

ENFERMEDAD CEREBRO VASCULAR ISQUÉMICA DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

ARTÍCULO DE REVISIÓN

RESUMEN

Fabián Darío Arias Rodríguez, Md., MsC.

Médico Residente Clínica de Neurociencias

ORCID: 0000-0002-9420-4738

María Elena Ayala Pavón, Md.

Médica General

ORCID: 0000-0003-4508-1847

Juan David Paredes Chamorro, Md.

Médico General

ORCID: 0000-0001-7898-7456

Solange Leticia Muñoz García, Md.

Médica General

ORCID: 0000-0001-9979-5330

Cristian Daniel Lagla Aguirre, Md., MsC.

Médico Residente Hospital No. 1 de las Fuerzas Armadas

ORCID: 0000-0001-7120-595X

Fausto Andrés Risueño Vásquez, Md.

Médico General, NV Salud

ORCID: 0000-0003-2519-5169

Gabriela Alexandra Carrasco Ronquillo, Md.

Médica General

ORCID: 0000-0003-0906-5217

Año

2023

Introducción: El evento cerebro vascular isquémico representa una causa de morbimortalidad y discapacidad muy importante a nivel global, siendo mayor su incidencia en países en desarrollo donde los factores de riesgo son más comunes. El pronóstico depende directamente del tiempo que transcurre entre el inicio de los síntomas y la instauración del tratamiento adecuado.

Objetivo: Dar a conocer el diagnóstico y manejo de la enfermedad cerebrovascular con el fin de que el personal de salud esté en la capacidad de diagnosticar e instaurar el tratamiento de esta patología de manera oportuna.

Métodos: Para la realización de la presente revisión bibliográfica se utilizaron diferentes fuentes bibliográficas obtenidas de motores de búsqueda como PubMed®, posteriormente a ello se seleccionaron los artículos que aportaban al objetivo del presente documento para su elaboración.

Discusión: Es importante realizar un diagnóstico oportuno y un tratamiento adecuado para poder alcanzar los objetivos principales que en la fase inicial del tratamiento de la enfermedad cerebrovascular aguda son garantizar la estabilidad médica, revertir rápidamente las condiciones que contribuyen al problema del paciente, determinar si los pacientes con accidente cerebrovascular isquémico agudo son candidatos para la terapia de reperfusión y comenzar a descubrir la fisiopatología. base de los síntomas neurológicos.

ISSN: 2737-6486

Palabras clave: Enfermedad cerebrovascular, isquemia cerebral, aterosclerosis, infarto, trombectomía.

ISCHEMIC CEREBROVASCULAR DISEASE DIAGNOSIS AND TREATMENT

REVIEW ARTICLE

ABSTRACT

Fabián Darío Arias Rodríguez, Md., MsC.

Resident Physician Neurociencias Clinic
ORCID: 0000-0002-9420-4738

María Elena Ayala Pavón, Md.

Private Physician
ORCID: 0000-0003-4508-1847

Juan David Paredes Chamorro, Md.

Private Physician
ORCID: 0000-0001-7898-7456

Solange Leticia Muñoz García, Md.

Private Physician
ORCID: 0000-0001-9979-5330

Cristian Daniel Lagla Aguirre, Md., MsC.

Resident Physician "Hospital No. 1 Fuerzas Armadas"
ORCID: 0000-0001-7120-595X

Fausto Andrés Risueño Vásquez, Md.

Private Physician, NV Salud
ORCID: 0000-0003-2519-5169

Gabriela Alexandra Carrasco Ronquillo, Md.

Private Physician, NV Salud
ORCID: 0000-0003-0906-5217

Año
2023

Introduction: The ischemic cerebrovascular event represents a very important cause of morbidity, mortality and disability globally, its incidence being higher in developing countries where the risk factors are more common. The prognosis depends directly on the time that elapses between the onset of symptoms and the establishment of adequate treatment.

Objectives: Make known the diagnosis and management of cerebrovascular disease so that health personnel are able to diagnose and establish treatment for this pathology in a timely manner.

Methods: To carry out this bibliographic review, different bibliographic sources obtained from search engines such as PubMed® were used, after which the articles that contributed to the objective of this document were selected for its preparation.

Discussion: It is important to carry out an opportune diagnosis and an adequate treatment to be able to achieve the main objectives that in the initial phase of treatment of acute cerebrovascular disease are to guarantee medical stability, quickly reverse the conditions that contribute to the patient's problem, determine if patients with Acute ischemic stroke are candidates for reperfusion therapy and begin to uncover the pathophysiology. basis of neurological symptoms.

ISSN: 2737-6486

Key words: Cerebrovascular disease, cerebral ischemia, atherosclerosis, infarction, thrombectomy.

INTRODUCCIÓN

En el mundo, la enfermedad cerebro vascular isquémica o ictus no solo constituye una causa importante de morbilidad sino también de discapacidad permanente, cuya incidencia en países en desarrollo es de al menos dos terceras partes de todos los casos de esta patología reportados anualmente.(1,3) Es así que se ha definido a la enfermedad como un conjunto de signos y síntomas caracterizados por un déficit neurológico, de inicio súbito, dada la oclusión total o parcial de una arteria cerebral. Dentro del espectro clínico que la caracteriza se incluyen el evento vascular cerebral isquémico y el ataque isquémico transitorio, mismos que antes eran diferenciados uno del otro con base en la duración del cuadro clínico, no obstante, en la actualidad se considera al AIT como menor a veinticuatro horas y se lo descubre a través de hallazgos radiológicos. (2,3) Por lo expuesto, se entiende

a la enfermedad como el deterioro neurológico súbito y focal con evidencia de un infarto en los estudios de imagen, mientras que el ataque se caracteriza por un déficit neurológico transitorio con una recuperación rápida de las funciones neurológicas, sin evidencia de cambios permanentes asociados con infarto en las imágenes cerebrales. (1,2)

Los factores de riesgo, muy comunes en la actualidad, son los mismos en ambos casos; es decir: hipertensión, como el principal de ellos, así como dislipidemia, obesidad, consumo de cigarrillo, sedentarismo, entre otros. Además, el aumento del grupo etario de adultos mayores ocasiona mayor gasto en salud, por lo que es necesario diagnosticar y tratar de manera oportuna y adecuada esta patología. (2,3)

MÉTODO

Para la realización de la presente revisión bibliográfica se han utilizado diferentes fuentes bibliográficas obtenidas de motores de búsqueda como PubMed®, Trip®, Scopus® y Google Scholar®, a través de las siguientes palabras clave y términos MeSH: “stroke”, “ischemic cerebrovascular disease”, “cerebral ischemia”, “risk factors”, “stroke - diagnostic”, “treatment - stroke”, “anticoagulant therapy”; adicionalmente se formularon preguntas PICO en la búsqueda de los estudios relacionados a terapéutica utilizando el motor de búsqueda Trip®. Como filtros adicionales se utilizaron en el tipo de artículo: “meta-analysis”, “randomized controlled trial”, “clinical trial”, “review”, “systematic review”, posteriormente se filtró por los trabajos publicados entre 2016 - 2022. La búsqueda arrojó seis mil setecientos cincuenta resultados, discriminados de acuerdo a la pertinencia y relevancia de sus títulos, respecto a información que aportara al análisis, considerándose el año de publicación, el tipo de

estudio y bibliografía actualizada.. Luego de este proceso, se descartaron 6698 trabajos mientras que 52 artículos continuaron en el proceso de análisis. El siguiente paso fue evaluar el resumen en los artículos asociados al manejo diagnóstico y de la enfermedad cerebro vascular como tal. De tal manera, tres de ellos se obtuvieron mediante la técnica de “cite tracking” y se incluyó a algunos publicados con anterioridad al criterio de búsqueda.

Finalmente, treinta y nueve publicaciones se seleccionaron para la realización de este artículo de revisión, entre inglés y español. Es importante recalcar que se evaluó el riesgo de sesgo, el cual ha sido eliminado dado que el enfoque de este estudio es de revisión de literatura basada en evidencia actual. El análisis final se dividió en subtemas: epidemiología, factores de riesgo, diagnóstico y tratamiento de enfermedad cerebro vascular isquémica.

DESARROLLO Y DISCUSIÓN

Fisiopatología

La enfermedad cerebrovascular isquémica se produce debido a una reducción del flujo sanguíneo que puede verse explicada por la obstrucción local in situ de una determinada arteria, estenosis grave o disminución de perfusión sistémica.; en este contexto es importante valorar el tipo de ictus para conocer el tratamiento a utilizar. (1)

Entre las principales causas de isquemia se encuentran la trombosis, embolia o infarto lacunar por enfermedad de pequeños vasos. Entre estos, el ochenta por ciento de las enfermedades cerebrovasculares están representadas por isquemia. (2)

La trombosis se refiere a la obstrucción de un vaso por oclusión, la cual se produce en su mayoría, ante componentes ateroscleróticos y puede desarrollarse de manera gradual o aguda, la disección o displasia fibromuscular también pueden jugar papel importante para tal efecto. (2)

En cuanto a la embolia, se refiere a la presencia de partículas de desechos formados en el sistema vascular u otros órganos, los cuales se alojan en vasos distales, los mismos que provocan isquemia al bloquear el acceso arterial a regiones del cerebro. Al contrario de la trombosis, la terapia local resuelve el problema de manera temporal (1).

El infarto lacunar ocurre como resultado de patología de pequeños vasos debido en su mayoría de casos a hipertensión crónica que conlleva hiperplasia de la túnica

media, depósito de fibrina y finalmente estrechamiento con oclusión de la luz de vasos corticales. (1)

Epidemiología

La enfermedad cerebrovascular es uno de los padecimientos más estudiados como parte de enfermedades crónicas no transmisibles y perjudica en su mayoría al envejecimiento poblacional. (3) Su incidencia en el mundo oscila entre doscientos casos por cada cien mil habitantes, al año, con prevalencia de seiscientos casos por el mismo número poblacional (4). Según datos de la Organización Mundial de la Salud OMS, ésta se ubica en el tercer lugar de causas de muerte, a nivel mundial, sobre todo en personas mayores de sesenta y cinco años edad, tanto que en el año 2015 se produjeron seis millones de fallecimientos. (5). Las regiones con cifras menores de incidencia de ECV son África, Américas y Mediterráneo; por su parte, el Pacífico Occidental es la región más afectada, juntamente con Europa y Asia Suroriental. (6)

En USA, la ECV ocupa alrededor del 77% de mortalidad. Pero, a partir del año 2000 se observa una tendencia a la reducción que se puede sobreponer gracias a la existencia de mejor control de patologías como hipertensión, disminución del consumo de cigarrillo y educación de seguimiento al tratamiento sobremanera en población negra; en América del Sur se observa tendencia similar, aunque sin el mismo control de factores de riesgo. Por su parte, en Ecuador se considera que desde 1990 la ECV representa el 6.70% con un patrón de incremento invariable. (7)

FACTORES DE RIESGO

Con el fin de realizar prevención tanto primaria y secundaria de la ECV, el primer paso es iniciar con el control de factores de riesgo para disminuir el número de eventos coronarios pues es una de las morbilidades más importantes de la enfermedad cerebrovascular.

Factores de Riesgo Modificables

- **Hipertensión:** es el factor de riesgo tratable más importante en la enfermedad cerebrovascular ya que este promueve la formación de placas ateroscleróticas. Estudios pasados afirman que a medida que la presión arterial se eleva por encima de 110/75 mmHg promueven la incidencia de mortalidad cardiovascular. (8)

- **Diabetes Mellitus:** El riesgo de enfermedad cerebrovascular asociado con diabetes mellitus es mayor en mujeres y causa aproximadamente el doble de riesgo de ictus isquémico en comparación con los que no padecen la patología. (9)

- **Dislipidemia:** No se ha establecido claramente incidencia entre concentración de colesterol sérico y riesgo de enfermedad cerebrovascular, pero se conoce bien que es un factor de riesgo importante para la enfermedad cardiovascular aterosclerótica, es así como se propone valorar el grado de riesgo según el tipo de ECV. (10)

- **Inactividad física:** El ejercicio físico moderado es un factor protector para la suscitación de enfermedades cerebrovasculares.

- **Consumo de tabaco:** Entre diez mil novecientas treinta y ocho personas normotensas de un estudio de cohorte prospectivo se observó que el 39% de ECV se atribuyeron al consumo de cigarrillo. (11) La incidencia posee una relación dosis-respuesta tanto como en el ictus isquémico como en hemorragia subaracnoidea. En el Framingham Heart Study, el cociente de probabilidades fue de 1,08 por cada cinco paquetes-año de tabaco. (12)

Factores de Riesgo No Modificables

- Longevidad > 80 años (13).
- Sexo con mayor predisposición en hombres, exceptuando edades de 35-44 años y >85 años donde las mujeres y hombres tienen riesgo similar.
- Raza negra.
- Antecedentes familiares, con mayor riesgo en gemelos monocigóticos.
- Genética como la arteriopatía cerebral autosómica dominante, enfermedad de células falciformes y leucoencefalopatía. (14)

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La característica clínica clave de la enfermedad cerebrovascular isquémica es la repentina aparición de un déficit neurológico focal, cuyo examen muestra signos de afectación de una región cerebral específica, irrigada por una arteria de la circulación cerebral anterior o posterior que, usualmente, pueden agruparse en síndromes cerebrovasculares que permiten determinar el sitio del infarto dentro de alguno de los siguientes territorios arteriales: (15)

a) Circulación cerebral anterior: arteria carótida interna, arteria cerebral media o arteria cerebral anterior;

b) Circulación cerebral posterior: arterias vertebrales, arteria basilar, arteria cerebral posterior;

c) Vasos penetrantes de pequeño calibre profundos (infartos lacunares).

En la Tabla 1 se encuentran los síndromes cerebrovasculares de acuerdo con su localización y a las características clínicas de cada uno. (15)(16)

Tabla 1. Síndromes cerebrovasculares

Arteria principal	Estructuras anatómicas afectadas	Características clínicas
Cerebral anterior	Cara medial de la corteza frontal y temporal	Parálisis contralateral de la pierna. Déficit sensorial contralateral de la pierna
Cerebral media división superior	Cara lateral del lóbulo frontal, área de Broca	Hemiparesia y déficit sensorial contralateral que respeta la pierna. Afasia de Broca
Cerebral media división inferior	Cara lateral de los lóbulos parietal y temporal, giro post-central (áreas 3, 1, 2), área de Wernicke, cintillas ópticas, corteza visual macular	Déficit sensorial contralateral que afecta cara, mano y brazo. Afasia de Wernicke. Hemianopsia homónima contralateral
Carótida interna	Toda la corteza hemisférica incluyendo núcleos subcorticales y sustancia blanca, excepto lóbulo occipital, tálamo y cara medial del lóbulo temporal	Hemiparesia y déficit sensorial contralateral incluyendo la pierna. Hemianopsia homónima contralateral. Afasia global
Cerebral posterior	Corteza del lóbulo occipital, el lóbulo temporal medial y la región anterior del mesencéfalo	Hemianopsia homónima contralateral, agnosias visuales (afasia agnósica, prosopagnosia, alexia sin agrafia) y ceguera cortical cuando es bilateral. Oftalmoplejía Arteria cerebelosa anteroinferior. Ataxia cerebelosa ipsilateral sin síndrome de Horner, debilidad facial, parálisis de la mirada, sordera y acúfenos. Arteria cerebelosa superior. Similar al anterior, se agrega nistagmo o desviación oblicua de los ojos.
Basilar	Corteza del lóbulo occipital, el lóbulo temporal medial, tálamo y la región anterior del mesencéfalo, puente y médula oblonga	Coma y muerte de forma rápida. Oftalmoplejía con desviación de la mirada horizontal por parálisis de los nervios craneales III y VI. Hemiplejía o tetraplejía Síndrome de enclaustramiento
Cerebelosa posteroinferior	Cerebelo y puente	Síndrome medular lateral de Wallenberg: ataxia cerebelosa ipsilateral, síndrome de Horner, déficit sensorial facial para dolor y temperatura sin afectación motora, nistagmo, náuseas, vómito, disfagia, disartria, hipo
Cerebelosa anteroinferior	Cerebelo y puente	Las mismas que la anterior, pero sin síndrome de Horner ni disfagia, disartria o hipo. Se agrega paresia facial, parálisis de la mirada, sordera, ACÚFENO
Cerebelosa superior	Cerebelo	Similar a la anterior, pero sin hipoacusia, afectación sensorial se extiende a tacto, vibración y posición
Lacunares		
Hemiparesia motora pura	Cápsula interna (brazo posterior) o protuberancia anular	Déficit motor unilateral en cara, brazo y pierna sin alteraciones sensitivas
Síndrome sensitivo puro	Núcleo ventral posterolateral del tálamo	Parestesias, hipostesia y déficit hemisensorial que involucra cara, brazo, tronco y pierna contralateral sin alteraciones motoras
Hemiparesia- atáxica	Brazo posterior de la cápsula interna o protuberancia anular	Hemiparesia que es más prominente en la pierna, así como incoordinación ipsilateral del brazo y la pierna
Disartria-mano torpe	Protuberancia anular	Debilidad facial, disartria, disfagia, debilidad y torpeza de la mano en el mismo lado del compromiso facial. No hay anomalías sensoriales.

Figura 1

Obtenido de: Choreño, J. et al. 2019

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la ECV isquémica aguda es clínico y los estudios imagenológicos se realizan con el fin de detectar hemorragia, evaluar el grado de lesión e identificar el territorio vascular afectado. (16)(17)

La evaluación inicial de un paciente con probable evento vascular cerebral isquémico es similar a la de cualquier otro paciente crítico: estabilización inmediata de la vía aérea, la respiración y la circulación (ABC). Esto debe ser seguido por la valoración del déficit neurológico y de las comorbilidades posibles. (15) Es de vital importancia identificar si el déficit neurológico es causado por la enfermedad cerebrovascular isquémica, porque el tratamiento no debe retrasarse mientras se realizan estudios para descartar otras posibles causas. Para tal propósito existen algunas herramientas útiles para su identificación en el contexto de la

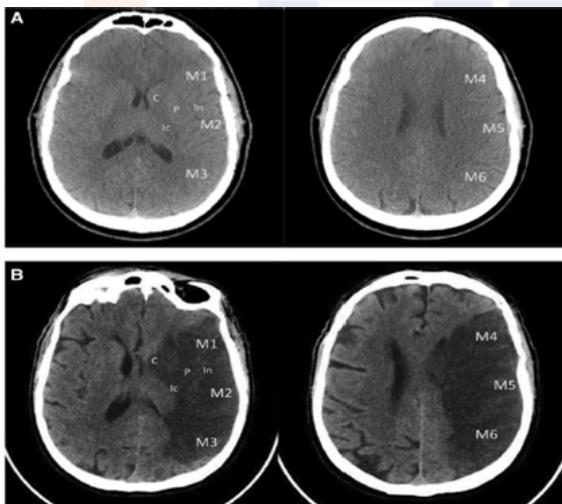
atención prehospitalaria que puede usar también el personal del departamento de urgencias; entre ellas, la más sencilla y con alta sensibilidad para detectar la mayoría de los casos es la escala de Cincinnati, también conocida como método F.A.S.T, la cual determina la existencia de al menos uno de los siguientes tres parámetros: asimetría facial, pérdida de fuerza en los brazos, alteraciones en la emisión del lenguaje. (18)

Con base en los datos obtenidos del interrogatorio y la exploración física puede establecerse la severidad del cuadro usando la escala NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale), que permite estratificar y comunicar el grado de daño neurológico ocasionado por el evento isquémico, influyendo en la toma de decisiones clínicas acerca del tratamiento de este padecimiento. (15)

ESTUDIOS DE IMAGEN

Las imágenes cerebrales apoyan de manera crucial el examen clínico. La tomografía computarizada es el estudio de imagen preferido en la mayoría de los centros debido a su amplia disponibilidad, tiempos rápidos de exploración y facilidad para detectar hemorragia intracraneal. La TAC sigue siendo indispensable cuando existen contraindicaciones absolutas para la RM. Por lo tanto, es la modalidad de mayor uso para la clasificación de pacientes con accidente cerebrovascular agudo gracias al sistema ASPECTS. Es más, puede mostrar signos tempranos de infarto entre los que se encuentran: el signo de la pérdida de la cinta insular, edema cortical focal en el territorio de la arteria cerebral media o pérdida de la diferenciación entre sustancia gris y blanca. (Figura 1)(16).

Figura 1. Puntaje temprano de TC del programa de accidentes cerebrovasculares de Alberta (ASPECTS). Puntuación para cada una de las 10 zonas. Cada zona se califica con 1 (normal) o 0 (anormal). La suma de todas las zonas da los ASPECTOS. A, Cerebro de apariencia normal con ASPECTOS = 10. B, Cerebro con cambios isquémicos y ASPECTOS menores de 6. C = caudado, Ic = cápsula interna, In = corteza insular, M = arteria cerebral media, P = putamen.



En la mayoría de los casos, una TAC no contrastada provee la información necesaria para tomar una decisión en el manejo de la urgencia neurológica. No obstante, la realización de una resonancia magnética nuclear (RMN) puede detectar infartos incluso en los primeros treinta minutos posteriores al inicio de los síntomas. Si se realiza en las primeras dos horas tiene una sensibilidad del 100% comparada con la TAC que tiene sensibilidad de 70% para detectar signos tempranos de infarto. (16)(18)

La angiografía por TAC es muy adecuada para el triaje de pacientes que pueden ser candidatos para la terapia endovascular para determinar si hay una oclusión emergente de grandes vasos y se puede realizar simultáneamente con la TAC de la cabeza. La tomografía computarizada de perfusión (TCP) también es útil para la selección de pacientes para trombectomía mecánica, particularmente aquellos en la ventana de tiempo tardía (seis a veinticuatro horas después de la última vez que se sabe que están bien). (16)(18)

La resonancia magnética (RM) con imágenes ponderadas por difusión es superior a la TAC sin contraste, para la detección de infartos agudos y la exclusión de algunos simulacros de accidentes cerebrovasculares; de hecho, detecta de manera confiable la hemorragia aguda con eco de gradiente ponderado en T2* e imágenes ponderadas por susceptibilidad; sin embargo, ésta no está disponible en la mayoría de los centros para la evaluación aguda de pacientes con sospecha de accidente cerebrovascular isquémico agudo.

En la práctica está más limitada que la TAC, sea por por contraindicaciones o intolerancia del paciente. (16,17)

Independientemente de la modalidad de estudio, las más recientes guías de tratamiento de la enfermedad cerebrovascular isquémica del 2020 de la Asociación Americana del Corazón (AHA) recomiendan obtener imágenes cerebrales en los primeros 20 minutos de ingreso del paciente a urgencias. (16)

ESTUDIOS DE LABORATORIO Y GABINETE

Durante la fase aguda de una enfermedad cerebrovascular isquémica los estudios de laboratorio que deben solicitarse incluyen glucosa para descartar una encefalopatía causada por hiperglucemia o hipoglucemia, biometría hemática completa para evaluar la existencia de estados de hipercoagulabilidad, como la policitemia, trombocitosis o leucocitosis; deben solicitarse tiempo de protrombina y tiempo de trombotestina parcial si el paciente está en el tiempo de ventana terapéutica para trombólisis intravenosa, así como para descartar falla en el tratamiento en pacientes con riesgo de cardioembolismo que toman anticoagulantes orales o, bien, anticoagulación excesiva que contraindique la administración de agentes trombolíticos. Además, se recomienda solicitar HbA1c, creatinina y perfil de lípidos en ayunas o sin ayunar, para obtener información sobre los factores de riesgo para la enfermedad cerebrovascular y para guiar las metas de tratamiento. (19)

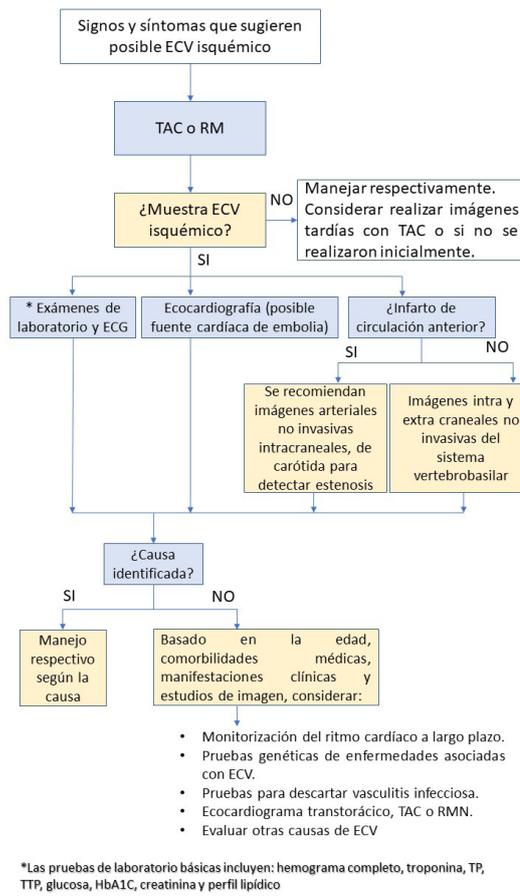
El ECG y la monitorización cardíaca son importantes para la detección de arritmias crónicas o intermitentes que predisponen a eventos embólicos (ej., fibrilación auricular) y para detectar evidencia indirecta de agrandamiento auricular/ventricular que puede predisponer a la formación de trombos. Las pautas actuales recomiendan la monitorización cardíaca durante al menos las primeras 24 horas después del inicio de la enfermedad cerebrovascular isquémica para buscar fibrilación auricular (FA) o aleteo auricular.

La realización de un ecocardiograma es útil ante la sospecha de endocarditis bacteriana, valvulopatía o infarto con trombos intracardiacos. La punción lumbar rara vez está indicada, salvo en casos con sospecha de una causa infecciosa o para corroborar una hemorragia subaracnoidea. (19)

Finalmente, el beneficio a largo plazo de la terapia antihipertensiva no significa que una reducción de la presión arterial sea beneficiosa durante el tratamiento inicial de una enfermedad cerebrovascular isquémica aguda. En pacientes con ECV isquémico, la presión de perfusión distal al vaso obstruido es baja y los vasos distales están dilatados. Debido a la alteración de la autorregulación cerebral, se cree que el flujo sanguíneo en estos vasos dilatados depende de la presión arterial sistémica. Se aplican consideraciones especiales al control de la presión arterial en pacientes con accidente cerebrovascular isquémico agudo que son elegibles para terapia trombolítica intravenosa. Antes de iniciar la terapia trombolítica, se recomienda el tratamiento para que la presión arterial sistólica sea ≤ 185 mmHg y la presión arterial diastólica sea ≤ 110 mmHg. La presión arterial debe estabilizarse y mantenerse en 180/105 mmHg o menos durante al menos 24 horas después del tratamiento trombolítico. (19,20).

En la figura 2 se evidencia el algoritmo diagnóstico de Enfermedad Cerebro Vascular.

Figura 2. Algoritmo de manejo de ECV Isquémico (Obtenido de: Choreño, 2019)



TAC: Tomografía axial computarizada, RMN: Resonancia magnética, ECV: Enfermedad cerebrovascular, TP: Tiempo de protrombina, TTP: Tiempo de tromboplastina

MANEJO FARMACOLÓGICO

El principal objetivo del tratamiento farmacológico en la enfermedad cerebrovascular isquémica aguda es la reperusión del tejido cerebral afectado, a través de la trombólisis del coágulo, que permite la recanalización de las arterias cerebrales ocluidas, tomando en cuenta factores como: el tiempo de aparición del coágulo, la especificidad de los agentes trombolíticos por la fibrina y los anticuerpos neutralizantes. (20)

El Instituto Nacional de Trastornos Neurológicos y Accidentes Cerebrovasculares de Estados Unidos (NINDS), a través de un ensayo aleatorizado, concluyó que los fármacos activadores del plasminógeno tisular (t-PA) eran útiles para la disolución de coágulos formados a nivel cerebral. (21)

Los fármacos t-PA como el alteplasa y el tenecteplasa transforman al plasminógeno en plasmina circulante que degrada la fibrina de coágulos intraluminales, asegurando de esta manera la recanalización del vaso cerebral bloqueado (22), en las 3 horas posteriores al inicio de los síntomas,

y hasta 4.5 horas en pacientes menores de 80 años (23). La administración intravenosa de alteplasa dentro de las 4.5 horas del inicio de la ECV se relaciona con una mayor probabilidad de obtener adecuados resultados funcionales, sin embargo, su administración después de este tiempo se vuelve perjudicial debido a la aparición de hemorragia intracerebral sintomática (22).

Por otro lado, se ha demostrado que el tenecteplasa, reduce el riesgo de hemorragia sistémica por su mayor especificidad por la fibrina, aumenta las tasas de reperusión arterial y mejora los resultados funcionales en comparación con el alteplasa.

No obstante, el alteplasa es el único fármaco r-PA intravenoso autorizado para la trombólisis en ECV (24). Antes del uso intravenoso de alteplasa, todos los pacientes deben cumplir los siguientes parámetros, que se citan a continuación (25):

1. Diagnóstico de enfermedad cerebrovascular isquémico agudo.
 2. Ventana de tiempo requerida de 4.5 horas después de la aparición de los síntomas.
 3. Déficit neurológico persistente y medible.
 4. Tomografía computarizada (TC) o resonancia magnética nuclear (RMN) de cerebro sin hemorragia u otra contraindicación.
 5. Parámetros de presión arterial (< 185/110 mmHg).
- 24 horas para la realización de un estricto control neurológico y cardíaco, por el riesgo de aparición de hemorragia intracerebral, que se caracteriza por la presencia de un deterioro neurológico repentino, acompañado de cefalea y síntomas neurovegetativos, o por un aumento de la presión arterial después de la administración de la terapia trombolítica. Entre las opciones de tratamiento para la hemorragia intracerebral encontramos las siguientes: crioprecipitados, ácido aminocaproico, concentrados de complejo de protrombina, plasma fresco congelado, vitamina K o unidades de plaquetas en pacientes con un recuento de plaquetas <100.000 (25).

La dosis de alteplasa se calcula en 0,9 mg/kg de peso corporal, con una dosis máxima de 90 mg, todos los pacientes tratados con este fármaco deben ingresar en una unidad de cuidados intensivos o ictus durante al menos

A continuación, en la Tabla 2 se muestran las contraindicaciones de la American Heart Association y la American Stroke Association para el tratamiento de la enfermedad cerebrovascular isquémica aguda con alteplasa (26).

Tabla 2. Contraindicaciones para el tratamiento de la enfermedad cerebrovascular isquémica aguda con alteplasa.

Parámetros	
Presión arterial	<ul style="list-style-type: none"> • Sistólica: ≥ 185 mmHg • Diastólica: ≥ 110 mmHg
Interacciones farmacológicas	<ul style="list-style-type: none"> • Uso de anticoagulantes <48 horas antes de la administración de alteplasa
Analíticas	<ul style="list-style-type: none"> • Plaquetas < 10.000/mm³ • INR >1.7 * • TP >15 segundos † • TTPa >40 segundos ‡ • Glucosa <50 mg/dL
Diátesis hemorrágicas	<ul style="list-style-type: none"> • Hemofilia
Sangrado extracraneal	<ul style="list-style-type: none"> • Cirugía mayor < 14 días • Sangrado gastrointestinal < 21 días
Sangrado intracraneal	<ul style="list-style-type: none"> • Hemorragia intracraneal previa <3 meses • Neoplasias intracraneales • Aneurismas • Malformaciones vasculares • Neurocirugía < 3 meses

* INR: International normalized ratio † TP: Tiempo de protrombina ‡ TTPa: Tiempo de tromboplastina activado
Obtenido de: Bhaskar, S. et al. 2018.

TROMBECTOMIA MECANICA

La trombectomía mecánica (TM) es un procedimiento quirúrgico de mínima invasión que consiste en un microcáteter y diferentes dispositivos para lograr realizar una embolotomía de la arteria ocluida, permitiendo la restauración del flujo sanguíneo cerebral de manera oportuna y salvar el tejido cerebral isquémico (27).

Esta terapia de perfusión logra obtener una mayor tasa de revascularización y menor tasa de dependencia funcional a largo plazo, a su vez disuelve coágulos resistentes a

la degradación enzimática, como coágulos grandes con fibrina endurecida y trombos que contienen cristales de calcio y colesterol (27). Sin embargo, el beneficio que se puede obtener mediante este procedimiento va a disminuir con el tiempo.

La TM está indicada para pacientes con enfermedad cerebrovascular isquémico agudo ocasionado por una oclusión de arteria grande en la circulación anterior que cumplen con los criterios de elegibilidad dentro de las 24 horas posteriores

al inicio del cuadro clínico, independientemente de si reciben alteplasa intravenosa (IVT) para el mismo evento de enfermedad cerebrovascular isquémico (28). Se considera

realizar en pacientes elegibles la terapia puente que consiste en administrar IVT seguido de la TM, por medio de esta se puede evidenciar resultados tanto favorables como desfavorables (Tabla 3):

Tabla 3. Ventajas y desventajas de la terapia puente

VENTAJAS	DESVENTAJAS
Lisis completa o parcial del trombo que causa la oclusión de los vasos grandes (el objetivo de la TM).	Retraso en el tiempo para el inicio del procedimiento de TM
Lisis de los émbolos trombóticos en los vasos distales más allá del alcance de la TM.	Mayor riesgo de hemorragia cerebral sintomática.
Resolución más rápida de la isquemia cerebral	Lisis parcial del trombo de vaso grande que le permite viajar a vasos más distales más allá del alcance de TM.

Obtenido de: Chia, N. et al. 2016

La TM sola sin realizar IVT es una estrategia alternativa, pero los datos disponibles no son concluyentes con respecto a la eficacia de este enfoque en comparación con la combinación de IVT y TM (29).

Se han identificado ciertas limitaciones para realizar TM, una de ellas es que tan solo el 10% de los pacientes presentan oclusión de la arteria grande proximal en la circulación

anterior y se presentan lo suficientemente temprano como para calificar para una trombectomía mecánica dentro de las 6 primeras horas (30), mientras que aproximadamente el 9% de los pacientes que se presentan dentro de la ventana de tiempo de 6 a 24 horas puede calificar para la trombectomía mecánica (30). La segunda limitación es la escasas accesibilidad y poca experiencia para realizar esta terapia (31).

ANTIAGREGANTES PLAQUETARIOS EN FASE AGUDA

La antiagregación no forma parte de la estrategia terapéutica para el tratamiento primario del ictus isquémico agudo; sin embargo, ha demostrado ser eficaz en la prevención primaria y secundaria del mismo (32).

Se ha demostrado suficientemente que en la fase aguda del infarto cerebral se produce una activación plaquetaria que puede contrarrestarse con fármacos antiplaquetarios. Es por ello que, para ser eficaces en la fase aguda, estos fármacos se deben iniciar con rapidez, así como mantener su tratamiento de forma indefinida si no existen contraindicaciones (32).

Se ha demostrado suficientemente que en la fase aguda del infarto cerebral se produce una activación plaquetaria que puede contrarrestarse con fármacos antiplaquetarios. Es por ello que, para ser eficaces en la fase aguda, estos fármacos se deben iniciar con rapidez, así como mantener su tratamiento de forma indefinida si no existen contraindicaciones (32).

Se debe iniciar esta terapia dentro de las primeras 24-48h de iniciados los síntomas; no obstante, en pacientes que recibieron manejo trombolítico con Alteplasa se sugiere esperar 24 h antes de iniciar la terapia antiagregante, aunque es importante evaluar cada caso de manera individual teniendo en cuenta los riesgos y

beneficios para iniciar la terapia en el momento más oportuno (33). La terapia temprana con Aspirina reduce el riesgo de recurrencia temprana ictus isquémico. Resultados de una revisión Cochrane demostró que el uso de aspirina a dosis de 160 y 300 mg, dentro de las 48 h del inicio de la enfermedad cerebrovascular, se asoció con una reducción significativa en las probabilidades de recurrencia de isquemia / ictus desconocido (OR $\frac{1}{4}$ 0,77, IC 95 % 0,69–0,87, $p < 0,0001$) y muerte o dependencia funcional (OR $\frac{1}{4}$ 0,95, IC 95 % 0,91–0,99, $p \frac{1}{4}$ 0,01) (32,33). Sin embargo, la terapia con aspirina no fue asociada con una reducción significativa en la enfermedad cerebrovascular en aquellos pacientes con una enfermedad cerebrovascular grave (33).

La terapia dual con clopidogrel más aspirina también ha sido evaluado para la prevención de enfermedades cerebrovasculares recurrentes en eventos menores, pero al momento no hay suficiente evidencia para recomendar su uso rutinario para el tratamiento de pacientes con ECV que no tengan indicación específica para la misma (32).

En la tabla 4 se observa la dosificación de cada uno de los antiagregantes plaquetarios utilizados:

Tabla 4. Dosificación de antiagregantes plaquetarios

MEDICAMENTO	INDICACIONES
Acido Acetil Salicílico (Aspirina)	-Antiagregante de elección. -Dosis: Entre 100-300 mg/día. Dosis de carga inicial de 300mg.
Clopidogrel	-Indicación: Intolerancia, contraindicación o tratamiento previo con AAS. -Dosis: Carga 300 mg para posteriormente pasar a 75 mg/día.
Trifusal	- Indicación: Alternativa a AAS en pacientes con intolerancia gástrica o HTA mal controlada. - Dosis: 600mg/día o mejor 300mg/12horas.

Creado por los autores.

Con el uso de antiagregantes plaquetarios en fase aguda se pueda dar las siguientes recomendaciones (33):

- Todos los pacientes con enfermedad cerebrovascular agudo que aún no estén tomando un agente antiplaquetario y que no reciban terapia con alteplasa deben recibir al menos 160 mg de ácido acetilsalicílico (AAS). (33,34)
- El AAS (81-325 mg diarios) debe continuarse indefinidamente o hasta que se inicie un régimen antitrombótico alternativo. (33)

- En pacientes con muy alto riesgo o enfermedad cerebrovascular menor de origen no cardioembólico, se debe administrar una combinación de clopidogrel y AAS durante 21 a 30 días, seguida de monoterapia antiplaquetaria (como AAS o clopidogrel solo). (32,33)
- En pacientes tratados con activador tisular del plasminógeno (alteplasa), el inicio de los agentes antiplaquetarios debe retrasarse hasta 24 horas después de que la gammagrafía de la trombólisis haya excluido hemorragia intracraneal. (33,34)

PROFILAXIS

Tras presentarse una enfermedad cerebrovascular tipo isquémica, se debe instaurar inmediatamente un manejo terapéutico farmacológico y no farmacológico, debido a las altas tasas de recurrencia evidenciadas durante los primeros días posteriores a un evento isquémico inicial. El riesgo de recurrencia temprana va depender del subtipo de enfermedad cerebrovascular isquémico, comorbilidades y de las intervenciones agudas para prevenir la recurrencia dirigidas a las características específicas de cada caso (34).

La prevención secundaria es piedra angular imprescindible posterior a una enfermedad cerebrovascular, el mismo que consiste en el seguimiento del paciente, la identificación de factores de riesgo que permite realizar cambios en su estilo de vida, control estricto de comorbilidades subyacentes (HTA, diabetes, dislipidemia, etc.) y administración de terapia antiplaquetaria-antitrombótico (35).

Aproximadamente un 80% de las enfermedades cerebrovasculares isquémicas son del tipo no cardioembólico y ataque isquémico transitorio, por lo que dentro de sus objetivos principales de manejo clínico integral se basan en las pautas de American Heart Association y la American Stroke Association que sugieren la monoterapia antiplaquetaria con ácido acetil salicílico dentro de las 24 a 48 horas, dosis recomendadas oscilan entre 160 y 300 mg por día (36).

Sin embargo, en dos ensayos multicéntricos independientes, aleatorizados, doble ciego, CHANCE y POINT, se estableció una mayor eficacia con el tratamiento antiplaquetario dual a corto plazo con ácido acetil salicílico y clopidogrel, por lo que guías de práctica clínica sugieren iniciar dicha terapia 24 horas del inicio de los síntomas con un ictus leve. Teniendo en cuenta que esta combinación no debe administrarse inmediatamente después de la trombólisis intravenosa (IVT) (4). La terapia dual es beneficioso no solo de manera inmediata (24 horas y 7 días) sino que de igual manera se ha evidenciado 90 días posterior a la enfermedad cerebro vascular (34,35,36)

La terapia antiplaquetaria dual a corto plazo (ácido acetil salicílico más clopidogrel) iniciado dentro de las 24 horas es eficaz para pacientes con ataque isquémico transitorio reciente o enfermedad cerebrovascular menor. A comparación de la monoterapia antiplaquetaria, que se recomienda después de enfermedades cerebrovasculares moderados a graves debido al riesgo potencial de transformación hemorrágica (37).

La profilaxis posterior a una enfermedad cerebrovascular se encuentra directamente relacionada con la disminución de agentes antiinflamatorios que contribuye a una disminución significativa del riesgo además de un tratamiento médico óptimo. El mismo que consiste en el control de la

presión arterial, la glucosa en sangre y el colesterol en sangre, así como terapias antiplaquetarias óptimas y modificaciones en el estilo de vida(37,38).

La hiperlipidemia es un factor de riesgo importante para la enfermedad cardiovascular aterosclerótica. Sin embargo, la relación entre la concentración de colesterol sérico y la incidencia de enfermedad cerebrovascular parece ser más compleja, ya que el colesterol es un factor de riesgo establecido para la aterosclerosis, pero el grado de riesgo varía según los subtipos de enfermedad cerebrovascular.

La reducción de LDL con dosis altas de estatinas junto con ezetimiba y/o inhibidores de PCSK9 reduce aún más el riesgo de enfermedad cerebrovascular recurrente. Entre estos tres, las estatinas son las mejor estudiadas y tienen una eficacia probada para reducir el riesgo de ictus isquémico recurrente. La evidencia disponible sugiere que la reducción de lípidos por otros medios (p. ej., fibratos, secuestrantes de ácidos biliares, niacina, dieta) no tiene un impacto significativo en la prevención secundaria del accidente cerebrovascular o la prevención de otros eventos cardiovasculares. (37,38).

Por lo tanto, parece plausible que los efectos protectores de las estatinas no estén mediados únicamente por la reducción del colesterol, sino por sus propiedades pleiotrópicas (p. ej., antiaterotrombóticas, antiinflamatorias). (37,38) Incluso los pacientes con concentraciones séricas de colesterol "promedio" parecen beneficiarse de la terapia con estatinas en términos de reducción de accidentes cerebrovasculares. Esto se demostró en el ensayo Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL), en el que el nivel medio inicial de colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL-C) fue de 133 mg/dl (3,4 mmol/l), y en el ensayo Heart Protection Study, en el que el nivel basal medio de C-LDL fue de 131 mg/dl (3,4 mmol/l). (37,38)

Para los pacientes con enfermedad cardiovascular aterosclerótica, incluido AIT o enfermedad cerebrovascular

isquémica, se debe tratar con estatinas de alta intensidad (ej., 80 mg/día de atorvastatina), independientemente del C-LDL inicial, para reducir el C-LDL a <70 mg/dL, para reducir el riesgo de enfermedad cerebrovascular y eventos cardiovasculares (39).

Finalmente, es importante tomar en consideración la rehabilitación posterior a la ECV cuyos objetivos son mejorar los resultados funcionales y alcanzar el mayor nivel de independencia posible a pesar de los déficits neurológicos persistentes relacionados con el ictus. Una variedad de disciplinas de rehabilitación (ej., fisioterapia, terapia ocupacional, terapia del habla y del lenguaje) emplean ejercicios y estrategias compensatorias y adaptativas para ayudar a los pacientes a mejorar la función. (37,38,39)

La fisioterapia intensa y la terapia ocupacional pueden ser perjudiciales si se inician muy pronto (es decir, en los primeros días después de la enfermedad cerebrovascular), pero generalmente se consideran beneficiosas en puntos temporales posteriores. La rehabilitación de pacientes hospitalizados generalmente comienza alrededor de una semana después del accidente cerebrovascular y puede continuar durante dos a seis semanas o más, según la gravedad de la ECV. (37,38,39)

Específicamente, la terapia de movimiento inducido por restricción en la fase crónica puede mejorar el deterioro motor en la extremidad superior. La estimulación del nervio vago junto con la terapia de rehabilitación de las extremidades superiores es otro enfoque prometedor para mejorar la función de las extremidades superiores en la fase crónica. (37,38,39)

La terapia del habla y el lenguaje se recomienda para pacientes con afasia, pero ninguna técnica en particular se ha establecido como efectiva. Queda por determinar el momento, la dosis y la duración óptimos de varios métodos de rehabilitación. La rehabilitación debe individualizarse de acuerdo con las necesidades específicas del paciente y los recursos disponibles. (38,39)

CONCLUSIONES

Aproximadamente el 80% de las enfermedades cerebrovasculares se deben a un infarto cerebral isquémico y el 20% a una hemorragia cerebral. Esta patología de origen vascular tiene una alta tasa de morbi-mortalidad, es la tercera causa de discapacidad y la segunda causa más común de muerte en todo el mundo. Su alta incidencia y prevalencia se encuentra directamente relacionada a factores de riesgo modificables y no modificables, sobre todo en la población adulta mayor.

Realizar un manejo clínico integral oportuno y rápido contribuye a disminuir las secuelas patológicas tanto neuro-

lógicas como no neurológicas a presentarse de corto a largo plazo, por lo que su abordaje terapéutico se realiza a partir del inicio de la sintomatología definida, ventana de tiempo de hasta aproximadamente 4,5 horas para realizar una trombólisis intravenosa, seguida de la trombectomía mecánica que se puede efectuar hasta 24 horas después del inicio de los síntomas.

La terapia puente que permite la lisis completa o parcial del trombo o del embolo trombótico en los vasos distales más allá del alcance de la TM y una resolución más rápida de la isquemia cerebral.

El pronóstico depende de factores como la edad, gravedad y mecanismo de la enfermedad cerebrovascular, ubicación del infarto, condiciones comórbidas, hallazgos clínicos y las complicaciones relacionadas. Su prevención primaria y secundaria permite disminuir su tasa de

recurrencia, la misma que se basa en la identificación de factores de riesgo modificable y no modificables, cambios en el estilo de vida, control estricto de comorbilidades subyacentes y tratamiento farmacológico.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses para la publicación del presente artículo científico.

FINANCIAMIENTO

Los autores declaran si recibieron financiamiento

AGRADECIMIENTOS

Los autores reflejan el esfuerzo y el aporte que las personas aportaron al desarrollo del presente artículo científico.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Bender, J. Las enfermedades cerebrovasculares como un problema de salud. *Revista Cubana de Neurología y Neurocirugía*, La Habana, Cuba. 2019;9(2):e335
- Caplan, L. Etiología, clasificación y epidemiología del ictus. *Uptodate*. 2021.
- Global Health Estimates 2015. Deaths by Cause, Age, Sex, by Country and by Region. Recuperado el 03 de 04 de 2022, de Deaths by Cause, Age, Sex, by Country and by Region. 2015
- Jood K, Ladenvall C, Rosengren A, Blomstrand C, Jern C. Family history in ischemic stroke before 70 years of age: the Sahlgrenska Academy Study on Ischemic Stroke. 2005
- Kathleen Strong, P. Kathleen Strong, PhD . *The Lancet*, 6(2).
- Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet*, 360(1903). 2002.
- Li C, Engström G, Hedblad B, Berglund G, Janzon L. Risk factors for stroke in subjects with normal blood pressure: a prospective cohort study. *Pubmed*, 36(234). 2005.
- Moreno, D. Enfermedad Cerebrovascular en el Ecuador: Análisis de los Últimos 25 Años de Mortalidad, Realidad Actual y Recomendaciones. *Revista Ecuatoriana de Neurología*, 25(1-3). 2016
- Natalia S Rost, MD, MPH/Alexis Simpkins, MD, PhD, MSCR, FAHA. Overview of secondary prevention of ischemic stroke. 2016
- Peters SA, Huxley RR, Woodward M. Diabetes as a risk factor for stroke in women compared with men: a systematic review and meta-analysis of 64 cohorts, including 775,385 individuals and 12,539 strokes. *Lancet*, 383. 2014
- Wilson PW, Hoeg JM, D'Agostino RB, Silbershatz H, Belanger AM, Poehlmann H, O'Leary D, Wolf PA. Cumulative effects of high cholesterol levels, high blood pressure, and cigarette smoking on carotid stenosis. *New England Medicine*, 337. 1997
- World Health Organization. (2019). Recuperado el 3 de Abril de 2022, de Global Health Estimates: Life expectancy and leading causes of death and disability: <https://www.who.int/data/gho/data/themes/mortality-and-global-health-estimates>
- Yaghi S, E. M. Lipids and Cerebrovascular Disease: Research and Practice. *Pubmed*, 46. 2015
- Campbell, B. C., & Khatri, P. Stroke. *Lancet*, 396(129-42). 2020
- Choreño-Parra, J. A., Carnalla-Cortés, M., & Guadarrama-Ortiz, P. Enfermedad vascular cerebral isquémica: revisión extensa de la bibliografía para el médico de primer. *Med Int Méx*. 2019

16. García-Alfonso, C., Martínez-Reyes, A., García, V., Ricaurte-Fajardo, A., Torres, I., & Coral, J. Actualización en diagnóstico y tratamiento del ataque cerebrovascular isquémico agudo. *Univ. Med.*, 60(3).2019
17. Grotta, J. C., Albers, G. W., Broderick, J. P., Day, A. L., Kasner, S. E., Lo, E. H., . . . Wong, L. K. *STROKE. Pathophysiology, Diagnosis, and Management (Seventh Edition ed.)*. Elsevier. 2019
18. Prakkamakul S, Yoo AJ. ASPECTS CT in Acute Ischemia: Review of Current Data. *Top Magn Reson Imaging* 2017; 26:103. DOI: 10.1097/RMR.000000000000122.
19. Katsanos, A. H. Updates in Stroke Treatment, Diagnostic Methods and Predictors of Outcome. *Journal of Clinical Medicine*, 9. doi:10.3390/jcm9092789. 2020
20. Kuriakose D, Xiao Z. Pathophysiology and treatment of stroke: Present status and future perspectives. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020.
21. Al-Buhairi AR, Jan MM. Recombinant tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *Neurosciences*. 2002.
22. Smith WS. Endovascular Stroke Therapy. *Neurotherapeutics*. 2019;
23. Hurford R, Sekhar A, Hughes TAT, Muir KW. Diagnosis and management of acute ischaemic stroke. *Pract Neurol*. 2020;
24. Smith M, Reddy U, Robba C, Sharma D, Citerio G. Acute ischaemic stroke: Challenges for the intensivist. *Intensive Care Medicine*, 25 Jul 2019, 45(9):1177-1189
DOI: 10.1007/s00134-019-05705-y
25. Demaerschalk BM, Kleindorfer DO, Adeoye OM, Demchuk AM, Fugate JE, Grotta JC, et al. Scientific Rationale for the Inclusion and Exclusion Criteria for Intravenous Alteplase in Acute Ischemic Stroke A Statement for Healthcare Professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2016.
26. Bhaskar S, Stanwell P, Cordato D, Attia J, Levi C. Reperfusion therapy in acute ischemic stroke: dawn of a new era? *BMC Neurol*. 2018 Dec 16;18(1):8.
27. Saver JL, Adeoye O. Intravenous Thrombolysis Before Endovascular Thrombectomy for Acute Ischemic Stroke. *JAMA*. 2021 Jan 19;325(3):229.
28. Katsanos AH, Malhotra K, Goyal N, Arthur A, Schellinger PD, Köhrmann M, et al. Intravenous thrombolysis prior to mechanical thrombectomy in large vessel occlusions. *Ann Neurol*. 2019 Sep 22;86(3):395–406.
29. Chia NH, Leyden JM, Newbury J, Jannes J, Kleinig TJ. Determining the Number of Ischemic Strokes Potentially Eligible for Endovascular Thrombectomy. *Stroke*. 2016 May;47(5):1377–80.
30. Jadhav AP, Desai SM, Kenmuir CL, Rocha M, Starr MT, Molyneaux BJ, et al. Eligibility for Endovascular Trial Enrollment in the 6- to 24-Hour Time Window. *Stroke*. 2018 Apr;49(4):1015–7.
31. Josephson SA, Kamel H. The Acute Stroke Care Revolution. *JAMA*. 2018 Sep 25;320(12):1239.
32. NICE guideline. Stroke and transient ischaemic attack in over 16s: diagnosis and initial management. *Natl Inst Heal care Excell*. 2019;
33. Boulanger J, Lindsay M, Gubitz G, Smith E, Stotts G, Foley N, et al. Canadian Stroke Best Practice Recommendations for Acute Stroke Management: Prehospital, Emergency Department, and Acute Inpatient Stroke Care, 6th Edition, Update 2018. *Int J Stroke [Internet]*. 2018 Dec 18;13(9):949–84.
34. Bulwa ZB, Mendelson SJ, Brorson JR. Acute Secondary Prevention of Ischemic Stroke: Overlooked No Longer. *Front Neurol*. 2021 Sep 10;12.
35. Guzmán K, Dehesa E, Guzmán F, Delgado JC. Factores de riesgo y prevención secundaria en la enfermedad cerebrovascular isquémica en adultos. *Dep Med Interna - Hosp Civ Culiacán*. 2018.
36. Vališ M, Klímová B, Novotný M, Herzig R. Antiplatelet Therapy in the Secondary Prevention of Non-cardioembolic Ischemic Stroke and Transient Ischemic Attack: A Mini-Review. *Front Neurol*. 2021 Feb 25;12.
37. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, Becker K, et al. Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: 2019 Update to the 2018 Guidelines for the Early Management of Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke. *Stroke*. 2019 Dec;50(12).
38. Jing J, Meng X, Zhao X, Liu L, Wang A, Pan Y, et al. Dual Antiplatelet Therapy in Transient Ischemic Attack and Minor Stroke With Different Infarction Patterns. *JAMA Neurol*. 2018 Jun 1;75(6):711.
39. Johnston SC, Easton JD, Farrant M, Barsan W, Conwit RA, Elm JJ, et al. Clopidogrel and Aspirin in Acute Ischemic Stroke and High-Risk TIA. *N Engl J Med*. 2018 Jul 19;379(3):215–25.
40. Tsvigoulis G, Safouris A, Kim D-E, Alexandrov A V. Recent Advances in Primary and Secondary Prevention of Atherosclerotic Stroke. *J Stroke*. 2018 May 31;20(2):145–66.