

Revisión de la literatura

Accidente cerebrovascular: Una mirada general e indicadores novedosos de su morbimortalidad

Stroke: an overview and novel indicators of morbidity and mortality.

Laura Herrera-Almanza^{1,a}, Mabel Dahiana Roldan-Tabares^{1,a}, Mariana Roldan-Isaza^{1,a}, Santiago Castañeda-Palacio^{1,a}, Mateo Uribe-Ramírez^{1,a}, Sebastián Gaviria-Rivas^{2,a}, Lina María Martínez-Sánchez^{3,a,b}

1. Estudiante de Medicina.
2. Médico, Profesor Escuela de Ciencias de la Salud, Facultad de Medicina.
3. Bacterióloga, Especialista en Hematología, Magister en Educación, Profesora Escuela de Ciencias de la Salud, Facultad de Medicina.

- a. Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Pontificia Bolivariana (Colombia).
- b. Línea de Hematología del Grupo de Investigación Salud clínica y Quirúrgica.

CORRESPONDENCIA

Mateo Uribe Ramírez
ORCID ID <https://orcid.org/0000-0003-0580-8503>
Universidad Pontificia Bolivariana (Colombia)
E-mail: mateo.uribe@upb.edu.co

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores del artículo hacen constar que no existe, de manera directa o indirecta, ningún tipo de conflicto de intereses que pueda poner en peligro la validez de lo comunicado.

RECIBIDO: 19 de abril de 2023.
ACEPTADO: 10 de enero de 2023.

RESUMEN

El accidente cerebrovascular es una patología frecuente cuya etiología puede ser isquémica o hemorrágica. Es la segunda causa de muerte en el mundo, a su vez, puede ocasionar gran deterioro funcional que puede ser evidenciado mediante escalas de medición de funcionalidad. Se han descrito diversos factores de riesgo no modificables como el sexo y la raza; y modificables como la dieta rica en bebidas azucaradas y baja en frutas y verduras; la depresión y el estrés. Es generada por el cese de la perfusión de alguna región cerebral, según la zona afectada el paciente puede presentar diversas manifestaciones clínicas. Estas, son la clave fundamental para que se sospeche que el paciente está presentando el evento y se le realice un tratamiento oportuno para evitar daños irreversibles. En este contexto es de vital importancia la valoración clínica y el uso de ayudas diagnósticas, la más utilizada de las neuroimágenes es la tomografía computarizada. Se han desarrollado otras herramientas diagnósticas como los microARN, los cuales, son fragmentos pequeños de ARN que regulan diversos procesos celulares y, por ello, representan también un blanco terapéutico que se encuentra en estudio. En cuanto al pronóstico de los pacientes que tienen un episodio de accidente cerebrovascular, el *National Institutes of Health Stroke Scale*, *Alberta Stroke Program Early Computed Tomography Score* y el índice neutrófilos linfocitos aportan información acerca de la dependencia funcional, riesgo de transformación hemorrágica y mortalidad.

Palabras clave: Accidente cerebrovascular, isquemia cerebral, indicadores de morbimortalidad, relación de neutrófilos a linfocitos.

ABSTRACT

Stroke is a common condition with etiology that can be either ischemic or hemorrhagic. It ranks as the second leading cause of death worldwide and can lead to functional decline, which can be assessed using functional measurement scales. Various non-modifiable risk factors have been identified, such as sex and race, as well as modifiable factors including diet rich in sugary drinks and low in fruits and vegetables, depression, and stress. Stroke occurs due to perfusion cessation in a specific region of the brain. Depending on the affected area, patients may exhibit a range of clinical manifestations. These manifestations are crucial for suspecting a stroke event and initiating timely treatment to prevent irreversible damage. In this context, clinical assessment and diagnostic aids play a vital role, with computed tomography being the most commonly used neuroimaging technique. Other diagnostic tools, such as microRNAs, which are small RNA fragments that regulate various cellular processes, also hold promise as therapeutic targets under study. As for prognostic indicators for stroke patients, the *National Institutes of Health Stroke Scale*, *Alberta Stroke Program Early Computed Tomography Score*, and lymphocyte neutrophil index provide valuable information regarding functional dependence, risk of hemorrhagic transformation, and mortality.

Key words: Stroke, brain ischemia, indicators of morbidity and mortality, neutrophil to lymphocyte ratio.

Herrera-Almanza L, Roldan-Tabares MD, Roldan-Isaza M, Castañeda-Palacio S, Uribe-Ramírez M, Gaviria-Rivas S, Martínez-Sánchez LM. Accidente cerebrovascular: Una mirada general e indicadores novedosos de su morbimortalidad *Salutem Scientia Spiritus* 2023; 10(1):35-45.



La Revista *Salutem Scientia Spiritus* usa la licencia Creative Commons de Atribución – No comercial – Sin derivar:

Los textos de la revista son posibles de ser descargados en versión PDF siempre que sea reconocida la autoría y el texto no tenga modificaciones de ningún tipo.

INTRODUCCIÓN

La Organización Mundial de la Salud (OMS) en 1970 define el accidente cerebrovascular (ACV) como un síndrome clínico de desarrollo rápido a causa de una perturbación focal de la función cerebral de origen vascular con 24 horas de duración que puede causar la muerte. Esta definición es considerada obsoleta por la American Heart Association (AHA) y la American Stroke Association (ASA) debido a los avances significativos en cuanto a la naturaleza, el tiempo, el reconocimiento clínico del ACV, diagnósticos diferenciales y hallazgos de imágenes.¹

Específicamente el ACV isquémico se define como la pérdida súbita de flujo sanguíneo a una región del cerebro, esto genera pérdida funcional y puede estar causada por la oclusión arterial por un trombo o un émbolo.² En este tipo de ACV se presentan dos áreas importantes que son, el núcleo isquémico, en donde la pérdida de función neuronal es irreversible y la zona de penumbra en donde la función neuronal se puede recuperar mediante la reposición del flujo sanguíneo.² Este tipo de ACV se puede diferenciar según su etiología en: aterosclerosis de grandes arterias, oclusión de pequeño vaso, cardioembólico, de otra etiología determinada o etiología indeterminada.^{2,3} Cerca del 25% del ACV isquémico corresponde a un Ataque Isquémico Transitorio (AIT) que se presenta con síntomas similares a diferencia de que la duración varía entre minutos a menos de una hora.⁴ Su definición se basa en la isquemia tisular evidenciada en imágenes como una lesión mínima, por lo que se considera como un ACV isquémico mínimo.⁵

Dentro de la gran clasificación de ACV también se encuentra el ACV hemorrágico que, mundialmente, es considerado una de las principales causas de morbilidad, a pesar, de que se presenta con menor frecuencia en comparación con el ACV isquémico y los aneurismas cerebrales; dentro de este tipo se encuentran la hemorragia intracraneal y la hemorragia subaracnoidea.⁶ La hemorragia intracraneal se define como una colección de sangre en el parénquima cerebral o en el sistema ventricular; mientras que la hemorragia subaracnoidea se define como el sangrado que se presenta en el espacio subaracnoideo, el cual, se encuentra entre la aracnoides y la piamadre, puede presentarse en el cerebro o en el cordón espinal.⁷

El objetivo de este artículo es hacer una revisión de tema acerca del ACV, describir los datos epidemiológicos acerca de esta enfermedad, principales causas, manifestaciones clínicas, métodos de diagnósticos útiles y novedades en el diagnóstico y mencionar el abordaje inicial y aspectos generales del tratamiento de esta patología.

METODOLOGÍA

Se realizó la búsqueda de literatura, principalmente artículos

de investigaciones originales en MEDLINE, EMBASE, Lilacs y Science Direct durante agosto de 2022 y marzo de 2023. Se empleó la combinación de palabras clave y términos MeSH relacionados con accidente cerebrovascular, isquemia cerebral, indicadores de Morbimortalidad, relación de neutrófilos a linfocitos. Se seleccionaron 56 artículos de donde se extrajo la información para redactar esta revisión de tema.

EPIDEMIOLOGIA

Mundialmente 1 de cada 6 personas sufre un ACV en el transcurso de su vida, además, cerca de 80 millones de personas han sobrevivido a un ACV, de estos, el 70% corresponden a ACV isquémico y el 30% restante a ACV hemorrágico.²

El ACV es la segunda causa de muerte en todo el mundo, después de la cardiopatía isquémica y se predice que lo siga siendo para el 2030, aunque el orden varía por país, por ejemplo, en Estados Unidos (EE.UU.) es la quinta causa de mortalidad, responsable de más de 140 mil muertes al año.⁸⁻¹¹ Aunque las tasas de mortalidad han bajado en el siglo XX, la incidencia y la mortalidad varían por factores sociodemográficos como, por ejemplo, las personas de raza negra tienen tasas más altas de incidencia y mortalidad por ACV que las personas de raza blanca, especialmente en edades más tempranas.¹⁰ Las tasas de incidencia han disminuido un 42% en los países de altos ingresos y han aumentado en más del 100% en los países de bajos y medianos ingresos.²

En cuanto a la morbilidad, el ACV produce deterioro funcional, el 26% de los pacientes ≥ 65 años tendrán dependencia en sus actividades de la vida diaria y el 46% tendrá déficit cognitivo después de seis meses.¹²

El ACV recurrente representa el 23% de los 800.000 ACV que ocurren cada año en los EE.UU., está asociado con altas tasas de mortalidad, mayor discapacidad y costos en comparación con los eventos que ocurren por primera vez, a su vez, la mortalidad temprana se relaciona más comúnmente con este, mientras que la mortalidad tardía generalmente está relacionada con causas cardiovasculares.^{3,4,13}

FACTORES DE RIESGO

La edad promedio de muerte por ACV atribuible a factores de riesgo modificables por cada 100.000 habitantes fue de 67,9 años en 2017, sin embargo, algunos hábitos poco saludables tienen inevitablemente un aumento en las tasas de mortalidad.¹¹

La incidencia de ACV ajustada por edad es aproximadamente un 30% más alta en los hombres que en las mujeres, pero existen estudios que muestran que esto ocurre mayormente en hombres hasta la edad de 74 años, pero en mujeres mayores de 74 años

se observa una mayor incidencia.¹⁴ Además se han identificado diferencias en la presentación, gravedad, elección y respuesta a la terapia.¹⁵

La influencia genética en el riesgo de ACV se puede considerar en función de los factores de riesgo individuales, ya que muchos de estos como hipertensión arterial, diabetes mellitus (DM) y dislipidemia tienen determinantes genéticos, ambientales o conductuales, por lo que se puede intuir que la estimación del riesgo genético sigue siendo baja debido a que solo se han identificado pocos loci relacionados.^{8,12}

En cuanto a la alimentación, ciertos estudios han demostrado que las personas que se adhieren a una dieta mediterránea, rica en nueces y aceite de oliva, tienen menor riesgo de sufrir un ACV.¹⁶ También, se ha comparado el consumo de bebidas azucaradas contra las bebidas bajas en azúcar con el riesgo de desarrollar ACV, estas representan 13% y 7%, respectivamente.¹⁶ Se ha demostrado que el consumo de pescado mayor a cinco veces por semana reduce hasta 12% la aparición de ACV; además se ha probado que el consumo de siete porciones de frutas y verduras al día reduce hasta 19% la aparición del mismo.¹⁶

Algunos factores psicosociales como la depresión se han asociado con el incremento de hasta 3% en la aparición de ACV; también se ha encontrado que cerca de 33% de las personas que sufren estrés diario o estrés laboral tienen riesgo de sufrir un ACV.^{4,16}

Para la evaluación del riesgo de ACV no existe una herramienta ideal que sea simple, ampliamente aplicable y aceptada, y que tenga en cuenta los efectos de los múltiples factores de riesgo; cada herramienta disponible tiene limitaciones. Es necesario validar las herramientas en todos los grupos de edad, sexo y raza/etnia; y los diferentes factores de riesgo identificados para determinar si el uso de estas escalas mejora la prevención primaria del ACV.¹²

FISIOPATOLOGÍA

El ACV agudo es generado por la oclusión de una arteria que implica daños permanentes por isquemia.¹⁷ El tejido neuronal posee una alta tasa metabólica y una baja reserva energética ya que no tiene la capacidad de almacenar glucógeno, esto lo hacen mucho más vulnerable a la hipoxia. La severidad del daño depende del tiempo del cese de la perfusión, pues en el momento en el que el aporte de oxígeno al encéfalo disminuye o se detiene, comienza el proceso de isquemia cerebral, transcurren alrededor de cinco minutos antes del inicio de lesiones irreversibles, y en las primeras 48 a 72 horas se instaura por completo el daño tisular.¹⁸

La autorregulación cerebral mantiene el flujo sanguíneo cerebral constante cuando la presión arterial media está en un rango de 60-150 mmHg, esto está determinado por la resistencia vascular

cerebral, directamente relacionada con el diámetro vascular. Cuando un cambio en la presión de perfusión cerebral está fuera de este rango, no es posible el mecanismo de autorregulación y ocasiona un alto riesgo de isquemia.¹⁷

El compromiso del flujo sanguíneo conlleva al agotamiento de adenosín trifosfato (ATP) necesario para mantener los potenciales de membrana y gradientes iónicos transmembranosos, esto ocasiona un desbalance entre las concentraciones de sodio, potasio y calcio a nivel celular.^{17,19}

Como se muestra en la Figura 1, la cascada isquémica estimula la salida de potasio y el ingreso de calcio, al igual que el influjo de sodio acompañado de una acumulación intracelular de agua que produce edema celular. Hay un aumento en la liberación de glutamato y estimulación persistente de sus receptores, que aumentan la producción de óxido nítrico. El proceso de acidosis como resultado del metabolismo anaerobio contribuye a la sobrecarga de calcio, lo que conlleva a la activación de enzimas como proteasas, lipasas y nucleasas, algunas de ellas como la enzima fosfolipasa A2, la óxido nítrico sintasa, xantina oxidasa, lipoxigenasas y ciclooxigenasas producen eicosanoides derivados del ácido araquidónico, radicales libres citotóxicos y especies reactivas de oxígeno (ROS) que conducen a la producción de inflamación celular, lesión mitocondrial, activación e infiltración de células inflamatorias, estas, cuando están activas, liberan una gran variedad de agentes citotóxicos como metaloproteinasas de matriz (MMP), óxido nítrico, ROS y citoquinas proinflamatorias, que inducen daño del ADN, disfunción proteica y peroxidación lipídica. Esto deteriora la membrana celular endotelial y la lámina basal, conduciendo a la interrupción de la barrera hematoencefálica y de la matriz extracelular ocasionando edema cerebral, estasis microvascular post-isquémica y déficits hemodinámicos. Finalmente la muerte celular se puede dar rápidamente por necrosis o gradualmente por apoptosis. Ambas formas de muerte celular pueden actuar simultáneamente en diferentes regiones de la lesión isquémica.¹⁹⁻²¹

MANIFESTACIONES CLÍNICAS SEGÚN ÁREA AFECTADA

Las manifestaciones clínicas de las obstrucciones de la circulación cerebral dependen específicamente del lugar que se obstruye. A continuación, se resumen algunos de los hallazgos que se pueden encontrar según la arteria comprometida:

Arteria carótida interna (ACI)

El compromiso de dicha arteria comprende un amplio espectro, ya que puede variar desde la ausencia total de síntomas, hasta presentarse como un infarto masivo hemisférico, en cual involucra los 2/3 anteriores del mismo, siendo potencialmente mortal.²²

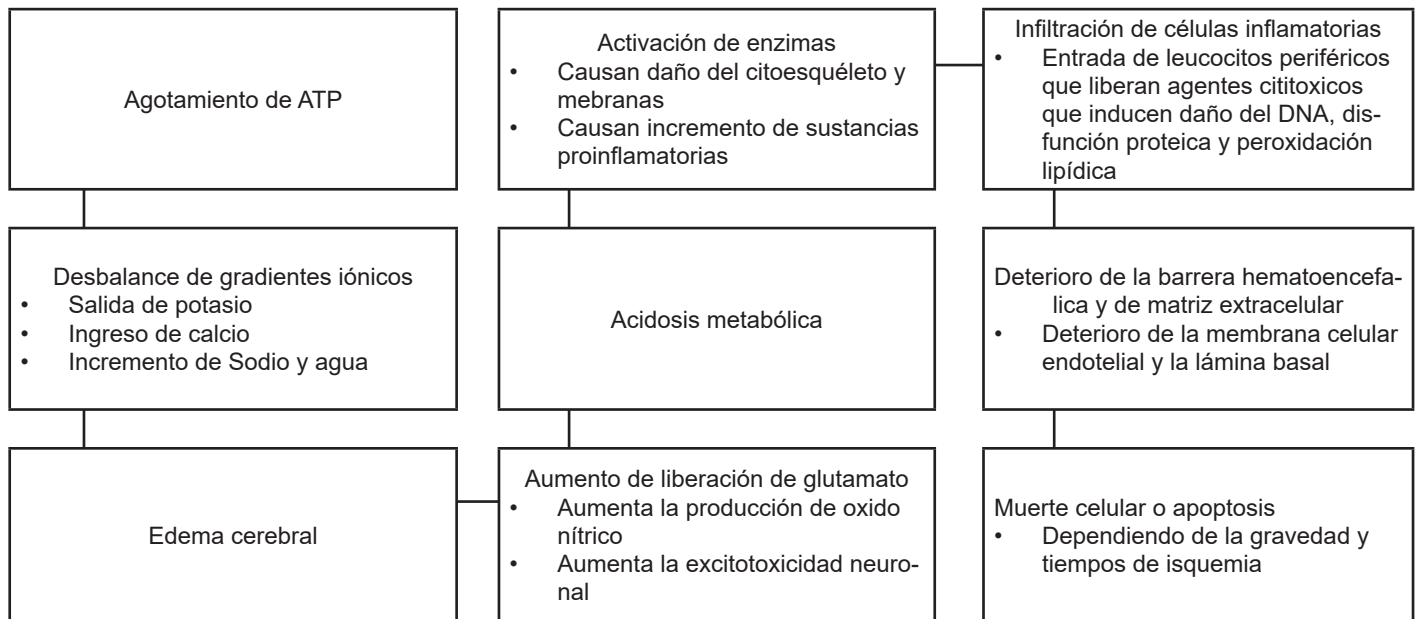


Figura 1. Fisiopatología del ACV.⁹⁻²¹

Normalmente, la ausencia de síntomas o signos es debido a la presencia de flujo colateral intracraneal, pero cuando este es insuficiente produce las manifestaciones neurológicas. Lo más frecuentemente encontrado es un cuadro que asemeja la oclusión de la arteria cerebral media (ACM), ya que la arteria cerebral anterior (ACA) tiene perfusión colateral por parte de la comunicante anterior. Entre éstas se encuentra afasia en hemisferio dominante o negligencia en hemisferio no dominante, monoparesia o hemiparesia, hasta llegar a una hemiplejía contralateral; hemihipoestesia contralateral, y hemianopsia homónima contralateral hasta una amaurosis fugaz. Puede asociarse con poca frecuencia a otros síntomas tales como síncope, atrofia óptica y retiniana, y claudicación mandibular.^{23,24}

Arteria cerebral media

Dicha arteria se encarga de la irrigación del territorio cortical y profundo del hemisferio correspondiente. La oclusión del tronco o la porción M1 de dicha arteria, bloquea el flujo tanto a las arterias penetrantes o talamoestriadas y las ramas corticales superficiales en todas las divisiones.²² El cuadro clínico de la lesión total de la arteria se caracteriza por desviación conjugada de la mirada, déficit motores y sensitivos severo, generalmente hemiplejía y hemianestesia contralateral, hemianopsia homónima, afasia global en infarto del hemisferio dominante y amorfosíntesis en lesiones del no dominante.^{22,25,26} Cuando el compromiso es de las ramas de la trifurcación generan partes de es complejo sintomático. Dos de las principales divisiones de la ACM son la superior, que

irriga las áreas rolándicas y prerolándica, y la inferior que nutre el lóbulo parietal inferior y temporal medial. Cuando se obstruye la superior genera síntomas como déficit sensoriomotor en cara, brazo y pierna contralateral y desviación conjugada de la mirada; a veces el déficit sensitivo cuando es menos serio produce alteración del sentido de localización táctil, de la discriminación de dos puntos, de la percepción de dolor y temperatura, esteroanestesia y agrafestesia. En el caso de obstruirse la inferior genera hemianopsia homónima, afasia de wernike en hemisferio dominante, y negligencia visual y otros signos de amorfosíntesis en el no dominante.²²

Arteria cerebral anterior

La oclusión de la ACA se caracteriza por presentar parestesias contralaterales, torpeza, alteraciones sensitivas en las que se puede afectar solo la porción distal del miembro inferior contralateral, anomia táctil, incontinencia urinaria, apraxia ideomotora en las extremidades y compromiso del lenguaje. Cuando se presenta un infarto bilateral generar alteración del comportamiento, abulia, inercia motora, mutismo, reflejos de regresión y rigidez generalizada. En el caso de oclusión de la arteria de Heubner, se presenta una afasia motora transcortical.²⁶

Arteria coroidea anterior

Comúnmente ocasiona hemiestesia, hemiplejía contralateral y hemianopsia homónima. En las lesiones del hemisferio no

dominante se produce negligencia espacial y apraxia constructiva, y cuando es del hemisferio dominante presenta un ligero compromiso de habla o lenguaje.²⁶

Sistema vertebro-basilar

Dicho sistema es encargado de la irrigación del cerebelo, bulbo, protuberancia, mesencéfalo, tálamo, lóbulo occipital y uniones temporoccipital y parietoccipital.²³ En general en caso de oclusión, se caracteriza por presentar diferentes signos a nivel del tallo, compromiso motor y sensitivo cruzado (cara de un lado y hemicuerpo del otro), disociación de la temperatura y el dolor de un lado, mirada conjugada o nistagmus, oftalmoplejía intranuclear, síndrome de Horner, alteración de pares craneales ipsilaterales, signos cerebelosos, estupor o coma.^{24,26}

Dentro de este sistema se encuentra tres vasos que son importantes destacar:

- Arteria vertebral: la oclusión de la arteria subclavia izquierda en el origen de la arteria vertebral puede causar un flujo sanguíneo invertido de esta, causando síntomas únicamente cuando ejercita el miembro superior correspondiente ya que genera cuadros de isquemia vertebrobasilar. Su oclusión puede generar un infarto bulbar lateral que se caracteriza por vértigo, náuseas, vomito, disfagia, ataxia cerebelosa ipsilateral, síndrome de Horner ipsilateral, disminución de la discriminación del dolor y temperatura en la hemicara ipsilateral y el hemicuerpo contralateral.²³
- Arteria basilar: su oclusión generalmente causa una alteración del flujo del tronco encefálico, de la circulación cerebelosa, ambos núcleos talámicos y de los lóbulos occipitales. Clínicamente se caracteriza por vértigo, nistagmus, cuadriplejía, ataxia, disartria, afectación de nervios craneales y déficit visuales. Incluso puede llevar a coma o muerte.^{22,27}
- Arteria cerebral posterior: cuando se ocluye puede producir defecto visual homolateral, más comúnmente hemianopsia o cuadrantanopsia. Al afectarse el hemisferio dominante se puede producir dislexia, discalculia o alexia, mientras que cuando la lesión es en el hemisferio no dominante produce un síndrome parietal. Si la oclusión es proximal se compromete el tálamo, causando alteraciones sensitivas contralaterales con sentido del tacto preservado, y en ocasiones deriva en un síndrome talámico. Cuando ambas ACP están obstruidas se produce ceguera cortical, alteraciones del comportamiento y síndrome de Anton (el paciente no reconoce su ceguera cortical).^{23,26}

DIAGNÓSTICO

La detección oportuna de los pacientes con ACV es crucial para la eficacia de las intervenciones y disminución de la comorbilidad,

ya que si el flujo sanguíneo al tejido cerebral es restaurado antes de que se produzca un daño definitivo, los signos y síntomas son transitorios, por el contrario, la hipoperfusión prolongada puede ocasionar daños irreversibles con deficiencias neurológicas persistentes, aunque se haya logrado restablecer el flujo sanguíneo.²¹

El diagnóstico inicia con el reconocimiento temprano de los síntomas sugestivos de un déficit neurológico agudo, principalmente debilidad y asimetría súbita de un lado de la cara, alteración súbita de la visión, dificultad para hablar o entender, disminución o pérdida de la fuerza de un lado del cuerpo, compromiso de la marcha, el equilibrio o la coordinación.^{2,6}

Una vez se tiene el primer contacto con el personal de atención prehospitalaria o de los servicios de emergencias, se deben usar las herramientas validadas y estandarizadas de ACV, entre ellas se encuentra *Cincinnati Prehospital Stroke Scale* (CPSS) con una sensibilidad de 66% y especificidad de 87% para identificar ACV en un paciente con alteración en una de las variables evaluadas; *Los Angeles Prehospital Stroke Screen* (LAPSS) con una sensibilidad de 77% - 93% para ACV isquémico y FAST (Face, Arm, Speech, Time) con sensibilidad entre 79% - 97% y especificidad de 13% - 88%. Con su adecuado uso se puede optimizar el traslado de los pacientes con alta sospecha de ACV a centros con disponibilidad de terapias de reperfusión, logran disminuir el tiempo de ingreso al hospital, tiempo puerta - imagen (menos de 25 minutos) y puerta - aguja (menos de 60 minutos); y se aumenta el número de pacientes candidatos a tratamiento con trombólisis intravenosa.²⁹⁻³¹

Simultáneamente se debe realizar una anamnesis dirigida, indagando por la funcionalidad previa, el tiempo de evolución de los síntomas o la última vez en fue visto en su estado basal y antecedentes personales para definir si se encuentra en ventana terapéutica.³² Es importante que en el abordaje del paciente se realice una valoración inicial con énfasis en el examen neurológico que permita hacer el diagnóstico y determinar la severidad del ACV con la National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) que evalúa 11 ítems: conciencia, respuesta a preguntas, seguimientos de órdenes, mirada conjugada, campos visuales, presencia de parálisis facial, fuerza de las cuatro extremidades, ataxia de extremidades, sensibilidad, lenguaje, disartria y extinción cortical. El puntaje puede ir de 0 a 42 puntos, según este se puede clasificar como:^{2,8,12}

- ACV leve con puntaje menor o igual a 5 puntos.
- ACV moderado con un puntaje de 6 a 13 puntos.
- ACV grave con un puntaje mayor a 14 puntos.

Una vez realizada la evaluación inicial a todo paciente con sospecha de ACV se le debe realizar una neuroimagen para descartar hemorragia intracerebral y definir la estrategia terapéutica,

idealmente en los primeros 20 minutos de ingreso al hospital para reducir el tiempo de inicio del tratamiento según las guías para el manejo del paciente con ACV de la AHA y la ASA.³³

La tomografía computarizada (CT) de cráneo simple es la imagen inicial de elección por su efectividad para descartar sangrado, tiempo para su realización, mayor disponibilidad en los servicios de urgencias y costos, además, que es suficiente para tomar la decisión acerca del tratamiento.³⁴ Es útil para identificar cambios isquémicos tempranos, como lo son el signo de la cuerda o la ACM hiperdensa, hipodensidad de los núcleos basales y/o parénquima cerebral, borramiento de los surcos corticales, pérdida del ribete insular o de la diferenciación entre la sustancia gris y blanca.³⁴

En la CT se debe determinar signos de compromiso isquémico extenso en los candidatos a trombectomía mecánica, mediante la escala *Alberta Stroke Program Early Computed Tomography Score* (ASPECTS), que evalúa signos de isquemia aguda, mediante un puntaje para el ACV isquémico de circulación anterior de 0 a 10 puntos, utiliza dos cortes axiales, uno a nivel del tálamo y los núcleos de la base; y otro inmediatamente superior en el que se observen los ventrículos laterales, en estos dos cortes el territorio de la ACM se divide en 10 áreas. La presencia de hipodensidad o edema focal en alguna de las áreas resta un punto a la escala, así un puntaje de 10 implica un CT normal y un puntaje de 0 indica compromiso difuso de todo el territorio de la ACM.³⁵

La imagen de resonancia magnética (IRM) es igual de efectiva para descartar hemorragia intracerebral y es más sensible para infartos pequeños y el territorio vertebrobasilar, tiene mayor rendimiento para identificar signos de isquemia aguda, lo cual la hace útil para la toma de decisiones acerca de terapias de reperfusión en pacientes con ACV del despertar o de tiempo indeterminado, pero es menos disponible que la CT.³⁵

Otros exámenes diagnósticos

Solo la medición de la glucosa sanguínea debe preceder el inicio de la trombólisis (Recomendación IA, AHA/ASA 2019), ya que la hipoglucemia puede simular un ACV y debe ser corregida rápidamente. Laboratorios como hemoleucograma, electrolitos, función renal y tiempos de coagulación se deben realizar, pero sus resultados no pueden retrasar el inicio del tratamiento.

Otras ayudas diagnósticas complementarias como troponinas, prueba de detección del virus de la inmunodeficiencia humana, prueba serológica para sífilis, perfil de autoinmunidad, electrocardiograma, ecocardiograma, holter y radiografía de tórax se deben individualizar según el caso de cada paciente.³³ Adicionalmente, a los candidatos a trombectomía mecánica se les debe realizar una imagen no invasiva de la circulación intracraneal para identificar el sitio de oclusión vascular y la circulación colateral. La

sensibilidad de la angiografía por CT (CTA) y por IRM (MRA) comparados con la angiografía invasiva como Gold standard es del 87% y 100%, respectivamente.³² CTA con perfusión (CTP) o MRA ponderada por difusión (DW-MRI) con o sin RM de perfusión son útiles para seleccionar candidatos a trombectomía mecánica en pacientes con déficit neurológico de 6 a 24 horas de evolución y oclusión de gran vaso evidenciada; pero estas modalidades no son necesarias para el diagnóstico de ACV y su realización no debe retrasar el tiempo de administración de la trombólisis.^{37,38}

MicroARN y el diagnóstico de ACV

Los microARN (miARN) son moléculas pequeñas de ARN no codificante que median el silenciamiento génico postranscripcional de genes involucrados en procesos patógenos, ya que, son importantes reguladores epigenéticos.³⁹⁻⁴² Su papel durante la progresión y severidad del ACV isquémico, se atribuye por la regulación de la cascada de señalización molecular asociada con los procesos patogénicos involucrados, estos incluyen excitotoxicidad, estrés oxidativo, inflamación y apoptosis.^{40,41} Los distintos patrones de expresión del miARN en la etiología del ACV isquémico, se fundamentan en la hipertensión, la hiperlipidemia, la aterosclerosis y rotura de la placa, siendo partícipes de la regulación de múltiples genes implicados en el desarrollo de la enfermedad.^{40,41}

Algunos tipos específicos de microARN promueve la angiogénesis, el desarrollo neuronal, la neuroprotección, la plasticidad sináptica y la proliferación celular, al igual que regula el metabolismo, la apoptosis, las enfermedades neurodegenerativas y la tumorigénesis.^{40,41}

Estudios recientes han asociado a los miARN con la inhibición de genes implicados en la apoptosis, regulando la muerte de células endoteliales vasculares cerebrales causada por la falta de oxígeno y glucosa, lo que significa una mejora para los déficits neurológicos, de ahí su importancia para poder usarse como base de métodos terapéuticos y diagnósticos durante el ACV isquémico agudo.³⁹⁻⁴¹

En cuanto al diagnóstico de ACV, se ha evidenciado la presencia alta o baja de miARN específicos luego de este, como miARN 106b-5p y miARN 4306 que se encuentran elevados; y miARN 124, miARN 9 y miARN 219 que disminuyen sus niveles y esto facilita la presencia de inflamación y lesión cerebral. Una de las técnicas utilizadas para la detección de estos miARN es la reacción de cadena polimerasa (PCR). El estudio realizado por Zhao H, *et al* reportó que la presencia de miARN 99a-5p, una familia a la que se le ha atribuido la función de neuroprotección, mediante la regulación del ciclo celular y prevención de la apoptosis que se encuentra presente en los neutrófilos y linfocitos. En ese estudio el miARN 99a-5p de neutrófilos con un punto de corte de 0,6 apoyaba el diagnóstico de ACV isquémico con una especificidad

del 87,5% y sensibilidad del 76,2%; a su vez, la presencia de miARN 99a-5p de linfocitos utilizando como puntaje de corte 1 tenía una especificidad de 75% y sensibilidad de 95,2% datos que sugieren que el miARN puede ser un biomarcador moderado para el diagnóstico de ACV isquémico en las primeras etapas.⁴² A su vez, observaron que en los pacientes con ACV hemorrágico, los niveles de miARN 99a-5p de linfocitos aumentaron significativamente, por tanto, puede ser utilizado para hacer diagnóstico de este dentro de las seis horas luego del inicio de los síntomas.⁴²

En el estudio realizado por Li G *et al*, analizaron la utilidad diagnóstica de miRNA 424 para ACV y obtuvieron como resultado que en linfocitos con un punto de corte de 2,7 tenían una sensibilidad del 60% y especificidad del 90%, mientras que en neutrófilos con un corte de 1,3 la sensibilidad era del 60% y la especificidad del 73,3%, a su vez, concluyeron que el nivel en los neutrófilos es inversamente proporcional al volumen del infarto.⁴³

FACTORES PRONÓSTICOS

El NIHSS también aporta información acerca el tamaño del ACV, la localización, el pronóstico y se relaciona con la mortalidad a los 30 días. Disminución de cuatro puntos indica mejoría clínica, aumento de 4 puntos podría indicar hemorragia sintomática y un puntaje mayor de 22 indica alto riesgo de transformación hemorrágica. Se debe realizar al ingreso, cada cinco minutos durante la trombólisis, dos horas después del procedimiento, a las 24 horas, siete días, tres y seis meses para evaluar secuelas y definir estrategias de rehabilitación.^{2,8,12}

Entre sus limitaciones se encuentra la mayor puntuación de los infartos del territorio de la ACM izquierda (cuatro puntos más) que los del lado derecho, ya que el compromiso de funciones corticales como la afasia tienen mayor representación en la escala. Adicionalmente, subestima los ACV de circulación posterior ya que no evalúa la marcha, las praxias y las agnosias.³²

Por otro lado, en la escala ASPECTS un puntaje igual o menor de 7 se asocia con aumento en el riesgo de dependencia funcional y mayor riesgo de transformación hemorrágica.³⁵

Índice neutrófilos linfocitos como factor pronóstico

Los leucocitos, al igual que otras células inflamatorias, liberan factores proinflamatorios en la región isquémica del encéfalo, y se ha demostrado que son un marcador de respuesta inflamatoria después del ACV. Los neutrófilos son las primeras células inmunes que invaden el tejido isquémico, seguidos por los monocitos. Estas células son atraídas por las quimiocinas que, a través del gradiente de concentración, acercan estas células al tejido para causar liberación de citoquinas proinflamatorias y otras sustancias como prostaglandinas, leucotrienos, y factor activador de plaque-

tas que conducen a la agregación plaquetaria y vasoconstricción. Los linfocitos se reclutan en las etapas posteriores de la lesión, y hay pocos informes donde se demuestre que estas células se acumulen dentro de las primeras 24 horas del ACV isquémico, a diferencia de los neutrófilos y los monocitos.⁴⁴ No obstante, se ha observado una disminución significativa de los linfocitos en pacientes con malos resultados, lo que propone que los recuentos bajos de linfocitos contribuyen negativamente en el resultado funcional a largo plazo después de ACV.⁴⁵ Se ha demostrado previamente, que los recuentos más altos de leucocitos y neutrófilos se correlacionan con un mayor tamaño de infarto y mayor gravedad en pacientes con ACV agudo.⁴⁵⁻⁴⁸ El estudio realizado por Tokgoz S *et al*, concluyó que este índice, con un puntaje de corte de 4,81, se relaciona con la mortalidad a corto plazo independientemente del volumen de ACV con una sensibilidad de 94,7% y especificidad de 70,5%.⁴⁹

A su vez, este índice ha mostrado utilidad para establecer el riesgo de transformación de ACV isquémico a hemorrágico, en Zhang R *et al*, establecieron que un puntaje de corte entre 7,5 a 11, incrementa el riesgo 7,93 veces.⁵⁰

ESCALAS PARA VALORACIÓN DE FUNCIONALIDAD

La escala de Rankin fue desarrollada en 1957, como una escala para la valoración funcional de los pacientes tras un ACV. Posteriormente, se desarrolló una nueva versión, con el objetivo de mejorar la concordancia inter-observador, conocida como la escala modificada de Rankin que consiste en la evaluación de 6 puntos que incluyen tanto limitaciones en la actividad como cambios en el estilo de vida.⁵¹

Por otro lado, el índice de Barthel es otra escala que evalúa la capacidad funcional para las actividades basales de la vida diaria, valorando 10 áreas. El puntaje va de 0 a 100, una puntuación de 100 corresponde a un paciente totalmente independiente y para aquellos en silla de ruedas esta independencia corresponde a 90 puntos. Así mismo este índice permite clasificar a los pacientes de la siguiente manera:⁵²

- Total dependencia aquellos con < 20 puntos
- Dependencia grave entre 20-60 puntos
- Dependencia moderada entre 61-90
- Dependencia leve entre 91-99. dependencia leve.

Por otro lado, el índice de Barthel también ha sido usado como un buen predictor de mortalidad en accidente cerebrovascular agudo, según algunos estudios se presume que esta asociación esta directamente relacionado con la habilidad del índice para medir discapacidad, condición que es consistente con una mayor mortalidad. Las puntuaciones del índice de Barthel también se han relacionado con la respuesta a tratamientos de rehabilitación

intrahospitalaria reportándose que aquellos pacientes con mayores puntuaciones y, por lo tanto, con un supuesto menor grado de discapacidad, presentaban una mejor respuesta a la rehabilitación que aquellos con menores puntuaciones.⁵³

ABORDAJE INICIAL EN URGENCIAS

El manejo en urgencias de un paciente con ACV debe estar protocolizado y escrito desde antes de su llegada a urgencias, para esto se necesita una buena atención prehospitalaria.⁵⁴ Una vez se haya ingresado al servicio de urgencias, la clave será tratar al paciente lo más pronto posible, ya que el tiempo que se demore el inicio del tratamiento tendrá un impacto significativo en el pronóstico, para esto es clave la realización de la valoración primaria utilizando el ABCD, glicemia, toma de presión arterial y una eficaz valoración neurológica.⁵⁴

Las terapias eficientes para el manejo agudo del ACV isquémico se basan en el restablecimiento oportuno del riego sanguíneo al tejido neuronal recuperable.⁵⁰ Esta terapia se ha estandarizado a nivel mundial con el uso de la trombectomía mecánica (MT) o medicamentos trombolíticos, como el activador de plasminógeno del tejido intravenoso (tPA).⁵⁶ La alteplasa o tPA recombinante, está aprobada para su administración dentro de hasta 4-5 horas desde el inicio del ACV, mientras que la MT es de hasta 6-8 horas.^{57,58}

VÍA AÉREA Y SATURACIÓN DE OXÍGENO

Dentro de la evaluación inicial de todos los pacientes con ACV se debe garantizar la estabilización de la vía aérea con una adecuada respiración y ventilación. Es frecuente que los pacientes con disminución de la conciencia sean incapaces de proteger sus vías respiratorias, llevándolos a hipoventilación e hipercapnia provocando vasodilatación cerebral y elevando la presión intracraneal. En estos casos, la intubación puede ser necesaria para restaurar una ventilación; y en aquellos pacientes hipóxicos se recomienda el oxígeno suplementario para mantener una saturación de oxígeno >94%. Es importante aclarar que el oxígeno suplementario no debe administrarse de manera rutinaria a pacientes no hipóxicos con ACV isquémico.³³

MANEJO DE PRESIÓN ARTERIAL

En este contexto, la presión arterial tiene un rol clave en el sostenimiento de la perfusión cerebral y tiene un gran impacto en el pronóstico de los pacientes.⁵⁹ La presión arterial, en casos de ACV agudo en pacientes que no son de elección para terapia trombolítica intravenosa, se debe intervenir sólo cuando las cifras estén sobre 220/110 mmHg, o en casos de insuficiencia cardíaca, disección aórtica, infarto agudo de miocardio y encefalopatía hipertensiva.⁵³ Los fármacos que se deben utilizar son hipotensores por vía intravenosa del grupo de los alfa y beta antagonistas como

labetalol, nicardipina, clevidipina o urapidilo, y se deben administrar durante las primeras 24 horas para reducir aproximadamente 15% del valor de presión arterial durante este tiempo.^{33,58} Sin embargo, existen algunas otras consideraciones especiales sobre todo en aquellos pacientes con ACV isquémico que serán llevados a terapia trombolítica intravenosa; antes de iniciar la terapia trombolítica se recomienda dar tratamiento para llevar los valores de presión arterial a ≤ 185 mmHg para la presión arterial sistólica y ≤ 110 mmHg para presión arterial diastólica. (29) La presión arterial debe estabilizarse y mantenerse a 180/105 mmHg o menos durante al menos 24 horas después del tratamiento trombolítico.³³

Para los casos de ACV hemorrágico que se presentan con PAS entre 150 y 220 mmHg se sugiere disminuir estas cifras a valores de 140 mmHg mostrando seguridad y mejoría en los resultados funcionales de los pacientes; sin embargo presiones menores a 140 mmHg no han demostrado reducir los desenlaces de muerte y discapacidad en estos pacientes.^{6,60} Por otro lado, para el escenario de los pacientes con PAS > 220 mmHg la literatura sugiere una reducción de la presión con antihipertensivos intravenosos y un monitoreo estrecho hasta lograr presiones entre 140 a 160 mmHg.⁶

GLUCEMIA

En los pacientes con ACV, la hiperglucemia de ingreso es un evento común, siendo más frecuente en el ACV isquémico agudo, este estado se ha asociado con un mal resultado funcional en los pacientes.⁶¹ En estudios realizados en modelos animales de ACV, así como en los estudios de imágenes clínicas, la hiperglucemia se ha relacionado con un incremento en la rata de crecimiento del infarto, ya que se ha visto disminución del pH en el interior de las células, aumentando la acidosis intracelular en la penumbra isquémica.⁶¹ Dentro de las recomendaciones de la AHA y la ASA se debe tratar la hiperglucemia para alcanzar concentraciones de glucosa en suero entre 140 a 180 mg/dL.³³ Adicionalmente, algunas investigaciones sugieren mantener cifras normales de glicemia, y que cifras sobre 155 mg/dl deben moderarse con insulina rápida por vía subcutánea. Así mismo se recomienda que durante el evento agudo no se deben administrar sueros glucosados, a excepción de casos de hipoglicemia (glicemia inferior a 70 mg/dl).⁵⁸

CONCLUSIÓN

El ACV es una patología frecuente, de distribución mundial que tiene impacto en la morbimortalidad de los pacientes. Puede tener diversas manifestaciones clínicas dependiendo de la ubicación de la zona cerebral en la que cese la perfusión. Se debe sospechar rápidamente, para lo cual se pueden utilizar escalas prehospitalarias como *Cincinnati Prehospital Stroke Scale*. Una vez, el clínico presenta una alta sospecha, debe realizar una valoración adecuada del paciente, que incluye el uso de neuroimágenes, y brindar el tratamiento de manera oportuna. En estos pacientes,

los microARN aportan información diagnóstica y por el papel de regulación que cumplen en diversos procesos celulares representan un blanco terapéutico, mientras que el *National Institutes of Health Stroke Scale*, *Alberta Stroke Program Early Computed Tomography Score* y el índice neutrófilos linfocitos aportan información acerca de la dependencia funcional, riesgo de transformación hemorrágica y mortalidad.

REFERENCIAS

1. Coupland A, Thapar A, Qureshi M, Jenkins H, Davies A. The definition of stroke. *J R Soc Med.* 2017; 110(1): 9–12. DOI:10.1177/0141076816680121
2. Phipps MS, Cronin CA. Management of acute ischemic stroke. *BMJ.* 2020; 368:6983. DOI:10.1136/bmj.l6983
3. Vergatti A, Abate V, Zarrella AF, Manganeli F, Tozza S, Iodice R, *et al.* 25-Hydroxy-Vitamin D and Risk of Recurrent Stroke: A Dose Response Meta-Analysis. *Nutrients.* 2023; 15(3):512. <http://dx.doi.org/10.3390/nu15030512>
4. Nanavati HD, Arevalo A, Memon AA, Lin C. Associations between posttraumatic stress and stroke: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Traumatic Stress.* 2023; 36(2):259-271. DOI: 10.1002/jts.22925
5. Amarenco P. Transient Ischemic Attack. *N Engl J Med.* 2020; 382(20):1933-41. DOI:10.1056/NEJMcip1908837
6. Hemphill JC, Greenberg SM, Anderson CS, Becker K, Bendok BR, Cushman M, *et al.* Guidelines for the Management of Spontaneous Intracerebral Hemorrhage: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2015; 46(7):2032-60. DOI:10.1161/STR.0000000000000069
7. Sacco RL, Kasner SE, Broderick JP, Caplan LR, Conors JJ, Culebras A, *et al.* An updated definition of stroke for the 21st century: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2013; 44(7):2064-2089. DOI:10.1161/STR.0b013e318296aeca
8. Tavabe NR, Kheiri S, Dehghani M, Mohammadian-Hafshejani A. A Systematic Review and Meta-Analysis of the Relationship between Receiving the Flu Vaccine with Acute Cerebrovascular Accident and Its Hospitalization in the Elderly. *Zeljezic D, editor. BioMed Research International.* 2023; 13;2023:1-11
9. Moraes M de A, Jesus PAP de, Muniz LS, Costa GA, Pereira LV, Nascimento LM, *et al.* Ischemic stroke mortality and time for hospital arrival: analysis of the first 90 days. *Revista da Escola de Enfermagem da USP.* 2023; 57.
10. Elfassy T, Grasset L, Glymour MM, Swift S, Zhang L, Howard G, *et al.* Sociodemographic Disparities in Long-Term Mortality Among Stroke Survivors in the United States. *Stroke.* 2019; 50(4):805-12. DOI: 10.1161/STROKEAHA.118.023782.
11. Avan A, Digaleh H, Di Napoli M, Stranges S, Behrouz R, Shojaeianbabaei G, *et al.* Socioeconomic status and stroke incidence, prevalence, mortality, and worldwide burden: an ecological analysis from the Global Burden of Disease Study 2017. *BMC Med.* 2019; 17(1):191. DOI: 10.1186/s12916-019-1397-3.
12. Meschia JF, Bushnell C, Boden-Albala B, Braun LT, Bravata DM, Chaturvedi S, *et al.*; American Heart Association Stroke Council; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Clinical Cardiology; Council on Functional Genomics and Translational Biology; Council on Hypertension. Guidelines for the primary prevention of stroke: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2014; 45(12):3754-832. DOI: 10.1161/STR.0000000000000046
13. Lackland DT, Roccella EJ, Deutsch AF, Fornage M, George MG, Howard G, *et al.*; American Heart Association Stroke Council; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Quality of Care and Outcomes Research; Council on Functional Genomics and Translational Biology. Factors influencing the decline in stroke mortality: a statement from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2014; 45(1):315-53. DOI: 10.1161/01.str.0000437068.30550.cf.
14. Howard VJ, Madsen TE, Kleindorfer DO, Judd SE, Rhodes JD, Soliman EZ, *et al.* Sex and Race Differences in the Association of Incident Ischemic Stroke With Risk Factors. *JAMA Neurol.* 2019; 76(2):179-186. DOI: 10.1001/jamaneurol.2018.3862.
15. Akpalu A, Gebregziabher M, Ovbiagele B, Sarfo F, Iheonye H, Akinyemi R, *et al.* Differential Impact of Risk Factors on Stroke Occurrence Among Men Versus Women in West Africa. *Stroke.* 2019; 50(4):820-27. DOI: 10.1161/STROKEAHA.118.022786.
16. Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A, Bittencourt M, Callaway C, Carson A, *et al.* Heart Disease and Stroke Statistics-2019 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation.* 2019; 139(10): e56-e528. DOI:10.1161/CIR.0000000000000659
17. 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.* 2019;60(3). DOI: 10.1114/Javeriana.umed 60-3.actu
18. Ministerio de salud y proteccion social [Internet] Colombia; Guía de práctica clínica para el diagnóstico, tratamiento y rehabilitación del episodio agudo del ataque cerebrovascular isquémico en población mayor de 18 años. 2015. [citado 13 de abril 2020] Disponible en: http://gpc.minsalud.gov.co/gpc_sites/Repositorio/Conv_637/GPC_acv/GPC_ACV_Version_Final_Completa.pdf
19. Accidente cerebrovascular. In: Simon RP, Greenberg DA, Aminoff MJ. eds. *Neurología clínica, 7e* New York, NY: McGraw-Hill; 2010. <http://accessmedicina.mhmedical.com/consultaremota.upb.edu.co/content.aspx?bookid=1505§ionid=97685233>. Accessed mayo 31, 2020.
20. Wang Q, Tang XN, Yenari MA. The inflammatory response in stroke. *J Neuroimmunol.* 2007; 184(1-2):53-68. DOI: 10.1016/j.jneuroim.2006.11.014
21. Bogousslavsky J, Liu M, Moncayo J, Norrving B, Tsiskaridze A, Yamaguchi T, *et al.* Stroke. In Aarli JA, Avanzini G, Bertolote JM, de Boer H, Breivik H, Dua T, *et al.* eds. *Neurological disorders:*

- public health challenges. 1th ed. Geneva, SW: World Health Organization; 2006. ISBN: 9789241563369
22. Muñoz – Collazos M. Enfermedad cerebrovascular. En: Asociación Colombiana de Neurología. Guía neurológica 1 [Internet]. Bogotá: ACN; 2011 [citado 28 de mayo de 2020]. <https://www.acnweb.org/es/publicaciones/otras-publicaciones/41-guia-neurolologica.html>
 23. Díez-Tejedor E, del Brutto OH, Álvarez-Sabín J, Muñoz-Collazos M, Abiusi GRP. Clasificación de las enfermedades cerebrovasculares. Sociedad Iberoamericana de ECV. *Rev Neurol* 2001; 33(05):455-464. DOI: 10.33588/rn.3305.2001246
 24. Mussenden Osvaldo Eliseo. Diagnóstico clínico de la enfermedad cerebrovascular extracraneal. *Rev Cubana Angiol Cir Vasc.* 2014; 15(2):109-120.
 25. Godoy D, Piñero G, Cruz-Flores S, Alcalá CG, Rabinstein A. Infarto hemisférico maligno de la arteria cerebral media. Consideraciones diagnósticas y opciones terapéuticas. *Neurología.* 2016; 31:332-343. DOI: 10.1016/j.nrl.2013.02.009
 26. Arana A, Uribe CS, Muñoz A, Salina FA, Celis JI. Enfermedad cerebrovascular. Guías de práctica clínica basadas en la evidencia. Proyecto ISS-ASCOFAME; 2005
 27. Arenillas Lara JF. Trombosis aguda de la arteria basilar. *Neurología.* 2010; 25:18-23.
 28. Kothari RU, Pancioli A, Liu T, Brott T, Broderick J. Cincinnati Prehospital Stroke Scale: reproducibility and validity. *Ann Emerg Med.* 1999; 33:373-8. DOI: 10.1016/s0196-0644(99)70299-4
 29. Kidwell CS, Saver JL, Schubert GB, Eckstein M, Starkman S. Design and retrospective analysis of the los angeles prehospital stroke screen (lapss). *Prehospital Emergency Care.* 1998; 2(4): 267-73. DOI:10.1080/10903129808958878
 30. Harbison J, Hossain O, Jenkinson D, Davis J, Louw SJ, Ford GA. Diagnostic Accuracy of Stroke Referrals From Primary Care, Emergency Room Physicians, and Ambulance Staff Using the Face Arm Speech Test. *Stroke.* 2002; 34(1):71-76. DOI:10.1161/01.str.0000044170.46643.5e
 31. Ekundayo OJ, Saver JL, Fonarow GC, Schwamm LH, Xian Y, Zhao X, *et al.* Patterns of Emergency Medical Services Use and Its Association With Timely Stroke Treatment: Findings From Get With the Guidelines-Stroke. *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes,* 2013; 6(3):262-269. DOI:10.1161/circoutcomes.113.000089
 32. Fonarow GC, Saver JL, Smith EE, Broderick JP, Kleindorfer DO, Sacco RL, *et al.* Relationship of National Institutes of Health Stroke Scale to 30-Day Mortality in Medicare Beneficiaries With Acute Ischemic Stroke. *Journal of the American Heart Association,* 2012; 1(1):42-50. DOI:10.1161/jaha.111.000034
 33. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Opeolu MA, 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 Association. *Stroke.* 2019; 50(12):e344-e418. DOI:10.1161/STR.0000000000000211.
 34. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, Brozman M, Dávalos A, Guidetti D, *et al.*; ECASS Investigators. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med.* 2008; 359:1317-1329. DOI: 10.1056/NEJMoa0804656
 35. Hill M, Rowley H, Adler F, Eliasziw M, Furlan A, Higashida R, *et al.* Selection of Acute Ischemic Stroke Patients for Intra-Arterial Thrombolysis With Pro-Urokinase by Using ASPECTS. *Stroke.* 2003; 34:1925-1931. DOI: 10.1161/01.STR.0000082483.37127.D0
 36. Bash S, Villablanca JP, Jahan R, Duckwiler G, Tillis M, Kidwell C, *et al.* Intracranial vascular stenosis and occlusive disease: evaluation with CT angiography, MR angiography, and digital subtraction angiography. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2005; 26:1012-1021.
 37. Albers GW, Marks MP, Kemp S, Christensen S, Tsai JP, Ortega-Gutierrez S, *et al.* Thrombectomy for stroke at 6 to 16 hours with selection by perfusion imaging. *N Engl J Med.* 2018; 378:708-18. DOI: 10.1056/NEJMoa1713973
 38. Nogueira RG, Jadhav AP, Haussen DC, Bonafé A, Budzik RF, Bhuva P, *et al.* Thrombectomy 6 to 24 hours after stroke with a mismatch between deficit and infarct. *N Engl J Med.* 2018; 378:11-21. DOI: 10.1056/NEJMoa1706442
 39. Nanavati HD, Arevalo A, Memon AA, Lin C. Associations between posttraumatic stress and stroke: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Traumatic Stress.* 2023; 36(2):259-71
 40. Khoshnam SE, Winlow W, Farbood Y, Moghaddam HF, Farzaneh M. Emerging Roles of microRNAs in Ischemic Stroke: As Possible Therapeutic Agents. *J Stroke.* 2017; 19(2):166-187. DOI:10.5853/jos.2016.01368
 41. Rink C, Khanna S. MicroRNA in ischemic stroke etiology and pathology. *Physiol Genomics.* 2011; 43(10):521-528. DOI:10.1152/physiolgenomics.00158.2010
 42. Zhao H, Li G, Ma Q, Tao Z, Wang R, Fan Z, *et al.* MicroRNA-99a-5p in circulating immune cells as a potential biomarker for the early diagnosis of ischemic stroke. *Brain Circ.* 2017; 3(1):21-28. DOI:10.4103/bc.bc_1_17
 43. Li G, Ma Q, Wang R, Fan Z, Tao Z, Liu P, *et al.* Diagnostic and Immunosuppressive Potential of Elevated Mir-424 Levels in Circulating Immune Cells of Ischemic Stroke Patients. *Aging Dis.* 2018; 9(2):172-181. DOI:10.14336/AD.2017.0602
 44. Jayaraj RL, Azimullah S, Beiram R, Jalal FY, Rosenberg GA. Neuroinflammation: friend and foe for ischemic stroke. *J Neuroinflammation.* 2019; 16(1):142. DOI: 10.1186/s12974-019-1516-2.
 45. Ren H, Liu X, Wang L, Gao Y. Lymphocyte-to-Monocyte Ratio: A Novel Predictor of the Prognosis of Acute Ischemic Stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2017; 26(11):2595-2602. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2017.06.019
 46. Zhou S, Cai B, Zhang Y, Wang L, Liu X, Xu G. The Relationship between Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Aortic Arch Calcification in Ischemic Stroke Patients. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2017; 26(6):1228-1232. DOI:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2017.01.012

47. Duan Z, Wang H, Wang Z, Hao Y, Zi W, Yang D, *et al.* Neutrophil-Lymphocyte Ratio Predicts Functional and Safety Outcomes after Endovascular Treatment for Acute Ischemic Stroke. *Cerebrovasc Dis.* 2018; 45(5-6):221-227. DOI:10.1159/000489401
48. Kocaturk O, Besli F, Gungoren F, Kocaturk M, Tanriverdi Z. The relationship among neutrophil to lymphocyte ratio, stroke territory, and 3-month mortality in patients with acute ischemic stroke. *Neurol Sci.* 2019; 40(1):139-146. DOI:10.1007/s10072-018-3604-y
49. Tokgoz S, Keskin S, Kayrak M, Seyithanoglu A, Omguegul A. Is neutrophil/lymphocyte ratio predict to short-term mortality in acute cerebral infarct independently from infarct volume?. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2014; 23(8):2163-2168. DOI:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2014.04.007
50. Zhang R, Wu X, Hu W, Zhao L, Zhao S, Zhang Ji, *et al.* Neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts hemorrhagic transformation in ischemic stroke: A meta-analysis. *Brain Behav.* 2019; 9(9):e01382. DOI:10.1002/brb3.1382
51. van Swieten JC, Koudstaal PJ, Visser MC, Schouten HJ, van Gijn J. Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. *Stroke.* 1988; 19(5):604-607. DOI:10.1161/01.str.19.5.604
52. Mahoney FI, Barthel DW. Functional evaluation: the Barthel index. *Md State Med J.* 1965; 14:61-5.
53. Cid-Ruzafa J, Damian-Moreno J. Valoración de la discapacidad física: el índice de Barthel. *Rev. Esp. Salud Publica.* 1997;71(2):127-137
54. Leal J. Protocolo de diagnóstico y atención del ictus en urgencias. *Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado.* 2019; 12(70): 4124-4129.
55. Wu S, Wu B, Liu M, Chen Z, Wenzhi W, Anderson C, *et al.* Stroke in China: advances and challenges in epidemiology, prevention, and management. *Lancet Neurol.* 2019; 18 (4):394-405.
56. Dabrowska S, Andrzejewska A, Lukomska B, Janowski M. Neuroinflammation as a target for treatment of stroke using mesenchymal stem cells and extracellular vesicles. *J Neuroinflammation.* 2019; 16(1):178. DOI:10.1186/s12974-019-1571-8
57. Emberson J, Lees KR, Lyden P, Blackwell L, Albers G, Bluhmki E, *et al.* Effect of treatment delay, age, and stroke severity on the effects of intravenous thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet.* 2014; 384 (9958):1929-1935. DOI:10.1016/S0140-6736(14)60584-5
58. Gil A, Iglesias A. Protocolo de sospecha de ictus y atención prehospitalaria. *Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado.* 2019; 12 (70).
59. Kang J, Kim B, Han M, Bae H. El efecto cambiante de la presión arterial en los resultados del accidente cerebrovascular a través de la etapa aguda a subaguda del accidente cerebrovascular isquémico. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases.* 2019; 28(9). DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2019.05.025
60. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE Jr, Collins KJ, Dennison Himmelfarb C, *et al.* 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation.* 2018; 138(17):e484. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000596.
61. Suissaa L, Panicuccia E, Perotb C, Romeroa G, Gazzolac S, Laksirib N, *et al.* Effect of hyperglycemia on stroke outcome is not homogeneous to all patients treated with mechanical thrombectomy. *Clin Neurol Neurosurg.* 2020, 194 (105750). DOI: 10.1016/j.clineuro.2020.105750