

# Urgencias neurológicas para no neurólogos

Las urgencias neurológicas son frecuentes y, si no se las diagnostica ni se las trata rápidamente los resultados pueden ser devastadores

Autor: Kottapally k, Josephson sa Fuente: Cleveland Clinic Journal of Medicine 2016; 83:116-126 *Common Neurologic Emergencies for Nonneurologists: When Minutes Count*

## Página 1

### Introducción

Las urgencias neurológicas como el accidente cerebrovascular (ACV) agudo, el estado de mal epiléptico, la hemorragia subaracnoidea, la debilidad neuromuscular, y la lesión de la médula espinal afectan a millones de personas anualmente. Estas enfermedades pueden ser de difícil diagnóstico y las demoras en el reconocimiento y el tratamiento suelen tener resultados devastadores. Por consiguiente es importante que los médicos no neurólogos puedan reconocer rápidamente estas entidades e iniciar el tratamiento a tiempo mientras se aguarda la interconsulta neurológica.

---

### ACV ISQUÉMICO AGUDO: EL TIEMPO ES ESENCIAL

El ACV es la cuarta causa de muerte en los EEUU y una de las causas más comunes de discapacidad en todo el mundo. Alrededor del 85% de los ACV son isquémicos, debidos a la disminución del riego sanguíneo cerebral. Los síntomas son parálisis facial, debilidad o entumecimiento unilateral, afasia, desviación de la mirada e inestabilidad de la marcha. El tiempo es esencial, ya que todas las intervenciones son seguras y eficaces solo dentro de un período de ventana definido.

#### Diagnóstico y evaluación

Ante la sospecha de ACV isquémico agudo, se deben obtener rápidamente una anamnesis que incluya la hora de inicio y un examen neurológico básico.

La escala de ACV del National Institutes of Health (NIH) evalúa objetivamente la gravedad del ACV, así como su evolución y se la debe emplear en todos los pacientes con ACV. ([www.ninds.nih.gov/doctors/NIH\\_Stroke\\_Scale.pdf](http://www.ninds.nih.gov/doctors/NIH_Stroke_Scale.pdf)).

La hora de inicio de los síntomas es esencial, ya que orienta sobre quiénes pueden recibir los tratamientos de urgencia. El médico debe verificar cuándo fue la última vez que se observó al paciente neurológicamente bien, a fin de estimar esta ventana temporal lo más estrechamente posible.

Los **análisis** deben incluir la glucemia (mediante tira reactiva), estudios de coagulación, hemograma completo y el perfil metabólico básico.

La **tomografía computarizada** (TC) de cráneo sin contraste se debe obtener inmediatamente para excluir hemorragia aguda y cualquier otro diagnóstico que pueda explicar los síntomas del paciente. La isquemia cerebral aguda a menudo no se ve en la TC durante las primeras horas de la lesión. Por lo tanto, el paciente que llega a la consulta con deficiencias neurológicas focales nuevas y una TC craneal normal se debe tratar como si sufriera un ACV isquémico agudo.

Los falsos ACV se deben tener en cuenta y tratar según corresponda. Las causas más comunes son: convulsión con parálisis de Todd o sin ella (debilidad focal posconvulsión), migraña complicada, parálisis de Bell, hipoglucemia, infección sistémica, sobredosis de medicamentos o drogas

#### Tratamiento de urgencia del ACV isquémico

Cuanto más tiempo transcurra antes del tratamiento, peor será el resultado funcional, lo que indica la necesidad de tomar decisiones rápidas.

Bajar la cabecera de la cama puede ser útil al favorecer el flujo sanguíneo hacia el tejido cerebral isquémico. No se debe efectuar en pacientes con hipertensión endocraneal que puedan sufrir una hernia cerebral.

Permitir la hipertensión para proporcionar perfusión adecuada a zonas del cerebro en riesgo. (Tratamiento antihipertensivo solo para presión arterial >220/110 mm Hg).

Activador del plasminógeno tisular. En los pacientes con ACV isquémico que llegan a la consulta dentro de las 3 horas del inicio de los síntomas se debe considerar la administración intravenosa de activador del plasminógeno tisular (APT). El médico debe sopesar cuidadosamente los riesgos y los beneficios de este tratamiento.

#### Para recibir APT el paciente debe tener todos los siguientes:

- Diagnóstico clínico de ACV isquémico con deficiencia neurológica medible
- Inicio de los síntomas dentro de las 3 últimas horas
- 18 o más años.

El paciente no debe sufrir ninguno de los siguientes:

- ACV significativo dentro de los 3 últimos meses
- Traumatismo de cráneo grave dentro de los 3 últimos meses
- Antecedentes de hemorragia cerebral significativa
- Ruptura previa de malformación arteriovenosa o aneurisma intracraneal
- Neoplasia del sistema nervioso central

- Punción arterial en un lugar no comprimible dentro de los últimos 7 días
- Evidencia de hemorragia en la TC de cráneo
- Evidencia de isquemia en más del 33% del hemisferio cerebral en la TC de cráneo
- Antecedentes y síntomas que sugieran hemorragia subaracnoidea
- Hipertensión persistente (presión sistólica  $\geq 185$  mm Hg o presión diastólica  $\geq 110$  mm Hg)
- Evidencia de hemorragia aguda significativa (externa o interna)
- Hipoglucemia ( $<50$  mg/dl o  $< 2,8$  mmol/l)
- Trombocitopenia ( $< 100 \times 10^9/l$ )
- Coagulopatía significativa (razón internacional normalizada ratio  $> 1,7$ , tiempo de protrombina  $> 15$  segundos, o tiempo parcial de tromboplastina activada aumentado)
- Empleo actual de un inhibidor del factor Xa o un inhibidor directo de la trombina.

Contraindicaciones relativas:

- Síntomas menores o que se resuelven rápidamente
- Cirugía mayor o traumatismo dentro de los últimos 14 días
- Hemorragia gastrointestinal o urinaria dentro de los últimos 21 días
- Infarto de miocardio en los últimos 3 meses
  - Aneurisma intracraneal sin ruptura
- Convulsión al inicio del ACV
- Embarazo.

Si estos criterios se cumplen, el APT se debe administrar en dosis de 9 mg/kg por vía intravenosa. El 10% de la dosis se dará como un bolo inicial, seguido por una infusión constante del 90% restante durante una hora. La presión arterial se debe mantener por debajo de 185/110 mm Hg para reducir al mínimo el riesgo de hemorragia cerebral sintomática.

**Tratamiento intrarterial.** Según estudios recientes, algunos pacientes se pueden beneficiar con la trombolisis intrarterial o la trombectomía mecánica, ambas efectuadas durante la arteriografía cerebral por catéter, independientemente de la administración de APT. El periodo de ventana para estos tratamientos generalmente se extiende a 6 horas desde el inicio del ACV.

Un **antiplaquetario** se debe comenzar rápidamente en todos los pacientes con ACV que no reciben APT. Los que reciben APT pueden comenzar con un antiplaquetario 24 horas después.

Descenso de la **glucemia** (entre 140–180 mg/dl) y de la fiebre son esenciales para proporcionar más protección al cerebro dañado.

#### **Para el ACV isquémico debido a fibrilación auricular**

Se debe considerar la anticoagulación precoz, basada sobre la puntuación CHA2DS2-VASC para el riesgo de ACV isquémico y el riesgo de hemorragia según la puntuación HAS-BLED ([www.mdcalc.com](http://www.mdcalc.com)).

En general, para la anticoagulación se puede esperar hasta después de las primeras 72 horas, mientras se efectúan los estudios diagnósticos y se evalúa la gravedad de la lesión, ya que el riesgo de transformación hemorrágica del ACV isquémico está aumentado.

---

## **ACV HEMORRÁGICO AGUDO: PRESIÓN ARTERIAL, COAGULACIÓN**

Aproximadamente el 15% de los ACV son causados por hemorragia cerebral, que se puede detectar con TC del cráneo sin contraste con sensibilidad del 98,6% dentro de las 6 horas del inicio de la hemorragia. Una causa común de la hemorragia cerebral es la hipertensión crónica, que causa ruptura de los vasos dañados con extravasación de sangre al parénquima cerebral. Otras causas son menos frecuentes.

#### **Tratamiento del ACV hemorrágico agudo**

El tratamiento de urgencia comprende el descenso de la presión arterial, la reversión de la coagulopatía o la anticoagulación subyacentes y a veces el descenso de la presión endocraneal.

Descenso de la presión arterial. Datos recientes sugieren que el tratamiento intensivo para lograr una presión arterial  $< 140$  mm Hg dentro de la primera hora es seguro y puede lograr mejores resultados funcionales que un objetivo tensional conservador. Con frecuencia se emplean antihipertensivos de inicio rápido y de acción corta por vía intravenosa, como la nicardipina y el labetalol.

El tratamiento de cualquier alteración de la coagulación se debe efectuar con rapidez en la hemorragia endocraneal. El empleo de la warfarina es un fuerte factor pronóstico independiente de extensión de la hemorragia endocraneal, que aumenta el riesgo de muerte.

Otros fármacos distintos a la vitamina K o el plasma fresco congelado se emplean cada vez más para revertir rápidamente la anticoagulación, entre ellos el concentrado de complejo de protrombina y el factor VIIa recombinante.

Reversión de la anticoagulación debida a anticoagulantes orales de acción directa. El tratamiento de urgencia de la hemorragia endocraneal en pacientes medicados con los nuevos anticoagulantes orales de acción directa (dabigatran, apixaban, rivaroxaban, edoxaban) sigue siendo problemático. Los análisis como la concentración de factor Xa no se efectúan en muchas instituciones, los resultados no son rápidos y mientras tanto se puede producir una hemorragia aguda y deterioro clínico.

Las estrategias terapéuticas son la administración de plasma fresco congelado, concentrado de complejo de protrombina y considerar la hemodiálisis.

Vigilancia de la hipertensión endocraneal. La hemorragia ocasionalmente puede causar aumento de la presión endocraneal, que se debe tratar rápidamente. Toda disminución del estado mental en un paciente con hemorragia endocraneal exige estudios por imágenes urgentes para evaluar la extensión de la misma.

---

## HEMORRAGIA SUBARACNOIDEA

El inicio repentino de una cefalea "en trueno" (a menudo descrita por los pacientes como el peor dolor de cabeza de su vida) sugiere una hemorragia subaracnoidea.

La sangre se acumula sobre todo en los espacios alrededor del cerebro que contienen líquido cefalorraquídeo (LCR) y generan hidrocefalia debido a la dificultad de drenaje del mismo. La hemorragia subaracnoidea no traumática en general se debe a la ruptura de un aneurisma endocraneal y puede ser devastadora, con tasas de muerte cercanas al 50%.

### Diagnóstico de la hemorragia subaracnoidea

La **TC craneal** sin contraste es la principal modalidad diagnóstica para la hemorragia subaracnoidea. Se puede demostrar sangre en el espacio subaracnoideo en el 92% de los casos si la TC se efectúa dentro de las primeras 24 horas de la hemorragia. A mayor demora la sensibilidad será menor.

**Punción lumbar.** Si persiste una fuerte sospecha de hemorragia subaracnoidea a pesar de la TC inicial negativa, se debe efectuar una punción lumbar. La xantocromia del LCR es un signo de alarma para hemorragia subaracnoidea y puede estar presente hasta 4 semanas después de la hemorragia.

Si la punción lumbar está contraindicada no se puede descartar la hemorragia subaracnoidea y se debe efectuar una interconsulta neurológica.

### Tratamiento de la hemorragia subaracnoidea

El tratamiento temprano de la presión arterial para la ruptura de un aneurisma endocraneal es similar al de la hemorragia endocraneal. La investigación se debe dirigir rápidamente hacia una malformación vascular, con estudios por imágenes de los vasos endocraneales, como la arteriografía por TC, la arteriografía por resonancia magnética, la arteriografía cerebral por catéter, que es la prueba de referencia.

Los aneurismas se tratan con clipage quirúrgico o con espirales endovasculares. Si la institución carece de recursos para efectuar estos procedimientos se debe derivar al paciente a un centro de atención terciaria.

---

## HIPERTENSIÓN ENDOCRANEAL: PELIGRO DE HERNIA CEREBRAL

El peligro de hernia cerebral exige que los tratamientos se efectúen rápidamente para prevenir una lesión neurológica catastrófica. En muchas situaciones, los primeros médicos consultados no son neurólogos y por lo tanto deben conocer el tratamiento básico de la hipertensión endocraneal.

### Síntomas iniciales de aumento agudo de la presión endocraneal

A medida que la presión endocraneal aumenta, la presión se distribuye por igual a través de toda la bóveda craneal, provocando la disfunción del sistema de activación reticular ascendente, que se manifiesta como incapacidad para mantenerse despierto a pesar de diversos grados de estímulos molestos. A menudo se observan neuropatías craneales progresivas (que suelen comenzar con anomalías pupilares) y coma a medida que el tronco encefálico comienza a sufrir compresión.

### Evaluación y tratamiento inicial de la hipertensión endocraneal

La TC sin contraste del cráneo a menudo se obtiene inmediatamente ante la sospecha de hipertensión endocraneal aguda a fin de poder comenzar el tratamiento.

Elevar la cabecera de la cama a 30 grados para favorecer el drenaje venoso y disminuir la presión endocraneal.

Intubación: se debe efectuar rápidamente en casos de compromiso de las vías respiratorias y se debe comenzar la hiperventilación para lograr una Paco<sub>2</sub> de 30- 35 mm Hg. Esta estrategia de hipocapnia favorece la vasoconstricción cerebral y la disminución transitoria de la presión endocraneal.

**Tratamiento hiperosmolar** permite la descompresión endocraneal transitoria y es el pilar del tratamiento de urgencia de la hipertensión endocraneal. El manitol promueve la diuresis osmótica y elimina el exceso de agua cerebral. En la urgencia se puede administrar como un bolo intravenoso de 1 - 2 g/kg, seguido de un bolo cada 4 a 6 horas. Se puede producir hipotensión tras la diuresis y se debe controlar estrechamente la función renal, ya que el empleo frecuente de manitol puede favorecer la necrosis tubular aguda. En los pacientes anúricos no se emplea el manitol.

**Solución salina hipertónica** (cloruro de sodio al 3%) es una alternativa que ayuda al pasaje del líquido intersticial al espacio intravascular, disminuyendo el edema cerebral y manteniendo la estabilidad hemodinámica. Se puede administrar como bolo o como infusión continua. Son contraindicaciones relativas la insuficiencia cardíaca congestiva o la insuficiencia renal que generan edema pulmonar por sobrecarga de volumen.

Los pacientes comatosos con hallazgos radiográficos de hidrocefalia, hematoma epidural o subdural o efecto masa con desplazamiento de la línea media necesitan una interconsulta neuroquirúrgica inmediata.

### Midriasis

La midriasis es un signo preocupante de hipertensión endocraneal. Se debe recordar, sin embargo, que muchos otros procesos pueden causar midriasis (véase cuadro). Si los estudios por imágenes no sugieren hipertensión endocraneal, se debe investigar la presencia de estos otros procesos.

### Cuadro: Causas de midriasis

#### Unilateral

Traumatismo

Neuritis óptica  
Pupila tónica (pupila de Adie)  
Glaucoma agudo de ángulo cerrado  
Contaminación local con drogas como albuterol, estimulantes (cocaína, anfetaminas), anticolinérgicos (escopolamina, atropina, hicosamina)  
Compresión del par craneal III  
Hernia tentorial  
Aneurisma de la arteria comunicante posterior

#### **Bilateral**

Enfermedad sistémica (botulismo, síndrome paraneoplásico, variante de Miller Fisher de la polineuropatía desmielinizante inflamatoria aguda)  
Drogas o fármacos sistémicos (inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, inhibidores de la recaptación de serotonina-norepinefrina, estimulantes (cocaína, anfetaminas))  
Lesión mesencefálica

#### **Transitoria**

Midriasis episódica unilateral  
Convulsiones  
Migraña

---

### **ESTADO DE MAL EPILÉPTICO: LA SUPRESIÓN DE LAS CONVULSIONES ES IMPORTANTE**

La convulsión que dura más de 5 minutos o la actividad convulsiva recurrente en un paciente que no recupera la conciencia entre las convulsiones se debe tratar como estado de mal epiléptico. Todos los tipos de convulsiones pueden progresar al estado epiléptico y la respuesta al tratamiento se relaciona inversamente con la duración de las convulsiones. Las convulsiones se deben tratar precoz e intensivamente para prevenir la actividad convulsiva resistente al tratamiento, el daño neuronal y la progresión al estado epiléptico.

Una vez estabilizado el paciente (vía aérea, respiración, circulación), se debe iniciar inmediatamente la medicación antiepiléptica con algoritmos establecidos. Durante el curso del tratamiento puede ser necesario el videomonitorio encefalográfico continuo, a fin de orientar el tratamiento en los pacientes que no se recuperan con rapidez, ya que el examen neurológico no es fiable debido a los efectos de los medicamentos o al estado epiléptico continuo.

Una vez resuelto el estado epiléptico, se debe continuar la investigación de la causa subyacente, especialmente en pacientes sin diagnóstico previo de epilepsia. La TC o la resonancia magnética craneal se pueden emplear para buscar anomalías estructurales. Los estudios complementarios básicos, entre ellos la pesquisa toxicológica, pueden identificar un desencadenante como la hipoglucemia o el uso de estimulantes. Se deben investigar la fiebre u otros signos de meningitis mediante el análisis del LCR.

---

### **LESIÓN DE LA MÉDULA ESPINAL**

Se debe sospechar lesión aguda de la médula espinal en todo paciente que llega a la consulta con deficiencias motoras focales, deficiencias sensitivas o ambas, sin alteración de los pares craneales ni del estado mental. Las causas pueden ser compresión (traumática o no traumática) y mielopatías inflamatorias y no inflamatorias.

El análisis de los síntomas señala la ubicación de la lesión e indica si está afectada la médula anterior o posterior. La lesión de la médula anterior afecta las vías descendentes corticomedular y piramidal y produce deficiencias motoras y debilidad. La lesión de la médula espinal posterior afecta las columnas dorsales y altera la sensación de vibración y la propiocepción.

Las lesiones altas de la médula cervical tienden a causar grados variables de cuadriparesia, pérdida de la sensibilidad y a veces compromiso respiratorio. Los antecedentes de debilidad bilateral de las extremidades inferiores, un problema sensitivo como una banda alrededor de la parte inferior del tórax o en el abdomen o ambos, sugieren compromiso de la médula torácica. Los síntomas aislados de una o ambas extremidades inferiores junto con lumbalgia y afectación vesical o intestinal indican lesión de la médula lumbosacra.

El tratamiento básico de una lesión de la médula espinal es la descompresión vesical y la protección inicial contra una nueva lesión mediante un cuello ortopédico collar u otra inmovilización.

La resonancia magnética con contraste y sin él es el estudio ideal para evaluar las lesiones de la médula espinal. La TC no es útil en estos casos.

#### **Mielopatía traumática**

La lesión traumática de la médula espinal se diagnostica por la anamnesis y se confirma con una TC. Es necesaria la consulta temprana con un neurocirujano para prevenir una lesión medular permanente.

Las recomendaciones sugieren mantener una media tensional mayor de 85 - 90 mm Hg durante los primeros 7 días, lo que puede ser problemático cuando hay inestabilidad hemodinámica, como sucede con las lesiones a nivel medio del tórax.

Los pacientes con desalineación de los cuerpos vertebrales deben ser colocados en un dispositivo estabilizador adecuado hasta que el especialista lo considere necesario o hasta que se efectúe la estabilización quirúrgica.

El empleo de metilprednisona es discutible y los metanálisis no muestran un claro beneficio de esta intervención.

#### **Mielopatía compresiva no traumática**

Los pacientes con mielopatía compresiva no traumática tienden a llegar a la consulta con diversos grados de dolor de espalda y empeoramiento de la función sensitivomotora. El diagnóstico incluye abscesos epidurales, hematoma, neoplasia metastásica y

compresión por osteofitos.

El absceso epidural puede tener resultados devastadores si no se lo diagnostica. Se lo debe sospechar ante signos de alarma como enfermedad reciente, consumo de drogas intravenosas, dolor de espalda focal, fiebre, entumecimiento o debilidad en aumento e incontinencia vesical o intestinal. Es necesaria la resonancia magnética urgente para el diagnóstico. El tratamiento comprende la administración urgente de antibióticos y la consideración del drenaje quirúrgico.

### **Mielopatías no compresivas**

La etiología de lesión no compresiva de la médula espinal puede ser inflamatoria o no inflamatoria. Para el diagnóstico pueden ser necesarios tanto la resonancia magnética como el análisis del LCR.

---

## **ENFERMEDAD NEUROMUSCULAR: ¿ES NECESARIA LA RESPIRACIÓN ASISTIDA?**

Las enfermedades que afectan los componentes motores del sistema nervioso periférico pueden causar insuficiencia respiratoria debida a debilidad del diafragma, los músculos intercostales y los músculos de las vías aéreas superiores. Es necesario que los médicos conozcan este riesgo y consideren esos trastornos como urgencias neurológicas.

Es difícil determinar cuándo estos pacientes necesitan respiración asistida. Las mediciones seriadas de la fuerza inspiratoria máxima y de la capacidad vital son importantes y un terapeuta respiratorio las puede efectuar rápidamente a la cabecera del paciente.

La fuerza inspiratoria máxima menor de -30 cm H<sub>2</sub>O o la capacidad vital menor de 20 ml/kg, o ambas, son marcadores que indican insuficiencia respiratoria inminente. Los cambios de estos valores, detectados por mediciones seriadas, podrían indicar la necesidad de intubación programada. En todo paciente que consulta con debilidad de los miembros estas mediciones son un paso importante de la evaluación inicial.

### **Crisis miasténicas**

La miastenia grave es causada por autoanticuerpos contra los receptores posinápticos de acetilcolina. Los pacientes sufren debilidad muscular, en general con un patrón proximal, con cansancio, disnea, habla nasal, oftalmoparesia y disfagia.

La crisis miasténica, infrecuente, es una emergencia potencialmente mortal caracterizada por insuficiencia bulbar o respiratoria secundaria a la debilidad muscular. Se puede producir en pacientes ya diagnosticados con miastenia gravis o puede ser la manifestación inicial de la enfermedad. Con frecuencia son necesarias la intubación y la respiración asistida.

El diagnóstico de miastenia gravis se puede hacer por las pruebas de autoanticuerpos, la electromiografía y los estudios de conducción nerviosa o la administración de edrofonio en pacientes con ptosis obvia.

El pilar del tratamiento para la crisis miasténica es la inmunoglobulina intravenosa 2 g/kg durante 2 - 5 días o la plasmaféresis (5-7 sesiones durante 7-14 días). Los corticoides no se recomiendan en la crisis miasténica en pacientes no intubados, ya que pueden potenciar el empeoramiento inicial de la crisis. Una vez que el paciente comienza a mejorar se pueden reanudar la piridostigmina y los medicamentos inmunosupresores a dosis baja y ajustada según tolerancia.

### **Polineuropatía desmielinizante inflamatoria aguda (síndrome de Guillain-Barré)**

La polineuropatía desmielinizante inflamatoria aguda es una enfermedad autoinmune con anticuerpos contra los axones o la mielina del sistema nervioso periférico.

Se debe sospechar esta enfermedad en el paciente que sufre debilidad muscular creciente (habitualmente con arreflexia) durante días a semanas. Ocasionalmente, se puede identificar una diarrea u otra infección sistémica reciente. También es posible observar inestabilidad de la presión arterial y arritmia cardíaca debido a afectación del sistema nervioso neurovegetativo. Aunque clásicamente se la describe como una "parálisis ascendente," puede haber otras variantes de la enfermedad, como el síndrome de Miller Fisher (parálisis descendente, ataxia, arreflexia, oftalmoparesia).

El síndrome de Guillain Barré se diagnostica por electromiografía y estudios de conducción nerviosa. En el LCR es típico el aumento de las proteínas y de los leucocitos.

El tratamiento, como en la crisis miasténica, es la inmunoglobulina intravenosa o la plasmaféresis. Es esencial anticipar la insuficiencia respiratoria con intubación expectante, dada la naturaleza progresiva de la enfermedad.

\*Traducción y resumen objetivo Dr. Ricardo Ferreira

## **Referencias**

1. Pitts SR, Niska RW, Xu J, Burt CW. National hospital ambulatory medical care survey: 2006 emergency department summary. Natl Health Stat Report 2008; 7:1-38.
2. McMullan JT, Knight WA, Clark JF, Beyette FR, Pancioli A. Time-critical neurological emergencies: the unfulfilled role for point-of-care testing. Int J Emerg Med 2010; 3:127-131.
3. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevalence of stroke: United States, 2006-2010. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2012; 61:379-382.
4. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the global burden of disease study 2010. Lancet 2012; 380:2095-2128.
5. Vos T, Flaxman AD, Naghavi M, et al. Years lived with disability (YLDs) for 1,160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990-2010: a systematic analysis for the global burden of disease study 2010. Lancet 2012; 380:2163-2196.
6. 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; 333:1581-1587.
7. Hacke W, Donnan G, Fieschi C, et al; ATLANTIS Trials Investigators; ECASS Trials Investigators; NINDS rt-PA Study Group Investigators. Association of outcome with early stroke treatment: pooled analysis of ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-PA stroke trials. Lancet 2004; 363:768-774.
8. Saver JL, Fonarow GC, Smith EE, et al. Time to treatment with intravenous tissue plasminogen activator and outcome from acute ischemic stroke. JAMA 2013; 309:2480-2488.
9. Wojner-Alexander AW, Garami Z, Chernyshev OY, Alexandrov AV. Heads down: flat positioning improves blood flow velocity in acute ischemic stroke. Neurology 2005;

10. Jauch EC, Saver JL, Adams HP Jr, et al; American Heart Association Stroke Council; Council on Cardiovascular Nursing; Council on Peripheral Vascular Disease; Council on Clinical Cardiology. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2013; 44:870–947.
11. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, et al; ECASS Investigators. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2008; 359:1317–1329.
12. Berkhemer OA, Fransen PSS, Beumer D, et al; MR CLEAN Investigators. A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2015; 372:11–20.
13. Campbell BC, Mitchell PJ, Kleinig TJ, et al; EXTEND-IA Investigators. Endovascular therapy for ischemic stroke with perfusion-imaging selection. *N Engl J Med* 2015; 372:1009–1018.
14. Backes D, Rinkel GJ, Kemperman H, Linn FH, Vergouwen MD. Time-dependent test characteristics of head computed tomography in patients suspected of nontraumatic subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 2012; 43:2115–2119.
15. Mendelow AD, Gregson BA, Fernandes HM, et al; STICH investigators. Early surgery versus initial conservative treatment in patients with spontaneous supratentorial intracerebral haematomas in the International Surgical Trial in Intracerebral Haemorrhage (STICH): a randomised trial. *Lancet* 2005; 365: 387–397.
16. Anderson CS, Hellewell E, Huang Y, et al; INTERACT2 Investigators. Rapid blood-pressure lowering in patients with acute intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med* 2013; 368:2355–2365.
17. Flibotte JJ, Hagan N, O'Donnell J, Greenberg SM, Rosand J. Warfarin, hematoma expansion, and outcome of intracerebral hemorrhage. *Neurology* 2004; 63:1059–1064.
18. Davis SM, Broderick J, Hennerici M, et al; Recombinant Activated Factor VII Intracerebral Hemorrhage Trial Investigators. Hematoma growth is a determinant of mortality and poor outcome after intracerebral hemorrhage. *Neurology* 2006; 66:1175–1181.
- Woo CH, Patel N, Conell C, et al. Rapid warfarin reversal in the setting of intracranial hemorrhage: a comparison of plasma, recombinant activated factor VII, and prothrombin complex concentrate. *World Neurosurg* 2014; 81:110–115.
20. Broderick J, Connolly S, Feldmann E, et al; American Heart Association; American Stroke Association Stroke Council; High Blood Pressure Research Council; Quality of Care and Outcomes in Research Interdisciplinary Working Group. Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage in adults: 2007 update: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, High Blood Pressure Research Council, and the Quality of Care and Outcomes in Research Interdisciplinary Working Group. *Stroke* 2007; 38:2001–2023.
21. Goldstein JN, Thomas SH, Frontiero V, et al. Timing of fresh frozen plasma administration and rapid correction of coagulopathy in warfarin-related intracerebral hemorrhage. *Stroke* 2006; 37:151–155.
22. Chapman SA, Irwin ED, Beal AL, Kulinski NM, Hutson KE, Thorson MA. Prothrombin complex concentrate versus standard therapies for INR reversal in trauma patients receiving warfarin. *Ann Pharmacother* 2011; 45:869–875.
23. Fawole A, Daw HA, Crowther MA. Practical management of bleeding due to the anticoagulants dabigatran, rivaroxaban, and apixaban. *Cleve Clin J Med* 2013; 80:443–451.
24. Pollack CV Jr, Reilly PA, Eikelboom J, et al. Idarucizumab for dabigatran reversal. *N Engl J Med* 2015; 373:511–520.
25. Broderick JP, Brott TG, Duldner JE, Tomsick T, Leach A. Initial and recurrent bleeding are the major causes of death following subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 1994; 25:1342–1347.
26. Kassell NF, Torner JC, Haley EC Jr, Jane JA, Adams HP, Kongable GL. The international cooperative study on the timing of aneurysm surgery. Part 1: overall management results. *J Neurosurg* 1990; 73:18–36.
27. Perry JJ, Stiell IG, Sivilotti ML, et al. Sensitivity of computed tomography performed within six hours of onset of headache for diagnosis of subarachnoid haemorrhage: prospective cohort study. *BMJ* 2011; 343:d4277.
28. McCormack RF, Hutson A. Can computed tomography angiography of the brain replace lumbar puncture in the evaluation of acute-onset headache after a negative noncontrast cranial computed tomography scan? *Acad Emerg Med* 2010; 17:444–451.
29. Connolly ES Jr, Rabinstein AA, Carhuapoma JR, et al; American Heart Association Stroke Council; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Cardiovascular Nursing; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; Council on Clinical Cardiology. Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2012; 43:1711–1737.
30. Vermuelen M, Hasan D, Blijenberg BG, Hijdra A, van Gijn J. Xanthochromia after subarachnoid haemorrhage needs no revisitation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1989; 52:826–828.
31. Molyneaux AJ, Kerr RS, Yu LM, et al; International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) Collaborative Group. International subarachnoid hemorrhage trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2,143 patients with ruptured intracranial aneurysms: a randomised comparison of effects on survival, dependency, seizures, rebleeding, subgroups, and aneurysm occlusion. *Lancet* 2005; 366:809–817.
32. Caglayan HZ, Colpak IA, Kansu T. A diagnostic challenge: dilated pupil. *Curr Opin Ophthalmol* 2013; 24:550–557.
33. Brophy GM, Bell R, Claassen J, et al; Neurocritical Care Society Status Epilepticus Guideline Writing Committee. Guidelines for the evaluation and management of status epilepticus. *Neurocrit Care* 2012; 17:3–23.
34. Chang CW, Bleck TP. Status epilepticus. *Neurol Clin* 1995; 13:529–548.
35. Treiman DM. Generalized convulsive status epilepticus in the adult. *Epilepsia* 1993; 34(suppl 1):S2–S11.
36. Leppick IE. Status epilepticus: the next decade. *Neurology* 1990; 40(suppl 2):4–9.
37. Aranda A, Foucart G, Ducassé JL, Grolleau S, McGonigal A, Valton L. Generalized convulsive status epilepticus management in adults: a cohort study with evaluation of professional practice. *Epilepsia* 2010; 51:2159–2167.
38. DeLorenzo RJ, Waterhouse EJ, Towne AR, et al. Persistent nonconvulsive status epilepticus after the control of convulsive status epilepticus. *Epilepsia* 1998; 39: 833–840.
39. Casha S, Christie S. A systematic review of intensive cardiopulmonary management after spinal cord injury. *J Neurotrauma* 2011; 28:1479–1495.
40. Walters BC, Hadley MN, Hurlbert RJ, et al; American Association of Neurological Surgeons; Congress of Neurological Surgeons. Guidelines for the management of acute cervical spine and spinal cord injuries: 2013 update. *Neurosurgery* 2013; 60(suppl 1):82–91.
41. Hurlbert RJ, Hadley MN, Walters BC, et al. Pharmacological therapy for acute spinal cord injury. *Neurosurgery* 2013; 72(suppl 2):93–105.
42. Cohen MS, Younger D. Aspects of the natural history of myasthenia gravis: crisis and death. *Ann NY Acad Sci* 1981; 377:670–677.
43. Belack RS, Sanders DB. On the concept of myasthenic crisis. *J Clin Neuromuscul Dis* 2002; 4:40–42.
44. Chaudhuri A, Behan PO. Myasthenic crisis. *QJM* 2009; 102:97–107.
45. Mayer SA. Intensive care of the myasthenic patient. *Neurology* 1997; 48(suppl 5):70S–75S.
46. Jani-Acsadi A, Lisak RP. Myasthenic crisis: guidelines for prevention and treatment. *J Neurol Sci* 2007; 261:127–133.
47. Bershady EM, Feen ES, Suarez JI. Myasthenia gravis crisis. *South Med J* 2008; 101:63–69.
48. Ahmed S, Kirmani JF, Janjua N, et al. An update on myasthenic crisis. *Curr Treat Options Neurol* 2005; 7:129–141.
49. Godoy DA, Vaz de Mello LJ, Masotti L, Napoli MD. The myasthenic patient in crisis: an update of the management in neurointensive care unit. *Arq Neuropsiquiatr* 2013; 71:627–639.
50. Hughes RA, Wijdicks EF, Benson E, et al; Multidisciplinary Consensus Group. Supportive care for patients with Guillain-Barré syndrome. *Arch Neurol* 2005; 62:1194–1198.