



AVANCES EN EL TRATAMIENTO DEL ACCIDENTE CEREBROVASCULAR O ICTUS



Alumna: Ana Laguna Alcántara

Tutora: Catalina Alarcón de la Lastra Romero

FACULTAD DE FARMACIA

UNIVERSIDAD DE SEVILLA



Trabajo de Fin de Grado (TFG)

Revisión bibliográfica

Doble Grado en Farmacia y Óptica y Optometría

Avances en el tratamiento del accidente cerebrovascular o ictus

Alumna: Ana Laguna Alcántara

Tutora: Catalina Alarcón de la Lastra Romero

Departamento de Farmacología

FACULTAD DE FARMACIA

UNIVERSIDAD DE SEVILLA

En Sevilla, junio 2021

RESUMEN

El ictus es una enfermedad cerebrovascular de tipo isquémico o hemorrágico en la que se produce una alteración en la circulación cerebral, reduciendo de manera brusca el aporte sanguíneo, y con ello la llegada de oxígeno y nutrientes, lo que conlleva la muerte celular de manera progresiva, generada inicialmente en el core isquémico, avanzando hasta la zona de penumbra isquémica en el caso de que no se produzca una restauración del flujo sanguíneo. Supone la segunda causa de muerte global y la primera en la mujer. El ictus es una urgencia médica que requiere un rápido y exhaustivo diagnóstico, basado en anamnesis, exploración física y pruebas complementarias de imagen. Para ello, se instauró el código ictus, en el que se recoge el procedimiento de actuación prehospitalario y hospitalario. El objetivo del presente estudio es conocer el tratamiento actual del ictus y las nuevas terapias. Actualmente, en el ictus isquémico arterioesclerótico o lacunar se emplean antiagregantes plaquetarios, siendo AAS el más utilizado, y estatinas. Por otro lado, en el cardioembólico está firmemente establecido el uso de anticoagulantes orales, como los antagonistas de la vitamina K o los nuevos anticoagulantes orales relegados a la terapéutica de segunda línea. En último lugar encontramos los de causa inhabitual o indeterminada que no presentan una farmacoterapia clara. Por el momento, los avances terapéuticos están enfocados en la estimulación magnética transcraneal y especialmente en la terapia celular con células madre mesenquimales. Estas últimas, son una opción potencial como agentes terapéuticos después del infarto cerebral, se obtienen mediante técnicas poco invasivas, poseen capacidad inmunomoduladora y antiinflamatoria y con ello permiten una mejor recuperación de los pacientes. El conocimiento de la clasificación del ictus y su tratamiento terapéutico precoz permite prevenir el 90% de los casos, y aquí es donde puede actuar el farmacéutico ya que mediante la transmisión de información y el seguimiento de los pacientes puede conseguir una reducción en las incidencias y secuelas.

Palabras clave: ictus, clasificación, fisiopatología, tratamiento farmacológico, células madre.

ÍNDICE

GLOSARIO DE ABREVIATURAS

1. INTRODUCCIÓN	2
1.1. Visión general del ictus	2
1.2. Clasificación etiopatogénica	3
1.3. Factores de riesgo	4
1.4. Fisiopatología	7
1.5. Manifestaciones clínicas	7
1.6. Diagnóstico	8
2. OBJETIVOS	10
3. METODOLOGÍA	10
4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	11
4.1. Tratamientos de urgencia	11
4.1.1. Tratamiento trombolítico o fibrinolítico	11
4.1.2. Trombectomía mecánica	12
4.2. Tratamientos post-ictus. Prevención secundaria	14
4.2.1. Ictus isquémico asociado a arterioesclerosis de gran vaso y lacunar	14
4.2.1.1. Antiagregantes plaquetarios	14
4.2.1.2. Anticoagulantes orales	17
4.2.1.3. Estatinas	17
4.2.2. Ictus isquémico de etiología cardioembólica	18
4.2.2.1. Anticoagulantes orales clásicos (ACO): antagonistas de la vitamina k (AVK)	18
4.2.2.2. Anticoagulantes orales de acción directa (ACOD)	19
4.2.3. Infarto de causa inusual	22
4.2.3.1. Disección arterial	22
4.2.3.2. Estados protrombóticos	22
4.2.3.3. Placas de ateroma en cayado aórtico	22
4.2.3.4. Trombosis de venas cerebrales y senos duros	23
4.2.4. Ictus isquémicos de etiología indeterminada	23
4.3. Nuevas terapias.	25
4.3.1. Estimulación magnética postictus	25
4.3.2. Terapia con células madre	26
4.4. Papel del farmacéutico	28
5. CONCLUSIONES	31
6. BIBLIOGRAFÍA	32

GLOSARIO DE ABREVIATURAS

AAS: ácido acetilsalicílico	iPCSK9: Inhibidor de la proproteína convertasa subtilisina kexina 9
ACV: accidente cerebrovascular	iPSCs: células madre puripotentes inducidas
ACO: anticoagulantes orales	IPT: informes de posicionamiento terapéutico
ACOD: anticoagulantes orales de acción directa	IST: International Stroke Trial
ADP: adenosin-difosfato	IV: intravenosa
AEMPS: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios	LIPID: Long Term Intervention with Pravastatinin Ischemic Disease
AIT: ataque isquémico transitorio	MMP: metaloproteinasas de matriz
AVK: antagonistas vitamina K	MRFIT: Multiple Risk Factor Intervention Trial
CARE: Cholesterol and Recurrent Event	MSCs: células madre mesenquimales
CAST: Chinese Acute Stroke Trial	NIHSS: National institute of Health Stroke Scale
CI: Código ictus	NKs: natural killer
COX: ciclooxigenasa	NOS: óxido nítrico sintasa endotelial
CYP450: citocromo P450	NSCs: células madre neurales
DM: diabetes mellitus	PACI: infartos parciales de circulación anterior
EMT: estimulación magnética transcraneal	PSC: Prospective Studies Collaboration
eRm: Escala de Rankin modificada	RM: resonancia magnética
ESCs: células madre embrionarias	rt-PA: activador tisular de plasminógeno
FANV: fibrilación auricular no valvular	SEN: Sociedad Española de Neurología
FOURIER: Further cardiovascular outcomes research with PCSK9 inhibition in subjects with elevated risk	SPARCL: Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels
HDL: lipoproteínas de alta densidad	SPIRIT: The Stroke Prevention in Reversible Ischemia Trial
HTB: ácido 2-hidroxi-4-(trifluorometil)benzoico	TAC: Tomografía axial computerizada
IA: intraarterial	THI: linfocitos T colaboradores tipo I
IAM: infarto agudo de miocardio	THII: linfocitos T colaboradores tipo II
IMC: índice de masa corporal	TLRs: receptores tipos toll
IMPROVE-IT: Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial	WARSS: Warfarin–aspirin recurrent stroke study
INR: international normalized ratio	

1. INTRODUCCIÓN

El ictus es una enfermedad cerebrovascular que afecta a 120.000 familias al año en España. Actualmente, es una patología olvidada que genera un gran impacto en la sociedad. Es la segunda causa de muerte global, y el primer motivo de muerte en la mujer y de discapacidad adquirida en el adulto. En Andalucía según la Sociedad Española de Neurología supone la primera causa de discapacidad adquirida en los adultos y la segunda de demencia después del Alzheimer (Ictus, 2019). En su mayor parte afecta a personas mayores de 65 años; pero no solo debe preocupar a dicha población, ya que, unos malos hábitos de vida pueden incrementar el riesgo de sufrir un ictus (Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos, 2017).

Se trata de una urgencia médica, que requiere una atención activa, puesto que los mecanismos de evolución progresan muy rápidamente (Alonso de Leciana et al., 2014). No obstante, es esperanzador saber que se puede prevenir y tratar en el 90% de los casos. De modo que es fundamental el conocimiento de los signos, síntomas que permiten identificar un ictus y la forma de actuación al detectarlos, ya que cada minuto cuenta, para así poder reducir o evitar las posibles secuelas. En consecuencia, el tiempo de actuación es un elemento fundamental en esta enfermedad a fin de contribuir a frenar la evolución y el daño cerebrovascular (Fundación freno al ictus, 2020). Y aquí, es donde tienen una importante labor los farmacéuticos, ya que pueden conseguir transmitir la información y lograr un efecto multiplicador.

1.1. Visión general del ictus

Según la Federación Española del ictus, el ictus es una enfermedad cerebrovascular en la que se produce una alteración de la circulación cerebral, alterándose el flujo sanguíneo. Este se puede ver disminuido o interrumpido, produciendo una necrosis de las células al no recibir oxígeno. La afectación puede ser transitoria o permanente. También se denomina al ictus accidente cerebrovascular (ACV), trombosis o embolia. Es fundamental diferenciar las causas que lo generan, que se explicaran posteriormente, siendo los tipos hemorrágico o isquémico (Figura 1) (Federación Española del Ictus, 2018).

La enfermedad del ictus no solamente representa una gran carga para el sistema sanitario español sino sobre todo supone una carga personal y familiar para las personas que lo sufren. habida cuenta de los cuidados y tratamientos que requieren.

1.2. Clasificación etiopatogénica

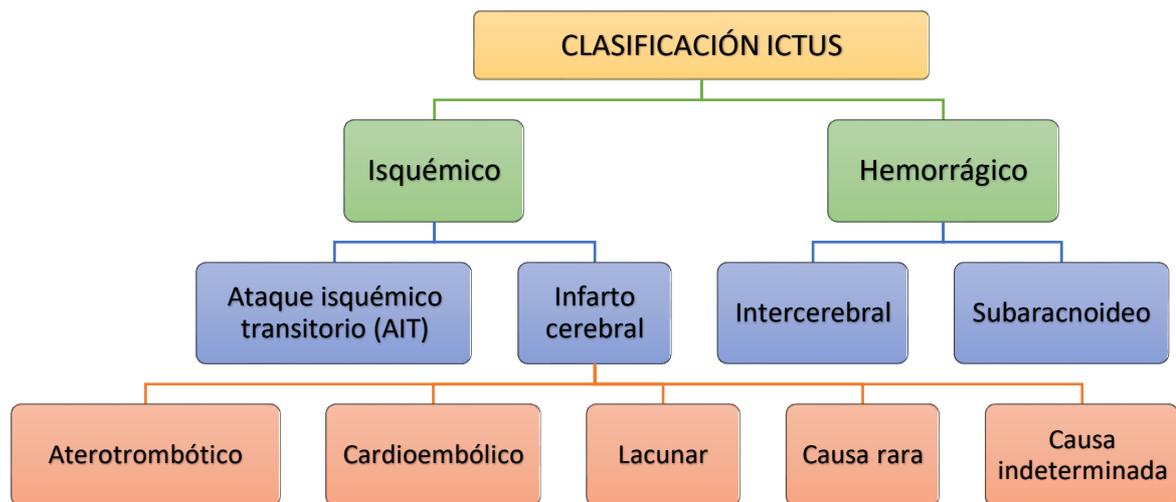


Figura 1. Clasificación etiopatogénica de la enfermedad del ictus

Antes de entrar de lleno en el estudio del tratamiento del ictus desde una perspectiva farmacéutica es importante hacer un breve, pero relevante inciso en la clasificación etiopatogénica del mismo, que nos permita comprender de una forma más profunda la verdadera relevancia del papel que ocupa la farmacia en el manejo de esta enfermedad.

1. Ictus isquémico: supone un 85% de los casos de los ictus por isquemia cerebral. Los distintos tipos de causas que pueden generarlo son los siguientes:
 - 1.1. Infarto aterotrombótico: se produce por la formación de un trombo en una placa aterosclerótica. Es característico la presencia de factores de riesgo como: hipertensión, diabetes mellitus (DM), tabaquismo, sobrepeso e hiperlipemia.
 - 1.2. Infarto en relación con enfermedad de vaso pequeño: también se conoce como infarto lacunar. Corresponde a casos en los que el infarto se produce en vasos de pequeño calibre (menor de 1,5 cm). Al igual que en el infarto aterotrombótico, tiene asociado factores de riesgo como hipertensión y DM.
 - 1.3. Infarto cardioembólico: en este apartado se incluyen a aquellos infartos embólicos que tienen un origen cardíaco.
 - 1.4. Otras etiologías o de causa inusual
 - 1.5. Infartos de causa no determinada: se clasifican en 3 subtipos:
 - 1.5.1. No presentan ningún factor de riesgo y tras un análisis exhaustivo y completo no se reconoce la etiología que lo produce
 - 1.5.2. Incluye aquellos casos en los que no se produce un análisis completo. Generalmente es incompleto por la falta de estudios vasculares.

1.5.3. A este último grupo se incluyen aquellos pacientes que presentan dos o más factores que producen un accidente cerebral isquémico (Lacruz et al., 2000).

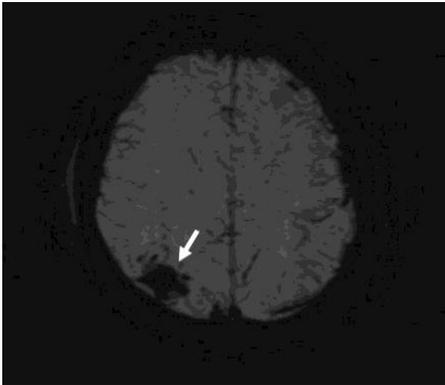


Figura 2. Imagen de resonancia magnética ponderada por susceptibilidad que muestra un infarto venoso hemorrágico en el lóbulo parietal derecho (Saposnik et al., 2011).

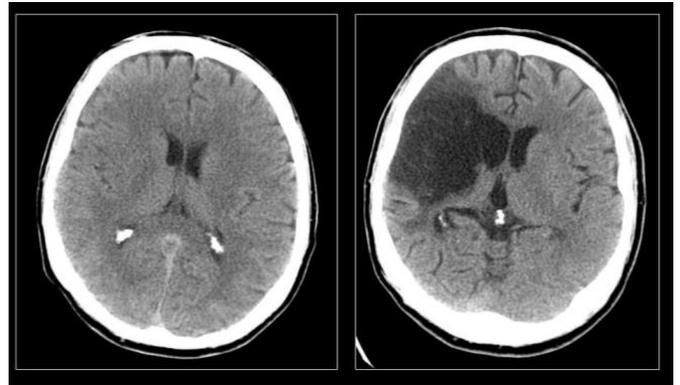


Figura 3. Evolución de un ACV isquémico en 8 días (Arias et al., 2014).

1.3. Factores de riesgo

Se definen factores de riesgo todas aquellas circunstancias o características biológicas que puede implicar en un grupo de personas el desarrollo de una enfermedad.

Es fundamental detectar y establecer un adecuado control de los pacientes para prevenir la enfermedad (prevención primaria), o evitar que reaparezca (prevención secundaria).

Los factores de riesgo más relevantes son:

- Hipertensión arterial: es el factor de riesgo más determinante de la enfermedad. Un mal control de la presión arterial supone, en un 70% de los casos, un riesgo de sufrir un ictus.
- Edad y sexo: a mayor edad, mayor riesgo de sufrir un ictus. A partir de los 55 años, por cada década de edad aumenta la incidencia el doble. Por otro lado, el sexo masculino presenta una incidencia superior, con una diferencia de un 30% en comparación con las mujeres.
- Tabaquismo: tras varios estudios, se ha comprobado que las personas fumadoras tienen mayor riesgo de sufrir un ictus. El riesgo es proporcional al número de cigarrillos por día.
- Diabetes: en este caso también existe una relación proporcional entre el grado de intolerancia a la glucosa y el riesgo de sufrir un ictus.
- Dislipemia: no existe un consenso con la relación con la enfermedad cerebrovascular. En varios estudios, se asocian los niveles de colesterol elevados con el riesgo de padecer ictus en menores de 45 años. Por otro lado, se ha determinado que los lípidos son determinantes factores de riesgo, al igual que niveles reducidos de HDL (lipoproteínas

de alta densidad). Por tanto, se debería tener un apropiado control del colesterol, niveles de triglicéridos y HDL-colesterol.

- Obesidad: un índice de masa corporal (IMC) superior o igual a 30 está ligado con un mayor riesgo de ictus.
- Sedentarismo: presenta una relación inversa con el riesgo de sufrir un ictus dado que el ejercicio físico disminuye el peso, así como la presión sanguínea y produce un incremento de los niveles de HDL-colesterol.
- Alcohol: un consumo no moderado de alcohol tiene una relación dependiente con el riesgo de ictus hemorrágico (Martínez-Vila, Irimia, 2000).

Analizando los factores de riesgo que pueden generar un accidente cerebrovascular, hay que destacar dos de ellos: la presión arterial y la dislipemia.

La hipertensión es el factor de riesgo más determinante para padecer un ACV. Va a generar un daño en las arterias cerebrales e influye tanto en el ictus isquémico, por la obstrucción en el flujo sanguíneo por placas de ateroma o por émbolos, como en el hemorrágico, al producir una rotura de los vasos. Por tanto, una reducción en los valores de la presión arterial consigue disminuir la incidencia de ictus. El valor ideal de presión arterial es <140/80 mmHg (Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos, 2017).

En cuanto a la dislipemia, no existe un consenso en los diversos estudios sobre la relación del colesterol o dislipemia con el ACV. Para poder valorar la relación, se incluye a continuación una breve revisión de los estudios mas relevantes.

En 1989, aparecen los primeros ensayos, entre los que cabe destacar el estudio del *Multiple Risk Factor Intervention Trial* (MRFIT) (Iso et al., 1989), concluyendo que no existía una relación directa entre unos valores elevados de colesterol y riesgo de ictus hemorrágico. Pero en cambio sí existe una relación directa entre los valores elevados de colesterol y el riesgo de ictus no hemorrágico. Pero, al contrario, en 1995 *Prospective Studies Collaboration* (PSC) (Prospective Studies Collaboration, 1995) no corroboró la relación entre la hipercolesterolemia y el aumento del ACV. En estudios más recientes como los de *Simvastatin Survival Study Group* (4S) (Scandinavian Simvastatin Survival Study Group, 1994), *Cholesterol and Recurrent Event* (CARE) (Sacks FM, et al., 1996), y *Long Term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease* (LIPID) (The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease (LIPID) Study Group, 1998) probaron que el tratamiento con estatinas, como tratamiento hipolipemiante, ocasionaba un

descenso significativo del riesgo de padecer un ictus. No obstante, en aquellos pacientes que habían padecido un ACV previamente, no parecía reducir los episodios de ictus recurrentes. Un gran avance fue el estudio *Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL)* (The Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) Investigators, 2006), el cual verificaba los beneficios de una terapia con estatinas para reducir la incidencia de episodios recurrentes.

Por último, se consideró la posible mejoría con un tratamiento combinado, no en monoterapia. Se indagó en el uso concomitante con ezetimiba y con un inhibidor de la proproteína convertasa subtilisina kexina 9 (iPCSK9). El estudio *Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial (IMPROVE-IT)* (Cannon et al., 2015) comprueba la disminución del colesterol LDL con ezetimiba y acentuó la importancia de un valor reducido de colesterol LDL sobre el riesgo cardiovascular. En los estudios *Further cardiovascular outcomes research with PCSK9 inhibition in subjects with elevated risk (FOURIER)* (Sabatine et al., 2017) con evolocumab y del estudio *ODYSSEY outcomes: Evaluation of cardiovascular outcomes after an acute coronary syndrome during treatment with alirocumab* (Schwartz et al., 2018) se evidencia el efecto beneficioso de los inhibidores de PCSK9 (evolocumab y alirocumab) reduciendo el riesgo de sufrir un ACV.

No obstante, las evidencias clínicas si confirman que al reducir los niveles de colesterol con tratamientos hipolipemiantes, se reduce significativamente el riesgo. Por tanto, podemos concluir que, aunque no haya una conformidad, las evidencias científicas afirman que clínicamente si se observa una disminución de la incidencia de accidentes cerebrovasculares en aquellos pacientes que han tenido un tratamiento terapéutico con hipolipemiantes como las estatinas.

Por último, cabe destacar que el 80% de los ACV recurrentes, con un control idóneo de dichos factores de riesgo, pueden prevenirse, observándose de nuevo la importancia de un conocimiento de la enfermedad y las posibles causas que pueden generarlo y como prevenirlo (Climent et al., 2020).

1.4. Fisiopatología

La fisiopatología del ictus esta marcada por una serie de reacciones químicas, denominadas cascada isquémica. Como se ha explicado anteriormente, se produce una alteración del flujo sanguíneo cerebral, limitando la llegada de sustratos y provocando una acumulación de metabolitos tóxicos. No obstante, este daño celular se produce de manera progresiva, de manera que inicialmente se produce la necrosis de una región denominada core isquémico, rodeada de una zona de penumbra, caracterizada por mantener cierto flujo residual, permitiendo que las células se encuentren viables pero deterioradas. Ahora bien, si en esta zona no se consigue restaurar el flujo sanguíneo, se induce la muerte por apoptosis. (García, 2017).

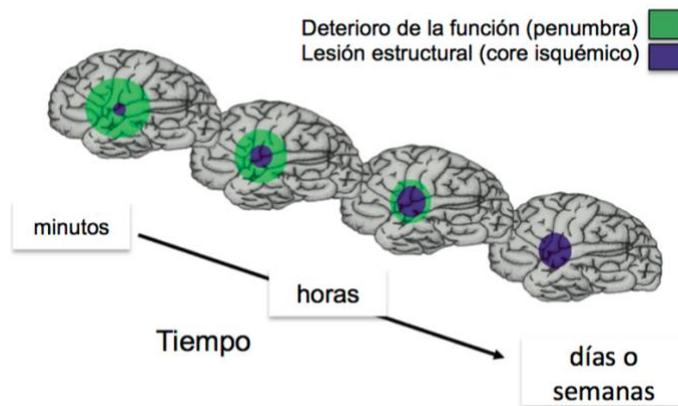


Figura 4. Core isquémico y zona de penumbra (García, 2017).

Por otro lado, acompañando a la isquemia cerebral, se produce una reacción inflamatoria que puede agravar el cuadro clínico y los daños neuronales, mediado por la liberación de citoquinas proinflamatorias que captan neutrófilos, monocitos y células T en la región afectada (Khoshnam et al., 2017). Asimismo, la expresión génica mediada por factores de transcripción favorecen la inflamación, promoviendo una acumulación de células inflamatorias. Todos los componentes de la reacción inflamatoria se denomina unidad neurovascular (Wang et al., 2007).

1.5. Manifestaciones clínicas

La sintomatología que puede presentar el ictus puede ser heterogénea, ya que dependerá de la localización y amplitud del daño cerebral. Los síntomas más característicos son los siguientes:

- Afasias y disartrias.
- Cefaleas muy intensas, acompañadas en ocasiones de náuseas y vómitos.
- Alteraciones en la visión: puede ser monocular o binocular (hemianopsia), con incapacidad de observar objetos en el campo visual.
- Incapacidad para coordinar el equilibrio y la estabilidad, dificultad para caminar.

- Paresias e hipoestusias: implican una pérdida de fuerza o reducción de la sensibilidad corporal, percibiendo los estímulos de forma atenuada. Puede aparecer en diferentes partes del cuerpo como en la cara, las extremidades. Pero lo más característico es la afectación de una mitad corporal.

Es importante recalcar que toda esta sintomatología es de aparición brusca (Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos, 2017).



Figura 5. Sintomatología del ictus tomado de la Federación Española del ictus

1.6. Diagnóstico

Como se ha comentado anteriormente, el ictus es una emergencia médica que requiere un rápido diagnóstico, para así poder prevenir las posibles secuelas y discapacidades. Es imprescindible, obtener una buena coordinación entre los sistemas administrativos y los profesionales sanitarios, para así poder generar un plan de actuación que incluya integrado y completo (Consejería de Sanidad. Dirección General del Proceso Integrado de Salud, 2019)

Basándonos en la guía de actuación del ictus de fase aguda, se procede a explicar la forma de actuación. Ha de considerarse ictus a todos aquellos episodios que causen un déficit neurológico no convulsivo, de aparición brusca.

Para mejorar la rapidez del diagnóstico, se han implantado en los hospitales el código ictus (CI). Dicho código recoge el procedimiento de actuación frente a pacientes con signos y síntomas de un ictus, priorizando su atención y con el traslado urgente al hospital. Consta de un código prehospitalario y uno hospitalario. Además, a nivel hospitalario también se han implantado las unidades de ictus, que son espacios destinados a atender a aquellos pacientes con ictus, formado por personal cualificado y coordinado (Pedrosa Fraga et al., 2020).

No obstante, existen varias excepciones a la hora de la urgencia en el ingreso hospitalario, como son los pacientes con demencia, aquellos que presenten una patología o enfermedad terminal o aquellos que no deseen ser ingresados y que puedan tener una adecuada atención

extrahospitalaria (Comité ad hoc del Grupo de Estudio de Enfermedades Cerebrovasculares de la SEN, 2006).

Los pasos fundamentales en el diagnóstico del ictus son los siguientes:

1. Anamnesis: es crucial conocer cuándo han comenzado la sintomatología del paciente, ya que va a determinar el plan de actuación terapéutica.
2. Exploración física: se llevará a cabo una exploración de parámetros como la temperatura, glucemia, tensión arterial y saturación de oxígeno, además de una exploración a nivel neurológico.

A este nivel se utiliza la escala National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS) para conocer la gravedad, al permitir valorar la afectación neurológica. También existen otras escalas como la escala de Rankin modificada (eRm) que realiza una valoración funcional de aquellos pacientes que han padecido un ACV y también podemos encontrar la escala de coma de Glasgow que muestra el nivel de conciencia (Fernández Sanz et al., 2019; Rozman, 2017).

3. Pruebas complementarias: una vez considerado el posible diagnóstico de ictus, se deben llevar a cabo pruebas complementarias a nivel hospitalario para confirmar el diagnóstico, entre ellas figuran: analíticas de sangre, electrocardiograma, radiografía de tórax y las pruebas de neuroimagen.

De todas los ensayos anteriormente citados, el más importante son las pruebas de neuroimagen, ya que van a permitir diferenciar y clasificar el tipo de cuadro clínico que presenta el paciente. Las más usadas son:

- Tomografía axial computerizada (TAC) cerebral: es un examen de diagnóstico, en el que se utilizan rayos X para generar imágenes del cerebro, cráneo, órbitas o cuencas oculares (MedlinePlus, 2021). Es la más común y rápida. Es, por tanto, de elección para poder confirmar el diagnóstico o descartar otros. Esta técnica posibilita identificar si el paciente sufre una hemorragia a nivel cerebral o el ictus está causado por una isquemia.
- AngioTAC cerebral: es un estudio poco invasivo, que emplea contraste intravenoso permitiendo opacificar arterias o venas, elaborando imágenes de alta calidad y 3D (Cemedi, 2021). Se realiza tanto en el ictus isquémico como en el hemorrágico para ver la permeabilidad que presentan las arterias.
- Resonancia magnética (RM) cerebral: es una prueba que tiene mayor sensibilidad, pero queda relegada a casos específicos (Pedrosa Fraga et al., 2020).

2. OBJETIVOS

Los accidentes cerebrovasculares son la segunda causa de muerte en España, contribuyendo a generar casos de morbilidad, discapacidad y muerte. Por ello, el interés en avanzar en un mayor conocimiento integral del tratamiento del ictus ha ido adquiriendo más relevancia, para así conseguir una menor repercusión sanitaria.

El principal objetivo del trabajo es realizar una revisión bibliográfica sobre los avances del tratamiento del ictus. Además, se incluyen objetivos parciales siguientes:

- Realizar una búsqueda sobre las terapias farmacológicas usada actualmente en clínica teniendo en cuenta los diferentes tipos de ictus.
- Revisar las nuevas estrategias terapéuticas que se encuentran en fases de investigación preclínica y clínica.

3. METODOLOGÍA

Para la realización de este trabajo, se ha llevado a cabo un revisión bibliográfica de artículos, bases de datos, sitios web relacionados con el ictus. Las principales bases de datos utilizadas han sido: Scopus, PubMed, ScienceDirect y Fisterra. Para el acceso a dichos recursos, se empleó la Biblioteca de la Universidad de Sevilla.

También se ha encontrado información en guías clínicas, protocolos de actuación, atlas y fundaciones, que están relacionadas con el ictus, realizadas por la Sociedad Española de Neurología (SEN). Asimismo, el grueso de los artículos empleados pertenecen a la revista de Neurología, siendo la revista oficial de la SEN.

Para acotar la búsqueda en estas bases de datos se utilizaron las siguientes palabras claves: ictus, clasificación, fisiopatología, tratamiento farmacológico, células madre. Para la realización de la revisión bibliográfica, ha sido necesario el estudio de los artículos elaborados anteriores a estos últimos diez años y de esa forma comparar con los avances actuales. No obstante, el grueso de los artículos usados de este trabajo están limitados a los últimos diez años.

Por último, se realizó una búsqueda mas detallada sobre la farmacología del ictus, buscando la información en las fichas técnicas generadas por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Teniendo en cuenta que los accidentes cerebrovasculares de tipo isquémico son los más comunes, se procede a explicar los tratamientos empleados.

4.1. Tratamientos de urgencia

4.1.1. Tratamiento trombolítico o fibrinolítico

El trombolítico más común y más usado es el activador tisular de plasminógeno (rt-PA), en concreto la alteplasa intravenosa. Existen estudios suficientes para afirmar que es seguro su uso en aquellos pacientes con un infarto cerebral agudo, en los que no haya pasado más de 3 horas. No obstante, en el estudio ECASS III se propone ampliar el margen terapéutico hasta 4,5 horas desde que aparece la sintomatología (Hacke et al., 1995).

La alteplasa es una glucoproteína que para activarse se conjuga con la fibrina para inducir la conversión del plasminógeno a plasmina, produciendo la disolución de los coágulos (Ficha técnica de Actilyse[®], 2019). Una vez confirmada utilización intravenosa de alteplasa, un 10% de la dosis total se administrara en forma de bolo durante un minuto y el 90% restante en los siguientes 60 minutos en forma de infusión (Pedrosa Fraga et al., 2020).

La reacción adversa más frecuente es hemorragia intracerebral, produciendo un descenso en los valores de hematocrito y de hemoglobina. Presenta una semivida de eliminación de 4-5 minutos, se elimina rápidamente de sangre y su metabolismo se produce principalmente en el hígado (Ficha técnica de Actilyse[®], 2019).

Existe una variante de la alteplasa, actualmente menos utilizada, que es la tenecteplasa intravenosa. Asimismo, es un agente antitrombótico, que posee más especificidad con la fibrina (Ficha técnica de Metalyse[®], 2006). En el estudio de Kheiri et al, se compara la eficacia de la tenecteplasa con la alteplasa, llegando a varias conclusiones: la tenecteplasa puede producir una recanalización completa, su uso no implica un mayor riesgo de sufrir una hemorragia y por último, no se encontraron diferencias en la recuperación de los pacientes tratados con ambos fármacos (Kheiri et al., 2018).

El principal riesgo de los trombolíticos, como en casos anteriores, es la hemorragia cerebral, pero con un estricto seguimiento de los criterios de inclusión y exclusión y de las recomendaciones, se puede reducir la incidencia de esta complicación (Comité ad hoc del Grupo de Estudio de Enfermedades Cerebrovasculares de la SEN, 2006). Ante una sospecha de

hemorragia cerebral, se debe detener la administración de los fibrinolíticos, y administrar ácido tranexámico y crioprecipitados (Pedrosa Fraga et al., 2020). El ácido tranexámico está indicado en casos de hemorragias producidas por una excesiva fibrinólisis, es decir, es un agente antifibrinolítico, capaz de producir una inhibición competitiva en la activación de fibrinolisisina (Ficha técnica Amchafibrin®, 2010).

Cabe destacar que en este tipo de tratamientos, si no se genera una completa recanalización, se pueden producir reoclusiones arteriales hasta en 1/3 de los pacientes. El estudio CLOTBUST confirma que el uso concomitante de rt-PA con ultrasonido permite completar la reoclusión y por tanto la evolución de los pacientes (Alexandrov et al., 2004).

4.1.2. Trombectomía mecánica

La trombectomía mecánica es un tratamiento incluido en las guías clínicas, que supone un tratamiento eficaz en aquellos pacientes con accidentes cerebrovasculares isquémicos, en las 6 primeras horas tras la presentación de los síntomas característicos del ictus. El rango terapéutico de aplicación de la trombectomía es hasta un máximo de 24 horas, después de las cuales, el tratamiento no sería el más indicado (Natera-Villalba et al., 2021).

Analizando los estudios anteriores, se limitó el tiempo de 6 a 8 horas y de 6 a 12 horas en los estudios REVASCAT y ESCAPE respectivamente (Goyal et al., 2015; Saver et al., 2015). Y posteriormente en 2018 los estudios DAWN y DEFUSE 3 ampliaron el rango terapéutico hasta 24 horas y 16 horas, respectivamente, después de la aparición de los síntomas (Albers et al., 2018; Nogueira et al., 2018). No obstante, los participantes del ensayo cumplían criterios muy específicos de inclusión. Debían tener un núcleo pequeño infartado, que se podía determinar gracias a pruebas de imágenes de perfusión, por lo que los resultados del estudio no se podían generalizar e implantar en la clínica. Además, no se conocía con exactitud la hora de inicio de los síntomas, ya que eran casos en los que el accidente cerebrovascular no era manifestado o era al despertar; es decir, no se conocía a que hora de la noche habían comenzado los signos clínicos (Huang et al., 2021).

Existe debate en torno al límite de tiempo máximo para emplear el tratamiento endovascular, ya que ciertos estudios indican que al administrarlo pasadas las 6 horas de inicio de los síntomas, aumenta el riesgo de hemorragias intracraneales. Por ejemplo, el ensayo de Sernal-Candel C et al., se considera que la temporalidad debe ser comprendida entre 3 a 4,5 horas (Serna-Candel

et al., 2010). Al igual que en la investigación de Alonso de Leciñana M et al., en el que se limita la trombolisis sistémica a 4,5 horas después de las cuales puede dejar de ser útil y seguro ya que aumenta el riesgo de sufrir complicaciones de tipo hemorrágicas (Alonso de Leciñana et al., 2013). No obstante, los investigadores del ensayo de Huang et al., demuestran que la aplicación del tratamiento endovascular una vez pasadas las 6 horas no incrementaba el riesgo de hemorragia, ni producía un aumento de la mortalidad (Huang et al., 2021).

Existen más publicaciones que avalan la administración del tratamiento endovascular más allá de las 6 horas, siendo factible y seguro. Por ejemplo, los pacientes estudiados se seleccionaron mediante pruebas de perfusión por TAC y estado de la circulación colateral (Casetta et al., 2020).

Al igual que en los casos anteriores, se confirma que sigue siendo eficaz el tratamiento pasadas las 6 horas de inicio de la sintomatología, permitiendo a los pacientes obtener una mejoría funcional, sin aumentar los casos de mortalidad a nivel hospitalario. Se demuestra, que los efectos beneficiosos de la trombectomía, son iguales en los pacientes cuyos síntomas se presentan en las 6 horas o mas allá de esta (Mokin et al., 2019).

Uno de los estudios más recientes para evaluar el tratamiento endovascular es el ensayo MR CLEAN-LATE. En este ensayo se busca la determinación de la ventana terapéutica y los pacientes mas idóneos para recibir ese tratamiento (Pirson et al., 2021).

Una de las características elegidas para la selección de pacientes es la presencia de colaterales moderados; es decir, que exista un flujo colateral que permita cierta circulación a nivel cerebral, y así reducir el daño. Por tanto, aquellos pacientes, que pasadas las 6 horas tuvieran un flujo colateral podrían ser buenos candidatos, para el tratamiento endovascular, ampliando por tanto el margen de tiempo. En consecuencia, la ausencia de flujo colateral supone un criterio de exclusión para la aplicación de este tratamiento (Pirson et al., 2021).

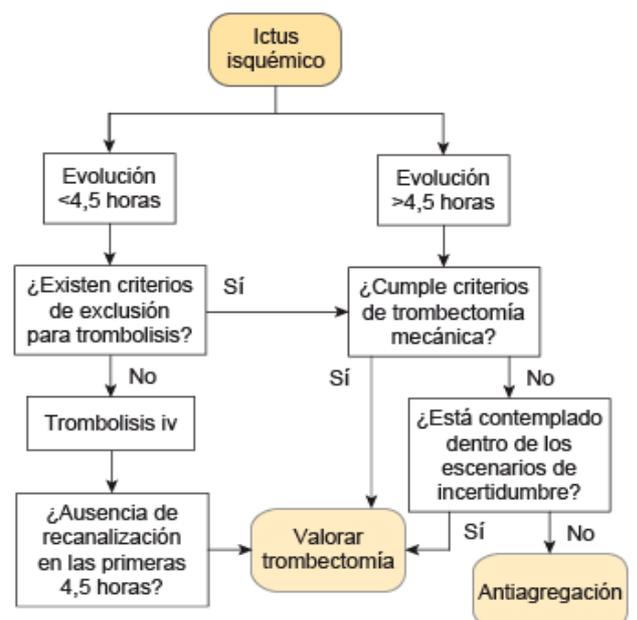


Figura 6. Tratamiento del ictus isquémico (Tomado de Pedrosa Fraga et al., 2020).

En aquellos casos en los que no se cumplan los requisitos para la fibrinólisis ni para la

trombectomía, el tratamiento esta basado en el control de la presión arterial, glucemia y temperatura. Adicionalmente, se introduce un antiagregante en las primeras 24 horas y estatinas durante la primera semana tras el ictus (Pedrosa Fraga et al., 2020). En la figura 5 se observa el algoritmo de actuación para el tratamiento del ictus isquémico.

Para hacer un resumen del tratamiento usado en la fase aguda de los accidentes cerebrovasculares, se ha elaborado la siguiente tabla (Tabla 2).

Tabla 1. Clasificación de los tratamientos usados en prevención primaria en los accidentes cerebrovasculares isquémicos.

TRATAMIENTO	FÁRMACO	MECANISMO DE ACCIÓN	INDICACIÓN
PREVENCIÓN PRIMARIA	TROMBOLÍISIS	Alteplasa	Promoción del paso de plasminógeno a plasmina
		Tenecteplasa	Promoción del paso de plasminógeno a plasmina
	TROMBECTOMÍA	-	-

4.2. Tratamientos post-ictus. Prevención secundaria

4.2.1. Ictus isquémico asociado a arterioesclerosis de gran vaso y lacunar.

4.2.1.1. Antiagregantes plaquetarios

I. Ácido acetil salicílico (AAS)

Es el fármaco de primera elección como antiagregante, ya que reduce la probabilidad de accidentes cerebrovasculares, infartos agudo de miocardio (IAM) o muerte por causa vascular. La dosis recomendada es entre 100-300 mg/d (Fuentes et al., 2014). Su mecanismo de acción esta basado en la inhibición irreversible de la ciclooxigenasa (COX), y por ello, a los prostanoïdes: prostaglandina E₂, prostaglandina I₂ y tromboxano A₂. Esta se manifiesta en especial en las plaquetas, impidiendo la síntesis de nuevas enzimas (Ficha técnica Ácido acetilsalicílico®, 2020).

En estudios como International Stroke Trial (IST) y Chinese Acute Stroke Trial (CAST) se prueba que el uso de 300 mg/día de AAS produce un beneficio tanto en los seis meses posteriores, como en la prevención de recidivas y en la mortalidad. Asimismo, el riesgo de hemorragias sólo es de un 2%. En consecuencia, se recomienda el uso de AAS de manera precoz, con excepción de los pacientes que vayan a recibir un tratamiento trombolítico, en los que se debe esperar hasta 24 horas para su uso (Comité ad hoc del Grupo de Estudio de Enfermedades Cerebrovasculares de la SEN, 2006).

II. Clopidogrel

Es un profármaco, que al metabolizarse en el citocromo P450 (CYP450) va a formar su metabolito activo, siendo este el que impide la unión de adenosin-difosfato (ADP) a su receptor P2Y₁₂ limitando la activación del receptor GP IIb/IIIa y así la agregación plaquetaria. Por tanto, está indicado en aquellos casos de profilaxis de procesos aterotrombóticos en infartos cerebrales. La reacción adversa más común es la hemorragia (Ficha técnica Clopidogrel®, 2019).

Es también un fármaco de primera elección, y sobre todo en aquellos casos en los que los pacientes sean intolerantes al AAS o con riesgo vascular. Con respecto a su efectividad y seguridad, presenta una ligera diferencia frente al AAS, ya que en enfermos con accidentes cerebrovasculares de tipo aterosclerótico produce una disminución del 8,7% riesgo de ictus, IAM y muerte de tipo vascular (Fuentes et al., 2014). En el estudio CAPRIE se comparó el clopidogrel con el AAS en los pacientes que habían padecido un ictus previamente, concluyendo que éste no era más eficaz (CAPRIE Steering Committee, 1996). Presenta mayor rapidez en la acción y produce un menor número de casos de hemorragias digestivas (Comité ad hoc del Grupo de Estudio de Enfermedades Cerebrovasculares de la SEN, 2006).

III. Triflusal

Triflusal ejerce su actividad farmacológica inhibiendo a la ciclooxigenasa impidiendo la síntesis del tromboxano y bloquea asimismo a la fosfodiesterasa. Presenta una semivida de eliminación prolongada, lo que implica que el ácido 2-hidroxi-4-(trifluorometil)benzoico (HTB), el metabolito de triflusal, contribuya a la actividad antiplaquetaria. Está indicado como profilaxis secundaria, en pacientes que han sufrido previamente episodios isquémicos. Las reacciones adversas más frecuentes implican al sistema digestivo, como dispepsia, apareciendo en los primeros días desde el inicio del tratamiento (Ficha técnica Triflusal®, 2019).

Forma parte de los fármacos de primera elección, ya que presenta una eficacia semejante al AAS (Fuentes et al., 2014). Otra razón que avala su uso es su seguridad a largo plazo, ya que a diferencia del AAS, presenta un número reducido de complicaciones hemorrágicas (Comité ad hoc del Grupo de Estudio de Enfermedades Cerebrovasculares de la SEN, 2006).

IV. Ticlopidina

Pertenece al grupo de las tienopiridinas, cuyo mecanismo de acción está basado en la inhibición de la agregación plaquetaria así como de factores plaquetarios. Impide la unión de ADP-dependiente de fibrinógeno a la membrana plaquetaria, consiguiendo una inhibición de un 50-

70% de la agregación inducida por ADP. En el caso de una administración de 250 mg diarios, los efectos se muestran a los dos días de inicio del tratamiento. Una de las reacciones adversas más características es la neutropenia, por lo que por precaución se deben llevar a cabo controles hematológicos a lo largo del primer año (Ficha técnica Ticlopidina®, 2011). Es un fármaco que antes era de primera elección, o como alternativa a AAS, pero desde la aparición de clopidogrel se limita su uso a pacientes que ya habían iniciado el tratamiento con este fármaco (Comité ad hoc del Grupo de Estudio de Enfermedades Cerebrovasculares de la SEN, 2006).

V. Dipyridamol

El dipyridamol es un inhibidor de la fosfodiesterasa, que impide la captación en los eritrocitos, plaquetas y células endoteliales de adenosina, produciendo en último lugar un aumento de AMPc plaquetario. El efecto adverso más frecuente es la cefalea (Ficha técnica Persantin®, 2021). Produce una reducción del 18% en la reincidencia de ictus, pero no afecta a la muerte por causa vascular por lo que no se usa en monoterapia (Fuentes et al., 2014). Si se ha puesto de manifiesto su uso en combinación con AAS para reducir las recurrencias en aquellas personas que hayan padecido un ictus isquémico o AIT (Comité ad hoc del Grupo de Estudio de Enfermedades Cerebrovasculares de la SEN, 2006).

VI. Antagonistas orales del receptor GP IIb/IIIa

No se han encontrado beneficios de estos fármacos como sibrafiban, xemilofiban o orbofiban, frente al AAS (Comité ad hoc del Grupo de Estudio de Enfermedades Cerebrovasculares de la SEN, 2006). El receptor GP IIb/IIIa es el principal regulador de la agregación plaquetaria y de estabilización de los trombos. Son fármacos que impiden la vía final de formación de los trombos mediante dos mecanismos de acción: bloqueando los receptores plaquetarios o inhibiendo competitiva y reversiblemente dichos receptores (Cáceres Lóriga and Pérez López, 2001; Ferreiro et al., 2011).

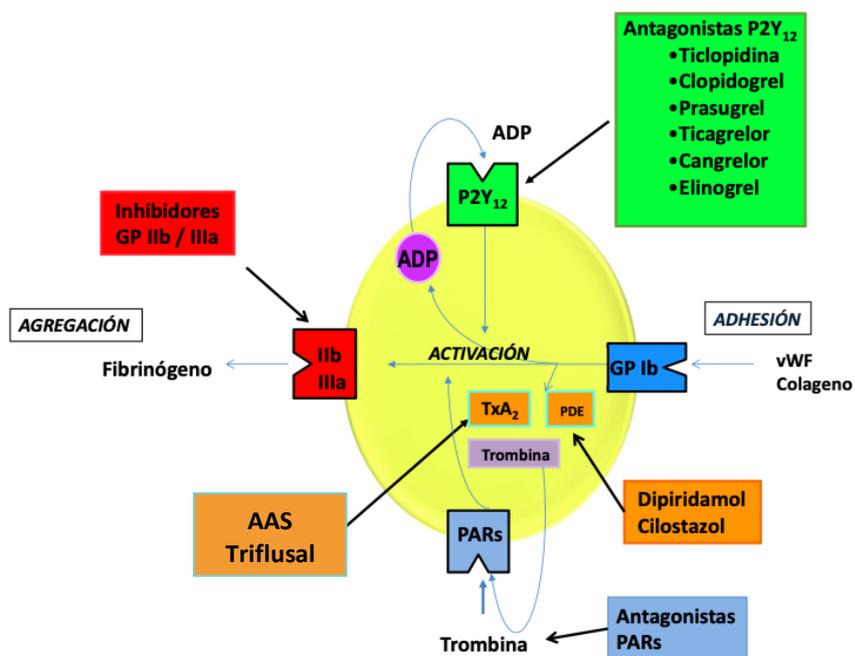


Figura 7. Mecanismo de acción de los distintos antiagregantes (Modificada de División et al., 2012).

4.2.1.2. Anticoagulantes orales

No está recomendada su administración en los accidentes cerebrovasculares aterotrombóticos ya que incrementan el riesgo de hemorragias, y no aporta beneficios en comparación con AAS. Solo en casos concretos está aceptado su uso, como intolerancias al AAS o contraindicación, siendo imprescindible un control riguroso de los valores de INR (international normalized ratio) (Comité ad hoc del Grupo de Estudio de Enfermedades Cerebrovasculares de la SEN, 2006).

Dos estudios que avalan su incompatibilidad son SPIRIT (The Stroke Prevention in Reversible Ischemia Trial) y WARSS (Warfarin–aspirin recurrent stroke study). En el primero se comparó el AAS con la anticoagulación oral de elevada intensidad, llegando a la resolución de detenerlo, ya que estaban apareciendo multitud de complicaciones de tipo hemorrágico en aquellos pacientes tratados con los anticoagulantes (The Stroke Prevention in Reversible Ischemia Trial (SPIRIT) Study Group, 1997). El segundo evaluó las diferencias entre warfarina y AAS, concluyendo que no existían diferencias significativas, por lo que no se aconseja el uso de anticoagulantes orales (Mohr et al., 2001).

4.2.1.3. Estatinas

Las estatinas son un grupo de fármacos hipolipemiantes, que reducen los niveles de colesterol en sangre. Actualmente, son de gran relevancia por su eficacia para prevenir los accidentes cardiovasculares (Climent et al., 2020). Cada vez son más utilizadas al comienzo del ictus, consiguiendo efectos beneficiosos, alargando la esperanza de vida de los pacientes (Fracassi et al., 2019). Pese a todo, no se ha definido que estatina tiene mayor eficacia o seguridad, o cual de ellas sería de elección en la terapia puesto que no se encuentran diferencias relevantes entre ellas (Tramacere et al., 2019).

Para una mejor comprensión se expone a continuación un breve resumen de los ensayos más importantes. En el estudio LIPID se evaluó la pravastatina, en aquellos casos de pacientes con enfermedades isquémicas reduciendo el riesgo de accidentes cerebrovasculares en un 19% (The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease (LIPID) Study Group, 1998). En el ensayo MIRACL se estudió la atorvastatina y en este caso la reducción fue del 50% (Schwartz et al., 2001). En un metaanálisis se comprueba que los efectos de la pravastatina y la simvastatina son equiparables, produciendo ambos una reducción del riesgo en torno al 70% (Sirol et al., 2001).

El mecanismo por el cual las estatinas impiden la repercusión de los accidentes cerebrovasculares es independiente de su efecto hipocolesterolémico, considerando que existen estudios de fármacos hipolipemiantes, que no tienen éxito frente prevención del ictus (Fracassi et al., 2019). El modo de actuación de las estatinas esta basado en varios aspectos: inhiben la HMG-CoA reductasa, inducen un aumento de los niveles de óxido nítrico sintasa endotelial (NOS), promoviendo una mejora en la función endotelial ya que un descenso en NOS promueve la vasoconstricción y la agregación plaquetaria (Endres et al., 1998). Adicionalmente, regulan los niveles de metaloproteinasas de matriz (MMP) evitando la neuroinflamación, disminuyen el volumen infartado y producen una disminución de la generación de superóxido dependiente de NADPH oxidasa (Fracassi et al., 2019). Por consiguiente, podemos concluir que el uso de estatinas reduce el riesgo de episodios recurrentes de accidentes cerebrovasculares de tipo isquémico (Tramacere et al., 2019).

Aunque los efectos farmacoterapéuticos de las estatinas son equiparables, si varia con respecto a las propiedades farmacocinéticas. La simvastatina, lovastatina y en menor grado la atorvastatina se metabolizan por el CYP450, y en el caso de ser administrados como medicamentos o alimentos que inhiban dicho citocromo, se produce un aumento en los niveles plasmáticos llegando a producir rabdomiólisis o toxicidad muscular (Ficha técnica Simvastatina®, 2020; Ficha técnica Lovastatina®, 2016; Ficha técnica Atorvastatina®, 2019). En cambio, tanto rosuvastatina como pravastatina carecen de este metabolismo (Ficha técnica Rosuvastatina®, 2019; Ficha técnica Pravastatina®, 2019).

4.2.2. Ictus isquémico de etiología cardioembólica

En estos casos, esta firmemente establecido el uso de anticoagulantes orales en la prevención primaria y secundaria. Su empleo consigue limitar el riesgo de un ictus en > 60% (Cano et al., 2016).

4.2.2.1. Anticoagulantes orales clásicos (ACO): antagonistas de la vitamina k (AVK)

Los ACO son la warfarina y acenocumarol. Ambos actúan inhibiendo la acción de la vitamina K, al impedir que se forme en el hígado los factores activos implicados en la coagulación II, VII, IX y X por la inhibición de la gamma carboxilación de proteínas precursoras impidiendo así el inicio de la coagulación sanguínea. Los ACO son fármacos que pueden generar numerosas interacciones por trastornos en la absorción, inducción o inhibición del sistema metabolizante (Ficha técnica Aldocumar®, 2014; Ficha técnica Sintrom®, 2019).

La warfarina se administra vía oral y consigue su concentración plasmática máxima de 1 a 9 horas tras la administración. Su metabolismo se produce casi totalmente gracias al CYP450, dando lugar a metabolitos con escasa actividad anticoagulante (Ficha técnica Aldocumar®, 2014). Por su parte, el acenocumarol, alcanza los niveles de concentración máxima de 1 a 3 horas tras una única administración. En cambio, el catalizador que metaboliza el acenocumarol es el CYP2C9, que posee una variabilidad genética que ocasiona una variabilidad interindividual (Ficha técnica Aldocumar®, 2014; Ficha técnica Sintrom®, 2019).

La reacción adversa más frecuente en ambos es la hemorragia, por lo que son necesarios unos controles periódicos del INR para mantener el rango terapéutico, no siempre siendo fácil en vista de que solo se consigue en un 60-70% de los casos. Por otra parte, los pacientes suelen situarse en niveles infraterapéuticos a causa de interacciones con medicamentos o alimentos y baja adherencia al tratamiento, lo que implica un aumento en el riesgo de ictus. Por ende, se comercializaron nuevos anticoagulantes que no requieran controles médicos, con menos interacciones y menor tasas de hemorragias (Cano et al., 2016).

4.2.2.2. Anticoagulantes orales de acción directa (ACOD)

Teniendo en cuenta las desventajas de los ACO, el desarrollo de ACOD ofrece una nueva alternativa de estudio para conseguir efectividades similares y superiores, un menor número de interacciones con los medicamentos o alimentos, dosis fijas que permite que no sea necesario monitorizar y un menor tiempo de comienzo de acción (Gállego and Gil Alzueta, 2012). Los ACOD proporcionan un mayor beneficio clínico, y son considerados como primera opción en las guías clínicas, pero debido a los informes de posicionamiento terapéutico (IPT), la necesidad de visado y por la inercia terapéutica, están relegados a una segunda opción, predominando la prescripción de AVK. Al comparar ambos grupos de fármacos, se ha demostrado que los ACOD reducen la incidencias de ictus isquémico, el riesgo de muerte y las hemorragias cerebrales. España, es uno de los países de Europa con menor uso de ACOD, con un porcentaje de uso de un 40%, frente a otros países como Alemania, que es de un 82.7%. Un correcto tratamiento anticoagulante es esencial para reducir las complicaciones y la prevención del ictus (Pérez Cabeza et al., 2020, Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, 2016). Existen estudios que acreditaron que los ACOD no presentaban eficacias inferiores respecto a la prevención del ictus con respecto los ACO. Generan reducciones de hasta un 19% del riesgo, un 10% de mortalidad, aunque por otro lado se relacionan con un incremento de un 25% de hemorragias (Hindricks et al., 2021).

A. Inhibidores directos de la trombina: dabigatrán

El dabigatrán es un potente inhibidor, reversible y competitivo de la trombina libre, aquella unida a fibrina y de la agregación plaquetaria que esta mediada por trombina. Al inhibirla, evita la generación de los trombos ya que la trombina esta implicada en el paso de fibrinógeno a fibrina. A diferencia de los ACO, dabigatrán consigue las concentraciones máximas plasmáticas en menor tiempo, entre 0,5-2,0 horas. Las reacciones adversas más frecuentes son: anemia, epistaxis, hemorragias intestinales, náuseas, diarrea, dolor abdominal, dispepsias, etc (Ficha técnica Pradaxa®, 2018).

Ha sido autorizado su uso en la prevención del ictus, demostrando su eficacia y seguridad, por la Food and Drug Administration en Estados Unidos, la agencia Health Canada y por la Comisión Europea. Este fármaco tiene ciertas ventajas puesto que no provoca hepatotoxicidad ni implica una monitorización (Gállego and Gil Alzueta, 2012). Además, comparándolo con un ACO, como la warfarina, produce menos casos de sangrado y mortalidad. No obstante, como se ha comentado anteriormente, debido a los IPT de la AEMPS, es asignado como un tratamiento de segunda línea (Giner-soriano et al., 2020).

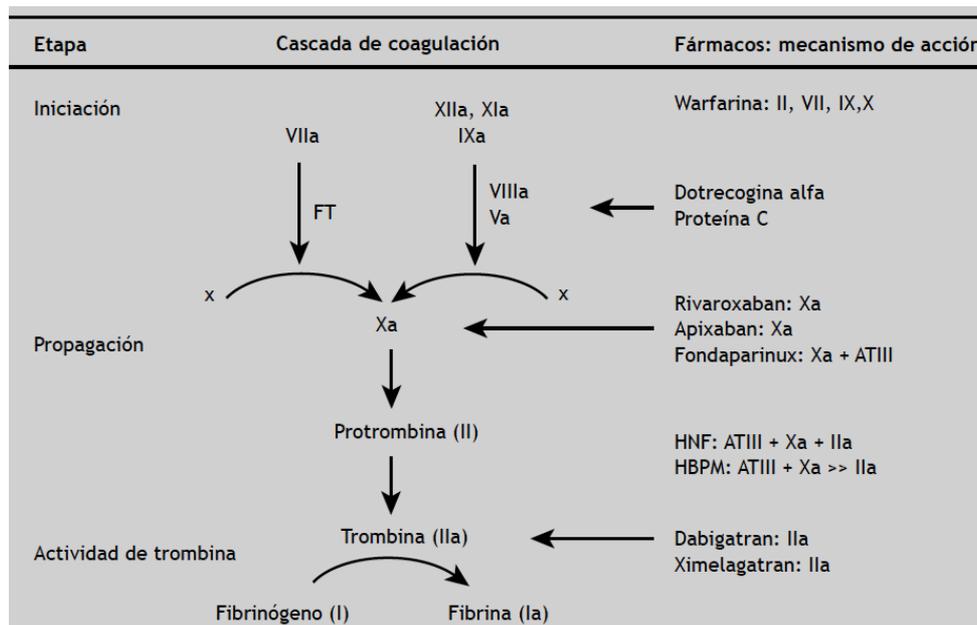


Figura 8. Dianas terapéuticas de los anticoagulantes usados en la práctica clínica (Ordovás et al., 2009)

B. Inhibidores directos del factor Xa: rivaroxabán, apixabán, edoxabán

B.1. RIVAROXABÁN

En el estudio XANTUS, se ha puesto de manifiesto que en la práctica clínica, el uso de rivaroxabán, ocasiona pocos casos tromboembólicos y hemorrágicos. Es un fármaco seguro y efectivo (Huisman et al., 2018). Esta indicado en la prevención del ictus así como de la embolia sistémica. Su mecanismo de acción esta basado en una inhibición del factor Xa, impidiendo la

cascada de coagulación sanguínea al mismo tiempo que inhibe la formación de la trombina y trombos. Es un inhibidor altamente selectivo, que alcanza su concentración máxima plasmática de 1 a 4 horas después su administración.

La reacción adversas mas frecuente es la hemorragia, y en concreto, la epistaxis (4,5%) y en el tracto gastrointestinal (3,8%) (Ficha técnica Rivaroxabán Aurovitas®, 2020).

B.2. APIXABÁN

Ha sido analizado en el estudio AVERROES, donde se pone de manifiesto que aquellos pacientes que no pudieran recibir el tratamiento con AVK, el uso de apixabán reducía el riesgo de ictus, sin implicar un aumento de la probabilidad de sangrado en comparación con AAS (Connolly et al., 2011). Y al equipararse con la warfarina, se obtenían tasas de hemorragias más reducidas (Hindricks et al., 2021), todo ello fue corroborado en el estudio AXAFA-AF NET 5 (Kirchhof et al., 2018). Podemos concluir que es un fármaco nuevo y seguro en pacientes con cuadros clínicos de fibrilación auricular con peligro de accidentes cerebrovasculares (Lobos Bejarano and del Castillo Rodríguez, 2012).

Como recoge la ficha técnica, esta indicado en el tratamiento preventivo del ictus y embolia sistémica cuando los pacientes presenten fibrilación auricular no valvular (FANV) asociado a uno o varios factores de riesgo, como podrían ser: accidentes cerebrovasculares previos, edad \geq 75 años, DM, hipertensión o insuficiencia cardíaca. Valorando las reacciones adversas, las más recurrentes son: hemorragias, epistaxis, hematomas y contusiones. Su mecanismo de acción esta determinado por la inhibición del factor Xa tanto libre como aquel unido a los coágulos. Por otro lado también tiene capacidad de inhibir la actividad protrombinasa. Por todo ello, interfiere en aquella agregación plaquetaria que está mediada por la trombina impidiendo su formación, así como los trombos (Ficha técnica Eliquis®, 2021).

B.3. EDOXABÁN

Al igual que en casos anteriores, en múltiples estudios se compara la efectividad y seguridad de los AVK con los ACOD, y concretamente en este caso con edoxabán. En el estudio ELIMINATE-AF, se corrobora que puede ser una alternativa a los AVK (Hohnloser et al., 2019). En otro posterior, se prueba la administración en pacientes de 80 años o más, siendo la edad de referencia en ensayos previos menor de 75 años. En él, se compara con un placebo, obteniendo menores tasas de muertes por cualquier causa y mejor eficacia para prevenir los ictus o embolias sistémicas. Con respecto a la incidencia de hemorragias, con edoxabán se obtenían mayores riesgos, pero la diferencia entre ambos no era significativa (Okumura et al., 2020).

Esta indicado en el tratamiento preventivo del ictus y embolia sistémica cuando los pacientes presenten FANV asociado a uno o varios factores de riesgo, como podrían ser: accidentes cerebrovasculares previos, edad ≥ 75 años, DM, hipertensión o insuficiencia cardíaca. Analizando las reacciones adversas, las que presentan mayor frecuencia son: epistaxis (7,7%), hematuria (6,9%) y por último anemia (5,3%). En cuanto a su mecanismo de acción, edoxabán inhibe el factor Xa, regularizando la cascada de coagulación, restringiendo la formación de trombina, consiguiendo una prolongación del tiempo de coagulación y con ello una reducción del riesgo de formación de trombos (Ficha técnica Lixiana[®], 2020).

4.2.3. Infarto de causa inusual

4.2.3.1. *Diseción arterial*

Los estudios realizados, comparan el uso de AAS y anticoagulantes orales, y en estos casos no se obtienen diferencias significativas entre ambos. No obstante, el riesgo de hemorragias con el tratamiento anticoagulante era ligeramente superior al del antiagregante, del 2% y 1% respectivamente, por lo que sería adecuado elegir preferentemente los antiagregantes (Fuentes et al., 2014; Georgiadis et al., 2009).

4.2.3.2. *Estados protrombóticos*

Encontramos casos en los que existe una hipercoagulabilidad que puede estar generada por varias causas: un déficit en la proteína C, S y de antitrombina III, la presencia del anticoagulante lúpico o la de anticuerpos antifosfolípidos. En el primer caso, el tratamiento de elección sería los anticoagulantes orales. En el segundo de ellos, aunque no existen estudios que lo avalen por una falta diseños adecuados, también se emplean anticoagulantes. Y por último, en el estudio APASS se confirma que la presencia de anticuerpos antifosfolípidos no implican un aumento del riesgo de eventos oclusivos vasculares, y en estos casos el uso de AAS o anticoagulantes generan efectos similares, si bien se recomienda la anticoagulación oral (Fuentes et al., 2014; Levine et al., 2004).

4.3.3.3. *Placas de ateroma en cayado aórtico*

La presencia de placas de ateroma pueden implicar recurrencias de accidentes cerebrovasculares y de muerte, y sobre todo si el tamaño es ≥ 4 mm o complejas (Di Tullio et al., 2009). Para su tratamiento se estudio el empleo de estatinas, obteniendo resultados favorables, ya que reducen la recurrencia de episodios cerebrovasculares (Tunick et al., 2002).

Adicionalmente, el empleo de anticoagulantes orales o AAS disminuyen las recurrencias (Hiratzka et al., 2010).

4.3.3.4. Trombosis de venas cerebrales y senos duros

En esta situación, están aconsejados los anticoagulantes orales. El tratamiento puede ser de 3, 6 meses o de forma indefinida en función de la detección de un factor protrombótico. Si se encuentra de forma transitoria, la duración será de 3 meses, si es de bajo riesgo se amplía a 6 meses, pero en el caso de ser de alto riesgo se recomienda el tratamiento indefinido (Saposnik et al., 2011). En la siguiente figura, se puede observar la evolución de un paciente con trombosis que ha recibido un tratamiento con anticoagulantes durante 1 año.

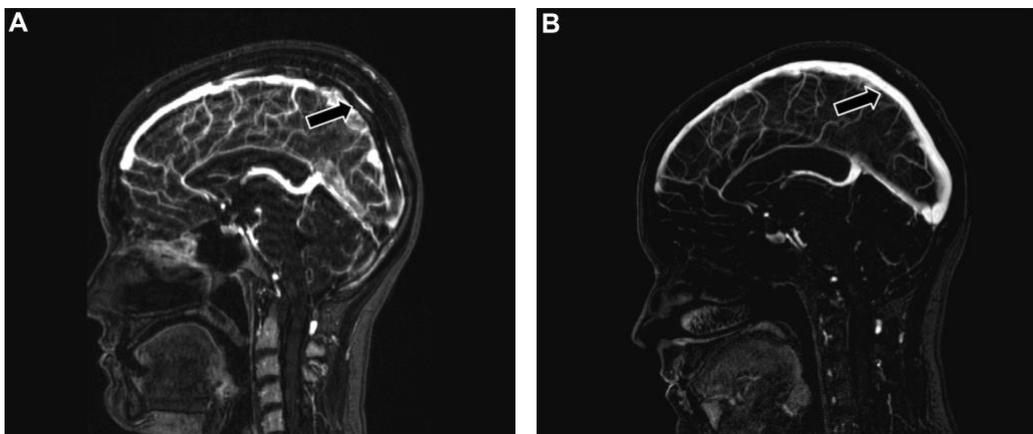


Figura 9. Venograma por resonancia magnética que muestra trombosis (flechas negras) del seno sagital superior y los senos sigmoides. A: 2 días después del inicio de los síntomas. B: seguimiento de 1 año después de la terapia de anticoagulación oral (Saposnik et al., 2011).

4.2.4. Ictus isquémicos de etiología indeterminada

Como se clasificó previamente, podemos encontrar tres casos: en el primero de ellos, en un ictus criptogénico, se propone la antiagregación plaquetaria. En el caso de que una falta de diagnóstico por un estudio incompleto, se debe finalizar para poder establecer un tratamiento más preciso. Y por último, si existen varias etiologías se administrará aquel tratamiento de la etiología que posea mayor riesgo de recurrencias (Fuentes et al., 2014).

Para hacer un breve repaso, se expone a continuación una tabla que resumen el tratamiento en la prevención secundaria del ictus isquémico (Tabla 2).

Tabla 2. Clasificación de los tratamientos usados en prevención secundaria en los accidentes cerebrovasculares isquémicos.

TIPO DE ICTUS	GRUPO FARMACOLÓGICO	FÁRMACO	MECANISMO DE ACCIÓN	INDICACIÓN
ASOCIADO A ARTERIOESCLEROSIS DE GRAN VASO Y LACUNAR	Antiagregantes plaquetarios	AAS	Inhibición de la COX	Accidentes cerebrovascular no hemorrágico
		Clopidogrel	Inhibición de la unión de ADP al receptor P2Y ₁₂	Prevención de acontecimientos aterotrombóticos en infartos cerebrales
		Triflusal	Inhibición de COX y fosfodiesterasa	Profilaxis secundaria tras episodios isquémicos cerebrovasculares
		Ticlopidina	Inhibición de la unión de ADP a su receptor	Profilaxis secundaria en accidentes cerebrovascular isquémico
	Estatinas	Dipiridamol	Inhibidor de fosfodiesterasa	Prevención del tromboembolismo
		Atorvastatina Pravastatina Simvastatina Lovastatina Rosuvastatina	Inhibición de HMG-CoA-reductasa	Prevención accidentes cardiovasculares
CARDIOEMBÓLICO	ACO	Warfarina	Inhibición de la acción de vitamina K	Profilaxis trombosis
		Acernocumarol		
	ACOD	Dabigatrán	Inhibidor de trombina	Prevención del ictus y embolia con FANV
		Rivaroxabán	Inhibidor factor Xa	
		Apixabán	Inhibidor factor Xa	
	Edoxabán	Inhibidor factor Xa		
CAUSA INHABITUAL	Disección arterial	Antiagregantes	-	-
	Estados protrombóticos	Anticoagulantes	-	-
	Placas de ateroma en cayado aórtico	Estatinas	-	-
		Anticoagulantes orales o AAS	-	-
Trombosis de venas cerebrales y senos derales	Anticoagulantes	-	-	
INDETERMINADO	Criptogénico	Antiagregantes	-	-
	No diagnóstico	-	-	-
	Varias etiologías	-	-	-

4.3. Nuevas terapias.

4.3.1. Estimulación magnética postictus

Tras los accidentes cerebrovasculares se produce lesiones a nivel cerebral como pérdida de neuroplasticidad, y de circuitos neuronales. Para reducir al mínimo dichos efectos, se debe instaurar en los pacientes tratamientos neurorrehabilitadores, como es la estimulación magnética transcraneal (EMT) (León Ruiz et al., 2018).

Esta técnica esta basada en la estimulación controlada a nivel de la corteza cerebral, siendo indolora y segura. Asimismo, la estimulación magnética regula la actividad cerebral. El cerebro es un órgano que tiene capacidad de adaptación, denominado neuroplasticidad. Con esta estimulación magnética transcraneal se conseguirá una mejora de dicha neuroplasticidad en aquellas personas que hayan padecido un ictus, así como una mejora en las alteraciones motoras, dificultades en el lenguaje y en el habla, dificultades cognitivas, etc (Pascual Leone and Tormos Muñoz, 2008).

La estimulación magnética permite controlar la expresión de genes que van a generarse tras el accidente cerebrovascular, que van a producir un daño a nivel cerebral y neurodegeneración. Estos genes también están implicados en la regulación de factores de crecimiento y en el equilibrio oxidativo cerebral. Además, modulan la apoptosis celular así como la síntesis de citocinas proinflamatorias (Hwang et al., 2015).

En los accidentes cerebrovasculares como el ictus, se producen lesiones cerebrales que están ocasionadas por la hiperactividad del hemisferio que no ha sufrido la falta de circulación. Con la estimulación magnética se consigue regular esta actividad, disminuyendo la actividad del hemisferio hiperactivado aplicando bajas frecuencias, o por el contrario, estimular el hemisferio dañado con frecuencias altas (León Ruiz et al., 2018).

En estudios más recientes se corrobora la mejoría de los síntomas tras accidentes cerebrovasculares, así como el control de la excitabilidad mediante la estimulación magnética transcraneal. Se propone también la inclusión de tratamientos cognitivos que potencien la mejoría. No obstante, todavía es un tratamiento que tiene que seguir siendo estudiado, ya que los ensayos clínicos realizados han estado formados por un número reducido de pacientes (Di Gregorio et al., 2021).

4.3.2. Terapia con células madre

Las células madre poseen la capacidad de proliferación, autorenovación y diferenciación en diferentes linajes celulares, permitiendo una reproducción in vitro generando un recurso en medicina regenerativa (García, 2017). Podemos encontrar varios tipos: células madre embrionarias (ESCs), pluripotentes inducidas (iPSCs), y adultas. A continuación, se van a explicar las características de cada una de ellas para así poder determinar cuál es la más adecuada para esta terapia celular.

Las ESCs se obtienen de la masa celular interna de embriones y poseen la posibilidad de generar cualquier tipo de célula. No obstante, poseen varios inconvenientes: tienen una relevante capacidad de generar tumores y además su obtención esta cuestionada por razones éticas y morales, por ende, no son la mejor opción (Blum and Benvenisty, 2008).

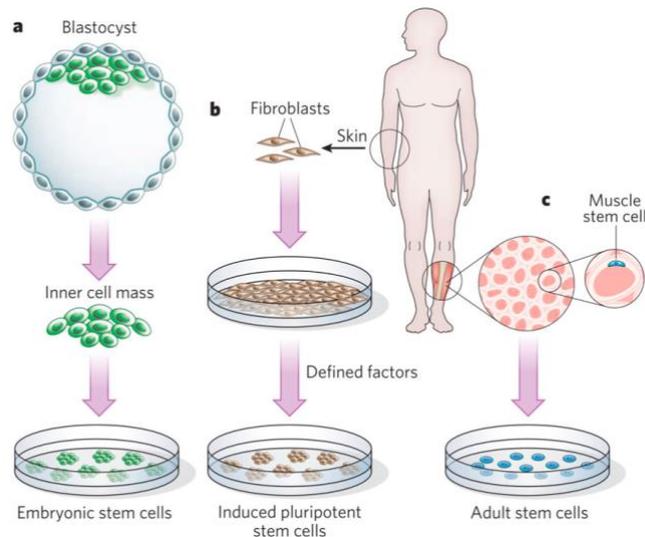


Figura 10. Distintos orígenes de células madre (García, 2017).

Otra posibilidad son las iPSCs, que poseen una características similares, a nivel celular, de las ESCs. Estas se aíslan de células adultas y cambian genéticamente porque se les transfiere determinados factores de transcripción (Oct4, Sox 2, Klf4 y c-Myc) (Takahashi et al., 2007). Tras ser estudiadas, han probado una mejoría de la función motora, una disminución de la zona infartada y una atenuación de las citoquinas inflamatorias, pero al igual que ocurría con las ESCs, en determinadas circunstancias presentan cierto potencial tumorigénico, por lo que su uso en clínica debe ser analizado en profundidad (Chen et al., 2010).

En última instancia, encontramos las células adultas. En el organismo, existen grupos de células indiferenciadas que en determinadas condiciones pueden diferenciarse (Fuchs and Segre, 2000). Este tipo de células realizan funciones vitales en el organismo como el mantenimiento, la renovación y el crecimiento en el desarrollo ontogénico. Una de las ventajas que presentan es su fácil obtención a partir de diferentes regiones del organismo como por ejemplo de la médula ósea, piel, cerebro, corazón, músculo o a partir del tejido adiposo (García, 2017).

Dentro de las adultas podemos encontrar varios tipos: las células madre neurales (NSCs) y las células madre mesenquimales (MSCs). Las NSCs son células multipotentes con capacidad de autorenovación y diferenciación en células como puede ser las neuronas, los astrocitos e incluso oligodendrocitos (Llorens-Bobadilla and Martin-Villalba, 2017). En los procesos de isquemia cerebral, en las regiones próximas a la zona infartada se produce un aumento de la actividad sináptica, caracterizado por un incremento de expresión proteica y factores de crecimiento sinápticos. En consecuencia, es otra nueva estrategia de tratamiento, para así potenciar el crecimiento y transporte axonal, la expresión de genes implicados en la neurogénesis y gliogenesis (Andres et al., 2011). Otros de los efectos que generan es una reducción de muerte celular y de células Bax-positivas, que están implicadas en la apoptosis, se incrementan en la región de penumbra las proteínas Bcl-2, relacionadas con procesos antiapoptóticos, mejorando en ultimo lugar la función neurológica (Zhang et al., 2009). No obstante, la principal limitación es la forma de obtención, ya que implica una cirugía cerebral abierta (Abe et al., 2012).

Las MSCs presentan ventajas respecto a las anteriores dado que su obtención es un proceso mínimamente invasivo, puesto que se puede aislar de la médula ósea, tejido adiposo, piel, músculo, sangre, cordón umbilical o la pulpa dental (Domínguez et al., 2020) . Por otra parte, se pueden reproducir in vitro, poseen tropismo hacia las regiones afectadas, promueven la angiogénesis así como la neurogénesis y poseen la capacidad de modular la respuesta del sistema inmune y por ende los procesos inflamatorios, reduciendo así el rechazo del receptor (Yagi et al., 2010). Esta última, es la que ha permitido su auge del uso en la terapia celular. Los mecanismos de acción inmunomoduladora de las MSCs están basados en su incapacidad de producir aloreactividad, inhiben el paso de los linfocitos T a linfocitos T colaboradores tipo I y II (TH1, TH2), inhiben las natural killer (NKs) y los linfocitos T citotóxicos (García, 2017). Adicionalmente, otro mecanismo inmunomodulador está involucrado con los receptores tipos toll (TLRs). Estos receptores están relacionados con el sistema inmune innato, con el inicio de la respuesta inmune. Se ha demostrado, que TLR-3 permite que las MSCs sean más resistentes a la destrucción por parte de las NKs (Giuliani et al., 2014). Para confirmar su eficacia, en 2013 se realizó una revisión de aquellos estudios en los que se administraban las MSCs, y en un 85% de los casos los pacientes con infarto cerebral mostraban una mejor recuperación en comparación al grupo control (Eckert et al., 2013). Por todo ello, las MSCs son las células de elección para el tratamiento del ictus.

Una vez decidido el tipo celular, se procede a identificar qué vía de administración es la más idónea. Podemos encontrar la implantación local en la región afectada a través de inyecciones

intracerebrales o la administración sistemática, que puede ser vía intraarterial (IA) o intravenosa (IV). La implantación local ha posibilitado el conocimiento del efecto sobre la región cerebral en modelos animales, pero habida cuenta de la dificultad de su administración y los riesgos que implican, su uso en clínica está poco recomendado (Shin et al., 2016). Respecto a la administración IA, se impediría el efecto de primer paso del pulmón e hígado, pero puede implicar riesgos como los microembolismos o la mortalidad (Argibay et al., 2017). En último lugar, la infusión IV es la vía más utilizada en la práctica clínica, gracias a su eficacia, y dado que su administración no implica grandes riesgos. Pese a ello, existe una limitación, dado que la tasa de tejido en la zona lesionada es baja. Cabría esperar que la llegada de las MSCs fuera elevada, puesto que estas son atraídas a las zonas inflamadas y al estar afectada la circulación cerebral, se esperaría una retención parcial en la región cerebral (Chapel et al., 2003). Actualmente, es una terapia en auge, sometida a múltiples ensayos clínicos, como el AMASCIS-02, realizado en el hospital de la Paz de Madrid y el hospital Virgen del Rocío en Sevilla (Instituto de Investigación Hospital Universitario la Paz, 2020).

4.4. Papel del farmacéutico

En una enfermedad como el ictus, como se ha comentado anteriormente, un buen control de los factores de riesgo, de la medicación y una adecuada prevención primaria y secundaria son fundamentales para conseguir prevenir posibles recurrencias o nuevas incidencias.

Y en estos aspectos el farmacéutico puede tener un papel muy importante, ya que podemos dar a conocer como detectar los factores de riesgo y las recomendaciones para tener un buen estilo de vida y así prevenirlos como puede ser el abandono del tabaco, actividad física, consumo moderado de alcohol, etc.

Otro aspecto clave es un correcto uso y toma de la medicación. Parte de la farmacología del ictus está relacionada con medicamentos que pueden generar efectos secundarios graves como son los anticoagulantes o los antiagregantes. Aquí es donde un farmacéutico, tiene que dar a conocer al paciente como debe tomarla, los efectos posibles que podría detectar y en los casos que fuera necesario, realizar seguimiento del paciente.

En la actualidad, existen convenios, como el establecido entre el Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos y la fundación Freno al Ictus, en los que se pretende conseguir que la farmacia sea un nuevo aliado en la lucha frente al ictus. En él, se comprometer a generar

concienciación en la sociedad e informar sobre la patología así como su prevención. Asimismo, llevan a cabo campañas que congregan a farmacéuticos, neurólogos y a los pacientes, y gracias a las farmacias se podrá divulgar la magnitud de la enfermedad, su prevención y forma de actuación frente a un caso de ictus, consiguiendo un efecto multiplicador (Freno al ictus, 2020).

Como se ha indicado previamente el factor tiempo es fundamental en la actuación en los pacientes con accidentes cerebrovasculares, para optimizar el tratamiento terapéutico y para reducir la incidencia de secuelas. En el estudio de García Ruiz et al., se ha demostrado que solo un 24,9% de los pacientes que formaban parte de éste, acudieron a consulta médica en los primeros 15 minutos, siendo la media de 60 minutos. Se han estudiado cuales son los factores que implican un retraso en la búsqueda de asistencia médica, de más de 15 minutos por los pacientes, como padecer un infarto lacunar, eventos monosintomáticos que no impliquen disminuciones de sensibilidad en las extremidades ni afasia e infartos parciales de circulación anterior (PACI) (García Ruiz et al., 2020).

Una vez más se demuestra la importancia de transmitir la información a la sociedad, para así conseguir un menor tiempo de actuación. Cada vez son más los factores de riesgo de tipo vascular que están implicados en los accidentes cerebrovasculares, lo que nos debe hacer plantearnos que tipo de actuación debemos de llevar a cabo los farmacéuticos, para conseguir concienciar a los pacientes y a los familiares que adquieren una función muy importante en la prevención.

Algunas de las campañas contra el ictus llevadas a cabo por los colegios farmacéuticos, la SEN y la Junta de Andalucía son las siguientes:



Figura 11. Campaña de recomendaciones sobre el ictus y covid 19 de la SEN.

<https://www.frenoalictus.org/noticias/freno-al-ictus-presenta-una-campana-con-recomendaciones-sobre-covid-19-1432>

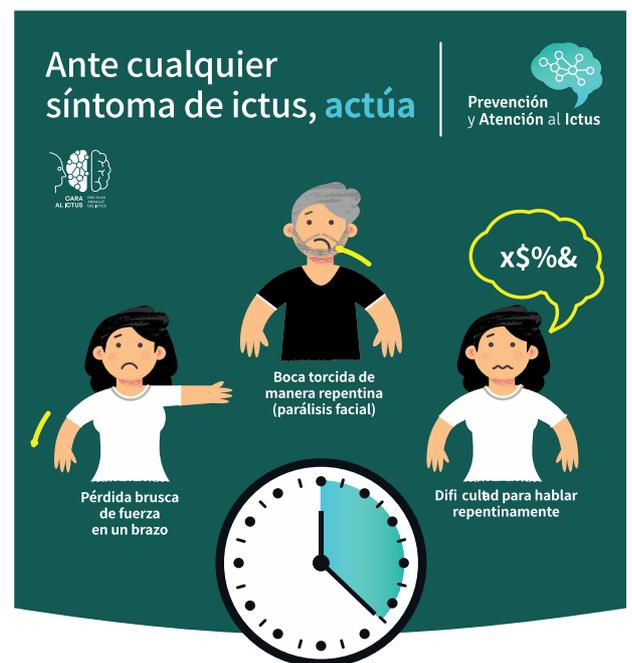
El 90% de los ictus son prevenibles

TU FARMACÉUTICO TE PUEDE AYUDAR



Figura 12. Campaña prevención del ictus por el Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos.

<https://www.portalfarma.com/Profesionales/campanaspf/categorias/Paginas/2017-Campana-Prevencion-Ictus-farmacias.aspx>



Es un ictus. Llama al 0 6 1
Tiempo es cerebro



Figura 13. Campaña de prevención y atención al ictus por la Junta de Andalucía.

<https://www.juntadeandalucia.es/organismos/saludyfamilias/areas/planificacion/paginas/campana-prevencion-atencion-ictus.html>

5. CONCLUSIONES

Con los resultados obtenidos del trabajo podemos concluir que:

1. El ictus es una enfermedad olvidada, que afecta a gran parte de la población, generando graves secuelas por el desconocimiento de la enfermedad y el retraso en la búsqueda de asistencia médica. Actualmente, no existen métodos adecuados para determinar la etiología de los accidentes cerebrovasculares, impidiendo un adecuado tratamiento.
2. Un buen control de los factores de riesgo, como la hipertensión o la hipercolesterolemia, pueden prevenir el 90% de los casos.
3. La trombolisis es un método efectivo, pero tiene un margen terapéutico estrecho de hasta 4,5 horas. En cambio, la trombectomía puede realizarse hasta 6 horas después del inicio de los síntomas. No obstante, este límite de tiempo no está consensuado en la práctica clínica.
4. En el ictus isquémico asociado a arterioesclerosis o lacunar el AAS y las estatinas son los fármacos más usados.
5. Los ACO son los anticoagulantes más empleados en la terapéutica de un ictus cardioembólicos, pero los ACOD presentan menos interacciones y no requieren monitorización, por lo que podrían ser buenos candidatos. Pero debido a la necesidad de visado, el posicionamiento e inercia terapéuticos están relegados a segunda línea. Entre las nuevas terapias, la estimulación magnética implica una mejora de la neuroplasticidad, en las alteraciones motoras, dificultades en el lenguaje y en el habla, dificultades cognitivas. No obstante, debe seguir siendo estudiado, ya que los ensayos han sido realizados en un número reducido de pacientes. Por otro lado, el uso de las células madre mesenquimales por vía intravenosa permite modular la respuesta del sistema inmune y por ende los procesos inflamatorios, reduciendo así el rechazo del receptor. Pueden ser una buena alternativa y una opción esperanzadora para el tratamiento tras infartos cerebrales.
6. El papel del farmacéutico puede adquirir una labor fundamental en la prevención del ictus, al comunicar cómo detectar un ictus y la forma de actuación, consejos para un correcto estilo de vida y conseguir la adherencia al tratamiento farmacológico.

6. BIBLIOGRAFÍA

- Abe K, Yamashita T, Takizawa S, Kuroda S, Kinouchi H, Kawahara N. Stem cell therapy for cerebral ischemia: From basic science to clinical applications. *J Cereb Blood Flow Metab* 2012;32:1317–31.
- 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.
- Alexandrov A V., Molina CA, Grotta JC, Garami Z, Ford SR, Alvarez-Sabin J, et al. CLOTBUST Investigators. Ultrasound-Enhanced Systemic Thrombolysis for Acute Ischemic Stroke. *N Engl J Med* 2004;351:2170–8.
- Alonso de Leciñana M, Díaz-Guzmán J, Egido JA, García Pastor A, Martínez-Sánchez P, Vivancos J, et al. Tratamiento endovascular en el ictus isquémico agudo. Plan de Atención al Ictus en la Comunidad de Madrid. *Neurología* 2013;28:425–34.
- Alonso de Leciñana M, Egido JA, Casado I, Ribó M, Dávalos A, Masjuan J, et al. Guía para el tratamiento del infarto cerebral agudo. *Neurología* 2014;29:102–22.
- Andres RH, Horie N, Slikker W, Keren-Gill H, Zhan K, Sun G, et al. Human neural stem cells enhance structural plasticity and axonal transport in the ischaemic brain. *Brain* 2011;134:1777–89.
- Angiotac o TC Vascular. Cemedi. [En línea]. [Consultado en febrero de 2021]. Disponible en: <https://www.cemedi.com/angiotac>
- Argibay B, Trekker J, Himmelreich U, Beiras A, Topete A, Taboada P, et al. Intraarterial route increases the risk of cerebral lesions after mesenchymal cell administration in animal model of ischemia. *Sci Rep* 2017;7:1–17.
- Arias M, Madrid C, Cl L, García J, Gonzalez-Spinola J. TAC- Perfusión en el código ictus. *Eur Soc Radiol* 2014:3–4.
- Atlas del ictus en Andalucía. Sociedad Española de Medicina Interna. [En línea]. [Consultado en marzo de 2021]. Disponible en: https://www.fesemi.org/sites/default/files/documentos/publicaciones/atlas-ictus-espana/informes/informe_ictus20191205_Andalucia.pdf
- Blum B, Benvenisty N. The Tumorigenicity of Human Embryonic Stem Cells. *Adv Cancer Res* 2008;100:133–58.
- Cáceres Lóriga FM, Pérez López H. Los inhibidores de los receptores plaquetarios IIb / IIIa en los síndromes coronarios agudos 2001;15:40–51.
- Campaña de recomendaciones sobre el ictus y covid 19. SEN. [En línea]. [Consultado en mayo de 2021]. Disponible en: <https://www.frenoalictus.org/noticias/freno-al-ictus-presenta-una-campana-con-recomendaciones-sobre-covid-19-1432>
- Campaña prevención del ictus. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. [En línea]. [Consultado en mayo de 2021]. Disponible en: <https://www.portalfarma.com/Profesionales/campanaspf/categorias/Paginas/2017-Campana-Prevencion-Ictus-farmacias.aspx>
- Campaña de prevención y atención al ictus. Junta de Andalucía. [En línea]. [Consultado en mayo de 2021]. Disponible en: <https://www.juntadeandalucia.es/organismos/saludyfamilias/areas/planificacion/paginas/campana-prevencion-atencion-ictus.html>
- Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, et al. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med* 2015;372:2387–97.
- Cano LM, Cardona P, Quesada H, Lara B, Rubio F. Ictus isquémico en pacientes en tratamiento anticoagulante por vía oral. *Neurología* 2016;31:395–400.

- CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996;348:1329–38.
- Casetta I, Fainardi E, Saia V, Pracucci G, Padroni M, Renieri L, et al. Endovascular Thrombectomy for Acute Ischemic Stroke beyond 6 Hours from Onset: A Real-World Experience. *Stroke* 2020;51:2051–7.
- Chapel A, Bertho JM, Bensidhoum M, Fouillard L, Young RG, Frick J, et al. Mesenchymal stem cells home to injured tissues when co-infused with hematopoietic cells to treat a radiation-induced multi-organ failure syndrome. *J Gene Med* 2003;5:1028–38.
- Chen SJ, Chang CM, Tsai SK, Chang YL, Chou SJ, Huang SS, et al. Functional improvement of focal cerebral ischemia injury by subdural transplantation of induced pluripotent stem cells with fibrin glue. *Stem Cells Dev* 2010;19:1757–67.
- Climent E, Benaiges D, Pedro-Botet J. Lipid-lowering treatment in secondary prevention of ischaemic cerebrovascular disease. *Clin e Investig En Arterioscler* 2020;32:175–82.
- Código ictus. Federación Española del ictus. [En línea]. [Consultado en marzo de 2021]. Disponible en: <https://ictusfederacion.es/infoictus/codigo-ictus/>
- Comité ad hoc del Grupo de Estudio de Enfermedades Cerebrovasculares de la SEN. Guía para el diagnóstico y tratamiento del ictus. Nº 3. 2006.
- Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, Diener H-C, Hart R, Golitsyn S, et al. Apixaban in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2011;364:806–17.
- Consejería de Sanidad. Dirección General del Proceso Integrado de Salud. Plan de atención a los pacientes con ictus 2019:1–116.
- Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Guía práctica ICTUS 2017:20.
- División JA, Galgo A, Polo J, Durá R. Prevención primaria con aspirina. *Semergen* 2012;38:366–76.
- Domínguez L, Fiore E, Mazzolini G. Células madre/estromales mesenquimales. Su potencial terapéutico en medicina. *Medicina (B Aires)* 2020;80:696–702.
- Eckert MA, Vu Q, Xie K, Yu J, Liao W, Cramer SC, et al. Evidence for high translational potential of mesenchymal stromal cell therapy to improve recovery from ischemic stroke. *J Cereb Blood Flow Metab* 2013;33:1322–34.
- Endres M, Laufs U, Huang Z, Nakamura T, Huang P, Moskowitz MA, et al. Stroke protection by 3-hydroxy-3-methylglutaryl (HMG)-CoA reductase inhibitors mediated by endothelial nitric oxide synthase. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998;95:8880–5.
- Ensayos clínicos 2020. Instituto de Investigación Hospital Universitario la Paz. [En línea]. [Consultado en mayo de 2021]. Disponible en: <https://idipaz.es/PaginaDinamica.aspx?IdPag=178&Lang=ES>
- Fernández Sanz A, Ruiz Serrano J, Tejada Meza H, Marta Moreno J. Validación del cuestionario simplificado de la escala modificada Rankin (smRSq) telefónico en castellano. *Neurología* 2019;1:1–6.
- Ferreiro JL, Gómez-Hospital JA, Angiolillo DJ, Cequier Á. ¿Los nuevos antagonistas del receptor P2Y₁₂ pueden reemplazar a los inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa? *Rev Española Cardiol Supl* 2011;11:14–9.
- Fracassi A, Marangoni M, Rosso P, Pallottini V, Fioramonti M, Siteni S, et al. Statins and the Brain: More than Lipid Lowering Agents? *Curr Neuropharmacol* 2019;17:59–83.
- Fuchs E, Segre JA. Stem cells: a new lease on life. *Cells* 2000;100:143–55.
- Fuentes B, Gállego J, Gil-Nuñez A, Morales A, Purroy F, Roquer J, et al. Guía para el tratamiento preventivo del ictus isquémico y AIT (II). Recomendaciones según subtipo etiológico. *Neurología* 2014;29:168–83.

- Gállego J, Gil Alzueta MC. Dabigatrán: Una nueva alternativa terapéutica en la prevención del infarto cerebral. *Neurología* 2012;27:39–45.
- García B. Direccionamiento de células madre mesenquimales adultas para el tratamiento del infarto cerebral mediante la aplicación de campos magnéticos. *Universitat de Valencia*, 2017.
- García Ruiz R, Silva Fernández J, García Ruiz RM, Recio Bermejo M, Arias Arias Á, Santos Pinto A, et al. Factores relacionados con una respuesta inmediata a los síntomas en pacientes con ictus o accidente isquémico transitorio. *Neurología* 2020;35:551–5.
- Georgiadis D, Arnold M, von Buedingen HC, Valko P, Sarikaya H, Rousson V. Aspirin vs Anticoagulation in Carotid Artery Dissection: A Study of 298 Patients. *J Vasc Surg* 2009;50:1241–2.
- Giner-soriano M, Casajuana M, Roso-Illorach A, Vedia C. Efectividad, seguridad y costes de la prevención tromboembólica en fibrilación auricular. Estudio de cohortes apareado por Propensity score. *Atención Primaria* 2020;52:176–84.
- Giuliani M, Bennaueur-Griscelli A, Nanbakhsh A, Oudrhiri N, Chouaib S, Azzarone B, et al. TLR Ligands Stimulation Protects MSC from NK Killing. *Stem Cells* 2014;32:290–300.
- Goyal M, Demchuk AM, Menon BK, Eesa M, Rempel JL, Thornton J, et al. Randomized Assessment of Rapid Endovascular Treatment of Ischemic Stroke. *N Engl J Med* 2015;372:1019–30.
- Di Gregorio F, La Porta F, Casanova E, Magni E, Bonora R, Ercolino MG, et al. Efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation combined with visual scanning treatment on cognitive and behavioral symptoms of left hemispatial neglect in right hemispheric stroke patients: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2021;22:1–11.
- Escala de Coma de Glasgow: tipos de respuesta motora y su puntuación. Elsevier [en línea]. [Consultado en Marzo 2021]. Disponible en: <https://www.elsevier.com/es-es/connect/medicina/escala-de-coma-de-glasgow>
- Ficha técnica de Ácido acetilsalicílico®. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS). Fecha de revisión 2020 [En línea]. [Consultado en marzo 2021]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/62826/62826_ft.pdf
- Ficha técnica de Actilyse®. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS). Fecha de revisión 2019 [En línea]. [Consultado en marzo 2021]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/59494/FT_59494.pdf
- Ficha técnica de Aldocumar®. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS). Fecha de revisión 2014 [En línea]. [Consultado en abril 2021]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/32864/FT_32864.pdf
- Ficha técnica de Amchafibrin®. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS). Fecha de revisión 2010 [En línea]. [Consultado en marzo 2021]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/53940/FT_53940.pdf
- Ficha técnica de Atorvastatina®. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS). Fecha de revisión 2019 [En línea]. [Consultado en abril 2021]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/75191/75191_ft.pdf
- Ficha técnica de Clopidogrel®. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS). Fecha de revisión 2019 [En línea]. [Consultado en marzo 2021]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/71773/71773_ft.pdf

- Ficha técnica de Eliquis®. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS). Fecha de revisión 2021 [En línea]. [Consultado en abril 2021]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/111691014/FT_111691014.pdf
- Ficha técnica de Lixiana®. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS). Fecha de revisión 2020 [En línea]. [Consultado en abril 2021]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/115993018/FT_115993018.pdf
- Ficha técnica de Lovastatina®. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS). Fecha de revisión 2016 [En línea]. [Consultado en abril 2021]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/63330/FT_63330.pdf
- Ficha técnica de Metalyse®. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS). Fecha de revisión 2006 [En línea]. [Consultado en marzo 2021]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/00169006/FT_00169006.html
- Ficha técnica de Persantin®. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS). Fecha de revisión 2021 [En línea]. [Consultado en abril 2021]. Disponible en: http://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/56981/56981_ft.pdf
- Ficha técnica de Pradaxa®. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS). Fecha de revisión 2019 [En línea]. [Consultado en abril 2021]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/08442005/FT_08442005.html#
- Ficha técnica de Pravastatina®. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS). Fecha de revisión 2019 [En línea]. [Consultado en abril 2021]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/70155/FT_70155.html.pdf
- Ficha técnica de Rivaroxabán Aurovitas®. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS). Fecha de revisión 2020 [En línea]. [Consultado en abril 2021]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/84007/FT_84007.pdf
- Ficha técnica de Rosuvastatina®. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS). Fecha de revisión 2019 [En línea]. [Consultado en abril 2021]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/74735/74735_ft.pdf
- Ficha técnica de Simvastatina®. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS). Fecha de revisión 2020 [En línea]. [Consultado en abril 2021]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/70015/70015_ft.pdf
- Ficha técnica de Sintrom®. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS). Fecha de revisión 2019 [En línea]. [Consultado en abril 2021]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/58994/FT_58994.pdf
- Ficha técnica de Ticlopidina®. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS). Fecha de revisión 2011 [En línea]. [Consultado en abril 2021]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/63680/63680_ft.pdf
- Ficha técnica de Triflusal®. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS). Fecha de revisión 2019 [En línea]. [Consultado en abril 2021]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/68201/68201_ft.pdf
- Hacke W, Kaste M, Fieschi C, et al. Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke. The European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS). JAMA J Am Med Assoc

1995;274:1017–25.

- Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax J, Blomström-Lundqvist C, et al. Guía ESC 2020 sobre el diagnóstico y tratamiento de la fibrilación auricular, desarrollada en colaboración de la European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Rev Esp Cardiol* 2021;74.
- Hiratzka LF, Bakris GL, Beckman JA, Bersin RM, Carr VF, Casey DE, et al. 2010 ACCF/AHA/AATS/ACR/ASA/SCA/SCAI/SIR/STS/SVM guidelines for the diagnosis and management of patients with thoracic aortic disease: Executive summary: A report of the american college of cardiology foundation/american heart association task force on pra. *Circulation* 2010;121:266–369.
- Hohnloser SH, Camm J, Cappato R, Diener HC, Heidbüchel H, Mont L, et al. Uninterrupted edoxaban vs. Vitamin K antagonists for ablation of atrial fibrillation: The ELIMINATE-AF trial. *Eur Heart J* 2019;40:3013–21.
- Huang Q, Gu M, Zhou J, Jiang T, Shi H, Chen X, et al. Endovascular treatment of acute ischemic stroke due to anterior circulation vessel occlusion beyond 6 hours: a real-world study in China. *BMC Neurol* 2021;21:4–11.
- Huisman M V., Rothman KJ, Paquette M, Teutsch C, Diener HC, Dubner SJ, et al. Two-year follow-up of patients treated with dabigatran for stroke prevention in atrial fibrillation: Global Registry on Long-Term Antithrombotic Treatment in Patients with Atrial Fibrillation (GLORIA-AF) registry. *Am Heart J* 2018;198:55–63.
- Hwang JM, Kim YH, Yoon KJ, Uhm KE, Chang WH. Different responses to facilitatory rTMS according to BDNF genotype. *Clin Neurophysiol* 2015;126:1348–53.
- Ictus. Sociedad Española de Medicina Interna. [en línea]. [Consultado en Febrero 2021]. Disponible en: <https://www.fesemi.org/informacion-pacientes/conozca-mejor-su-enfermedad/ictus>
- Informe de posicionamiento terapéutico UT_ACOD/V5/21112016. Criterios y recomendaciones generales para el uso de los anticoagulantes orales directos (ACOD) en la prevención del ictus y la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. [En línea]. [Consultado en abril de 2021]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/criterios-anticoagulantes-orales.pdf>
- Kheiri B, Osman M, Abdalla A, Haykal T, Ahmed S, Hassan M, et al. Tenecteplase versus alteplase for management of acute ischemic stroke: a pairwise and network meta-analysis of randomized clinical trials. *J Thromb Thrombolysis* 2018;46:440–50.
- Khoshnam SE, Winlow W, Farzaneh M, Farbood Y, Moghaddam HF. Pathogenic mechanisms following ischemic stroke. *Neurol Sci* 2017;38:1167–86.
- Kirchhof P, Haeusler KG, Blank B, De Bono J, Callans D, Elvan A, et al. Apixaban in patients at risk of stroke undergoing atrial fibrillation ablation. *Eur Heart J* 2018;39:2942–55.
- Lacruz F, Herrera M, Bujanda M, Erro E, Gállego J. Clasificación del ictus. *An Sist Sanit Navar* 2000;23:59–65.
- Las farmacias participan en una campaña de prevención del ictus, segunda causa de muerte en España. Fundación freno al ictus. [En línea]. [Consultado en mayo de 2021]. Disponible en: <https://www.frenoalictus.org/noticias/las-farmacias-participan-en-una-campana-de-prevencion-del-ictus-segunda-causa-de-muerte-en-espana-14>
- León Ruiz M, Rodríguez Sarasa ML, Sanjuán Rodríguez L, Benito-León J, García-Albea Ristol E, Arce Arce S. Current evidence on transcranial magnetic stimulation and its potential usefulness in post-stroke neurorehabilitation: Opening new doors to the treatment of cerebrovascular disease. *Neurologia* 2018;33:459–72.
- Levine SR, Brey R, Tilley B, Thompson J, Sacco R, Sciacca R. Antiphospholipid Antibodies and Subsequent

Thrombo-occlusive Events in Patients with Ischemic Stroke. *J Am Med Assoc* 2004;291:576–84.

- Llorens-Bobadilla E, Martin-Villalba A. Adult NSC diversity and plasticity: the role of the niche. *Curr Opin Neurobiol* 2017;42:68–74.
- Lobos Bejarano JM, del Castillo Rodríguez JC. Apixabán, un nuevo anticoagulante oral superior a warfarina en la prevención de ictus en pacientes con fibrilación auricular, también con reducción de la mortalidad. *FMC - Form Médica Contin En Atención Primaria* 2012;19:189.
- Martínez-Vila E, Irimia P. Factores de riesgo del ictus. *An Sist Sanit Navar* 2000;23:25–31.
- Mohr J, Thompson J, Lazar R, Levin B, Sacco R, Furie K, et al. A comparison of warfarin and aspirin for the prevention of recurrent ischemic stroke. *N Engl J Med* 2001;345:1444–51.
- Mokin M, Abou-Chebl A, Castonguay A, Nogueira R, English J, Farid H, Gupta R, Martin C, Edward Holloway W, Haussen D, Mueller-Kronast N. Real-world stent retriever thrombectomy for acute ischemic stroke beyond 6 hours of onset: analysis of the NASA and TRACK registries. *J Neurointerv Surg* 2019;11.
- Natera-Villalba E, Cruz-Culebras A, García-Madrona S, Vera-Lechuga R, de Felipe-Mimbrera A, Matute-Lozano C, et al. Mechanical thrombectomy beyond 6 hours in acute ischaemic stroke with large vessel occlusion in the carotid artery territory: Experience at a tertiary hospital. *Neurologia* 2021.
- Nogueira RG, Jadhav AP, Haussen DC, Bonafe 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.
- Ordovás J, Climent E, Jover A, Valero I. Farmacocinética y farmacodinamia de los nuevos anticoagulantes orales. *Farm Hosp* 2009; 33:125-33
- Okumura K, Akao M, Yoshida T, Kawata M, Okazaki O, Akashi S, et al. Low-Dose Edoxaban in Very Elderly Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2020;383:1735–45.
- Pascual Leone Á, Tormos Muñoz JM. Estimulación magnética transcraneal: fundamentos y potencial de la modulación de redes neurales específicas. *Rev Neurol* 2008;46:S3-10.
- Pedrosa Fraga C, Rodríguez Ameijeiras E, Taboada Rivas S, Gómez Méndez R, García Trincado B, Ventura Valcárcel P. Ictus en fase aguda. *Guías Actuación En Urgencias* 2020:179–85.
- Pérez Cabeza AI, Nevado Portero J, Ruiz Ortiz M, Tercedor Sánchez L, Vázquez García R, Delgado Prieto JL, et al. Recomendaciones de expertos en la mejora de la prevención efectiva del ictus isquémico en la fibrilación auricular no valvular: papel del rivaroxabán. *Rev Española Cardiol Supl* 2020;20:21–9.
- Pirson A, Hinsenvelde w, Goldhoorn R, Staals J, R. de Ridder I, H. van Zwam W et al. MR CLEAN, a multicenter randomized clinical trial of endovascular treatment for acute ischemic stroke in the Netherlands: Study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2021;22:1–13.
- Prospective Studies Collaboration. Cholesterol, diastolic blood pressure, and stroke: 13 000 strokes in 450 000 people in 45 prospective cohorts. *Lancet* 1995;346:1647–53.
- Rozman F. Escala de Coma de Glasgow: tipos de respuesta motora y su puntuación. *Med Interna (Bucur)* 2017;1–5. <https://www.elsevier.com/es-es/connect/medicina/escala-de-coma-de-glasgow>.
- Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, et al. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 2017;376:1713–22.
- Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, Rouleau JL, Rutherford JD, Cole TG et al. Effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *Circulation* 1996;335:1001–9.
- Saposnik G, Barinagarrementeria F, Brown Jr R, Bushnell C, Cucchiara B, Cushman M, et al. The diagnosis and management of cerebral venous thrombosis: A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart

- Association/American Stroke Association. Am Hear Assoc Stroke Counc TheCouncil Epidemiol Prev 2011;42:1158–92.
- Saver JL, Goyal M, Bonafe A, Diener H-C, Levy EI, Pereira VM, et al. Stent-Retriever Thrombectomy after Intravenous t-PA vs. t-PA Alone in Stroke. *N Engl J Med* 2015;372:2285–95.
 - Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994;344:1383–9.
 - Schwartz G, Olsson AG, Ganz P, Oliver MF, Waters D, Zeiher A, et al. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes. The MIRACL study: a randomized controlled trial. *Curr Cardiol Rep* 2001;285:1711–8.
 - Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, Bhatt DL, Bittner VA, Diaz R, et al. Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med* 2018;379:2097–107.
 - Serna-Candel C, López-Ibor L, Matías-Guiu J. Tratamiento endovascular del ictus agudo: Un campo muy abierto que está por iniciar. *Neurología* 2010;25:273–8.
 - Shin DH, Kim GH, Lee JS, Joo IS, Suh-Kim H, Kim SS, et al. Comparison of MSC-Neurogenin1 administration modality in MCAO rat model. *Transl Neurosci* 2016;7:164–72.
 - Sirol M, Bouzamondo A, Sanchez P, Lechat P. Does statin therapy reduce the risk of stroke? A meta-analysis. *Ann Med Interne (Paris)* 2001;152:188–93.
 - Takahashi K, Tanabe K, Ohnuki M, Narita M, Ichisaka T, Tomoda K, et al. Induction of Pluripotent Stem Cells from Adult Human Fibroblasts by Defined Factors. *Cell* 2007;131:861–72.
 - The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of Cardiovascular Events and Death with Pravastatin in Patients with Coronary Heart Disease and a Broad Range of Initial Cholesterol Levels. *N Engl J Med* 1998;339:1349–57.
 - The Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) Investigators. High-Dose Atorvastatin after Stroke or Transient Ischemic Attack. *N Engl J Med* 2006;355:549–59.
 - The Stroke Prevention in Reversible Ischemia Trial (SPIRIT) Study Group. A randomized trial of anticoagulants versus aspirin after cerebral ischemia of presumed arterial origin. *Ann Neurol* 1997;42:857–65.
 - Tomografía computerizada de cabeza. MedlinePlus [En línea]. [Consultado en febrero de 2021]. Disponible en: <https://medlineplus.gov/spanish/ency/article/003786.htm>
 - Tramacere I, Boncoraglio GB, Banzi R, Del Giovane C, Kwag KH, Squizzato A, et al. Comparison of statins for secondary prevention in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack: A systematic review and network meta-analysis. *BMC Med* 2019;17:1–12.
 - Di Tullio M, Russo C, Jin Z, Sacco R, Homma S. Aortic Arch Plaques and Risk of Recurrent Stroke and Death Marco. *Circulation* 2009;119:2376–82.
 - Tunick PA, Nayar AC, Goodkin GM, Mirchandani S, Francescone S, Rosenzweig BP, et al. Effect of treatment on the incidence of stroke and other emboli in 519 patients with severe thoracic aortic plaque. *Am J Cardiol* 2002;90:1320–5.
 - Wang Q, Tang XN, Yenari MA. The inflammatory response in stroke. *J Neuroimmunol* 2007;184:53–68.
 - Yagi H, Soto-Gutierrez A, Parekkadan B, Kitagawa Y, Tompkins RG, Kobayashi N, et al. Mesenchymal stem cells: Mechanisms of immunomodulation and homing. *Cell Transplant* 2010;19:667–79.
 - Zhang P, Li J, Liu Y, Chen X, Kang Q, Zhao J, et al. Human neural stem cell transplantation attenuates apoptosis and improves neurological functions after cerebral ischemia in rats. *Acta Anaesthesiol Scand* 2009;53:1184–91.