

Código ACV: Salvando Tejido Cerebral.

Stroke Code: Brain Tissue Saving.

Martha Luz Barrera Pongutá^{1}, Mario Alberto Zabaleta Orozco²*

1. Médico Residente de Primer Año, Posgrado de Medicina Interna, Facultad de Salud Universidad Surcolombiana.

2. Médico Neurólogo, Profesor de Semiología y Medicina Interna, Facultad de Salud Universidad Surcolombiana. Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo. Neiva - Huila, Colombia.

*Correspondencia: Martha Luz Barrera Pongutá. Correo electrónico: martu.barrera@gmail.com

Resumen

El accidente cerebrovascular (ACV) constituye una causa importante de morbilidad y mortalidad, así como de discapacidad en todo el mundo. Su incidencia ha aumentado en países subdesarrollados y su pronóstico depende directamente del tiempo que transcurre entre el inicio de los síntomas y la instauración del tratamiento adecuado. Actualmente contamos con terapias de reperfusión que incluyen la trombolisis y el manejo intervencionista; sin embargo, existe retraso en la identificación y el diagnóstico de este padecimiento, por lo cual es de suma importancia que los médicos y especialistas conozcan las herramientas diagnósticas y terapéuticas útiles en el abordaje y manejo del ACV.

Abstract

Stroke is a major cause of morbidity and mortality, as well as disability worldwide. Its incidence has increased in underdeveloped countries and its prognoses depend directly on the time that elapses between the onset of symptoms and the establishment of adequate treatment. Currently we have reperfusion therapies that include thrombolysis and interventional management; However, there is a delay in the identification and diagnosis of this condition, which is why it is of utmost importance that doctors and specialists know the diagnostic and therapeutic tools useful in the approach and management of stroke.

Palabras claves: accidente cerebrovascular, isquemia cerebral, trombolisis, trombectomía

Keywords: stroke, ischemic stroke, thrombolysis, thrombectomy

Definiciones

El accidente cerebrovascular es un síndrome que incluye un grupo de enfermedades heterogéneas con un punto en común: una alteración en la vasculatura del sistema nervioso central, que lleva a un desequilibrio entre el aporte y el requerimiento de oxígeno, cuya consecuencia es una disfunción focal del tejido cerebral. Se clasifica en 2 grandes grupos: accidente cerebrovascular isquémico y hemorrágico. (1,2)

El accidente cerebrovascular isquémico, en el cual nos centraremos para esta revisión, se define como un episodio de disfunción neurológica causado por un infarto focal cerebral, espinal o retiniano, es importante aclarar que un infarto indica muerte celular y debe documentarse la lesión isquémica de forma objetiva ya sea por imagen o patología o en base a evidencia clínica cuando los síntomas persisten ≥ 24 horas. (2)

Se habla de wake-up stroke o accidente cerebrovascular del despertar cuando no se puede determinar el momento exacto del inicio de los síntomas, pues el déficit neurológico se percibe al despertar. Son aquellos pacientes que se fueron a dormir sanos y se despertaron con síntomas de accidente cerebrovascular (1).

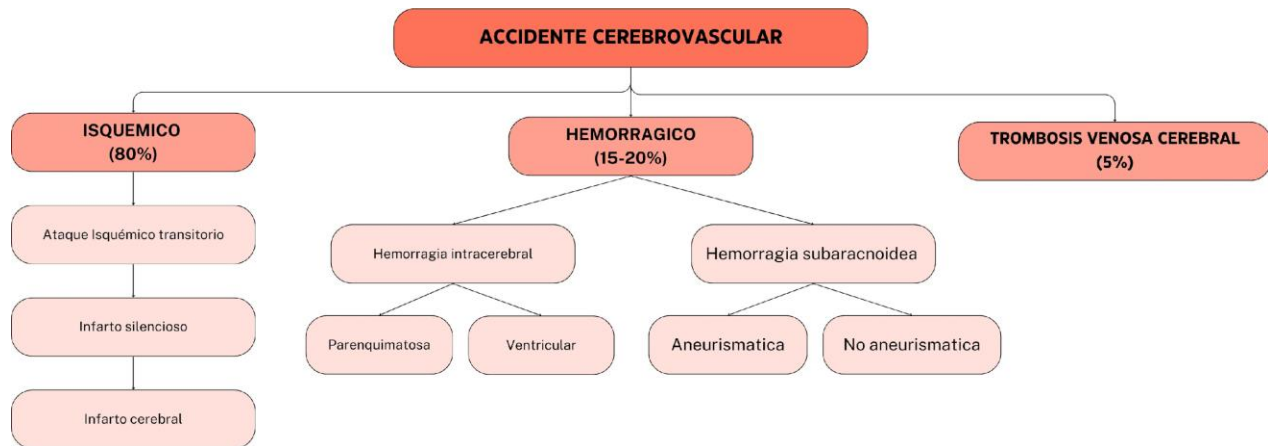


Figura 1. Principales subtipos de ACV y su frecuencia

Epidemiología

Según la Organización Mundial de la Salud el accidente cerebrovascular es la segunda causa de muerte y la tercera causa de muerte y discapacidad combinadas (expresadas en años de vida perdidos ajustados en función de la discapacidad, AVAD) en el mundo y la mayor parte de la carga mundial de accidentes cerebrovasculares (86 % de las muertes y 89% de los AVAD) residen en países de ingresos bajos y medianos. (3) En Colombia, Según estadísticas del DANE, en lo corrido del 2023 las muertes por enfermedades cerebrovasculares se posicionaron en segundo puesto con un total de 10.072 defunciones. (4)

Causas

La mayoría de los accidentes cerebrovasculares isquémicos son de origen tromboembólico, dentro de los cuales la aterosclerosis de las grandes arterias y las enfermedades cardíacas, especialmente la fibrilación auricular, son fuentes comunes de embolia. Otras causas de accidente cerebrovascular isquémico incluyen la enfermedad de los vasos pequeños, que se asocia con hipertensión arterial y diabetes mellitus. La disección arterial, la vasculitis, el foramen oval permeable con embolia paradójica y las enfermedades hematológicas son generalmente menos comunes, pero relativamente más comunes en pacientes más jóvenes. (5)

Clasificación fenotípica

El accidente cerebrovascular, lo clasificamos según su fenotipo utilizando la escala ASCOD, en la cual se identifican cinco fenotipos: A (aterosclerosis); S (enfermedad de los vasos pequeños); C (patología cardíaca); O (otra causa) y D (disección). Se asigna un grado de probabilidad de relación causal a cada enfermedad potencial (1 para potencialmente causal, 2 para causalidad incierta, 3 para causa poco probable pero la enfermedad está presente, 0 por ausencia de enfermedad y 9 por estudios insuficientes para descartar la enfermedad). (6)

Fisiopatología

El ACV isquémico conduce a la interrupción del flujo sanguíneo cerebral, lo cual agota el oxígeno y la glucosa del cerebro, provocando una alteración de la síntesis de ATP y una deficiencia de energía, así como a una alteración de la homeostasis iónica y un desequilibrio ácido-base, lo cual lleva a cambios neuropatológicos cerebrales, como edema cerebral, neuro inflamación y muerte neuronal, que eventualmente provocan el déficit neurológico del paciente. (5-7) Dentro de la patogénesis se encuentran involucradas varias vías de daño, que incluyen: la excitotoxicidad celular que es un mecanismo que promueve la muerte celular mediante la sobreactivación de los receptores glutamatérgicos; la neuro inflamación y degradación de la barrera hematoencefálica por la participación de células inmunes, quimiocinas y citocinas y el estrés oxidativo, que se caracteriza principalmente por la producción de especies reactivas de oxígeno y disfunción mitocondrial. (7)

Penumbra y core isquémico

La penumbra, es el área de tejido cerebral que rodea el core isquémico (centro del infarto), la cual se encuentra funcionalmente deteriorada, pero aún viable. La penumbra incluye áreas isquémicas que se recuperan espontáneamente (oligoemia benigna) y áreas que progresan a cambios irreversibles. (8) La progresión a infarto depende de las vías alternas de flujo sanguíneo (colaterales), el estado metabólico del tejido y la duración de la lesión (5,8). La oligoemia benigna se asocia un flujo sanguíneo cerebral mayor de 17 a 20 ml por minuto por cada 100 gramos de tejido; la penumbra isquémica a valores de flujo sanguíneo cerebral entre 10 y 17 ml por minuto por cada 100 gramos de tejido; y el core isquémico, a menos de 10 ml por minuto por cada 100 gramos de tejido. (8,9).

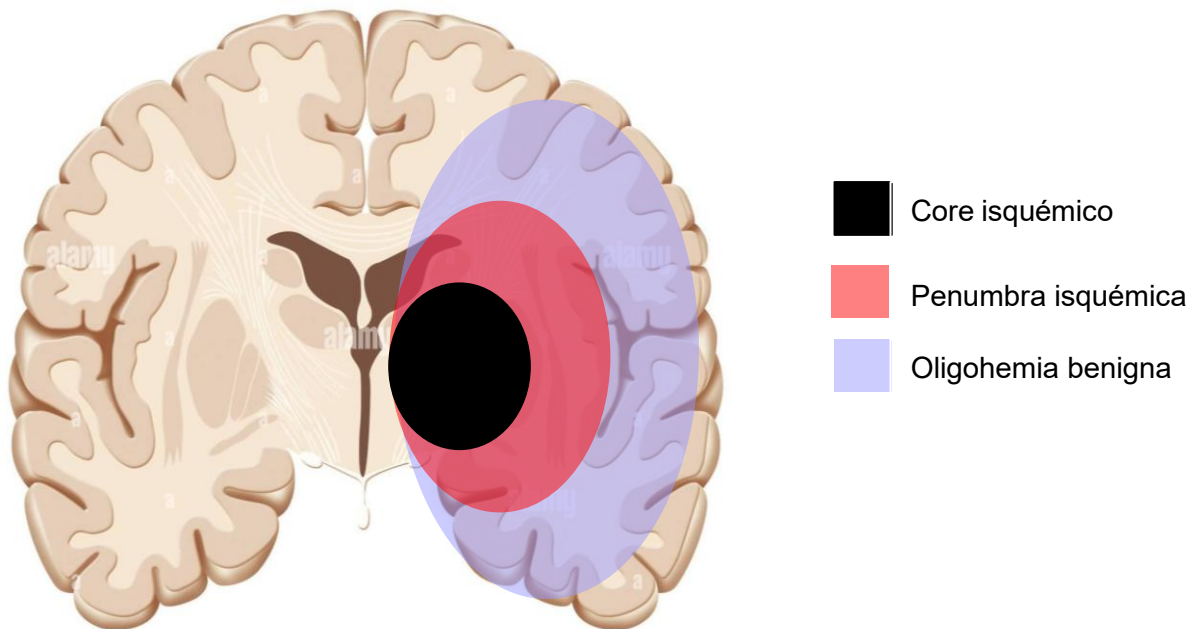


Figura 2. Zonas de isquemia e hipoperfusión en ACV

Síndromes clínicos

Los signos y síntomas se manifiestan según la localización y extensión del daño. (10,11) Los principales síndromes de accidente cerebrovascular de grandes vasos son:

- Arteria carotídea: síndromes combinados de arteria cerebral anterior y arteria cerebral media; si hay oclusión transitoria de la arteria retiniana amaurosis fugaz. (10,11)
- Arteria cerebral anterior izquierda: presentará hemiparesia e hipoestesia de predominio crural derecha, afasia motora transcortical, apraxia ideomotora ipsilateral o contralateral. (10-11)
- Arteria cerebral anterior derecha: presentará hemiparesia e hipoestesia de predominio crural izquierda, negligencia motora y apraxia ideomotora ipsilateral o contralateral. (10,11)
- Arteria cerebral media: en su porción más proximal (M1) presentará hemiplejía e hipoestesia contralateral, hemianopsia homónima, desviación forzada de la mirada y afasia si la lesión se encuentra en el hemisferio dominante. Las porciones M2-M3 se presentarán con hemiparesia e hipoestesia contralateral, disartria, afasia si se afecta el hemisferio dominante, y hemianopsia homónima si hay compromiso de M2. Si el daño es en la porción M4, presentará los mismos signos y síntomas, asociado afectación de funciones corticales como el lenguaje, así como disgrafía, discalculia, agrafestesia y apraxias. (2,10,11)

- Arteria cerebral posterior izquierda: presentará hemianopsia homónima derecha completa o parcial, alexia sin agrafia; si hay afectación del mesencéfalo, parálisis ipsilateral del tercer nervio con midriasis y hemiparesia contralateral (síndrome de Weber). (10,11)
- Arteria cerebral posterior derecha: presentará hemianopsia homónima izquierda completa o parcial; si hay afectación del mesencéfalo, parálisis ipsilateral del tercer nervio con midriasis y hemiparesia contralateral (síndrome de Weber). (10,11)
- Arteria cerebelosa anteroinferior: vértigo e hipoacusia ipsilateral, hemiparesia e hipoestesia facial ipsilateral a la lesión y ataxia de extremidades ipsilateral. (10,11)
- Arteria vertebral y arteria cerebelosa posterior inferior: ataxia de extremidades ipsilateral, si hay compromiso medular lateral se presentará el síndrome de Wallenberg. (10,11)
- Arteria Basilar: se presentará con compromiso del estado de conciencia, alteraciones pupilares u oculomotoras, cerebelosas y cuadriparesia. (10,11)

Diagnósticos diferenciales

El déficit neurológico focal agudo es la característica central del inicio del accidente cerebrovascular isquémico. Sin embargo, los pacientes con afecciones distintas a la isquemia cerebral pueden presentar una clínica similar, por lo cual debe hacerse un diagnóstico diferencial de estas afecciones (12):

Migraña con aura
Crisis epilépticas con paresia postictal (parálisis de Todd), afasia o negligencia
Tumor o absceso del SNC
Trombosis venosa cerebral
Déficit funcional (reacción de conversión)
Encefalopatía hipertensiva
Trauma craneoencefálico
Trastorno mitocondrial (p. ej., encefalopatía mitocondrial con acidosis láctica y episodios similares a un accidente cerebrovascular o MELAS=
Esclerosis múltiple
Síndrome de encefalopatía posterior reversible (PRES)
Síndrome de vasoconstricción cerebral reversible (RCVS)
Trastorno de la médula espinal (p. ej., mielopatía compresiva, fístula arteriovenosa dural espinal)
Hematoma subdural
Síncope
Infección sistémica
Alteración tóxico-metabólica (p. ej., hipoglucemia, intoxicación por fármacos exógenos)
Amnesia global transitoria
Encefalitis viral (p. ej., encefalitis por herpes simple)
Encefalopatía de Wernicke

Código ACV

El código de accidente cerebrovascular es una alerta que moviliza a un equipo de respuesta rápida para tratar pacientes con un déficit neurológico. Una revisión sistemática demostró que pacientes que experimentan un accidente cerebrovascular isquémico agudo de grandes vasos, cada minuto se destruyen 1,9 millones de neuronas, 14 mil millones de sinapsis y 12

kilómetros de fibras mielinizadas, y en comparación con la tasa normal de pérdida de neuronas en el envejecimiento cerebral, el cerebro isquémico envejece 3,6 años cada hora sin tratamiento. (13)

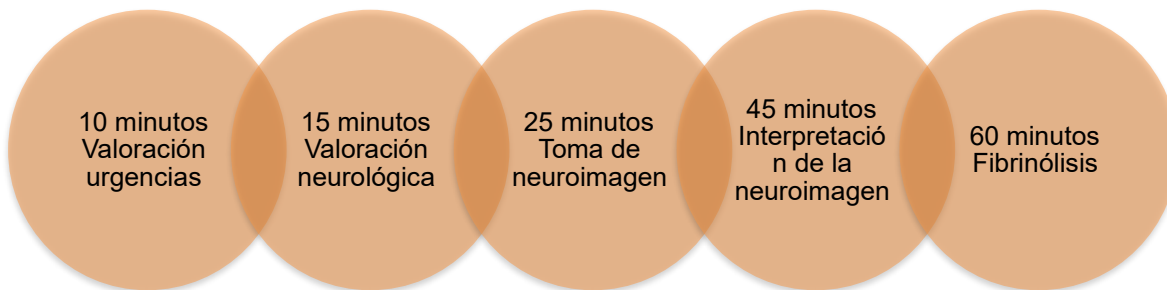


Figura 3. Tiempos de atención código ACV

Valoración clínica

El dato inicial y más importante en el interrogatorio es establecer el tiempo desde el inicio del déficit neurológico, teniendo en cuenta el momento en que se vio por última vez al paciente en su estado normal o de referencia, para las personas que se despiertan con un accidente cerebrovascular, esta vez será en algún momento antes de irse a dormir. (14)

Es importante establecer el grado de dependencia en las actividades cotidianas del paciente previo al ACV por medio de la Escala de Rankin modificada, en la cual se da un puntaje de 0 a 6 siendo 0 un paciente asintomático y 5 incapacidad severa (15)

La gravedad del déficit neurológico se mide por medio de la escala NIHSS (National Institute of Health Stroke Scale), que valora las funciones neurológicas, en la que las puntuaciones varían de 0 a 42, y los números más bajos indican déficits más leves. (14)

También debemos establecer antecedentes personales, familiares y posibles contraindicaciones para terapia trombolítica.

Neuroimagen

La neuroimagen en pacientes con ACV juega un papel esencial, ayuda a excluir causas hemorrágicas y diferenciar imitadores (es decir, causas que imitan un ACV como migraña hemipléjica, tumores, convulsiones, alteraciones metabólicas), además nos permite diferenciar tejido infartado con daño irreversible de tejido recuperable y planificar el tratamiento para trombolisis intravenosa y trombectomía intraarterial. (16)

La tomografía axial computarizada cerebral simple es la imagen con un grado de recomendación IA que pauta la Asociación Americana del Corazón (AHA) para la evaluación inicial y toma de decisiones sobre el manejo del paciente con sospecha de ACV, ya que es una herramienta de obtención rápida, altamente sensible, ampliamente disponible y con un tiempo de adquisición corto. (17,18,19)

Los signos hiperagudos del ACV que podemos encontrar en la TAC cerebral simple incluyen: la pérdida de la diferenciación entre la sustancia gris y blanca, el signo de la cinta insular que representa la pérdida de la interfaz gris-blanca en la corteza insular, el signo del oscurecimiento del núcleo lenticular que consiste en la disminución de la densidad del núcleo lenticular en comparación con la contralateral y el signo de la cuerda que corresponde a la alta densidad de la primera porción de la arteria cerebral media. (20)

La escala ASPECTS (Alberta Stroke Program Early CT Score) se desarrolló para cuantificar los cambios isquémicos tempranos en la tomografía computarizada en el territorio de la arteria cerebral media (ACM), se evalúan visualmente 10 áreas diferentes del territorio de la ACM, partiendo de una puntuación inicial de 10 puntos, se va restando un punto por cada región afectada, una puntuación de 10 refleja una tomografía computarizada normal; una puntuación de 0 indica afectación isquémica difusa en todo el territorio de la ACM. (19,20)

La tomografía computarizada sigue siendo la principal modalidad de imagen para la evaluación inicial de la mayoría de los pacientes en todo el mundo, sin embargo, la resonancia magnética ofrece algunas ventajas en las fases hiperaguda y aguda del ictus. La sensibilidad para detectar lesiones isquémicas es aproximadamente del 92% cuando se realiza en el momento de la presentación de los síntomas, y puede aumentar hasta un 97,5% si se incluyen imágenes de perfusión. Además, es superior para identificar imitadores de ACV. Sin embargo, tiene un mayor número de contraindicaciones dentro de las que se incluyen pacientes con dispositivos cardiacos no compatibles (por ejemplo, marcapasos, válvulas mecánicas), cuerpos extraños metálicos, clips metálicos de aneurisma y claustrofobia (16,21).

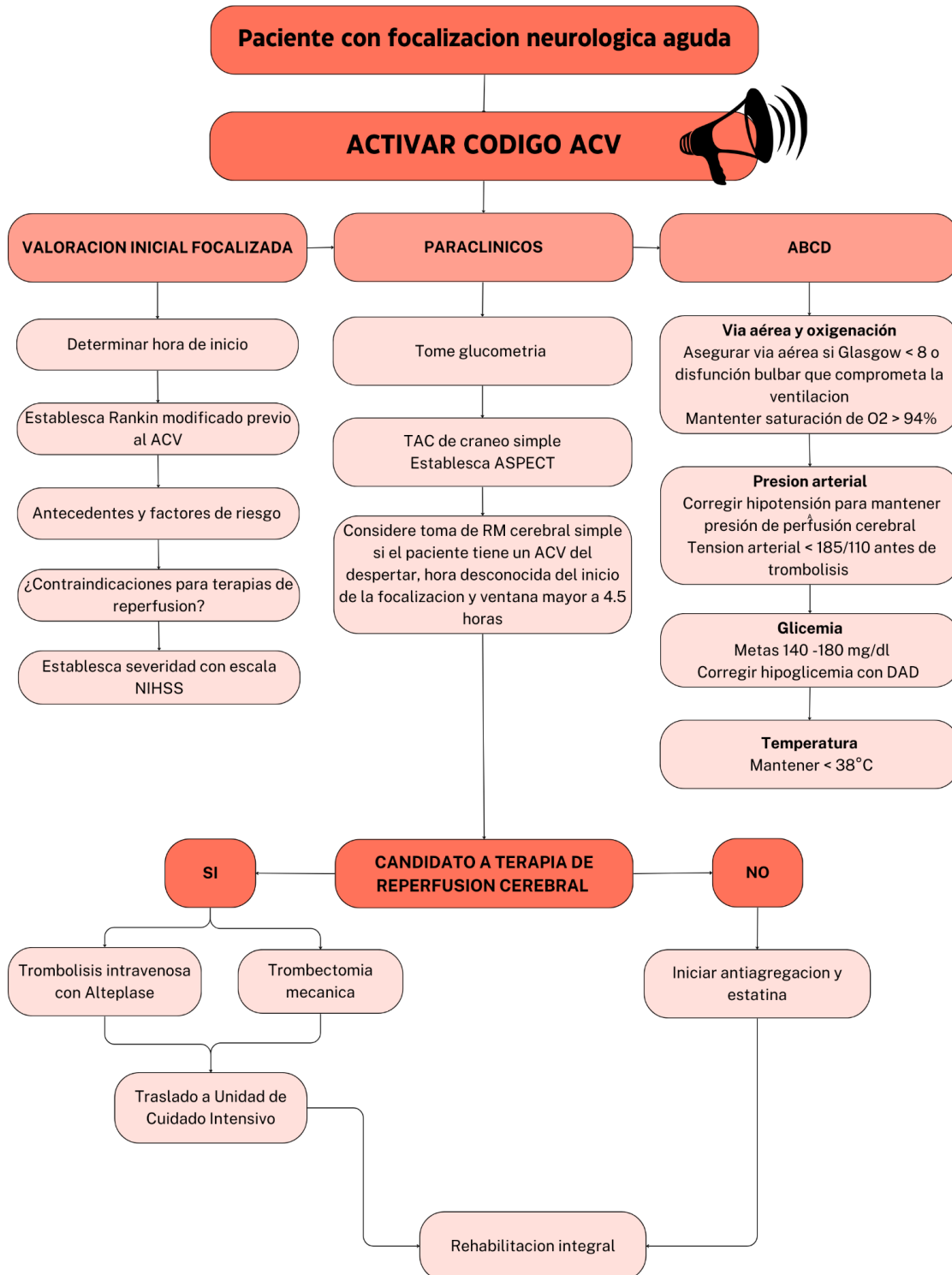
La AHA recomienda el uso de resonancia magnética como primera opción en pacientes que se despiertan con un accidente cerebrovascular o cuyo tiempo de inicio de la focalización no está claro y para seleccionar candidatos a trombectomía mecánica cuyo tiempo de inicio de síntomas este entre 6 y 24 horas. (Recomendación IA). (17)

Terapias de reperfusión

Las terapias de reperfusión en ACV isquémico agudo se clasifican en farmacológicas con activador del plasminógeno tisular recombinante (rtPA) y endovascular por medio de trombectomía mecánica. Algunas consideraciones que debemos tener en cuenta son:

- El rtPA es una proteasa natural que se adhiere a la fibrina en la superficie de un coágulo y activa el plasminógeno adherido a la fibrina, el cual produce plasmina, que provoca la lisis del coágulo, dentro de este tipo de medicamentos encontramos el alteplasa, reteplasa y tenecteplasa. La alteplasa fue el primer activador del plasminógeno tisular recombinante que se estudió y actualmente el que mayor evidencia tiene en el contexto de accidente cerebrovascular. (22)
- El beneficio del alteplasa fue mayor en los pacientes tratados dentro de las **3 horas** después de iniciados los síntomas, por lo cual esta es la ventana estándar para trombolisis intravenosa y la AHA da recomendación clase I y un nivel de evidencia A (17,23)
- El estudio ECASS III (European Cooperative Acute Stroke Study III) demostró los beneficios del tratamiento con rtPA hasta 4,5 horas después del inicio de los síntomas, en base a ello la AHA recomienda el tratamiento con trombolisis intravenosa con alteplasa en ventana extendida de 4.5 horas, con una recomendación clase I y un nivel de evidencia B-R. (17,24)
- El ensayo WAKE-UP (Efficacy and Safety of MRI-based Thrombolysis in Wake-Up Stroke) aleatorizó a 503 pacientes con AIS que se despertaron con un accidente cerebrovascular o cuyo tiempo de aparición no estaba claro y que podían ser tratados con alteplasa intravenosa en un plazo de **4,5 horas** de reconocimiento de síntomas de accidente cerebrovascular. La elegibilidad requería una discrepancia en la resonancia magnética entre una señal anormal en secuencia de difusión DWI y ningún cambio de señal visible en FLAIR. Es por esto que la AHA recomienda el uso de alteplasa intravenosa administrada dentro de las **4,5 horas** posteriores al reconocimiento de los síntomas en este grupo de pacientes (Recomendación Clase IIa con un nivel de evidencia B-R). (17,25)
- La trombectomía mecánica consiste en la remoción y aspiración de un trombo por medio de dispositivos endovasculares. Dos estudios (ATTENTION y BOACHE), ambos realizados en China, demostraron la superioridad de la terapia endovascular para el accidente cerebrovascular isquémico sobre el tratamiento médico sólo, en pacientes con accidente cerebrovascular isquémico agudo con oclusión de grandes vasos, tanto en la ventana de tiempo temprana (< **6 horas**) como en la ventana de tiempo tardía (**6 a 24 horas**). Los ensayos DAWN (DWI or CTP Assessment with Clinical Mismatch in the Triage of Wake-Up and Late Presenting Strokes Undergoing Neurointervention with Trevo) y DEFUSE 3 (The Endovascular Therapy Following Imaging Evaluation for Ischemic Stroke) demostraron que el uso de imágenes multimodales permite extender la ventana de tiempo para la trombectomía endovascular de **16 a 24 horas** desde el inicio de la focalización neurológica o la última vez que el paciente fue visto con normalidad (26,27,28,29).

Algoritmo de Manejo de pacientes con ECV isquémica aguda



Declaración de conflictos de interés:

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés en la realización de este texto.

Bibliografía

1. Sacco, R. L., Kasner, S. E., Broderick, J. P., Caplan, L. R., Connors, J. J., Culebras, A., Elkind, M. S., George, M. G., Hamdan, A. D., Higashida, R. T., Hoh, B. L., Janis, L. S., Kase, C. S., Kleindorfer, D. O., Lee, J. M., Moseley, M. E., Peterson, E. D., Turan, T. N., Valderrama, A. L., Vinters, H. V., ... Council on Nutrition, Physical Activity and Metabolism (2013). An updated definition of stroke for the 21st century: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*, 44(7), 2064–2089. <https://doi.org/10.1161/STR.0b013e318296aeca>
2. García Alfonso, Carolina; Martínez Reyes, Andrea; García, Valentina; Ricaurte-Fajardo, Andrés; Torres, Isabel & Coral, Juliana (2019). Actualización en diagnóstico y tratamiento del ataque cerebrovascular isquémico agudo. *Universitas Medica*, 60(3).
3. Feigin, V. L., Brainin, M., Norrving, B., Martins, S. C. O., Sacco, R. L., Hacke, W., Fisher, M., Pandian, J. D., & Lindsay, P. (2022b). World Stroke Organization (WSO): Global Stroke Fact Sheet 2022. *International Journal of Stroke*, 17(1), 18-29. <https://doi.org/10.1177/17474930211065917>
4. Estadísticas Vitales (EEVV) Defunciones fetales y no fetales 2.o trimestre 2023pr, año corrido 2023pr. DANE. Colombia. (2023). <https://www.dane.gov.co/files/operaciones/EEVV/bol-EEVV-Defunciones-Iltrim2023.pdf>
5. Campbell, B., De Silva, D. A., Macleod, M., Coutts, S. B., Schwamm, L. H., Davis, S. M., & Donnan, G. A. (2019). Ischaemic stroke. *Nature Reviews Disease Primers*, 5(1). <https://doi.org/10.1038/s41572-019-0118-8>
6. Amarenco, P., Bogousslavsky, J., Caplan, L. R., Donnan, G. A., Wolf, M. E., & Hennerici, M. G. (2013). The ASCOD Phenotyping of Ischemic Stroke (Updated ASCO Phenotyping). *Cerebrovascular Diseases*, 36(1), 1-5. <https://doi.org/10.1159/000352050>
7. Qin, C., Yang, S., Chu, Y., Zhang, H., Pang, X., Chen, L., Zhou, L., Chen, M., Tian, D., & Wang, W. (2022). Signaling pathways involved in ischemic stroke: molecular mechanisms and therapeutic interventions. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 7(1). <https://doi.org/10.1038/s41392-022-01064-1>
8. Lev, M. H., González, R., Schaefer, P. W., Koroshetz, W. J., Dillon, W. P., & Wintermark, M. (2006). Cerebral blood flow thresholds in acute stroke triage. *Stroke*, 37(9), 2202. <https://doi.org/10.1161/01.str.0000237203.48179.44>
9. Leigh, R. J., Knutsson, L., Zhou, J., & Van Zijl, P. C. (2017). Imaging the physiological evolution of the ischemic penumbra in acute ischemic stroke. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 38(9), 1500-1516. <https://doi.org/10.1177/0271678x17700913>
10. Southerland, A. M. (2017). Clinical evaluation of the patient with acute stroke. *Continuum*, 23(1), 40-61. <https://doi.org/10.1212/con.0000000000000437>
11. Enfermedades cerebrovasculares. Ropper A.H., & Samuels M.A., & Klein J.P., & Prasad S(Eds.), (2023). Adams y Victor. Principios de Neurología, 12e. McGraw Hill. <https://accessmedicina-mhmedical-com.sibulgem.unilibre.edu.co/content.aspx?bookid=3353§ionid=282317444>
12. Oliveira-Filho, J., Mullen, MT. Initial assessment and management of acute Stroke. In: UpToDate, Kasner, SE, Edlow, JA (Ed), UpToDate, Dashe, JF. (Accessed on October 29, 2023).
13. Saver, J. L. (2006b). Time is Brain—Quantified. *Stroke*, 37(1), 263-266. <https://doi.org/10.1161/01.str.0000196957.55928.ab>
14. Powers, W. J. (2020). Acute ischemic stroke. *The New England Journal of Medicine*, 383(3), 252-260. <https://doi.org/10.1056/nejmcp1917030>
15. Bruno, A., Close, B., Switzer, J. A., Hess, D. C., Gross, H., Nichols, F. T., & Akinwuntan, A. E. (2013). Simplified modified rankin scale questionnaire correlates with stroke severity. *Clinical Rehabilitation*, 27(8), 724-727. <https://doi.org/10.1177/0269215512470674>
16. Shafaat, O. (2023, mayo 1). Stroke Imaging. StatPearls - NCBI Bookshelf. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK546635/#:~:text=Brain%20MRI%20with%20DWI%20has,this%20modality%20is%20time%20consuming.>
17. Powers, W. J., Rabinstein, A. A., Ackerson, T., Adeoye, O., Bambakidis, N. C., Becker, K. J., Biller, J., Brown, M. D., Demerschalk, B. M., Hoh, B. L., Jauch, E. C., Kidwell, C. S., Leslie-Mazwi, T. M., Ovbiagele, B., Scott, P., Sheth, K. N., Southerland, A. M., Summers, D., & Tirschwell, D. (2019). 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*, 50(12). <https://doi.org/10.1161/str.0000000000000211>
18. Birenbaum, D., Bancroft, L. W., & Felsberg, G. J. (2011). Imaging in acute stroke. *The western journal of emergency medicine*, 12(1), 67–76

19. Lin, M., & Liebeskind, D. S. (2016). Imaging of ischemic stroke. *Continuum*, 22(5), 1399-1423. <https://doi.org/10.1212/con.0000000000000376>
20. Vilela, P., & Rowley, H. A. (2017). Brain ischemia: CT and MRI techniques in acute ischemic stroke. *European Journal of Radiology*, 96, 162-172. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2017.08.014>
21. Shulman, J. G., & Abdalkader, M. (2023). Imaging of central nervous system ischemia. *Continuum*, 29(1), 54-72. <https://doi.org/10.1212/con.0000000000001185>
22. Grotta, J. C. (2023). Intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke. *Continuum*, 29(2), 425-442. <https://doi.org/10.1212/con.0000000000001207>
23. Wardlaw, J. M., Murray, V., Berge, E., Del Zoppo, G. J., Sandercock, P., Lindley, R. I., & Cohen, G. (2012). Recombinant Tissue Plasminogen Activator for Acute Ischaemic Stroke: An Updated Systematic Review and Meta-analysis. *The Lancet*, 379(9834), 2364-2372. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(12\)60738-7](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(12)60738-7)
24. Hacke, W., Kaste, M., Bluhmki, E., Brozman, M., Dávalos, A., Guidetti, D., Larrue, V., Lees, K. R., Medeghri, Z., Machnig, T., Schneider, D., Von Kummer, R., Wahlgren, N., & Toni, D. (2008). Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *The New England Journal of Medicine*, 359(13), 1317-1329. <https://doi.org/10.1056/nejmoa0804656>
25. Thomalla, G., Fiebach, J. B., Østergaard, L., Pedraza, S., Thijs, V., Nighoghossian, N., Roy, P., Muir, K. W., Ebinger, M., Cheng, B., Galinović, I., Cho, T., Puig, J., Boutitie, F., Simonsen, C. Z., Endres, M., Fiehler, J., Gerloff, C., & Investigators, W. (2013). A multicenter, randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled trial to test efficacy and safety of Magnetic Resonance Imaging-Based Thrombolysis in wake-up stroke (WAKE-UP). *International Journal of Stroke*, 9(6), 829-836. <https://doi.org/10.1111/ijis.12011>
26. Nair R, Wagner AN, Buck BH. Advances in the management of acute ischemic stroke. *Curr Opin Neurol*. 2023 Apr 1;36(2):147-154. <https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000001136>
27. Sheth SA. Mechanical Thrombectomy for Acute Ischemic Stroke. *CONTINUUM (Minneapolis, Minn)* 2023; 29(2, Cerebrovascular Disease):443-461. <https://doi.org/10.1212/CON.0000000000001243>
28. Nogueira, R. G., Jadhav, A. P., Haussen, D. C., Bonafé, A., Budzik, R. F., Bhuva, P., Yavagal, D. R., Ribó, M., Cognard, C., Hanel, R. A., Sila, C. A., Hassan, A. E., Millán, M., Levy, E. I., Mitchell, P., Chen, M., English, J., Shah, Q., Silver, F. L., . . . Jovin, T. G. (2018). Thrombectomy 6 to 24 hours after stroke with a mismatch between deficit and infarct. *The New England Journal of Medicine*, 378(1), 11-21. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1706442>
29. Albers, G. W., Marks, M. P., Kemp, S., Christensen, S., Tsai, J. P., Ortega-Gutiérrez, S., McTaggart, R., Torbey, M. T., Kim-Tenser, M., Leslie-Mazwi, T. M., Sarraj, A., Kasner, S. E., Ansari, S. A., Yeatts, S. D., Hamilton, S., Mlynash, M., Heit, J. J., Zaharchuk, G., Kim, S., . . . Lansberg, M. G. (2018). Thrombectomy for stroke at 6 to 16 hours with selection by perfusion imaging. *The New England Journal of Medicine*, 378(8), 708-718. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1713973>