;31:272–7.
- Go KG. The normal and pathological physiology of brain water. *Adv Tech Stand eurosurg*. 1997;23:47–142.
- Sweeney MI, Yager JY, Weiz W. Cellular mechanisms involved in brain ischemia. *Can J Physiol Pharmacol*. 1995;73:1525–35.
- Medow JE, Agrawal BM, Baskaya MK. Ischemic cerebral edema. *Neurosurg Quart*. 2010;19:147–55.
- Thomalla GJ, Kucinski T, Schoder V, Fiehler J, Knab R, Zeumer H, et al. Prediction of malignant middle cerebral artery infarction by early perfusion- and diffusion-weighted magnetic resonance imaging. *Stroke*. 2003;34:1892–9.
- Wang DZ, Nair DS, Talkad AV. Acute decompressive hemicraniectomy to control high intracranial pressure in patients with malignant MCA ischemic strokes. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*. 2011;13:225–32.
- Kasner SE, Demchuck AM, Berrouschot J. Predictors of fatal brain edema in massive hemispheric stroke. *Stroke*. 2001;32:2117–23.
- Krieger DW, Demchuk AM, Kasner SE. Early clinical and radiological predictors of fatal brain swelling in ischemic stroke. *Stroke*. 1999;30:287–92.
- Wang KW, Chang WH, Ho JT. Factors predictive of fatality in massive middle cerebral artery territory infarction and clinical experience of decompressive craniectomy. *Eu J Neurol*. 2006;13:765–71.

29. Jaramillo A, Gongora-Rivera F, Labreuche J. Predictors of malignant middle cerebral artery infarctions: a postmortem analysis. *Neurology*. 2006;66:815–20.
30. Fink JN, Selim MH, Kumar S, Voetsch B, Fong WC, Caplan LR. Insular cortex infarction in acute middle cerebral artery territory stroke: predictor of stroke severity and vascular lesion. *Arch Neurol*. 2005;62:1081–5.
31. Heinsius T, Bogousslavsky J, van Melle G. Large infarcts in the middle cerebral artery territory. Etiology and outcome patterns. *Neurology*. 1998;50:341–50.
32. Godoy DA, di Napoli M, Rabinstein A. Treating hyperglycemia in neurocritical patients: Benefits and perils. *Neurocrit Care*. 2010;13:425–38.
33. Serena J, Blanco M, Castellanos M. The prediction of malignant cerebral infarction by molecular brain barrier disruption markers. *Stroke*. 2005;36:1921–6.
34. Foerch C, Otto B, Singer OC, Neumann-Haefelin T, Yan B, Berkefeld J, et al. Serum S100B predict a malignant course of infarction in patients with acute middle cerebral artery occlusion. *Stroke*. 2004;35:2160–4.
35. Holmeijer J, Algra A, Kappelle LJ. Predictors of life-threatening brain edema in middle cerebral artery infarction. *Cerebrovasc Dis*. 2008;25:176–84.
36. Adams Jr HP, del Zoppo G, Alberts MJ, Bhatt DL, Brass L, Furlan A, et al. Guidelines for the early management of adults with ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, Clinical Cardiology Council, Cardiovascular Radiology and Intervention Council, and the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease and Quality of Care Outcomes in Research Interdisciplinary Working Groups: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline as an educational tool for neurologists. *Stroke*. 2007;38:1655–711.
37. Arenillas JF, Rovira A, Molina CA, Grivé E, Montaner J, Alvarez-Sabín J. Prediction of early neurological deterioration using diffusion- and perfusion-weighted imaging in hyperacute middle cerebral artery ischemic stroke. *Stroke*. 2002;33:2197–203.
38. Sanák D, Nosál' V, Horák D, Bártková A, Zelenák K, Herzig R, et al. Impact of diffusion-weighted MRI-measured initial cerebral infarction volume on clinical outcome in acute stroke patients with middle cerebral artery occlusion treated by thrombolysis. *Neuroradiology*. 2006;48:632–9.
39. Thijs VN, Lansberg MG, Beaulieu C, Marks MP, Moseley ME, Albers GW. Is early ischemic lesion volume on diffusion-weighted imaging an independent predictor of stroke outcome? A multivariable analysis. *Stroke*. 2000;31:2597–602.
40. Oppenheim C, Samson Y, Manai R. Prediction of malignant middle cerebral artery infarction by diffusion-weighted imaging. *Stroke*. 2000;31:2175–81.
41. Thomalla G, Hartmann F, Juettler E, Singer OC, Lehnhardt FG, Köhrmann M, et al., Clinical Trial Net of the German Competence Network Stroke. Prediction of malignant middle cerebral artery infarction by magnetic resonance imaging within 6 hours of symptom onset: a prospective multicenter observational study. *Ann Neurol*. 2010;68:435–45.
42. Minnerup J, Wersching H, Ringelstein EB, Heindel W, Niederstadt T, Schilling M, et al. Prediction of malignant middle cerebral artery infarction using computed tomography-based intracranial volume reserve measurements. *Stroke*. 2011;42:3403–9.
43. Dohmen C, Bosche B, Graf R, Staub F, Kracht L, Sobesky J, et al. Prediction of malignant course in MCA infarction by PET and microdialysis. *Stroke*. 2003;34:2152–8.
44. Frank JI. Large hemispheric infarction: deterioration, and intracranial pressure. *Neurology*. 1995;45:1286–90.
45. Poca MA, Benejam B, Sahuquillo J, Riveiro M, Frascheri L, Merino MA, et al. Monitoring intracranial pressure in patients with malignant middle cerebral artery infarction: is it useful? *J Neurosurg*. 2010;112:648–57.
46. Kimberly WT, Sheth KN. Approach to severe hemispheric stroke. *Neurology*. 2011;76(Suppl 2):S50–6.
47. Adams Jr HP, Brott TG, Furlan AJ, Gomez CR, Grotta J, Helgason CM, et al. Guidelines for thrombolytic therapy for acute stroke: a supplement to the guidelines for the management of patients with acute ischemic stroke. A statement for healthcare professionals from a Special Writing Group of the Stroke Council, American Heart Association. *Stroke*. 1996;27:1711–8.
48. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, Brozman M, Dávalos A, Guidetti D, et al. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2008;359:1317–29.
49. Meyers PM, Schumacher HC, Connolly ES. Current status of endovascular stroke treatment. *Circulation*. 2011;123:2591–601.
50. Godoy DA, Rabinstein A. Cuidados intensivos en pacientes con accidente cerebrovascular isquémico. En: Barinagarrementeria F, Arauz A, editores. *Temas selectos en enfermedad vascular cerebral*. Mexico: Editorial Manual Moderno; 2011, capítulo 22, p. 281–311.
51. Wojner-Alexander AW, Garami Z, Chernyshev OY, Alexandrov AV. Heads down: flat positioning improves blood flow velocity in acute ischemic stroke. *Neurology*. 2005;64:1354–7.
52. Schwarz S, Georgiadis D, Aschoff A, Schwab S. Effects of body position on intracranial pressure and cerebral perfusion pressure in patients with large hemispheric stroke. *Stroke*. 2002;33:497–501.
53. Meyer MJ, Megyesi J, Meythaler J, Murie-Fernandez M, Aubut JA, Foley N, et al. Acute management of acquired brain injury part I: an evidence-based review of non-pharmacological interventions. *Brain Inj*. 2010;24:694–705.
54. Meyer MJ, Megyesi J, Meythaler J, Murie-Fernandez M, Aubut JA, Foley N, et al. Acute management of acquired brain injury part II: an evidence-based review of pharmacological interventions. *Brain Inj*. 2010;24:706–21.
55. Juttler E, Schellinger PD, Aschoff A, Zweckberger K, Unterberg A, Hacke W. Clinical review: therapy for refractory intracranial hypertension in ischemic stroke. *Crit Care*. 2007;11:231.
56. Diedler J, Sykora M, Juttler E, Steiner T, Hacke W. Intensive care management of acute stroke: general management. *Int J Stroke*. 2009;4:365–78.
57. Steiner T, Ringleb P, Hacke W. Treatment options for large hemispheric stroke. *Neurology*. 2001;57(Suppl 2):61S–8S. Review.
58. Bardutzky J, Schwab S. Antiedema therapy in ischemic stroke. *Stroke*. 2007;38:3084–94.
59. Krieger DW, de Georgia MA, Abou-Chebl A, Andrefsky JC, Sila CA, Katzan IL, et al. Cooling for acute ischemic brain damage (cool aid): an open pilot study of induced hypothermia in acute ischemic stroke. *Stroke*. 2001;32:1847–54.
60. Hemmen TM, Raman R, Guluma KZ, Meyer BC, Gomes JA, Cruz-Flores S, et al., ICTuS-L Investigators. Intravenous thrombolysis plus hypothermia for acute treatment of ischemic stroke (ICTuS-L): final results. *Stroke*. 2010;41:2265–70.
61. Georgiadis D, Schwarz S, Aschoff A. Hemicraniectomy and moderate hypothermia in patients with severe ischemic stroke. *Stroke*. 2002;33:1584–8.
62. Els T, Oehm E, Voigt S, Klisch J, Hetzel A, Kassubek J. Safety and therapeutic benefit of hemicraniectomy combined with mild hypothermia in comparison with hemicraniectomy alone in patients with malignant ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis*. 2006;21:79–85.
63. Schwab S, Lyden P, Kollmar R. Developing clinical trials in stroke. Therapeutic hypothermia and temperature management. 2011;1:175–8.

64. Schwab S, Aschoff A, Spranger M, Albert F, Hacke W. The value of intracranial pressure monitoring in acute hemispheric stroke. *Neurology*. 1996;47:393–8.
65. Simard JM, Sahuquillo J, Sheth KN, Kahle KT, Walcott BP. Managing malignant cerebral infarction. *Curr Treat Options Neurol*. 2011;13:217–29.
66. Stolz E, Kaps M, Dorndorf W. Assessment of intracranial venous hemodynamics in normal individuals and patients with cerebral venous thrombosis. *Stroke*. 1999;30:70–5.
67. Arac A, Blanchard V, Lee M, Steinberg GK. Assessment of outcome following decompressive craniectomy for malignant middle cerebral artery infarction in patients older than 60 years of age. *Neurosurg Focus*. 2009;26:E3.
68. Pillai A, Menon SK, Kumar S, Rajeev K, Kumar A, Panikar D. Decompressive hemicraniectomy in malignant middle cerebral artery infarction: an analysis of long-term outcome and factors in patient selection. *J Neurosurg*. 2007;106:59–65.
69. Cruz-Flores S, Berge E, Whittle IR. Surgical decompression for cerebral oedema in acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;1:CD003435. Review.
70. Cho DY, Chen TC, Lee HC. Ultra-early decompressive craniectomy for malignant middle cerebral artery infarction. *Surg Neurol*. 2003;60:227–32, discussion 32-3.
71. Puetz V, Campos CR, Eliasziw M, Hill MD, Demchuk AM. Assessing the benefits of hemicraniectomy: what is a favourable outcome? *Lancet Neurol*. 2007;6:580, author reply -1.
72. Zhao J, Ying Y, Zhang SY. Decompressive hemicraniectomy in malignant middle cerebral artery infarct: a randomized controlled trial enrolling patients up to 80 years old. *Neurocrit Care*. 2012;17:161–71.
73. Juttler E, Bosel J, Amiri H, Schiller P, Limprecht R, Hacke W, et al. DESTINY II: DEcompressive Surgery for the Treatment of malignant INfarction of the middle cerebral artery II. *Int J Stroke*. 2011;6:79–86.
74. Bar M, Mikulik R, Skoloudik D, Czerny D, Lipina R, Sames M, et al. Decompressive surgery for malignant supratentorial infarction remains underutilized after guideline publication. *J Neurol*. 2011;258:1689–94.
75. McKenna A, Wilson FC, Caldwell S, Curran D, Nagaria J, Convery F. Long-term neuropsychological and psychosocial outcomes of decompressive hemicraniectomy following malignant middle cerebral artery infarctions. *Disabil Rehabil*. 2012.
76. Uhl E. Decompressive hemicraniectomy for space-occupying cerebral infarction. *Cen Eur Neurosurg*. 2009;70:195–206.
77. Foerch C, Lang JM, Krause J, Raabe A, Sitzler M, Seifert V, et al. Functional impairment, disability, and quality of life outcome after decompressive hemicraniectomy in malignant middle cerebral artery infarction. *J Neurosurg*. 2004;101:248–54.
78. Kiphuth IC, Kohrmann M, Lichy C, Schwab S, Huttner HB. Hemicraniectomy for malignant middle cerebral artery infarction: retrospective consent to decompressive surgery depends on functional long-term outcome. *Neurocrit Care*. 2010;13:380–4.
79. Skoglund TS, Eriksson-Ritzen C, Sorbo A, Jensen C, Rydenhag B. Health status and life satisfaction after decompressive craniectomy for malignant middle cerebral artery infarction. *Acta Neurol Scand*. 2008;117:305–10.
80. Benejam B, Sahuquillo J, Poca MA, Frascheri L, Solana E, Delgado P, et al. Quality of life and neurobehavioral changes in survivors of malignant middle cerebral artery infarction. *J Neurol*. 2009;256:1126–33.
81. Von Sarnowski B, Kleist-Welch Guerra W, Kohlmann T, Moock J, Khaw AV, Kessler C, et al. Long-term health-related quality of life after decompressive hemicraniectomy in stroke patients with life-threatening space-occupying brain edema. *Clin Neurol Neurosurg*. 2012.