



RELACIÓN ENTRE DISCAPACIDAD Y LAS METAS DE PRESIÓN ARTERIAL EN  
PACIENTES ADULTOS CURSANDO CON ATAQUE CEREBRO VASCULAR  
ISQUÉMICO LLEVADOS A TERAPIA DE REPERFUSIÓN: UNA REVISIÓN  
SISTEMÁTICA DE LA LITERATURA

**AUTORES:**

MIGUEL ENRIQUE GÓMEZ HERNÁNDEZ  
MÉDICO GENERAL UNIVERSIDAD DE LA SABANA  
RESIDENTE DE MEDICINA CRÍTICA Y CUIDADO INTENSIVO.  
UNIVERSIDAD DEL ROSARIO.

GUSTAVO ADOLFO GONZÁLEZ VARONA  
MÉDICO GENERAL UNIVERSIDAD DEL TOLIMA  
RESIDENTE DE MEDICINA CRÍTICA Y CUIDADO INTENSIVO.  
UNIVERSIDAD DEL ROSARIO.

**TRABAJO PRESENTADO COMO REQUISITO PARA OPTAR  
POR EL TÍTULO DE:**

MEDICO INTENSIVISTA

BOGOTÁ DC - COLOMBIA  
2022

RELACIÓN ENTRE DISCAPACIDAD Y LAS METAS DE PRESIÓN ARTERIAL EN  
PACIENTES ADULTOS CURSANDO CON ATAQUE CEREBRO VASCULAR  
ISQUÉMICO LLEVADOS A TERAPIA DE REPERFUSIÓN: UNA REVISIÓN  
SISTEMÁTICA DE LA LITERATURA

**AUTORES:**

MIGUEL ENRIQUE GÓMEZ HERNÁNDEZ  
MÉDICO GENERAL UNIVERSIDAD DE LA SABANA  
RESIDENTE DE MEDICINA CRÍTICA Y CUIDADO INTENSIVO.  
UNIVERSIDAD DEL ROSARIO.

GUSTAVO ADOLFO GONZÁLEZ VARONA  
MÉDICO GENERAL UNIVERSIDAD DEL TOLIMA  
RESIDENTE DE MEDICINA CRÍTICA Y CUIDADO INTENSIVO.  
UNIVERSIDAD DEL ROSARIO.

**TUTORES:**

JAVIER ANDRES MORA ARTEAGA  
MÉDICO CIRUJANO. UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA.  
ESPECIALISTA EN MEDICINA CRÍTICA Y CUIDADO INTENSIVO.  
UNIVERSIDAD DEL ROSARIO.  
NEUROINTENSIVISTA. UNIVERSIDAD AUTONOMA DE MEXICO.

DANIEL ALEJANDRO BUITRAGO MEDINA  
PROFESOR AUXILIAR DE CARRERA  
UNIDAD DE APOYO A LA INVESTIGACIÓN FORMATIVA  
VICEDECANATURA DE INVESTIGACIÓN Y CONSULTORÍA.  
ESCUELA DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD.  
UNIVERSIDAD DEL ROSARIO.

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD  
PROGRAMA DE MEDICINA – POSTGRADO  
UNIVERSIDAD DEL ROSARIO

BOGOTÁ DC - COLOMBIA  
2022

## **IDENTIFICACIÓN DEL PROYECTO**

**Institución académica:** Universidad del Rosario.

**Dependencia:** Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud.

**Título de la investigación:** Relación entre discapacidad y las metas de presión arterial en pacientes adultos cursando con ataque cerebro vascular isquémico llevados a terapia de reperfusión: una revisión sistemática de la literatura.

**Instituciones participantes:** Universidad del Rosario.

**Tipo de investigación:** Revisión sistemática de la literatura.

### **Investigadores principales:**

1. Miguel Enrique Gómez Hernández  
Residente de Medicina Crítica y Cuidado Intensivo.  
Universidad del Rosario.
2. Gustavo Adolfo González Varona  
Residente de Medicina Crítica y Cuidado Intensivo.  
Universidad del Rosario.

### **Investigadores asociados:**

1. Javier Andrés Mora Arteaga.  
Medicina Crítica y Cuidado Intensivo  
Universidad del Rosario
2. Daniel Alejandro Buitrago Medina.  
Unidad de apoyo a la investigación formativa  
Vicedecanatura de investigación y consultoría.  
Universidad del Rosario.

### **Asesor clínico o temático:**

Javier Andrés Mora Arteaga.  
Universidad del Rosario

### **Asesor metodológico:**

Daniel Alejandro Buitrago Medina.  
Universidad del Rosario.

## Contenido

1. INTRODUCCIÓN: .....	8
1.1 Planteamiento del problema:.....	8
1.2 Justificación: .....	9
2. MARCO TEÓRICO:.....	10
2.1 Epidemiología:.....	10
2.2 Fisiopatología: .....	12
2.3 Autorregulación cerebral: .....	15
2.4 La autorregulación cerebral en un accidente cerebrovascular isquémico agudo: .....	16
3. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN:.....	17
4. OBJETIVOS:.....	18
4.1 Objetivo general: .....	18
4.2 Objetivos específicos: .....	18
5. MÉTODOLOGÍA:.....	18
5.1. Tipo de estudio: .....	18
5.2. Criterios de inclusión y exclusión: .....	18
5.2.1 Criterios de inclusión:.....	18
5.2.2 Criterios de exclusión: .....	19
5.3 Tipos de estudios: .....	19
5.4 Tipo de participantes: .....	19
5.5 Tipo de intervención: .....	19
5.6 Tipo de comparador: .....	20
5.7 Tipo de medidas de resultados: .....	20
5.8 Definición y operacionalización de variables: .....	20
5.8.1 Variables dependientes: .....	20
5.8.2 Variables independientes (demográficas – clínicas – tratamiento):.....	20
5.8.3 TABLA OPERACIONAL DE VARIABLES.....	21
5.9 Metodología para identificar los estudios: .....	22
5.9.1 Términos de búsqueda para PUBMED:.....	23
5.9.2 Términos de búsqueda para EMBASE:.....	23
5.9.3 Términos de búsqueda para COCHRANE LIBRARY:.....	24
5.9.4 Términos de búsqueda para LILACS:.....	24
5.9.5 Términos de búsqueda para OPENGREY: .....	25
5.10 Extracción de datos: .....	25

5.11 Evaluación de calidad de los estudios: .....	25
5.11.1 Estrategia de selección de estudios: .....	25
5.12 Plan de análisis de los datos: .....	26
5.13 Alcances y límites de la investigación: .....	26
6. RESULTADOS:.....	26
6.1. Descripción de los estudios: .....	27
6.2. Características de los pacientes:.....	28
6.3. Discusión de Resultados: .....	38
7. SESGOS: .....	41
7.1 Sesgo de publicación: .....	41
8. ASPECTOS ÉTICOS: .....	41
9. ADMINISTRACIÓN DEL PROYECTO: .....	41
9.1 Presupuesto:.....	42
9.2 Cronograma:.....	43
10. CONCLUSIONES: .....	43
11. REFERENCIAS: .....	43
12. ANEXOS: .....	49

## RESUMEN:

**Antecedentes y propósito:** Los niveles de Presión Arterial Sistólica (PAS) por debajo de 140 mm Hg después del Evento Cerebrovascular Agudo (ECV) ocurren en 18% a 25% de los pacientes, y pueden estar asociados con resultados adversos de muerte y discapacidad, proponiéndose que la elevación de la PA en el accidente cerebrovascular isquémico agudo puede ser benéfico al aumentar la perfusión de la zona de penumbra peri-infarto. Sin embargo, los pacientes cursando con ECV usualmente presentan comorbilidades y pueden presentar mayor deterioro neurológico por el manejo de la presión arterial sea por caída de la presión de perfusión cerebral o por riesgo de conversión hemorrágica posterior a la terapia de reperfusión.

**Metodología:** Se realizó una revisión sistemática de la literatura en las bases de datos de Medline, Embase, Cochrane, Lilacs y Opengrey para los estudios que investigaran relación de presión arterial posterior a terapia de reperfusión cerebral posterior a Ictus isquémico y sus desenlaces relacionados a discapacidad y mortalidad. Dos revisores independientes revisaron todos los títulos y posteriormente los resúmenes de los textos que cumplieran a priori con los criterios de inclusión. Posteriormente se realizó la revisión de los artículos completos para escoger los artículos relevantes con respecto a la pregunta de investigación y la extracción de datos.

**Resultados:** Las publicaciones identificadas relacionadas con el accidente cerebrovascular isquémico agudo fueron 2,200 y se encontraron 71 artículos en relación a metas de presión arterial posterior a terapia de reperfusión; de los cuales solo 7 artículos cumplieron con los criterios de inclusión para el estudio. La revisión incluyó 7571 sujetos (edad: 68.7 años, 55.1% hombres). Las comorbilidades reportadas más frecuentes fueron hipertensión arterial con 67.7%, fibrilación auricular 28.2%, diabetes mellitus 26.3%, ataque cerebrovascular previo 10.2%, enfermedad coronaria 8.7% y cardíaca 3.2% y consumo de cigarrillo 16%. El NIHSS promedio fue de 14.3 y la escala de ASPECTS 8.5. Las terapias de reperfusión más utilizada fue la Trombólisis Intravenosa en un 71%. El promedio de terapia exitosa fue de 46.9%. Debido a la heterogeneidad de la población y la forma de reportar el desenlace y los criterios variables de ingreso/desenlace no fue posible realizar un metaanálisis de las medidas de resultado. Los pacientes manejados con cifras de presión arterial entre 130 – 140 tuvieron mayor probabilidad de tener mejores desenlaces neurológicos comparados con los que se manejaron con presión arterial sistólica mayor de 140 mmHg (OR: 2.37, CI: 0.95 – 1.20,  $p$ -value<0.001) así como menor tasa de eventos de sangrado intracerebral (OR: 0.83, CI: 0.73 – 0.95,  $p$ -value<0.001) y mortalidad (OR: 0.73, CI: 0.62 – 0.95  $p$ -value=0.01). Los riesgos y beneficios para recomendar una meta de presión arterial aún continúa desconocida, pero se recomienda un seguimiento intensivo de la presión arterial.

**Conclusión:** Nuestro estudio encontró relación entre niveles de presión arterial sistólicas mayores de 140 mmHg posterior a la terapia de reperfusión cerebral y probabilidad de tener un desenlace negativo a 30 días y 6 meses. También encontramos como hallazgo adicional que probablemente cifras de tensión arterial sistólica mayor de 130 mmHg también podrían estar en relación a tener menor probabilidad de tener un desenlace favorable.

**Palabras clave:** Presión arterial, ataque cerebrovascular, agudo.

## **SUMMARY:**

**Background:** Drops in Systolic arterial pressure (SAP) below the 140 mmHg after Stroke occurs between 18% and 25% and can be associated with adverse outcomes, disability and increase mortality, because the arterial pressure augmentation in ischemic stroke could be beneficial due to recover penumbra perfusion in the peri-infarct zone. Nevertheless, stroke patients have comorbid conditions and could have further neurological deterioration because the drop in de cerebral perfusion pressure or by the hemorrhagic transformation on the reperfusion therapy.

**Methods:** We performed a systematic review in Medline, Embase, Cochrane library, Lilacs and OpenGrey databases for clinical studies that research the relationship among the arterial pressure after reperfusion therapy in ischemic stroke and outcomes in disability and mortality. Two independent investigators review all titles and later the abstracts that a priori fulfill the inclusion criteria. Finally, they review and read the complete papers to include the relevant articles in respect to the clinical question and the data extraction.

**Results:** The papers related with ischemic stroke were 2,200 and found 71 articles about arterial pressure goals after the reperfusion therapy of which 7 studies met the criteria for our study. The research included 7571 patients (aged: 68.7 years, 55.1% male). The most reported comorbidities were arterial hypertension in 67.7%, auricular fibrillation 28.2%, diabetes mellitus 26.3%, previous stroke 10.2%, coronary artery disease 8.7%, chronic heart failure 3.2%, smokers 16%. The average NIHSS was 14.3 and ASPECTS scale 85. The most commonly used reperfusion therapy was de intravenous thrombolysis in 71% of cases. The average of successful reperfusion therapy was 46.9%. But the patients heterogeneity and the way to report the outcomes the metanalysis was not possible in this systematic review. The patients managed with systolic arterial pressure between 130 – 140 mmHg had better neurological outcomes compared with SAP above 140 mmHg (OR: 2.37, CI: 0.95 – 1.20, *p-value*<0.001) as well less probability of intracerebral hemorrhage (OR: 0.83, CI: 0.73 – 0.95, *p-value*<0.001) and mortality (OR: 0.73, CI: 0.62 – 0.95 *p-value*=0.01). The benefit and risks to recommended arterial pressure ranges remains unknown, but the intensive monitoring is recommended.

**Conclusion:** The current study found that the relationship between arterial pressure levels above 140 mmHg after reperfusion therapy in ischemic stroke and the probability to have worse outcomes among 30 days to 6 months. We also found as an additional finding that probably the PAS above 130 mmHg could be in relationship to have a worse outcome.

**Key Words:** Blood pressure, stroke, acute.

## **1. INTRODUCCIÓN:**

El evento cerebrovascular (ECV) es una importante causa de discapacidad y mortalidad a nivel mundial. Afecta 13,7 millones de personas por año globalmente y es la segunda causa de mortalidad con 5.5 millones de muertes al año (1), (2). Se estima que 1 de cada 4 adultos experimentará un ECV y hay más de 80 millones de sobrevivientes a nivel mundial de esta patología, siendo una población de alto riesgo y foco de prevención secundaria, que adicionalmente tiene una probable discapacidad (3).

El ECV en su mayoría es de carácter isquémico (4). Pese a que la incidencia global, mortalidad y discapacidad ajustada a años de vida disminuyó entre 1990 al 2013, su prevalencia tuvo un ligero aumento entre 1990 al 2013 (5). Este comportamiento se da posiblemente por la reducción de la mortalidad, la mejoría en la prevención secundaria y el diagnóstico. La edad, el sexo y la genética son factores de riesgo no modificables y la población productiva se ha visto afectada, pues entre las personas de 20 a 64 años la prevalencia de ECV isquémico se ha casi duplicado desde 1990 a 2013, con un aumento de 37.3% en discapacidad ajustada a años de vida, que en últimas condicionará la productividad de esta población y en un uso de recursos económicos del sector salud que no podrán ser retribuidos (6). Por tal razón, se hace menester el optimizar el manejo de estos pacientes al momento de presentar un ECV, para garantizar independencia y sobrevivencia, que igualmente se verá reflejado en índices de salud pública.

### **1.1 Planteamiento del problema:**

El manejo del paciente depende del tipo de evento cerebrovascular que presente. Para el ECV isquémico se puede establecer una terapia de reperfusión si los tiempos del evento inicial lo permiten. Para los años 70 los experimentos identificaron que la mayor parte del déficit clínico inicial en pacientes con ECV isquémico se debe a una zona del cerebro no-funcional eléctricamente, hibernada e hipoperfundida denominada penumbra isquémica, que se convierte progresivamente en un tejido lesionado de manera irreversible denominado núcleo isquémico (7). El principio de la terapia de reperfusión se basa en salvar dicha penumbra isquémica recuperando la normalidad funcional con una intervención rápida. Esta medida ha transformado el pronóstico de los pacientes con ECV isquémico desde su primer estudio positivo con trombólisis publicado en 1995 (8).

Como medidas de reperfusión se cuenta con el manejo farmacológico mediante trombólisis con activador recombinante del plasminógeno tisular (rt-PA) intravenoso y/o la trombectomía mecánica. Se demostró que la trombectomía intravenosa reduce la discapacidad cuando se administra dentro de las 4.5 horas del inicio del ECV isquémico (momento cuando el paciente se encontraba saludable por última vez), aunque en pacientes seleccionados con imágenes de perfusión cerebral favorables se benefician hasta las 9 horas (9). En cuanto a la trombectomía endovascular, se reduce la discapacidad en un grupo amplio de pacientes con oclusión vascular larga al realizarse dentro de las 6 horas desde el inicio del ECV y en pacientes seleccionados con el uso de imágenes de perfusión cerebral hasta 24 horas del inicio de clínica al lograrse un TICI IIb/III (reperfusión exitosa) (10). De este modo, la trombectomía mecánica (TM) agregada al manejo con trombólisis intravenosa es el manejo estándar del ataque cerebrovascular isquémico agudo en pacientes con oclusión larga de vaso de la circulación anterior (11).

Ahora bien, no solo dependerá de lograrse la reperfusión del vaso lo que determinará los desenlaces en el paciente. El soporte antes y después de una terapia de reperfusión se

asocia con resultados clínicos y son tema de debate actual. Por ejemplo, El manejo de las cifras tensionales previas a la reperfusión son un tema de discusión donde los estudios clínicos aleatorizados base de guías de recomendación actuales no analizaron de manera sistemática la monitoria de presión arterial, limitando los datos y brindando resultados contradictorios (12). Mientras algunos análisis retrospectivos no mostraron relación entre las presiones arteriales y los resultados a 90 días, otros demostraron una asociación entre la hipotensión periprocedimental (presión arterial sistólica <140 mmHg) y un peor pronóstico clínico (13). Los análisis Post hoc de pacientes con ACV llevados a trombectomía mostraron que presiones arteriales muy altas y muy bajas tienen un peor resultado reflejado en un comportamiento en “U” (14). Por lo anterior las recomendaciones actuales de las guías sugieren mantener las cifras de presión arterial (PA) < 180/110 mmHg con una calidad de evidencia moderada y recomendación fuerte, haciendo la aclaración que debe de evitarse la caída excesiva de la PA sistólica durante la trombectomía con una calidad de evidencia baja y fuerte recomendación (12).

Estas dudas inclusive han llevado a que se sugiera mediante datos de estudios observacionales y meta-análisis que el uso de anestesia general durante la trombectomía mecánica comparada con la sedación consciente se puede asociar a peores desenlaces de discapacidad a 3 meses, menores tasas de recanalización y mayor mortalidad; culpándose a la hipotensión posoperatoria y cambios hemodinámicos durante la inducción y fase de recuperación (15).

Adicional a que no se sabe cuál es el umbral óptimo de presión arterial previo al procedimiento de reperfusión, igualmente pasa con las metas de presión arterial posterior al mismo. Lo que se describe en las guías de recomendación del manejo intervencionista del paciente con ACV isquémico agudo es una extrapolación del manejo previo a procedimiento del paciente llevado a manejo con rt-PA dado que alrededor del 85% de los estudios con trombectomía fueron igualmente manejados con rt-PA, sugiriéndose no pasar de una presión arterial de 180-185/105-110 mmHg (12). Sin embargo, un análisis del registro SITS mostró que PA sistólicas elevadas 2 a 24 horas después de la trombólisis intravenosa se asoció con peores resultados con una relación lineal con hemorragia sintomática y una asociación en forma de “U” con mortalidad e independencia y la PA sistólica (PAS) entre 141 a 150 mm Hg se asoció con los mejores resultados clínicos (16). Respecto a TM, los datos preliminares han indicado que valores más elevados de PAS durante las primeras 24 horas de recanalización exitosa se asocian independientemente con peores resultados de discapacidad, mortalidad y complicaciones hemorrágicas (17).

## **1.2 Justificación:**

La mayoría de los estudios referidos en las guías de manejo, el estado de las arterias intracraneales (recanalizadas o no) no se conoció y esto igualmente puede condicionar el manejo de PA, como lo refleja las metas sugeridas entre pacientes con trombólisis endovenosa respecto a los que no se realizó manejo de reperfusión (<180/105 o <220/110 respectivamente) (18). Publicaciones han sugerido un impacto diferente de la PA en el caso de una oclusión persistente (hipoperfusión en el caso de caída de PA y optimización del flujo colateral que puede ayudar en la limpieza del embolo en vasos distales si se eleva la misma) (19) o de reperfusión (aumento de las lesiones por reperfusión por valores de PA elevadas (20) en contraposición a áreas de microcirculación alterada en TICI 2b (12)). Hay que considerar que los pacientes manejados con TM son un grupo homogéneo con oclusión de vaso largo que pueden tener diferentes perfiles de presión arterial respecto a otras

poblaciones con ECV isquémico (18) y no es necesariamente equiparable a la población con rt-PA.

Sumado a esto, la discusión del manejo de presión arterial posterior a reperfusión conlleva a otra inquietud: el uso de soporte vasoactivo agonista para garantizar metas de PA. En la literatura se ha publicado que en un evento cerebrovascular reciente se ha de considerar el aumento de las cifras tensionales (<180/105 en pacientes con trombólisis) y de este modo el flujo sanguíneo cerebral, para optimización de la perfusión y disminuir la lesión cerebral isquémica y las recomendaciones para el manejo de ECV de la Iniciativa Europea mencionan que "los estados de bajo gasto cardíaco pueden necesitar apoyo inotrópico", implicando que las posibles causas de baja PA deben ser buscadas y tratadas, y se debe considerar la terapia vasopresora (21). Sin embargo, las guías actuales sobre el manejo de la hipotensión posterior a evento cerebrovascular no proporcionan una aclaración objetiva sobre el manejo adecuado, comentando que no hay evidencia para modificar activamente la presión arterial, reflejo de la escasez de evidencia en este campo y un indicador de las dificultades prácticas de llevar a cabo investigaciones en el contexto del evento cerebrovascular agudo. Las Directrices para el tratamiento temprano de pacientes con evento cerebrovascular isquémico establecen que "en la actualidad, la hipertensión inducida por fármacos no se puede recomendar para el tratamiento de la mayoría de los pacientes con evento cerebrovascular isquémico (grado A)" y se refiere que un mantenimiento artificial de PAS entre 141–150 mmHg puede aumentar el riesgo de hemorragia intracraneal sintomática (12) (20).

Para intentar dar respuesta a estas dudas, se han realizado revisiones sistemáticas de la literatura con el fin de dar una respuesta a esta situación de hipotensión en ECV. Un análisis Cochrane de 2008 y 2014 para la presión arterial en accidente cerebrovascular agudo encontró datos insuficientes para sacar conclusiones sobre la alteración deliberada de la PA dentro de las 2 semanas posteriores a un accidente cerebrovascular (22). Consecuentemente, no hay un consenso claro respecto a las metas de cifras de presión arterial posteriores a una terapia de reperfusión exitosa y reflejo de esto es una encuesta realizada entre neurólogos vasculares, neurointensivistas y neurointervencionistas, realizada por investigadores en Oklahoma donde la variabilidad en las metas de presión arterial entre pacientes con TICI 2b o 3 era marcada (23).

Por todo lo anterior, y siendo claro la oportunidad en nuestro medio de poder realizar terapias de reperfusión en pacientes con ECV isquémico, el siguiente paso está en el manejo posterior a la recanalización con el fin de mejorar los desenlaces clínicos de supervivencia e independencia. Para ello, se desea responder la pregunta de cuáles son las metas de presión arterial en un paciente adulto cursando con ECV isquémico y llevado a una terapia de reperfusión exitosa sea con manejo farmacológico y/o trombectomía respecto al desenlace en discapacidad, mortalidad y eventos de hemorragia intracerebral, mediante una revisión sistemática de la literatura con el objetivo de hacer un posterior meta-análisis.

## **2. MARCO TEÓRICO:**

### **2.1 Epidemiología:**

El evento cerebrovascular (ECV) es una importante causa de discapacidad y mortalidad a nivel mundial. Cifras del año 2019 estiman que esta entidad afecta 13,7 millones de personas por año a nivel mundial y es la segunda causa de mortalidad por enfermedad

general con 5.5 millones de muertes al año después de infarto agudo de miocardio (24,25). La incidencia es de aproximadamente 9,5 millones al año con un acumulado de 2,7 millones de muertes en el año 2017 (24). Los países más afectados son los países altamente desarrollados por lo que las estrategias de prevención primaria y secundaria se han hecho cada vez más amplias en estos países con una discreta disminución en la incidencia, mortalidad y discapacidad entre 2005 – 2013 (25), sin embargo, en los países en vía de desarrollo no hay cambios significativos y probable relación a múltiples factores especialmente en las estrategias de prevención mencionadas (26).

Como se mencionó previamente el ECV en su mayoría es de carácter isquémico (27,28). Pese a que la incidencia global, mortalidad y discapacidad ajustada a años de vida disminuyó entre 1990 al 2013, su prevalencia tuvo un ligero aumento entre 1990 al 2013 (29). Este comportamiento se da posiblemente por la reducción de la mortalidad, la mejoría en la prevención secundaria y el diagnóstico. Existen factores de riesgo no modificables como la edad, el sexo y la genética. Se han encontrado algunas alteraciones de carácter monogénico que podrían dar explicación a la afección de la población productiva y joven como son los Arteriopatía Cerebral Autosómica Dominante de Infartos Subcorticales con Leucoencefalopatía (CADASIL por su nomenclatura en inglés) y la Arteriopatía Cerebral Autosómica Recesiva con Leucoencefalopatía (CARASIL) (30), pues las personas entre 20 a 64 años la prevalencia de ECV isquémico se ha casi duplicado desde 1990 a 2013, con un aumento de 37.9% en discapacidad ajustada a años de vida (31) que, finalmente podría limitar la productividad de esta población así como de recursos económicos del sistema de salud que, del mismo modo, no podrán ser retribuidos. Por tal razón, se hace menester el optimizar el manejo de estos pacientes en el momento de presentar un ECV, para garantizar independencia y sobrevivencia, que igualmente se verá reflejado en índices de salud pública.

Adicionalmente dentro de los factores modificables de la enfermedad están la hipertensión arterial, especialmente cifras mayores a 160/90 mmHg que modifican la regulación cerebral (32) y el efecto de Windkessel (33), sedentarismo, altos niveles de Apolipoproteína B, bajos niveles de Apolipoproteína A1, el tipo de dieta especialmente baja en vitaminas y oligoelementos, estrés psicológico, depresión, tabaquismo, alto consumo de alcohol, la enfermedad renal crónica, la apnea del sueño y la diabetes mellitus (32). Los ECV pueden ser clasificados en eventos isquémicos y eventos hemorrágicos. Los primeros son los más frecuentes acaparando casi el 70% dentro de los que se incluyen infartos del sistema nervioso central (SNC) por los órganos involucrados son el cerebro, la retina y la medula espinal (27). Por las condiciones fisiopatológicas, especialmente el tiempo, existe otro tipo de manifestación isquémica cerebral conocida como Accidente Cerebrovascular Isquémico Transitorio (AIT) en el que precisamente el tiempo transcurrido desde el inicio de la lesión isquémica no es lo suficientemente prolongado para causar lesión irreversible del tejido cerebral (o espinal) y al recuperar el flujo hacia la zona afectada hay resolución tanto de sintomatología como de los hallazgos en la resonancia magnética (RM) cerebral. Por otro lado, los eventos cerebrovasculares hemorrágicos involucran los sangrados intracerebrales y la hemorragia subaracnoidea que, a su vez, pueden ser complicaciones de los eventos isquémicos (34).

El manejo del paciente depende del tipo de evento cerebrovascular que presente. Para el ECV isquémico se puede establecer una terapia de reperfusión si los tiempos del evento inicial lo permiten. Para los años 70 los experimentos identificaron que la mayor parte del déficit clínico inicial en pacientes con ECV isquémico se debe a una zona del cerebro no-funcional eléctricamente, hibernada e hipoperfundida denominada penumbra isquémica (7,35), el cual es el objetivo de la terapia en la UCI a fin de preservar el tejido cerebral en

esta zona que, en caso de no ser adecuadamente protegido puede convertirse de manera progresiva en un tejido lesionado de manera irreversible denominado núcleo isquémico, este puede variar de manera considerable entre individuos sea por factores personales no modificables como se mencionó previamente a su vez como por otros intervenibles y en ocasiones modificables como las comorbilidades que a su vez están determinadas por hábitos de vida y medicamentos. El principio de la terapia de reperfusión se basa en salvar dicha penumbra isquémica recuperando la mayor funcionalidad posible con una intervención rápida. Esta medida ha transformado el pronóstico de los pacientes con ECV isquémico desde una enfermedad en su mayoría letal o completamente incapacitante a una enfermedad con altas posibilidad de recuperación si esta es intervenida de manera temprana. Como lo hemos visto desde las primeras publicaciones de la intervención en 1995 hasta la actualidad (27,36).

## **2.2 Fisiopatología:**

Debido al tipo de estudio que pretendemos abordar, es importante entender los desencadenantes del Evento Cerebrovascular Isquémico, así como los mecanismos y los eventos fisiopatológicos que conllevan al deterioro cerebral. La causa más frecuente de ECV isquémico son los accidentes y erosiones de placas ateroscleróticas en un vaso de gran o mediano calibre que, embolizan y ocluyen un vaso distal de menor calibre disminuyendo de manera parcial o completa el flujo hacia el tejido cerebral; esto no excluye que las arterias de gran calibre (v.g. arterias carótidas) presenten inflamación y ulceración local con resultado no solo de embolismo sino lesión in situ con consecuencias de infartos en grandes territorios cerebrales (37). Existe evidencia que demuestra que no sólo el accidente de placa es causal de la lesión, sino que la inflamación per se dada por los factores de riesgo anotados son capaces de alterar la autorregulación del vascular y del endotelio mismo afectando la liberación de óxido nítrico local perpetuando el desarrollo de placas en la íntima vascular (33,38). Es importante tener en cuenta que las disecciones arteriales de los pacientes jóvenes -que ocasionalmente son espontáneas o por enfermedades del tejido conectivo- son causa de ECV compartiendo el mecanismo mencionado y, pueden incluso los trombos formados en la íntima arterial pueden ser embolizados por traumas de distinta naturaleza, maniobras de Valsalva (39).

El estudio de los vasos sanguíneos de pequeño calibre ha abierto la puerta al estudio de los infartos cerebrales de áreas específicas especialmente en la sustancia blanca cerebral evidenciado en los lacunares, la leucoaraiosis, cortico-subcorticales y los microangrados cerebrales post ECV isquémico (40). Con menor frecuencia, pero de gran importancia dentro de este grupo alteraciones se encuentran enfermedades de tipo vasculitis sea primaria o bien llamadas vasculitis del sistema nervioso central o bien, secundarias a vasculitis sistémicas con manifestación en el SNC (3). Adicionalmente una de las enfermedades más prevalentes en la población adulta y con una gran cantidad de consecuencias clínicas es la Fibrilación Atrial (FA) (41). Esta alcanza una prevalencia de hasta el 3% de la población mundial. Esta entidad tiene la peculiaridad de alterar el flujo dentro de la cámara, el atrio izquierdo, haciéndolo más turbulento por un lado y, por otro, más lento produciendo así dos de las tres condiciones clásicas suficientes para la formación de trombos (42), formados estos a posibilidad de embolización de estos a los territorios vasculares de alta presión y flujo como el cerebro semejando entonces los fenómenos oclusivos previamente mencionados (43).

El manejo de las comorbilidades – que ocasionalmente hacen parte la etiología multifactorial de la FA - puede disminuir la probabilidad de presentar embolismo cerebral.

Una de las estrategias más importantes es la anticoagulación en pacientes de alto riesgo cardioembólico (CHA2DS2-Vasc) ha demostrado en múltiples estudios clínicos disminuir el riesgo de presentar ECV isquémico en la población con esta enfermedad (41,44). Otras formas de migración de coágulos son en el embolismo paradójico (45) y los trombos intracardiacos relacionados a segmentos cardiacos hipo o aquinéticos secundarios a infartos cardiacos (46,47); también otros elementos inflamatorios o infecciosos como en la Endocarditis y endarteritis infecciosas o reumáticas. Por otro lado, múltiples entidades que podrían clasificarse dentro de los trastornos hematológicos pueden causar lesiones intravasculares in situ o a distancia que por sí mismos pueden desencadenar un ECV cumpliendo la tercera parte de la tríada de Virchow, la hipercoagulabilidad (42,48). El conocer estas entidades y estudiarlas en pacientes con factores de riesgo, así como ampliar el algoritmo diagnóstico permitirán no sólo acercarse de manera más apropiada a los distintos desencadenantes del ECV sino también a la adecuada terapéutica con sus distintas peculiaridades (3).

Todas las entidades mencionadas comparten desde este punto y de manera general -sin olvidarlas peculiaridades que cada una de ellas ostenta- la disminución del flujo sanguíneo cerebral. EL núcleo isquémico es ocasionalmente insalvable ya que la lesión neuronal es prácticamente irreversible pasados 3-5 minutos posterior a la lesión sostenida, sin embargo, el área de penumbra isquémica será el área de mayor interés y preocupación como parte de la intervención médica (49). Una vez inicia esta lesión cerebral inicia y disminuye el aporte de glucosa y oxígeno se inician mecanismos inflamatorios en el parénquima involucrando no sólo en las neuronas sino también las distintas células de la glía y el endotelio mismo, se disminuye la relación aporte y demanda de oxígeno cerebral y se alcanza el estado de hipoxia se activan las vías inflamatorias dependientes de oxígeno. Se altera entonces la producción de energía mitocondrial, con la consecuente activación del citocromo C como precursor de la alteración y fragmentación de ADN por vía de las caspasas produciendo la apoptosis neuronal (3). Otra forma por la que se activa la vía de las caspasas es el aumento de las aminas excitatorias como el glutamato. Este aumenta el calcio intracelular tanto neuronal como glial. Este glutamato de manera peculiar tiene la capacidad de producir despolarización hipóxica neuronal, aumentando las demandas metabólicas neuronales y la liberación de aminas endógenas excitatorias como noradrenalina y el mismo glutamato, este último estimulando los receptores de N-metil-D-aspartato el cuál es un receptor metabo e inotrópico asociado a canales iónicos especialmente de Calcio (49); el aumento consecuente del calcio intracelular tiene la capacidad de activar la apoptosis celular también por vía de las caspasas y el p53 (50,51).

La cascada inflamatoria se perpetua a nivel local al momento de la ruptura de las membranas celulares que liberan todo el contenido intracelular como el Calcio y el Factor Trófico Tisular (FTT) que en conjunto con las sustancias inflamatorias como Interleuquinas (IL) óxido nítrico sintetasa inducible (iNOS) producen alteración de la barrera hematoencefálica aumentando su permeabilidad y en consecuencia edema tisular y cerebral, así como la posterior cicatrización glial impidiendo en estadios posteriores de la lesión la recuperación neuronal (52). Algunos estudios en roedores y algunos mamíferos muestran que la alteración en la membrana hematoencefálica juega un papel muy importante en la migración celular de neutrófilos y macrófagos al parénquima cerebral al tercer día de ocurrido el evento, cuyos efectos pueden llegar a ser deletéreos durante la fase de recuperación inicial cerebral peculiarmente en las áreas de penumbra que, como se ha mencionado, son las áreas de potencial recuperación (53). La circulación cerebral dependiente del polígono de Willis tiene cierta capacidad de aportar flujo sanguíneo al área

de penumbra, sin embargo, este es incompleto y usualmente se encuentra lesionado y ocluido durante el evento isquémico (54,55).

Clínicamente y de manera significativa la circulación colateral proveniente de las arterias leptomeningeadas son las que pueden aportar de manera significativa al enlentecimiento de la lesión cerebral aguda así como el potencial de recuperación posterior; las propiedades cualitativas y cuantitativas de este sistema pueden estar influenciados por los factores modificables y no modificables de los que hemos hablado previamente por lo que la respuesta de estas no es predecible pero si evaluable por medio de distintos métodos imagenológicos que comentaremos más adelante (54).

Las cifras de presión arterial en un paciente con Ataque Cerebrovascular se han visto relacionadas a morbilidad posterior al evento. En el International Stroke Trial (IST) 1 (56) y en el Chinese Acute Stroke Trial (57), el 18% al 25% de los pacientes tenían presión arterial sistémica (PAS)  $\leq$  140 mm Hg, respectivamente. Este nivel de PA es de importancia pronóstica, mes y a 1 año aumentó en 28.2% y 17.5%, respectivamente, por cada 10 mm Hg de disminución de PAS por debajo de 130 mm Hg. Estos resultados se atribuyen a que la PA baja después del accidente cerebrovascular se asocia con diferentes factores dependiendo de los subtipos de accidente cerebrovascular, por ejemplo, en el accidente cerebrovascular cardioembólico este puede estar asociado a falla cardíaca, los eventos lacunares asociados a enfermedad coronaria y en el infarto de circulación anterior parcial atribuible a un infarto de miocardio previo (57). Astrup y col. introdujeron el concepto de “penumbra isquémica”, un área del cerebro que rodea el tejido infartado, donde la falla eléctrica (señal de electroencefalograma plano) estaba presente, pero la falla de la bomba de iones (aumento de potasio extracelular) aún no había ocurrido, y concluyó que aumentar la perfusión cerebral en esta área podría ser un determinante importante del resultado después del evento cerebrovascular (7).

La autorregulación cerebral se ve afectada después de un accidente cerebrovascular isquémico agudo, es decir, el flujo sanguíneo cerebral (FSC) depende pasivamente de la presión arterial media (PAM). Olsen y col. demostraron la existencia de áreas de bajo flujo no infartadas por presión pasiva en 48 pacientes con accidente cerebrovascular isquémico, donde un aumento inducido de la PA dio como resultado aumento en el FSC (evaluado por gammagrafía después de una inyección intracarotídea de Xenon-133) (58). De hecho, los estudios en animales han demostrado que la hipertensión inducida puede reducir la lesión cerebral focal, al aumentar la presión hidrostática intraluminal, que abre canales colaterales y mejora la perfusión en la penumbra. Además, la hipertensión inducida se recomienda para la prevención y el tratamiento de las complicaciones en la isquemia cerebral en pacientes con vasoespasmo después de hemorragia subaracnoidea (59). El flujo sanguíneo cerebral (FSC) en condiciones fisiológicas normales, se adapta a las demandas metabólicas del cerebro para prevenir la isquemia cerebral. Este proceso se lleva a cabo a través de varios procesos adaptativos de la circulación cerebral, incluida la autorregulación cerebral. Esta se entiende como la capacidad intrínseca de la vasculatura cerebral arterial para ajustar su resistencia y mantener un flujo sanguíneo cerebral (FSC) prácticamente constante a pesar de las oscilaciones de la presión arterial media (PAM) o, de la presión de perfusión cerebral (PPC). Por lo tanto, el FSC es independiente de la PPC cuando la autorregulación está indemne (60).

Si se altera la autorregulación cerebral, el cerebro se vuelve más vulnerable al daño isquémico causado por los cambios en la presión arterial sistémica o la presión intracraneal. Este daño en la autorregulación cerebral podría afectar la eficacia y la seguridad de los

algoritmos de tratamiento en el establecimiento de la hipertensión aguda y el accidente cerebrovascular isquémico. Por lo tanto, debido a la ausencia de datos definitivos de ensayos clínicos que demuestren un resultado clínico contundente frente al manejo óptimo de la presión arterial, ya sea hipotensión o hipertensión, en el contexto del accidente cerebrovascular isquémico, surge la necesidad de búsqueda de evidencia (61,62). La literatura publicada sobre autorregulación cerebral en el contexto del accidente cerebrovascular isquémico no es concluyente y su interpretación está sujeta a varias Limitaciones (28).

### **2.3 Autorregulación cerebral:**

La autorregulación cerebral permite mantener un equilibrio entre la demanda metabólica y el suministro de sangre tanto regional como global. Los estudios en animales como en humanos han demostrado claramente que el FSC permanece relativamente constante dentro de un rango fijo incluso en el contexto de fluctuaciones significativas en la presión arterial media (PAM). Los estudios en humanos han demostrado que, en individuos normotensos, los límites de la autorregulación para los cuales el FSC permanece relativamente constante requieren de una PAM de 60–150 mm Hg (29,31). En circunstancias normales, el FSC se regula principalmente modificando las resistencias vasculares cerebrales de las arteriolas parenquimatosas, para cumplir con las demandas. Por encima y por debajo de la meseta de autorregulación, el FSC es dependiente de la presión y varía de forma lineal con la PPC (63).

Cuando está preservada la autorregulación, el aumento de presión sistémica aumentaría el FSC si la presión arterial basal estuviera por encima de los límites de autorregulación. Cuando la presión basal se encuentra dentro del rango normal de autorregulación, un aumento de la presión sistémica no afecta significativamente al FSC porque la respuesta autorreguladora normal al incremento de la PAM conlleva una vasoconstricción cerebral (una elevación de la resistencia vascular cerebral) con el fin de mantener el FSC constante. Cuando la autorregulación está alterada, el FSC variará en relación directa con la presión arterial (28).

Cuando la PAM no está dentro de los límites de la autorregulación, existe un riesgo de lesión cerebral por un FSC no regulado. Si la PAM disminuye a un nivel por debajo del límite inferior de la autorregulación, el FSC disminuye y no supe las demandas metabólicas. Para aumentar el flujo y reducir la resistencia, los vasos se dilatan. Cuando el flujo sanguíneo cae por debajo de un umbral crítico (PAM 40 mmHg) (64) se produce una isquemia cerebral que puede llevar a daño del tejido cerebral o accidente cerebrovascular isquémico. En contraposición, si la PAM está por encima del límite superior de la autorregulación, los vasos sanguíneos cerebrales ya no pueden contraerse adecuadamente en un intento de limitar el flujo sanguíneo. La pérdida de la autorregulación hace que el flujo sanguíneo se vuelva pasivo y provoque lesiones endoteliales y la ruptura de la barrera hematoencefálica con edema cerebral resultante. Los estudios clínicos también han demostrado que la curva autorreguladora puede verse afectada por la hipertensión crónica con ajuste de los valores de PAM. Reducir la presión arterial de forma demasiado agresiva en estas circunstancias podría conducir a una hipoperfusión cerebral con PAM que está dentro de los límites autorreguladores (63).

Si la presión local de perfusión cerebral está por debajo del rango autorregulador con PAM en el rango de seguridad, puede parecer que hay una alteración de la autorregulación cerebral. Ocurre con presión intracraneal (PIC) elevada por obstrucción venosa local,

efectos de masa por edema cerebral o neoplasias y oclusión arterial persistente. Si la arteria permanece ocluida, la presión de perfusión en ese vaso se reducirá y puede estar por debajo del límite inferior autorregulador. En estas circunstancias, el FSC regional puede disminuir con la reducción de la presión arterial sistémica, pero no ocurre por daño en la autorregulación, sino porque su capacidad vasodilatadora normal está agotada (28). Además, la respuesta autorreguladora medida puede verse confundida por el tratamiento concurrente de la hipertensión con agentes antihipertensivos como los bloqueadores alfa y los dilatadores de los vasos sanguíneos cerebrales. Estos agentes pueden afectar la capacidad de los vasos sanguíneos cerebrales para dilatarse o contraerse según sea necesario para regular el flujo sanguíneo (65,66). Cuando ocurre una reducción significativa en el FSC local, incluso pequeñas reducciones en la PAM podrían dar lugar a una disminución del FSC por debajo del umbral crítico que conduce a isquemia cerebral y, si es persistente y lo suficientemente baja, un infarto cerebral (28).

#### **2.4 La autorregulación cerebral en un accidente cerebrovascular isquémico agudo:**

El accidente cerebrovascular isquémico se produce como resultado de una disminución en el flujo sanguíneo por debajo de un umbral crítico hacia un área del cerebro que conduce a la muerte neuronal. Se ha postulado que esta isquemia inicial en sí misma puede conducir a fallo de la autorregulación en las regiones circundantes o incluso en algunos casos en ambos hemisferios (67,68). Si la autorregulación se deteriorara, otras áreas del cerebro estarían en riesgo de isquemia que podría ser confundido por la reducción agresiva de la presión arterial. Se observa hipertensión transitoria en el 60% de los pacientes después de un accidente cerebrovascular isquémico y su tratamiento adecuado sigue sin estar claro (69,70). Si bien el núcleo del infarto está irreversiblemente dañado, puede haber una penumbra de tejido que rodea el núcleo en el cual aún no ocurre infarto, existe el riesgo que en dicha zona empeore la perfusión e irreversiblemente llegue a la necrosis. Hay varios estudios dirigidos a comprender la autorregulación cerebral en el contexto de un accidente cerebrovascular isquémico, los datos para la aplicación clínica resultan inconsistentes (28).

Estudios más recientes han examinado la autorregulación cerebral en el accidente cerebrovascular isquémico con el uso de antihipertensivos. Nazir y col. realizaron un par de estudios en pacientes con accidente cerebrovascular isquémico agudo para evaluar el efecto de dos agentes antihipertensivos diferentes en la autorregulación cerebral (71,72). En estos estudios en los pacientes no reperfundidos, no encontraron diferencias significativas en el FSC con disminución de 9,1 mmHg. En pacientes con grandes accidentes cerebrovasculares isquémicos, como infartos malignos de la arteria cerebral media, la autorregulación cerebral de arteria pequeña presenta fluctuaciones en el flujo visualizado por Doppler transcraneal. Cada uno de estos estudios demostró que, para los pacientes con autorregulación cerebral deteriorada en el hemisferio ipsilateral al accidente cerebrovascular, el resultado clínico fue peor en comparación con aquellos con autorregulación intacta. Existen algunos factores limitantes en la utilización del Doppler transcraneal para evaluar la autorregulación cerebral. La medición se realiza mediante la insonación de la arteria cerebral media o la arteria carótida interna que irriga una gran parte del hemisferio cerebral. Uno se basa en un valor relativamente global, mientras que los trazos afectan varias proporciones del territorio perfundido por la arteria grande. Es probable que la sensibilidad de esta medición se vea directamente afectada por la cantidad de tejido afectado por el accidente cerebrovascular (73,74).

Para los accidentes cerebrovasculares pequeños, esta medición puede ser demasiado insensible para identificar cambios en la autorregulación, mientras que en los accidentes

cerebrovasculares grandes que afectan a la mayoría del territorio de la arteria cerebral media, uno puede evaluar únicamente la autorregulación del infarto central. No es posible distinguir la penumbra circundante del núcleo. Las cifras de presión arterial en un paciente con evento cerebrovascular se han visto relacionadas a morbimortalidad posterior al evento. En el International Stroke Trial (IST) 1 y en el Chinese Acute Stroke Trial, el 18% al 25% de los pacientes tenían presión arterial sistémica (PAS)  $\geq$  140 mm Hg, respectivamente. Este nivel de PA es de importancia pronóstica, como se demostró en un análisis retrospectivo de 17398 pacientes en el ensayo IST, donde la muerte temprana (2 semanas) aumentó en un 17,9% por cada 10 mm Hg por debajo de PAS 150 mm Hg (aunque este fue un análisis post hoc con su sesgo inherente). Sin embargo, se confirmó una relación similar en un estudio prospectivo de 304 pacientes con un primer accidente cerebrovascular isquémico hemisférico, donde el riesgo relativo de muerte a 1 mes y a 1 año aumentó en 28.2% y 17.5%, respectivamente, por cada 10 mm Hg de disminución de PAS por debajo de 130 mm Hg. Un análisis retrospectivo más reciente de 1004 pacientes con infarto cerebral encontró que aquellos con los niveles más bajos de PA al ingreso tenían una mortalidad significativamente mayor a los 30 días, en comparación con aquellos con una PAS de 150 a 169 mm Hg y presión arterial diastólica de 100 a 109 mmHg; riesgo relativo: 2.69 y 3.49, para valores más bajos de PAS y presión arterial diastólica, respectivamente. Sin embargo, no existe claridad pues faltan más estudios. (21).

Cuando son llevados a trombectomías no está claro qué factores tienen en cuenta para determinar la presión arterial (PA) objetivo después de la trombectomía mecánica (TM) en pacientes con accidente cerebrovascular isquémico agudo. Hay un estudio post-TM, en el que encuestaron a las instituciones de StrokeNet que brindan atención TM y post-TM con un cuestionario en línea, diseñado para comprender las prácticas de gestión institucional de PA post-TM, los resultados: de 131 instituciones potenciales, 58 completaron la encuesta. La mayoría de las instituciones se dirigen a la PA sistólica (PAS, n = 53, 91%) durante las primeras 24 horas posteriores a la TM (n = 32, 55%) usando nicardipina como agente de primera línea (n = 43, 74%). En la mayoría de las instituciones, un equipo de médicos determina la gestión de la PA (n = 30, 52%) y se individualiza caso por caso (n = 39, 67%) después de tener en cuenta el estado de reperfusión (n = 42, 72%). En pacientes con reperfusión exitosa, el 36% (n = 21) de las instituciones apuntan a PAS en el rango de 120 a 139 mm Hg, el 21% (n = 12) a 140-159 mm Hg y el 28% (n = 16) aceptaría cualquier valor menor o igual a 180 mm Hg. En pacientes con reperfusión no exitosa, el 43% (n = 25) aceptaría cualquier valor de PAS menor o igual a 180 mm Hg y el 10% (n = 6) apuntaría a PAS menor o igual a 220 mm Hg. En conclusión, es evidente que aún no se encuentran protocolos estandarizados para el manejo de PA post-TM. Del mismo modo la heterogeneidad interinstitucional en el objetivo preferido de PAS post-TM y la mayoría de los valores objetivo de PAS inferiores a 180 mm Hg en pacientes post-TM. Se necesitan datos prospectivos y un ensayo de control aleatorio para identificar la PA óptima objetivo. Faltan estudios para establecer metas de presión arterial posttrombectomía para mantener presiones de perfusión cerebral en metas. Actualmente existe controversia si debe continuarse PAS  $\geq$  140 mmHg posttrombectomía (75,76).

### 3. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN:

La pregunta de investigación fue desarrollada mediante la estrategia PICO.

- **P** = Pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de ataque cerebrovascular isquémico agudo confirmado por neuroimagen llevados a terapias de reperfusión farmacológica y/o mecánica.

- **I** = Mantener presión arterial por encima de 140/90 mmHg.
- **C** = Mantener presión arterial por debajo de 140/90 mmHg.
- **O** = Discapacidad, mortalidad y sangrado.

***¿En pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de ataque cerebrovascular isquémico agudo confirmado por neuroimagen llevados a terapia de reperfusión farmacológica y/o mecánica, mantener una presión arterial por encima de 140/90 disminuye el grado de discapacidad y mortalidad?***

#### **4. OBJETIVOS:**

##### **4.1 Objetivo general:**

- Establecer la relación entre metas de presión arterial mayores de 140/90 mmHg y grado de discapacidad evaluado por la escala de Rankin modificado y/o Glasgow Outcome Score (GOS), en pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de ataque cerebrovascular isquémico agudo confirmado por neuroimagen llevados a terapia de reperfusión.

##### **4.2 Objetivos específicos:**

- Establecer la relación entre mantener metas de presión arterial sistólica mayores de 140 y mortalidad a 30 días, 6 meses y a 12 meses, en pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de ataque cerebrovascular isquémico agudo confirmado por neuroimagen llevados a terapia de reperfusión cerebral.
- Establecer la relación entre mantener metas de presión arterial sistólica mayores de 140 y eventos de sangrado intracerebral sintomática, en pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de ataque cerebrovascular isquémico agudo confirmado por neuroimagen llevados a terapia de reperfusión cerebral.

#### **5. MÉTODOLÓGÍA:**

##### **5.1. Tipo de estudio:**

Para poder responder la pregunta de investigación se realizará una revisión sistemática de la literatura de los estudios clínicos prospectivos y/o retrospectivos, que comparen los eventos de interés (discapacidad, mortalidad, sangrado) entre los dos grupos de intervención para mantener presiones arteriales mayores o menores a 140/90 mmHg en pacientes con ACV isquémico, llevados a terapia de reperfusión.

##### **5.2. Criterios de inclusión y exclusión:**

###### **5.2.1 Criterios de inclusión:**

- Estudios con pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de ataque cerebrovascular isquémico agudo confirmado por neuroimagen llevado a terapia de reperfusión.
- Estudios clínicos que comparen los resultados de interés (discapacidad, mortalidad, sangrado) entre los dos grupos de intervención para mantener presiones arteriales mayores o menores a 140/90 mmHg en pacientes con ACV isquémico llevados a terapia de reperfusión.

### **5.2.2 Criterios de exclusión:**

- Estudios en pacientes menores de 18 años.
- Estudios que incluyan pacientes con otras intervenciones simultáneas (Craniectomía).
- Pacientes con Ataque cerebrovascular hemorrágico.
- Choque cardiogénico al momento del diagnóstico del Evento Cerebrovascular isquémico.
- Choque séptico concomitante.
- Estudios basados en reportes de caso o series de caso.
- Estudios realizados en animales.

### **5.3 Tipos de estudios:**

- Publicaciones realizadas desde el 1 de enero 1995 hasta el 1 de abril del 2020 en MEDLINE, EMBASE, LILACS, OPENGREY y Cochrane library.
- Identificación de artículos de la Base de datos Cochrane.
- Estudios prospectivos y/o ensayos clínicos controlados que evalúen los eventos de interés y que comparen los dos grupos de manejo de presión arterial mayor y menor a 140/90 mmHg.

### **5.4 Tipo de participantes:**

- Pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de ataque cerebrovascular isquémico agudo confirmado por neuroimagen llevado a terapia de reperfusión.

### **5.5 Tipo de intervención:**

- Mantener presión arterial por encima de 140/90 mmHg.

### **5.6 Tipo de comparador:**

- Mantener presión arterial por debajo de 140/90 mmHg.

### **5.7 Tipo de medidas de resultados:**

- Primarios: Escala de Rankin modificado o escala de repercusiones de Glasgow.
- Secundarios: proporción de mortalidad y eventos de Hemorragia intracranial sintomática.

### **5.8 Definición y operacionalización de variables:**

#### **5.8.1 Variables dependientes:**

- Mortalidad.
- Grado de discapacidad evaluados por escalas de Rankin modificado y GOS.
- Eventos de Hemorragia intracranial sintomática.

#### **5.8.2 Variables independientes (demográficas – clínicas – tratamiento):**

- Edad.
- Genero
- NIHSS.
- ASPECT.
- TICI.
- Anestesia general o sedación.
- Presión arterial de ingreso.
- APACHE II.
- Tiempo antes de reperfusión.
- Tipo de reperfusión.

- Metas de presión arterial en las 24 horas posteriores a reperfusión.
- Soporte vasoactivo.
- Dosis de soporte vasoactivo usado.

### 5.8.3 TABLA OPERACIONAL DE VARIABLES

<b>VARIABLE</b>	<b>Conceptual</b>	<b>Operacional</b>	<b>Escala de medición</b>	<b>Tipo de variable</b>
<b>Edad</b>	Edad en años	Número de años	Numérica continua	Cuantitativa
<b>Género</b>	Sexo del paciente	1. Masculino	Nominal	Cualitativa
		2. Femenino		
<b>NIHSS</b>	Puntaje de Ataque cerebrovascular del Instituto Nacional de Salud	Número de puntaje	Numérica continua	Cuantitativa
<b>Presión arterial de ingreso.</b>	Presión arterial al momento de diagnóstico	Nivel en mmHg	Numérica continua	Cuantitativa
<b>APACHE II</b>	Puntaje diseñado para evaluar severidad y riesgo de mortalidad en UCI	Puntaje de 0 a 71	Numérica continua	Cuantitativa
<b>Tiempo antes de terapia de reperfusión.</b>	Periodo de tiempo transcurrido desde diagnóstico hasta la reperfusión.	Tiempo en horas	Numérica continua	Cuantitativa
<b>Mortalidad.</b>	Pacientes que fallecieron durante el estudio	Número y porcentaje de pacientes fallecidos	Numérica continua	Cuantitativa

<b>Discapacidad.</b>	Limitación de alguna facultad física o mental que dificulta el desarrollo normal de la actividad de una persona.	Rankin modificado (0-6)	Numérica discreta	Cuantitativa .
<b>Conversión hemorrágica.</b>	Eventos de Hemorragia intracraneal sintomática.	Número y porcentaje de pacientes que presentan posterior a tratamiento hemorragia.	Numérica continua	Cuantitativa
<b>Tipo de reperfusión.</b>	Método mediante el cual se logró el retorno de flujo cerebral de la zona comprometida.	Trombólisis Mecánica	Nominal	Cualitativa
<b>Metas de presión arterial en las 24 horas posteriores a reperfusión.</b>	Presión arterial en la cual se mantuvo el paciente durante las 24 horas posteriores a reperfusión.	Nivel en mmHg	Numérica continua	Cuantitativa
<b>Soporte vasoactive usado.</b>	Uso de medicación para lograr las metas de presión arterial durante las 24 horas posteriores a la reperfusión.	Labetalol. Noradrenalina. Vasopresina. Etilefrina. Fenilefrina. Dopamina. Dobutamina. Ninguna.	Nominal	Cualitativa.

### 5.9 Metodología para identificar los estudios:

Se realizó una búsqueda de la literatura en las bases de datos más relevantes a nivel mundial como son **Pubmed, EMBASE, The Cochrane Library, LILACS y OPENGREY**. También se realizó una búsqueda manual en las referencias de los estudios y artículos de revisión. Posterior a ello, se usará el organizador de revisiones sistemáticas **Rayyan Intelligent Systematic Review** para iniciar la lectura de todos los abstracts (paso 1) de la revisión general inicial con el segundo revisor (asesor temático). Una vez culminada la revisión de todos los abstracts generando un primer tamiz, se procederá a la revisión y análisis de los artículos completos a manera de preselección (paso 2) y generar un nuevo filtro para lograr obtener entonces los textos que, teóricamente son los adecuados para la revisión. Posteriormente se iniciará entonces la revisión de los artículos de manera completa entre los dos revisores (investigador y tutor temático) e inicio del análisis de resultados con el tutor metodológico (paso 3) a fin de iniciar la escritura del texto final.



'intracerebral bleeding' OR 'intracerebral haemorrhage' OR 'intracerebral hemorrhage' OR 'intracranial bleeding' OR 'intracranial haemorrhage' OR 'intracranial haemorrhages' OR 'intracranial hemorrhage' OR 'intracranial hemorrhages') AND [1995-2020]/py AND [humans]/lim

### 5.9.3 Términos de búsqueda para COCHRANE LIBRARY:

- #1 MeSH descriptor: [Stroke] explode all trees
- #2 MeSH descriptor: [Blood Pressure] explode all trees
- #3 MeSH descriptor: [Thrombolytic Therapy] explode all trees
- #4 MeSH descriptor: [Mechanical Thrombolysis] explode all trees
- #5 MeSH descriptor: [Thrombectomy] explode all trees
- #6 MeSH descriptor: [Infarction, Anterior Cerebral Artery] explode all trees
- #7 #1 OR #6
- #8 #3 OR #4 OR #5
- #9 ("Apoplexy, Cerebrovascular" OR "Cerebral Stroke" OR "Strokes, Cerebral" OR "Brain Vascular Accident" OR "Stroke, Cerebral" OR "Apoplexy" OR "Vascular Accidents, Brain" OR "Cerebrovascular Accidents" OR "Cerebrovascular Apoplexy" OR "Cerebral Strokes" OR "Cerebrovascular Stroke" OR "Vascular Accident, Brain" OR "Cerebrovascular Accident" OR "Cerebrovascular Strokes" OR "Stroke, Cerebrovascular" OR "Strokes, Cerebrovascular" OR "Strokes" OR "Brain Vascular Accidents" OR "Cerebrovascular Accidents, Acute" OR "Acute Stroke" OR "Stroke, Acute" OR "Acute Cerebrovascular Accidents" OR "Acute Cerebrovascular Accident" OR "Strokes, Acute" OR "Cerebrovascular Accident, Acute" OR "Acute Strokes") (Word variations have been searched)
- #10 ("Thrombectomy" OR "Thrombectomies" OR "Percutaneous Aspiration Thrombectomy" OR "Percutaneous Aspiration Thrombectomies" OR "Aspiration Thrombectomy" OR "Aspiration Thrombectomies" OR "intravenous thrombolysis" OR "thrombolytic" OR "thrombolytic therapy" OR "thrombolysis" OR "acute ischemic stroke thrombolysis") (Word variations have been searched)
- #11 ("Therapies, Fibrinolytic" OR "Therapy, Fibrinolytic" OR "Thrombolysis, Therapeutic" OR "Fibrinolytic Therapies" OR "Therapeutic Thrombolysis" OR "Therapeutic Thrombolyses" OR "Fibrinolytic Therapy" OR "Thrombolyses, Therapeutic" OR "Therapies, Thrombolytic" OR "Thrombolytic Therapies" OR "Aspiration Thrombectomy, Percutaneous" OR "Thrombectomy, Percutaneous Aspiration" OR "Thrombectomies, Percutaneous Aspiration" OR "Aspiration Thrombectomies, Percutaneous" OR "Thrombectomy, Aspiration" OR "Thrombectomies, Aspiration") (Word variations have been searched)
- #12 #10 OR #11
- #13 #1 OR #6 OR #9
- #14 #13 AND #12
- #15 #14 AND #2
- #16 ("Blood Pressure" OR "Pressure, Blood" OR "Arterial Pressure" OR "Arterial Pressures" OR "Tension, Arterial" OR "Arterial Tensions" OR "Arterial Blood Pressure" OR "Arterial Blood Pressures" OR "Mean Arterial Pressures" OR "Mean Arterial Pressure") (Word variations have been searched)
- #17 #16 OR #2
- #18 #14 AND #17

### 5.9.4 Términos de búsqueda para LILACS:

((mh:(Accidente Cerebrovascular)) OR (tw:(stroke)) OR (tw:(ataque cerebrovascular )))AND ((mh:(Trombectomía)) OR (tw:(thrombectomy )) OR (tw:(thrombolysis)) OR (tw:(thrombolyses)) OR (mh:(Terapia Trombolítica)) OR (tw:(thrombolytic))) AND ((tw:(blood pressure )) OR (mh:(Presión Sanguínea)))

### **5.9.5 Términos de búsqueda para OPENGREY:**

"thrombectomy" AND "blood pressure" 0 resultados  
"thrombolysis" AND "blood pressure" 0 resultados

### **5.10 Extracción de datos:**

A los artículos definitivos, se les aplicará la declaración CONSORT o el Índice Metodológico para Estudios No Aleatorizados (MINORS) calidad de reporte según sea su naturaleza de ECA o estudio no aleatorizado, con el propósito de determinar su calidad metodológica; para los estudios Observacionales se aplicó la herramienta CASPE y Review Manager Cochrane. Se realizará una lectura de los estudios seleccionados y se procederá a la extracción de los resultados de manera independiente por parte de los investigadores principales.

Los estudios seleccionados para la revisión sistemática serán organizados en un documento de *Google Sheets*® en donde se incluirán los datos: nombre del artículo, revista o *journal*, tipo de estudio, año de publicación, número de pacientes, edad de las pacientes, técnica vasopresora usada, dosis de medicamento administrada, efectividad de la terapia medida en mortalidad y discapacidad. En los casos de los estudios multicéntricos, se extraerán independientemente los datos para cada institución incluida en el estudio. Este proceso será realizado por los autores principales y verificado por un tercer autor (J.A.M).

### **5.11 Evaluación de calidad de los estudios:**

#### **5.11.1 Estrategia de selección de estudios:**

La realización del análisis se hará mediante la herramienta Rayyan review. Se exportarán los títulos obtenidos a partir de la búsqueda en las diferentes bases de datos. Dos autores seleccionarán individualmente los títulos de los artículos que cumplan con los criterios de inclusión. En una segunda etapa, se compararán los resultados individuales incluyendo el total de artículos seleccionados por uno u otro autor. Posteriormente, serán revisados los resúmenes (*abstracts*) de cada título, identificando aquellos que cumplan con criterios de inclusión. Serán elegidos aquellos títulos de estudios para los cuales, los dos autores principales coincidan en su inclusión. De haber discusión sobre la inclusión o no de un estudio en particular, un tercer autor (AB) aportará al proceso. Los estudios incluidos mediante resúmenes, serán tamizados por un tercer autor (AB). Finalmente, los artículos completos serán revisados por los DOS autores para completar el proceso de tamizaje con la declaración CONSORT o el Índice Metodológico para Estudios No Aleatorizados de acuerdo a su naturaleza de experimento clínico aleatorizado o no aleatorizado con la herramienta CASPE y Review Manager Cochrane (RevMan). Ante cualquier duda o falta de información, los autores se pondrán en contacto por escrito con los autores de correspondencia de los artículos faltantes o con información incompleta.

### **5.12 Plan de análisis de los datos:**

- Síntesis cualitativa.
- Metaanálisis.
- Por subgrupos.

### **5.13 Alcances y límites de la investigación:**

Desde el inicio del programa de Medicina Crítica y Cuidado Intensivo de la Universidad del Rosario y a través de sus múltiples centros de práctica adscritos, se ha dirigido gran parte de sus esfuerzos al fortalecimiento de la comunidad científica de la institución. Debido a que se cuenta con los recursos económicos, la orientación docente y la disposición de todos por la búsqueda de preguntas de investigación y el deseo de contribuir con la solución de problemas que aquejan a nuestra comunidad, se han creado múltiples grupos y semilleros de investigación conformado por médicos especialistas, subespecialistas y estudiantes en formación de la unidad de cuidado intensivo interesados en participar activamente con el objetivo de coordinar y fortalecer la investigación de los departamentos, generando conocimiento y cultura de investigación en el proceso del día a día.

Es así como aspiramos a que la Universidad del Rosario sea reconocida como una institución de educación superior tanto a nivel nacional como internacional, donde la producción de conocimiento constituye una forma de pensar en la importancia de generar un bien común, de conquistar otro interés general que nace y se reproduce ya sea en la misma Universidad o en los hospitales universitarios como parte de su compromiso ético y responsabilidad social.

Por lo anterior, es importante recalcar que este proyecto de revisión sistemática de la literatura se realizará bajo la supervisión del Doctor Javier Andrés Mora Arteaga. Especialista en Medicina Crítica y Cuidado Intensivo de la Universidad del Rosario, el Doctor Daniel Alejandro Buitrago Medina, perteneciente a la Unidad de apoyo a la investigación formativa - Vicedecanatura de investigación y consultoría de la Universidad del Rosario y los residentes Dr. Miguel Enrique Gómez Hernández y Dr. Gustavo Adolfo González Varona pertenecientes al programa de Medicina Crítica y Cuidado Intensivo de la Universidad del Rosario.

## **6. RESULTADOS:**

Diagrama de flujo de búsqueda, adquisición y selección de artículos. Esto basado en la estrategia de búsqueda y revisión mencionadas previamente en la pregunta de investigación, identificación de artículos relevantes, así como la exclusión de los mismos en los diferentes pasos de la revisión.

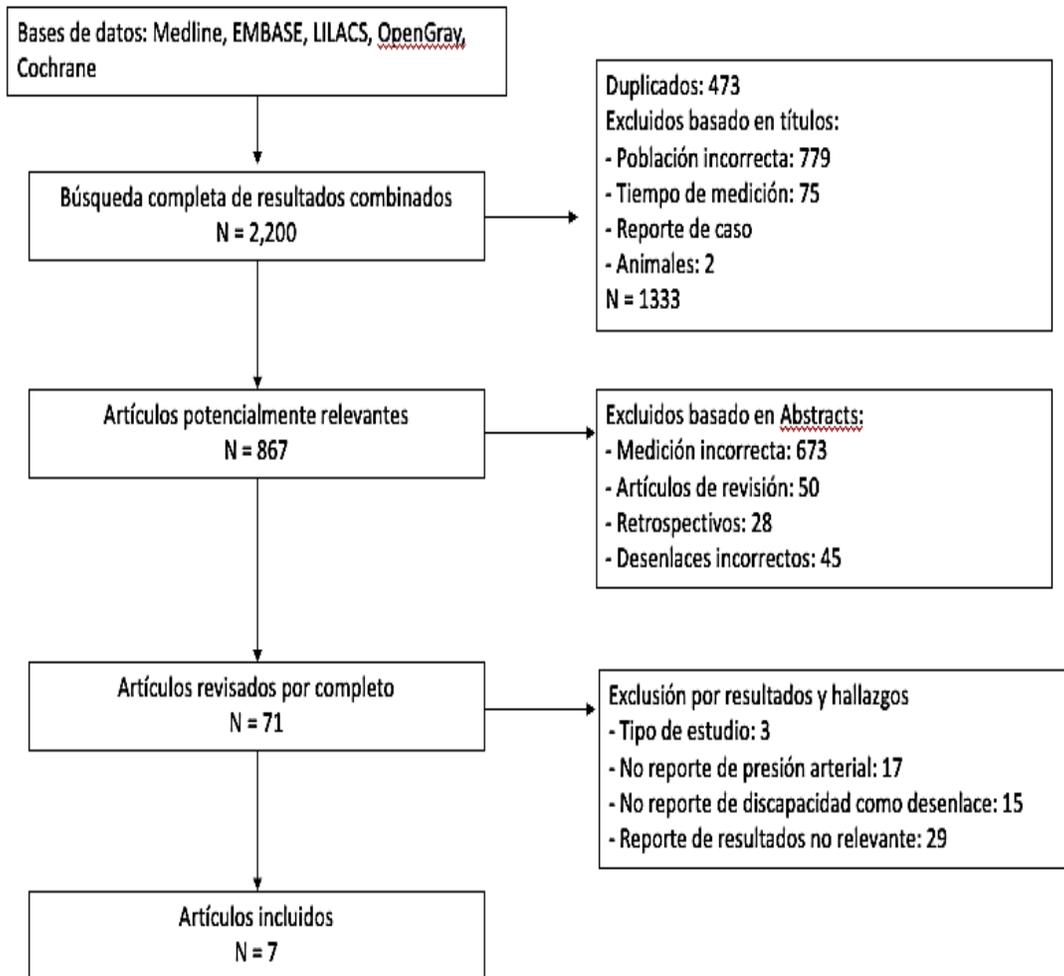


Figura 1.

### 6.1. Descripción de los estudios:

Iniciada la búsqueda en las bases de datos se encontraron 2,200 artículos de los cuales se eliminaron los duplicados (473 artículos). A continuación, la revisión de todos los títulos por los dos revisores (**Miguel Enrique Gómez Hernández** y **Gustavo Adolfo Gonzalez Varona**) al no cumplir de manera evidente con los criterios de búsqueda específicamente por la población a evaluar; el momento en el que se realizó la evaluación de las intervenciones y los resultados de manera prehospitalaria, durante el acto de trombectomía, en la sala de anestesia o eventualmente posterior a la hospitalización; así mismo se excluyeron claros reportes de caso y estudios en animales; quedando 867 estudios.

Los artículos potencialmente relevantes fueron entonces también revisados en la plataforma **Rayyan** por medio de sus abstracts en los que nuevamente se lograron encontrar estudios en los que el objetivo de este era incorrecto, así como los desenlaces medidos en los estudios no respondían a la pregunta de investigación. Quedando 71 artículos los cuales se revisaron completamente por los dos revisores iniciales, en este

punto se excluyeron los artículos basados en la herramienta CONSORT y CASPE (Tablas 1 y 2) para los Ensayos clínicos controlados y los estudios observacionales respectivamente, así como la herramienta de evaluación de riesgos de sesgo de Review Manager Cochrane (RevMan) para excluir los textos que no cumplieren a cabalidad con los criterios de inclusión. También se excluyeron los textos en los que las intervenciones y los resultados no fuesen claros o no se reportaran de manera adecuada los límites de presión arterial para cada grupo y no se relacionaran de manera adecuada con el desenlace de interés (Figura 2.)

Finalizada la tamización de la búsqueda de los artículos relevantes para la revisión se encontraron 7 artículos que cumplían con los criterios de búsqueda como se anota en la Figura 1. Estos estudios fueron publicados entre 2017 y 2022, estos corresponden a Estudios Clínicos Controlados Aleatorizados Multicéntricos 2 estudios, Observación al Cohorte multicéntrico 1 estudio, Observación al Cohorte 2 estudios, Estudio de Cohorte Retrospectiva 1 estudio y un estudio de reporte de Casos y Controles.

## **6.2. Características de los pacientes:**

De los 7 estudios analizados, se encontraron 7869 pacientes. Con una edad media entre 68.7 años. La mayoría de los pacientes fueron hombres en un 55.1%. En concordancia con lo revisado y evidenciado en la revisión del tema previamente los antecedentes más reportados y relevantes fueron hipertensión arterial con 67.7%, fibrilación auricular 28.2%, diabetes mellitus 26.3%, ataque cerebrovascular previo 10.2%, enfermedad coronaria 8.7% y cardíaca 3.2% y consumo de cigarrillo 16%. El NIHSS promedio fue de 14.3 y la escala de ASPECTS 8.5 como forma de medición de la gravedad del evento. El reporte del uso de antiagregantes y/o anticoagulantes se encuentre solamente en 2 de los estudios. Respecto a las terapias de reperfusión, la más utilizada fue la Trombólisis Intravenosa en un 71%. Por otro lado, la Trombectomía mecánica en un 14.9% en los estudios en los que se reportaron. El promedio de terapia exitosa interpretada como un TIC12B o TIC1 3 fue de 46.9%.

A pesar de ser una práctica común el uso de vasodilatadores o antihipertensivos inmediatamente posteriores a la terapia de reperfusión, como se evidencio en la revisión del tema, solamente el estudio de *Anadani* reportan el uso de este tipo de medicamentos. Como hallazgo llamativo, ninguno de los estudios reporta el uso de vasopresores como parte del manejo posterior a la terapia de reperfusión; esto puede deberse a las cualidades de la mayoría de los artículos que eran de naturaleza observacional. Las complicaciones más relevantes reportadas en los estudios son llamativas, especialmente las relacionadas a mortalidad reportada en los 7 estudios y los eventos de sangrado del sistema nervioso central, también reportadas en los 7 estudios.

**TABLA 1 – HERRAMIENTA CONSORT**

Nombre de Artículo	Revista	Tipo de Estudio	Año de Publicación	Número Total de Pacientes	Edad	Sexo		Antecedentes								NIHSS inicial	ASPECTS	Tipo de terapia		Terapia Exitosa (TICI >=2)	Metas de presión arterial						Uso de vasodiladores		Incapacidad Panlin		Complicaciones			
						Masculino	Femenino	Hipertensión Arterial	Fibrilación Auricular	Diabetes Mellitus	Hiperlipidemia	Enfermedad Coronaria	Enfermedad Cardíaca	Cigarrillo	ACV previo			Uso de Anticoagulante/oa	IV		EVT	<120	<130	<140	<150	<160	<180	Vasodilador	Vasopresor	<2	>2	Mortalidad	Hemirraquimia	Sangrado intracerebral
3. Anadani et al: SBP after Reperfusion (N <14)	ANN NEUROL	Observacional cohorte, multicéntrico	2020	540	70	259	281	205	186	192	252	NM	NM	NM	NM	NM	15	9	278	252	319	0		540	0		0	211	NM	283	257	84	11	15
3. Anadani et al: SBP after Reperfusion (MO: 140-160)	ANN NEUROL	Observacional cohorte, multicéntrico	2020	142	64	69	73	112	41	45	57	NM	NM	NM	NM	NM	17	10	90	52	75	0		0		142	0	57	NM	74	68	20	14	11
3. Anadani et al: SBP after Reperfusion (S: 160-180)	ANN NEUROL	Observacional cohorte, multicéntrico	2020	337	68	190	157	206	162	119	136	NM	NM	NM	NM	NM	16	9	198	139	171	0		0	0		337	225	NM	148	189	71	20	18
10. Kang-Ho Choi (<130-180)	Scientific Reports Nature	Observacional cohorte	2019	725	67,7	431	294	387	293	194	98	NM	NM	NM	NM	NM	10,7		629	279	300	0	725	0		0	NA	NA	413	-413	144	0	160	
10. Kang-Ho Choi (>130-180)	Scientific Reports Nature	Observacional cohorte	2019	815	70,5	428	387	653	338	249	120	NM	NM	NM	NM	NM	11,3		689	258	299	0		815	0		0	NA	NA	255	500	41	0	260
12. ENCHANTED (130-140)	Lancet 2019; 393: 877-88	RCT	2019	1081	66,7	680	401	773	140	230	120	154	42	218	205	17414	7	NR	1081	0	NM	0		1081	0		0		712	258	102	NR	160	
12. ENCHANTED (140-160)	Lancet 2019; 393: 877-88	RCT	2019	1115	67,1	681	434	795	172	266	129	155	52	226	209	21215	7	NR	1115	0	NM	0		0	0		1115	NM	NM	736	284	88	NR	209
15. Chang/Han et al (<130)	Eur Neurol	Casos/controles	2019	48	70,1	31	17	20	29	12	7	NM	NM	13	11	NM	14,2	NM	48	0	48	0		48	0		0	NM	NM	32	10	6	NR	11
15. Chang/Han et al (>130)	Eur Neurol	Casos/controles	2019	42	74,9	23	19	23	22	13	10	NM	NM	8	12	NM	15,3	NM	42	0	42	0		0	42		0	NM	NM	17	19	6	NR	12
19. Ntini Goyal, Georgios Tsivgoulis et al (<140-90)	Neurology 89	Cohorte prospectiva	2017	10	61,2	2	8	6	4	3	4	1		1	2		17	NM	9	10	10	0		10	0		0	NM	NM	7	3	0	NR	1
19. Ntini Goyal, Georgios Tsivgoulis et al (<160/90)	Neurology 90	Cohorte prospectiva	2017	36	59,7	19	17	24	5	9	9	7		15	4		17	NM	27	36	36	0		0	36	0	NM	NM	22	11	3	NR	2	
19. Ntini Goyal, Georgios Tsivgoulis et al (<180-105)	Neurology 91	Cohorte prospectiva	2017	94	64	49	45	76	24	35	39	28	NM	26	21		16	NM	57	94	94	0		0	0	94	NM	NM	45	22	27	NR	5	
46. Petersen et al (110-120mmHg)	Stroke	Cohorte retrospectiva	2022	401	64	220	181	203	135	85	117	56	35	110	37	NM	14	8	184		343	401							248	153	62	NR	121	
46. Petersen et al (120-130 mmHg)	Stroke	Cohorte retrospectiva	2022	863	68	425	438	540	222	195	318	104	61	258	103	NM	15	8	380		732		863						474	389	120	NR	305	
46. Petersen et al (130-140 mmHg)	Stroke	Cohorte retrospectiva	2022	456	71	249	207	343	156	121	176	64	24	140	61	NM	15	8	211		381			456					224	232	64	NR	151	
46. Petersen et al (140-150)	Stroke	Cohorte retrospectiva	2022	417	71	205	212	321	148	118	162	70	23	121	53	NM	15	8	189		315				417				182	235	98	NR	153	
46. Petersen et al (150-160 mmHg)	Stroke	Cohorte retrospectiva	2022	131	75	64	67	104	66	46	53	23	12	31	13	NM	16	8	55		76			131					55	76	35	NR	43	
BP-TARGET investigators (<130 mmHg)	JAMA Neurol	RCT	2021	158	77	81	77	110		34	59	NM	NM	19	25	4436	18	NM	85	NA	158		158				128		67	91	32	1	65	
BP-TARGET investigators (>130)	JAMA Neurol	RCT	2021	160	76	72	88	113		33	55	NM	NM	24	21	3634	17	NM	83	NA	160		160		160		31		69	91	24	0	68	

**TABLA 2. EXCLUSIÓN HERRAMIENTA CASPE**

Artículo	Chu H-J 2019	Anadani M 2019	Anadani et al 2020	M. MEYER ET AL. 2020
<b>Preguntas de eliminacion</b>				
1. ¿Se orienta el ensayo a una pregunta claramente definida?	Si	Si	Si	No
2. ¿Fue aleatoria la asignación de los pacientes a los tratamientos?	No	No	No	No
3. ¿Fueron adecuadamente considerados hasta el final del estudio todos los pacientes que entraron?	Si	Si	Si	No
<b>Preguntas de detalle</b>				
<b>¿Se mantuvo el cegamiento</b>				
4. Pacientes	No	No	no	no
5. Clínicos	No	No	no	no
6. Personal de Estudio	No	No	no	no
<b>7. ¿Fueron similares los grupos al comienzo del ensayo?</b>	No	No	Si	no
<b>8. ¿Al margen de la intervención en estudio los grupos fueron tratados de igual modo?</b>	Si	No	Si	no
<b>Resultados</b>				
<b>¿Es muy grande el efecto del tratamiento?</b>				
10. ¿Qué desenlaces se midieron?	Si	Si	Si	no
11. ¿Los desenlaces medidos son los del protocolo?	Si	Si	Si	no
<b>¿Cuál es la precisión de este efecto?</b>				
12. Cuales son los IC				
13. ¿Puede aplicarse estos resultados en tu medio o población local?	NO	Si	si	si
14. ¿Se tuvieron en cuenta todos los resultados de importancia clínica?	No	No	no	no
15. ¿Los beneficios a obtener justifican los riesgos y los costes?	Si	Si	si	si
SI Entra o No entra	NO	NO (serie caso)	SI	NO

Artículo	Matusevicius et al 2019	Mistry et al 2020	Kang-Ho 2019	M. Anadani et al 2019
<b>Preguntas de eliminacion</b>				
1. ¿Se orienta el ensayo a una pregunta claramente definida?	No	Si	si	Si
2. ¿Fue aleatoria la asignación de los pacientes a los tratamientos?	No	No	no	No
3. ¿Fueron adecuadamente considerados hasta el final del estudio todos los pacientes que entraron?	Si	No	si	si
<b>Preguntas de detalle</b>				
<b>¿Se mantuvo el cegamiento</b>				
4. Pacientes	No	no	no	no
5. Clínicos	no	no	no	no
6. Personal de Estudio	no	no	no	no
<b>7. ¿Fueron similares los grupos al comienzo del ensayo?</b>	Si	No	si	si
<b>8. ¿Al margen de la intervención en estudio los grupos fueron tratados de igual modo?</b>	no	No	si	si
<b>Resultados</b>				
<b>¿Es muy grande el efecto del tratamiento?</b>				
10. ¿Qué desenlaces se midieron?	si	si	si	si
11. ¿Los desenlaces medidos son los del protocolo?	si	si	si	no
<b>¿Cuál es la precisión de este efecto?</b>				
12. Cuales son los IC	si	si	si	si
13. ¿Puede aplicarse estos resultados en tu medio o población local?	Si	Si	si	si
14. ¿Se tuvieron en cuenta todos los resultados de importancia clínica?	Si	no	si	no
15. ¿Los beneficios a obtener justifican los riesgos y los costes?	Si	si		si
SI Entra o No entra	NO	NO	SI	SI

Artículo	Hong et al 2018	Wang et al. 2019	Chang/Han 2019	Goyal n, et al 2018
Preguntas de eliminación				
1. ¿Se orienta el ensayo a una pregunta claramente definida?	Si	si	Si	si
2. ¿Fue aleatoria la asignación de los pacientes a los tratamientos?	No	si	no	no
3. ¿Fueron adecuadamente considerados hasta el final del estudio todos los pacientes que entraron?	Si	si	si	si
Preguntas de detalle				
<b>¿Se mantuvo el cegamiento</b>				
4. Pacientes	No	si	no	no
5. Clínicos	no	no	no	no
6. Personal de Estudio	no	si	no	no
<b>7. ¿Fueron similares los grupos al comienzo del ensayo?</b>	si	si	no	no
<b>8. ¿Al margen de la intervención en estudio los grupos fueron tratados de igual modo?</b>	si	no	si	si
Resultados				
<b>¿Es muy grande el efecto del tratamiento?</b>				
10. ¿Qué desenlaces se midieron?	si	si	si	si
11. ¿Los desenlaces medidos son los del protocolo?	si	si	si	si
<b>¿Cuál es la precisión de este efecto?</b>				
12. Cuales son los IC	si	si	si	no
13. ¿Puede aplicarse estos resultados en tu medio o población local?	NO	si	si	no
14. ¿Se tuvieron en cuenta todos los resultados de importancia clínica?	si	si	si	si
15. ¿Los beneficios a obtener justifican los riesgos y los costes?	si	si	si	si
SI Entra o No entra	NO	NO (Enhanced)	SI	NO

Artículo	Maier et al 2017	Goyal n, et al 2017	Daniel Strbian 2016	T. Waltimo 2016
Preguntas de eliminación				
1. ¿Se orienta el ensayo a una pregunta claramente definida?	si	si	si	si
2. ¿Fue aleatoria la asignación de los pacientes a los tratamientos?	no	no	no	no
3. ¿Fueron adecuadamente considerados hasta el final del estudio todos los pacientes que entraron?	si	si	no	si
Preguntas de detalle				
<b>¿Se mantuvo el cegamiento</b>				
4. Pacientes	no	no	no	no
5. Clínicos	no	no	no	no
6. Personal de Estudio	no	no	no	no
<b>7. ¿Fueron similares los grupos al comienzo del ensayo?</b>	no	si	no	si
<b>8. ¿Al margen de la intervención en estudio los grupos fueron tratados de igual modo?</b>	si	si	no	si
Resultados				
<b>¿Es muy grande el efecto del tratamiento?</b>				
10. ¿Qué desenlaces se midieron?	si	si	si	si
11. ¿Los desenlaces medidos son los del protocolo?	no	si	si	si
<b>¿Cuál es la precisión de este efecto?</b>				
12. Cuales son los IC	si	si	si	si
13. ¿Puede aplicarse estos resultados en tu medio o población local?	si	si	si	No
14. ¿Se tuvieron en cuenta todos los resultados de importancia clínica?	si	si	si	no
15. ¿Los beneficios a obtener justifican los riesgos y los costes?	si	si	si	si
SI Entra o No entra	NO	SI	NO	NO

Artículo	Lian Zuo 2016	Min Lou 2016	Wei Wu 2016	Berge et al 2015
Preguntas de eliminación				
1. ¿Se orienta el ensayo a una pregunta claramente definida?	si	si	si	si
2. ¿Fue aleatoria la asignación de los pacientes a los tratamientos?	no	no	no	si
3. ¿Fueron adecuadamente considerados hasta el final del estudio todos los pacientes que entraron?	si	si	si	si
Preguntas de detalle				
<b>¿Se mantuvo el cegamiento</b>				
4. Pacientes	no	no	no	si
5. Clínicos	no	no	no	si
6. Personal de Estudio	no	no	no	si
7. ¿Fueron similares los grupos al comienzo del ensayo?	no	si	si	si
8. ¿Al margen de la intervención en estudio los grupos fueron tratados de igual modo?	si	si	si	si
Resultados				
<b>¿Es muy grande el efecto del tratamiento?</b>				
10. ¿Qué desenlaces se midieron?	si	si	si	si
11. ¿Los desenlaces medidos son los del protocolo?	si	si	si	si
<b>¿Cuál es la precisión de este efecto?</b>				
12. Cuales son los IC	si	si	si	si
13. ¿Puede aplicarse estos resultados en tu medio o población local?	no	si	si	no
14. ¿Se tuvieron en cuenta todos los resultados de importancia clínica?	no	si	si	no
15. ¿Los beneficios a obtener justifican los riesgos y los costes?	si	si	si	si
SI Entra o No entra	NO	NO	NO	NO

Artículo	Fukuda et al 2015	Liu/Li/Li/Xiong/Zhao 2015	P.-L. Zhang 2015	Endo et al 2013
Preguntas de eliminación				
1. ¿Se orienta el ensayo a una pregunta claramente definida?	si	si	no	si
2. ¿Fue aleatoria la asignación de los pacientes a los tratamientos?	no	si	no	no
3. ¿Fueron adecuadamente considerados hasta el final del estudio todos los pacientes que entraron?	si	si	si	si
Preguntas de detalle				
<b>¿Se mantuvo el cegamiento</b>				
4. Pacientes	no	si	no	no
5. Clínicos	no	si	no	no
6. Personal de Estudio	no	si	no	no
7. ¿Fueron similares los grupos al comienzo del ensayo?	no	si	no	si
8. ¿Al margen de la intervención en estudio los grupos fueron tratados de igual modo?	no	si	no	si
Resultados				
<b>¿Es muy grande el efecto del tratamiento?</b>				
10. ¿Qué desenlaces se midieron?	si	si	si	si
11. ¿Los desenlaces medidos son los del protocolo?	si	si	si	si
<b>¿Cuál es la precisión de este efecto?</b>				
12. Cuales son los IC	si	si	no	si
13. ¿Puede aplicarse estos resultados en tu medio o población local?	no	si	no	si
14. ¿Se tuvieron en cuenta todos los resultados de importancia clínica?	no	si	si	si
15. ¿Los beneficios a obtener justifican los riesgos y los costes?	si	si	no	si
SI Entra o No entra	NO	NO	NO	NO

Artículo	Menon et al 2012	Kellert L. 2011	Tornii et al. 2011	Kablau 2011
Preguntas de eliminación				
1. ¿Se orienta el ensayo a una pregunta claramente definida?	no	si	si	si
2. ¿Fue aleatoria la asignación de los pacientes a los tratamientos?	no	no	no	no
3. ¿Fueron adecuadamente considerados hasta el final del estudio todos los pacientes que entrarc	si	si	si	no
Preguntas de detalle				
<b>¿Se mantuvo el cegamiento</b>				
4. Pacientes	no	no	no	no
5. Clínicos	no	no	no	no
6. Personal de Estudio	no	no	no	no
<b>7. ¿Fueron similares los grupos al comienzo del ensayo?</b>	si	si	si	no
<b>8. ¿Al margen de la intervención en estudio los grupos fueron tratados de igual modo?</b>	si	si	si	no
Resultados				
<b>¿Es muy grande el efecto del tratamiento?</b>				
10. ¿Qué desenlaces se midieron?	si	si	si	si
11. ¿Los desenlaces medidos son los del protocolo?	si	si	si	si
<b>¿Cuál es la precisión de este efecto?</b>				
12. Cuales son los IC	si	si	si	si
13. ¿Puede aplicarse estos resultados en tu medio o población local?	si	no	no	no
14. ¿Se tuvieron en cuenta todos los resultados de importancia clínica?	si	no	si	no
15. ¿Los beneficios a obtener justifican los riesgos y los costes?	si	si	si	si
SI Entra o No entra	NO	NO	NO	NO

Artículo	Youngchai Ko 2010	F. Perini et al 2010	Butcher K. 2010	Delgado-Mederos 2008
Preguntas de eliminación				
1. ¿Se orienta el ensayo a una pregunta claramente definida?	si	si	si	si
2. ¿Fue aleatoria la asignación de los pacientes a los tratamientos?	no	no	si	no
3. ¿Fueron adecuadamente considerados hasta el final del estudio todos los pacientes que entrarc	si	si	si	si
Preguntas de detalle				
<b>¿Se mantuvo el cegamiento</b>				
4. Pacientes	no	no	no	no
5. Clínicos	no	no	no	no
6. Personal de Estudio	no	no	no	no
<b>7. ¿Fueron similares los grupos al comienzo del ensayo?</b>	no	si	no	si
<b>8. ¿Al margen de la intervención en estudio los grupos fueron tratados de igual modo?</b>	no	si	si	si
Resultados				
<b>¿Es muy grande el efecto del tratamiento?</b>				
10. ¿Qué desenlaces se midieron?	si	si	si	si
11. ¿Los desenlaces medidos son los del protocolo?	si	si	si	si
<b>¿Cuál es la precisión de este efecto?</b>				
12. Cuales son los IC	si	si	si	si
13. ¿Puede aplicarse estos resultados en tu medio o población local?	no	si	no	si
14. ¿Se tuvieron en cuenta todos los resultados de importancia clínica?	no	si	no	si
15. ¿Los beneficios a obtener justifican los riesgos y los costes?	si	si	si	si
SI Entra o No entra	NO	SI	NO	SI

Artículo	Leonardi-Bee 2002	B.-H. Cho 2019	Siegler 2020	Wen L. 2019
Preguntas de eliminación				
1. ¿Se orienta el ensayo a una pregunta claramente definida?	si	si	si	si
2. ¿Fue aleatoria la asignación de los pacientes a los tratamientos?	no	no	no	si
3. ¿Fueron adecuadamente considerados hasta el final del estudio todos los pacientes que entraron?	si	si	si	si
Preguntas de detalle				
<b>¿Se mantuvo el cegamiento</b>				
4. Pacientes	no	no	no	si
5. Clínicos	no	no	no	si
6. Personal de Estudio	no	no	no	si
<b>7. ¿Fueron similares los grupos al comienzo del ensayo?</b>	si	si	si	si
<b>8. ¿Al margen de la intervención en estudio los grupos fueron tratados de igual modo?</b>	si	si	si	si
Resultados				
<b>¿Es muy grande el efecto del tratamiento?</b>				
10. ¿Qué desenlaces se midieron?	si	si	si	si
11. ¿Los desenlaces medidos son los del protocolo?	si	si	no	si
<b>¿Cuál es la precisión de este efecto?</b>				
12. Cuales son los IC	no	si	si	si
13. ¿Puede aplicarse estos resultados en tu medio o población local?	no	si	no	no
14. ¿Se tuvieron en cuenta todos los resultados de importancia clínica?	no	si	no	no
15. ¿Los beneficios a obtener justifican los riesgos y los costes?	no	si	no	no
SI Entra o No entra	NO	SI	NO	NO

Artículo	Petersen N. 2022	Barow E. 2021	Petersen N. 2019	J. Chalmers 2019
Preguntas de eliminación				
1. ¿Se orienta el ensayo a una pregunta claramente definida?	si	si	si	si
2. ¿Fue aleatoria la asignación de los pacientes a los tratamientos?	si	no	no	no
3. ¿Fueron adecuadamente considerados hasta el final del estudio todos los pacientes que entraron?	si	si	no	no
Preguntas de detalle				
<b>¿Se mantuvo el cegamiento</b>				
4. Pacientes	no	no	no	no
5. Clínicos	no	no	no	no
6. Personal de Estudio	no	no	no	no
<b>7. ¿Fueron similares los grupos al comienzo del ensayo?</b>	si	si	no	no
<b>8. ¿Al margen de la intervención en estudio los grupos fueron tratados de igual modo?</b>	si	si	no	no
Resultados				
<b>¿Es muy grande el efecto del tratamiento?</b>				
10. ¿Qué desenlaces se midieron?	si	si	si	no
11. ¿Los desenlaces medidos son los del protocolo?	si	si	si	no
<b>¿Cuál es la precisión de este efecto?</b>				
12. Cuales son los IC	si	si	no	no
13. ¿Puede aplicarse estos resultados en tu medio o población local?	si	si	no	no
14. ¿Se tuvieron en cuenta todos los resultados de importancia clínica?	si	si	si	no
15. ¿Los beneficios a obtener justifican los riesgos y los costes?	si	si	si	no
SI Entra o No entra	SI	SI	NO	NO

Artículo	Lam M. 2020	Anderson C. 2018	J. Chalmers 2019	Yu, L.-J 2022
Preguntas de eliminación				
1. ¿Se orienta el ensayo a una pregunta claramente definida?	si	si	no	si
2. ¿Fue aleatoria la asignación de los pacientes a los tratamientos?	no	no	no	no
3. ¿Fueron adecuadamente considerados hasta el final del estudio todos los pacientes que entraron?	si	no	no	no
Preguntas de detalle				
<b>¿Se mantuvo el cegamiento</b>				
4. Pacientes	no	no	no	no
5. Clínicos	no	no	no	no
6. Personal de Estudio	no	no	no	no
7. ¿Fueron similares los grupos al comienzo del ensayo?	no	si	no	no
8. ¿Al margen de la intervención en estudio los grupos fueron tratados de igual modo?	no	si	no	no
Resultados				
<b>¿Es muy grande el efecto del tratamiento?</b>				
10. ¿Qué desenlaces se midieron?	si	no	no	no
11. ¿Los desenlaces medidos son los del protocolo?	si	no	no	no
<b>¿Cuál es la precisión de este efecto?</b>				
12. Cuales son los IC	si	si	no	no
13. ¿Puede aplicarse estos resultados en tu medio o población local?	no	no	no	no
14. ¿Se tuvieron en cuenta todos los resultados de importancia clínica?	no	no	no	no
15. ¿Los beneficios a obtener justifican los riesgos y los costes?	si	no	no	no
SI Entra o No entra	NO	NO	NO	NO

Artículo	Yoshimoto	van den Berg et al 2020	Maier Ilko 2017	J.C. Choi
Preguntas de eliminación				
1. ¿Se orienta el ensayo a una pregunta claramente definida?	si	si	si	no
2. ¿Fue aleatoria la asignación de los pacientes a los tratamientos?	no	no	no	no
3. ¿Fueron adecuadamente considerados hasta el final del estudio todos los pacientes que entraron?	si	si	si	no
Preguntas de detalle				
<b>¿Se mantuvo el cegamiento</b>				
4. Pacientes	no	no	no	no
5. Clínicos	no	no	no	no
6. Personal de Estudio	no	no	no	no
7. ¿Fueron similares los grupos al comienzo del ensayo?	si	si	no	no
8. ¿Al margen de la intervención en estudio los grupos fueron tratados de igual modo?	si	si	no	no
Resultados				
<b>¿Es muy grande el efecto del tratamiento?</b>				
10. ¿Qué desenlaces se midieron?	si	si	si	no
11. ¿Los desenlaces medidos son los del protocolo?	si	si	si	no
<b>¿Cuál es la precisión de este efecto?</b>				
12. Cuales son los IC	si	no	si	no
13. ¿Puede aplicarse estos resultados en tu medio o población local?	si	no	si	no
14. ¿Se tuvieron en cuenta todos los resultados de importancia clínica?	si	no	si	no
15. ¿Los beneficios a obtener justifican los riesgos y los costes?	si	no	si	no
SI Entra o No entra	NO	NO	SI	NO

Artículo	goyal, N. 2017	Martins A. 2018	Kang-Ho Choi	Bennett A. 2018
Preguntas de eliminación				
1. ¿Se orienta el ensayo a una pregunta claramente definida?	si	si	si	si
2. ¿Fue aleatoria la asignación de los pacientes a los tratamientos?	no	no	no	no
3. ¿Fueron adecuadamente considerados hasta el final del estudio todos los pacientes que entraron?	si	si	si	si
Preguntas de detalle				
<b>¿Se mantuvo el cegamiento</b>				
4. Pacientes	no	no	no	no
5. Clínicos	no	no	no	no
6. Personal de Estudio	no	no	no	no
7. ¿Fueron similares los grupos al comienzo del ensayo?	no	si	si	si
8. ¿Al margen de la intervención en estudio los grupos fueron tratados de igual modo?	si	si	si	si
Resultados				
<b>¿Es muy grande el efecto del tratamiento?</b>				
10. ¿Qué desenlaces se midieron?	si	si	si	si
11. ¿Los desenlaces medidos son los del protocolo?	si	si	si	si
<b>¿Cuál es la precisión de este efecto?</b>				
12. Cuales son los IC	si	si	si	si
13. ¿Puede aplicarse estos resultados en tu medio o población local?	si	si	si	no
14. ¿Se tuvieron en cuenta todos los resultados de importancia clínica?	si	si	si	no
15. ¿Los beneficios a obtener justifican los riesgos y los costes?	si	si	si	si
SI Entra o No entra	NO	NO	NO (repetido)	NO

Artículo	M. Soni et al. 2021	M.A. Rech, E. Donahey, J.M. DeMott	FAN ET AL. 2021	ANADANI et Al. 2021
Preguntas de eliminación				
1. ¿Se orienta el ensayo a una pregunta claramente definida?	si	si	si	si
2. ¿Fue aleatoria la asignación de los pacientes a los tratamientos?	si	no	no	no
3. ¿Fueron adecuadamente considerados hasta el final del estudio todos los pacientes que entraron?	si	si	si	si
Preguntas de detalle				
<b>¿Se mantuvo el cegamiento</b>				
4. Pacientes	no	no	no	no
5. Clínicos	no	no	no	no
6. Personal de Estudio	no	no	no	no
7. ¿Fueron similares los grupos al comienzo del ensayo?	no	no	si	si
8. ¿Al margen de la intervención en estudio los grupos fueron tratados de igual modo?	no	si	si	si
Resultados				
<b>¿Es muy grande el efecto del tratamiento?</b>				
10. ¿Qué desenlaces se midieron?	si	si	si	si
11. ¿Los desenlaces medidos son los del protocolo?	si	si	si	si
<b>¿Cuál es la precisión de este efecto?</b>				
12. Cuales son los IC	si	si	si	si
13. ¿Puede aplicarse estos resultados en tu medio o población local?	no	si	si	si
14. ¿Se tuvieron en cuenta todos los resultados de importancia clínica?	no	si	si	si
15. ¿Los beneficios a obtener justifican los riesgos y los costes?	si	si	si	si
SI Entra o No entra	NO	NO	SI	SI

Artículo	Jiaqi An 2021	Zien Zhou 2020	Liu et al 2021	S. MINHAS 2020
Preguntas de eliminacion				
1. ¿Se orienta el ensayo a una pregunta claramente definida?	si	si	si	si
2. ¿Fue aleatoria la asignación de los pacientes a los tratamientos?	no	no	no	no
3. ¿Fueron adecuadamente considerados hasta el final del estudio todos los pacientes que entraron?	si	si	si	si
Preguntas de detalle				
<b>¿Se mantuvo el cegamiento</b>				
4. Pacientes	no	no	no	no
5. Clínicos	no	no	no	no
6. Personal de Estudio	no	no	no	no
<b>7. ¿Fueron similares los grupos al comienzo del ensayo?</b>	si	si	si	si
<b>8. ¿Al margen de la intervención en estudio los grupos fueron tratados de igual modo?</b>	si	si	si	si
Resultados				
<b>¿Es muy grande el efecto del tratamiento?</b>				
10. ¿Qué desenlaces se midieron?	si	si	si	si
11. ¿Los desenlaces medidos son los del protocolo?	si	si	si	si
<b>¿Cuál es la precisión de este efecto?</b>				
12. Cuales son los IC	si	si	si	si
13. ¿Puede aplicarse estos resultados en tu medio o población local?	No	no	si	si
14. ¿Se tuvieron en cuenta todos los resultados de importancia clínica?	si	no	si	si
15. ¿Los beneficios a obtener justifican los riesgos y los costes?	si	no	si	si
SI Entra o No entra	NO	NO	SI	SI

Artículo	Tsivgoulis et al. 2021	H. Katsanos 2020	M. Jafari, et al. 2020
Preguntas de eliminacion			
1. ¿Se orienta el ensayo a una pregunta claramente definida?	si	si	si
2. ¿Fue aleatoria la asignación de los pacientes a los tratamientos?	si	si	no
3. ¿Fueron adecuadamente considerados hasta el final del estudio todos los pacientes que entraron?	si	si	no
Preguntas de detalle			
<b>¿Se mantuvo el cegamiento</b>			
4. Pacientes	si	si	no
5. Clínicos	no	no	no
6. Personal de Estudio	no	no	no
<b>7. ¿Fueron similares los grupos al comienzo del ensayo?</b>	si	si	no
<b>8. ¿Al margen de la intervención en estudio los grupos fueron tratados de igual modo?</b>	si	si	no
Resultados			
<b>¿Es muy grande el efecto del tratamiento?</b>			
10. ¿Qué desenlaces se midieron?	si	si	si
11. ¿Los desenlaces medidos son los del protocolo?	si	si	si
<b>¿Cuál es la precisión de este efecto?</b>			
12. Cuales son los IC	si	si	no
13. ¿Puede aplicarse estos resultados en tu medio o población local?	no	no	no
14. ¿Se tuvieron en cuenta todos los resultados de importancia clínica?	no	no	no
15. ¿Los beneficios a obtener justifican los riesgos y los costes?	si	si	no
SI Entra o No entra	NO	NO	NO

	<u>Risk of Bias</u>				<u>Applicability concerns</u>		
	<u>Patient selection</u>	<u>Index Test</u>	<u>Reference standard</u>	<u>Flow and timing</u>	<u>Patient selection</u>	<u>Index test</u>	<u>Reference Standard</u>
<u>Anadani 2020</u>	+	?	?	+	+	+	?
Kang-Ho Choi 2019	+	+	?	+	+	?	?
ENCHANTED Trial 2019	+	+	+	+	+	+	+
Chang/Han 2019	+	?	?	?	+	+	+
<u>Nitin Goyal 2017</u>	+	?	?	+	+	+	?
Petersen 2022	+	?	?	?	?	+	+
BP-TARGET 2021	+	+	+	+	+	+	+

Figura 2. Review Manager Cochrane

### 6.3. Discusión de Resultados:

Posterior al análisis de los resultados, nuestra revisión muestra hallazgos interesantes con respecto a las metas de presión arterial posterior a terapias de reperfusión cerebral y su relación con los desenlaces de funcionalidad. Aunque las guías clínicas internacionales proponen como rango de seguridad metas de presión arterial discretamente elevadas en comparación con nuestros hallazgos, es probable que dichos rangos de presión estén dado más por la relación de seguridad en cuanto a los factores de riesgo y comorbilidades del paciente que pueden empeorar su pronóstico funcional y vital como la preexistencia de hipertensión arterial, fibrilación auricular las cuales se encuentran en estrecha relación en la práctica clínica con cambios en el endotelio vascular cerebral y el uso de medicamentos que en conjunto podrían aumentar el riesgo de malos desenlaces.

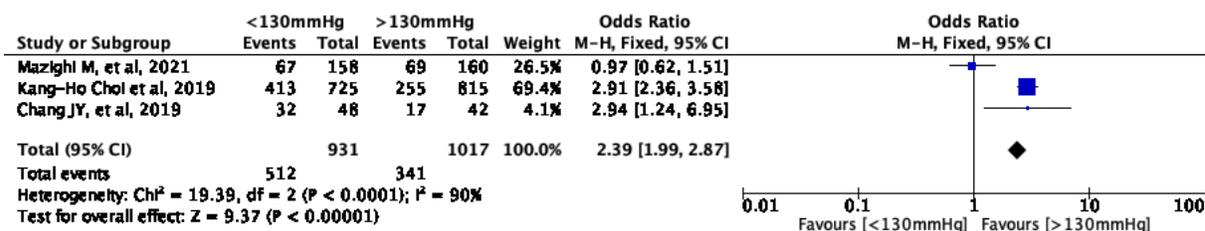
A pesar de haber encontrado pocos estudios para lograr realizar unas conclusiones más precisas y quizá, aplicables a la práctica clínica por la naturaleza de los estudios, las metas de presión arterial sistólica que encontramos en la revisión fueron menores de 150 mmHg, no es claro si se trata de disminución en las complicaciones posterior a la terapia de reperfusión, pero si se evidencia de manera consistente que los pacientes que tuvieron esta discreta disminución en las cifras de presión arterial tuvieron menores desenlaces de funcionalidad. Esta revisión sistemática de la literatura, a nuestro conocimiento, es la revisión más grande que se ha realizado hasta el momento con la mayor cantidad de artículos excluidos para mejorar los sesgos de selección y publicación. Primero no se excluyeron fechas ni idiomas para la selección de artículos. En segundo lugar, conociendo

posibilidad de encontrar estudios con muestras de pacientes muy pequeñas se realizó la búsqueda en las bases de datos más grandes del mundo logrando abarcar al menos el 97% de las posibles publicaciones al respecto incluyendo literatura gris. Tercero, se excluyeron estudios que no reportaran de manera explícita los rangos de presión arterial sistólica y la correlacionaran como desenlace primario con la discapacidad. En cuarto lugar, se excluyeron todos los estudios que no fueran en el ámbito del estado post trombólisis, es decir excluyendo todos los que incluyeran mediciones de presión arterial previo a la terapia de reperfusión y durante la misma como en la sala de anestesia.

Finalmente, como hallazgo adicional, logramos evaluar parte de la relación que puede tener distintos rangos encontrados de presión arterial sistólica con el riesgo de sangrado intracerebral de cualquier tipo en los subgrupos con cifras de presión sistólica menores de 130 mmHg y de 140 mmHg. Sin embargo, encontramos algunos riesgos en la interpretación de nuestros resultados. El primero es la calidad de los estudios clínicos encontrados ya que muy pocos estudios clínicos controlados se han publicado hasta la fecha que evidencien de manera más precisa nuestros hallazgos, aunque esto sin duda genera la posibilidad de un escenario clínico que hasta el momento no se ha planteado y, además, se plantea con mayor seguridad tanto en el desenlace de discapacidad como en el de seguridad. Segundo, las cohortes analizadas son muy heterogéneas para permitir mencionar que en la práctica clínica se puedan generalizar a priori metas de presión arterial, así como terapias dirigidas a lograr estas metas ya que por un lado los grupos clínicos tenían diferencias en cuanto a tratamientos posterior a la terapia de reperfusión y nuevamente, las cualidades de los estudios impiden generalizar dichos resultados.

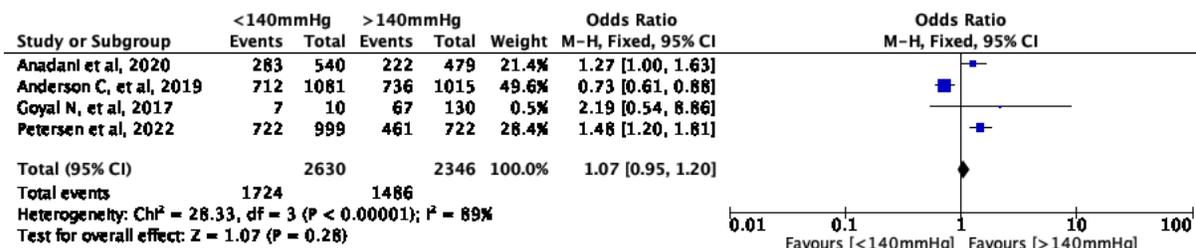
**Figura 1.**

presión arterial <130 mmHg vs >130mmHg y Buen resultado neurológico (mRankin <2)

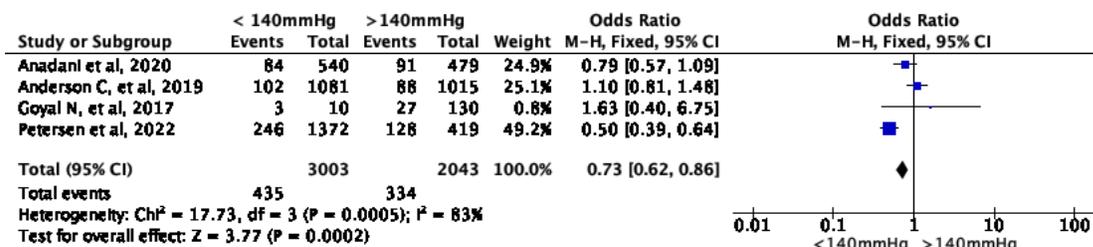


**Figura 2.**

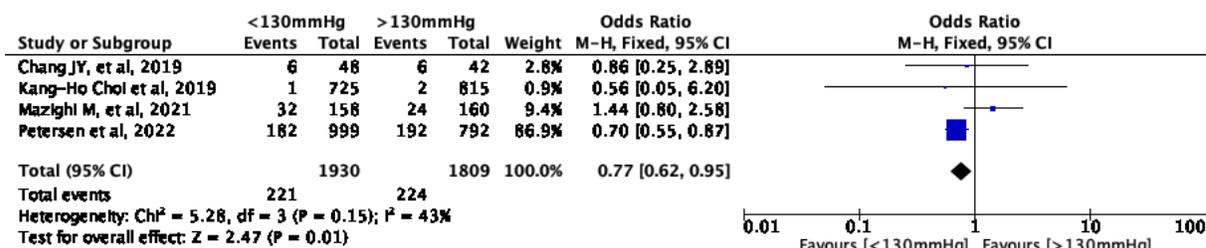
presión arterial <140 mmHg vs >140mmHg y Buen resultado neurológico (mRankin <2)



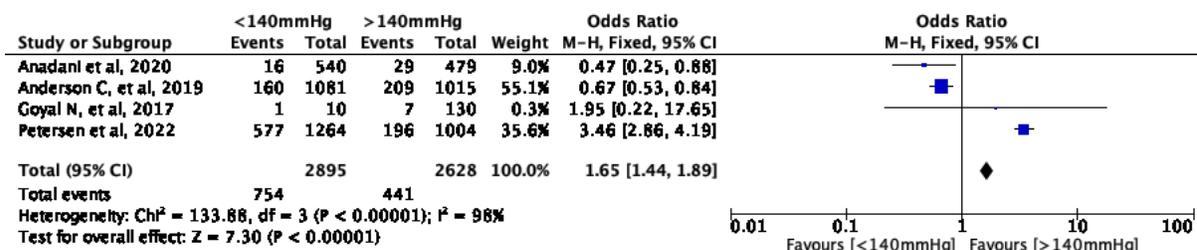
**Figura 3.**  
presión arterial <140 mmHg vs >140mmHg y riesgo de mortalidad



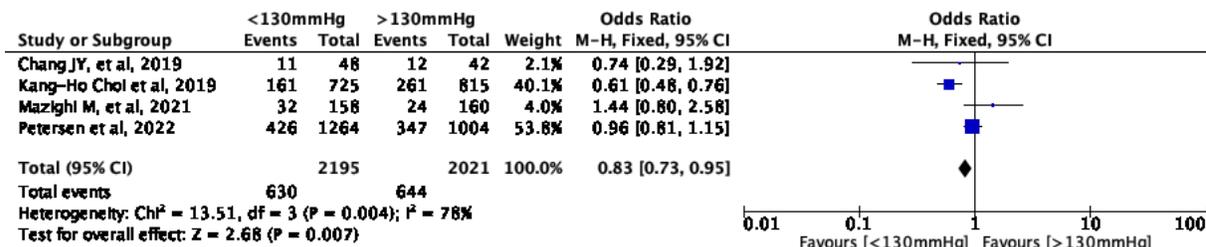
**Figura 4.**  
presión arterial <130 mmHg vs >130mmHg y riesgo de mortalidad



**Figura 5.**  
presión arterial <140 mmHg vs >140mmHg y riesgo de sangrado



**Figura 6.**  
Presión arterial <130 mmHg vs >130mmHg y riesgo de sangrado



## **7. SESGOS:**

### **7.1 Sesgo de publicación:**

Para el control de la calidad metodológica de los estudios, y con el fin de garantizar el rigor científico de los estudios incluidos, los principales sesgos propios de los ensayos clínicos y estudios analíticos como los sesgos de selección y sesgos de confusión, son controlados mediante la aplicación de las escalas CONSORT y MINORS. FUNEL plot. Adicionalmente, con el fin de controlar el sesgo de publicación, fueron revisadas las bases de datos de literatura gris OPENGRAY y método de bola de nieve en búsqueda de publicaciones con estas características. Google académico.

## **8. ASPECTOS ÉTICOS:**

Esta es una investigación sin riesgo, que se desarrolló de acuerdo con las recomendaciones dadas para la investigación biomédica en humanos adoptadas por la 18ª. Asamblea Médica Mundial en Helsinki, Finlandia en 1964 y revisiones posteriores y con la resolución No 008430 de 1993 por la cual se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud.

Los datos serán almacenados en dos dispositivos electrónicos: 1. En computador portátil marca Lenovo Yoga 520-14IKB, con numero de serial MP1B2M2F, y 2. En dispositivo de memoria extraíble marca Kingston, que será salvaguardada únicamente por el investigador principal. Será responsabilidad de los investigadores el guardar la información contenida.

Adicionalmente el proyecto de investigación se acoge y sigue las "Normas Científicas, Técnicas y Administrativas para la Investigación en Salud" establecidas en la Resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud, de acuerdo con los aspectos éticos de la investigación en seres humanos y según lo clasificado en el artículo 11, por lo cual este estudio se considera sin riesgo dado que no hay contacto con pacientes y no se hará revisión de historias clínicas. La conducción del estudio no afectará la normal prestación del servicio en salud.

Se estará presto a dar información sobre el estudio a entes organizados, aprobados e interesados en conocerlo siempre y cuando sean de índole académica y científica, preservando la exactitud de los resultados y haciendo referencia a datos globales y no a pacientes o instituciones en particular. Se mantendrá absoluta confidencialidad y se preservará el buen nombre institucional profesional. El estudio se realizará con un manejo estadístico imparcial y responsable. No existe ningún conflicto de interés por parte de los autores del estudio que deba declararse.

Dadas las características del proyecto, no requiere ser enviado a consideración y aprobación por el Comité Corporativo de Ética en Investigación de ningún centro hospitalario, previo a su ejecución. Al terminar el estudio existe el compromiso de presentar un informe final a la universidad, con un resumen de resultados y las conclusiones de la investigación.

## **9. ADMINISTRACIÓN DEL PROYECTO:**

## 9.1 Presupuesto:

Rubros	Fuentes			TOTAL
	Universidad del Rosario	Propios	Otras fuentes	
Personal	\$ 0	\$ 2'000.000	\$0	\$ 2'000.000
Materiales, papelería	\$ 0	0	\$1'000.000	\$ 1'000.000
Asesoría metodológica	\$ 1'000.000	0	\$1'000.000	\$ 2'000.000
Asesoría análisis estadístico y publicación	\$ 2'500.000	0	0	\$ 2'500.000
<b>Total</b>	<b>\$ 3.500.000</b>	<b>\$ 2'000.000</b>	<b>\$ 2'000.000</b>	<b>\$ 7'500.000</b>

## Recurso humano:

Investigador	Formación académica	Función dentro del proyecto	Dedicación hrs/semana	Recursos propios	Otras fuentes
Dr. Javier Mora	Médico especialista en medicina crítica y cuidado intensivo	Coinvestigador	2	\$2'750.000	\$ 0
Dr. Daniel Buitrago	Profesor Universidad del Rosario	Coinvestigador	2	\$2'750.000	\$ 0
Dr. Miguel Gómez	Médico residente	Investigador principal	5	\$1'000.000	\$ 0
Dr. Gustavo González	Médico residente	Investigador principal	5	\$1'000.000	\$ 0
<b>TOTAL</b>				<b>\$ 7'500.000</b>	<b>\$ 0</b>

## Materiales:

MATERIAL	JUSTIFICACIÓN	CONTRAPARTIDA RECURSOS PROPIOS
Papelería impresa	Impresión de copias del protocolo y demás documentos	\$ 1'000.000
<b>TOTAL</b>		<b>\$ 1'000.000</b>

## 9.2 Cronograma:

No	ACTIVIDADES	Año 2021						Año 2022					
		ABR	MAY	AGO	SEP	OCT	NOV	DIC	ENE	FEB	MAR	ABR	MAY
1	Entrega protocolo.	■											
2	Revisión Universidad del rosario.		■										
3	Recolección de artículos.			■	■								
4	Selección de artículos.					■	■						
6	Análisis de los datos							■	■				
7	Discusión de resultados									■			
8	Entrega de trabajo final.										■	■	
9	Correcciones finales.												■

## 10. CONCLUSIONES:

En conclusión, nuestro estudio encontró relación entre niveles de presión arterial sistólicas mayores de 140 mmHg posterior a la terapia de reperfusión cerebral y probabilidad de tener un desenlace negativo a 30 días y 6 meses; así mismo la probabilidad de sangrado intracraneal y la mortalidad aumentan con estos rangos de presión arterial. También encontramos como hallazgo adicional que probablemente cifras de tensión arterial sistólica mayor de 130 mmHg también podrían estar en relación a tener menor probabilidad de tener un desenlace favorable a 30 días y 6 meses así como aumento en el riesgo de sangrado intracerebral y mortalidad.

## 11. REFERENCIAS:

1. Feigin VL, Stark BA, Johnson CO, Roth GA, Bisignano C, Abady GG, et al. Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990-2019: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *The Lancet Neurology*. 2021;20(10):1–26.
2. Lindsay MP, Author C, Norrving B, Sacco RL, Brainin M, Hacke W, et al. Global Stroke Fact Sheet 2019 Authors : World Stroke Organization (WSO): Global Stroke Fact Sheet 2019. 2019;806–17.

3. Campbell BCV, de Silva DA, Macleod MR, Coutts SB, Schwamm LH, Davis SM, et al. Ischaemic stroke. *Nature Reviews Disease Primers* [Internet]. 2019;5(1). Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41572-019-0118-8>
4. The GBD 2016 Lifetime Risk of Stroke Collaborators. Global, Regional, and Country-Specific Lifetime Risks of Stroke, 1990 and 2016. *New England Journal of Medicine*. 2018;379(25):2429–37.
5. Feigin VL, Krishnamurthi R v., Parmar P, Norrving B, Mensah GA, Bennett DA, et al. Update on the global burden of ischemic and hemorrhagic stroke in 1990-2013: The GBD 2013 study. *Neuroepidemiology*. 2015;45(3):161–76.
6. Krishnamurthi R v., Moran AE, Feigin VL, Barker-Collo S, Norrving B, Mensah GA, et al. Stroke Prevalence, Mortality and Disability-Adjusted Life Years in Adults Aged 20-64 Years in 1990-2013: Data from the Global Burden of Disease 2013 Study. *Neuroepidemiology*. 2015;45(3):190–202.
7. Astrup J, Siesjö BK, Symon L. Thresholds in cerebral ischemia — the ischemic penumbra. *Stroke*. 1981;12(6):723–5.
8. Group TNI of ND and S rt PSS. Tissue Plasminogen Activator for Acute Ischemic Stroke. *New England Journal of Medicine*. 1995;333(24):7.
9. Campbell BCV, Ma H, Ringleb PA, Parsons MW, Churilov L, Bendzus M, et al. Extending thrombolysis to 4·5–9 h and wake-up stroke using perfusion imaging: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. *The Lancet*. 2019;394(10193):139–47.
10. 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. *New England Journal of Medicine*. 2018;378(1):11–21.
11. Wahlgren N, Moreira T, Michel P, Steiner T, Jansen O, Cognard C, et al. Mechanical thrombectomy in acute ischemic stroke: Consensus statement by ESO-Karolinska Stroke Update 2014/2015, supported by ESO, ESMINT, ESNR and EAN. *International Journal of Stroke*. 2016;11(1):134–47.
12. Fiehler J, Cognard C, Gallitelli M, Jansen O, Kobayashi A, Mattle HP, et al. European Recommendations on Organisation of Interventional Care in Acute Stroke (EROICAS). *International Journal of Stroke*. 2016;11(6):701–16.
13. Davis MJ, Menon BK, Baghirzada LB, Campos-Herrera CR, Goyal M, Hill MD, et al. Anesthetic management and outcome in patients during endovascular therapy for acute stroke. *Anesthesiology*. 2012;116(2):396–405.
14. Löwhagen Hendén P, Rentzos A, Karlsson JE, Rosengren L, Sundeman H, Reinsfelt B, et al. Hypotension during Endovascular Treatment of Ischemic Stroke Is a Risk Factor for Poor Neurological Outcome. *Stroke*. 2015;46(9):2678–80.
15. Blech B, Chong BW, Sands KA, Wingerchuk DM, Jackson WT, Marks LA, et al. Are postprocedural blood pressure goals associated with clinical outcome after mechanical thrombectomy for acute ischemic stroke? *Neurologist*. 2019;24(1):44–7.

16. Ahmed N, Wahlgren N, Brainin M, Castillo J, Ford GA, Kaste M, et al. Relationship of blood pressure, antihypertensive therapy, and outcome in ischemic stroke treated with intravenous thrombolysis: Retrospective analysis from safe implementation of thrombolysis in stroke-international stroke thrombolysis register (SITS-ISTR). *Stroke*. 2009;40(7):2442–9.
17. Mistry EA, Mistry AM, Nakawah MO, Khattar NK, Fortuny EM, Cruz AS, et al. Systolic blood pressure within 24 hours after thrombectomy for acute Ischemic stroke correlates with outcome. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(5).
18. Maïer B, Gory B, Taylor G, Labreuche J, Blanc R, Obadia M, et al. Mortality and disability according to baseline blood pressure in acute ischemic stroke patients treated by thrombectomy: A collaborative pooled analysis. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(10).
19. Caplan LR, Hennerici M. Impaired clearance of emboli (washout) is an important link between hypoperfusion, embolism, and ischemic stroke. *Archives of Neurology*. 1998;55(11):1475–82.
20. Goyal N, Tsivgoulis G, Pandhi A, Dillard K, Alsbrook D, Chang JJ, et al. Blood pressure levels post mechanical thrombectomy and outcomes in non-recanalized large vessel occlusion patients. *Journal of NeuroInterventional Surgery*. 2018;10(10):925–31.
21. Mistri AK, Robinson TG, Potter JF. Pressor therapy in acute ischemic stroke: Systematic review. *Stroke*. 2006;37(6):1565–71.
22. Bath PMW, Krishnan K. Interventions for deliberately altering blood pressure in acute stroke. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2014;2014(10).
23. S Mannava AGarg. Electronic Poster Abstracts -Management of Blood Pressure for Acute Ischemic Stroke in the Modern Era of Mechanical Thrombectomy. *Journal of NeuroInterventional Surgery*. 2016;4(2):51–3.
24. Roth GA, Abate D, Abate KH, Abay SM, Abbafati C, Abbasi N, et al. Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet*. 2018;392(10159):1736–88.
25. Feigin VL, Krishnamurthi R v., Parmar P, Norrving B, Mensah GA, Bennett DA, et al. Update on the global burden of ischemic and hemorrhagic stroke in 1990–2013: The GBD 2013 study. *Neuroepidemiology*. 2015;45(3):161–76.
26. Krishnamurthi R v., Moran AE, Feigin VL, Barker-Collo S, Norrving B, Mensah GA, et al. Stroke Prevalence, Mortality and Disability-Adjusted Life Years in Adults Aged 20–64 Years in 1990–2013: Data from the Global Burden of Disease 2013 Study. *Neuroepidemiology*. 2015;45(3):190–202.
27. Collaborators The GBD 2016 Lifetime Risk of Stroke. Global, Regional, and Country-Specific Lifetime Risks of Stroke, 1990 and 2016. *New England Journal of Medicine*. 2018;2429–37.

28. Jordan JD PW. Cerebral Autoregulation and Acute Ischemic Stroke. 2012;25(9).
29. Paulson, Olaf & Strandgaard, S & Edvinsson L. Cerebral autoregulation. *Cerebrovascular and Brain Metabolism Reviews*. 1990;2:161–92.
30. Bevan S, Traylor M, Adib-Samii P, Malik R, Paul NLM, Jackson C, et al. Genetic heritability of ischemic stroke and the contribution of previously reported candidate gene and genomewide associations. *Stroke*. 2012;43(12):3161–7.
31. Strandgaard S, Olesen J, Skinhøj E, Lassen NA. Autoregulation of Brain Circulation in Severe Arterial Hypertension. *British Medical Journal*. 1973;1(5852):507–10.
32. O'Donnell MJ, Denis X, Liu L, Zhang H, Chin SL, Rao-Melacini P, et al. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): A case-control study. *The Lancet*. 2010;376(9735):112–23.
33. Sethi S, Rivera O, Oliveros R, Chilton R. Aortic stiffness: Pathophysiology, clinical implications, and approach to treatment. *Integrated Blood Pressure Control*. 2014;7(1):29–34.
34. Sacco RL, Kasner SE, Broderick JP, Caplan LR, Connors JJ, Culebras A, et al. An updated definition of stroke for the 21st century: A statement for healthcare professionals from the American heart association/American stroke association. *Stroke*. 2013;44(7):2064–89.
35. Thomalla G, Simonsen CZ, Boutitie F, Andersen G, Berthezene Y, Cheng B, et al. MRI-Guided Thrombolysis for Stroke with Unknown Time of Onset. *New England Journal of Medicine*. 2018;379(7):611–22.
36. Ma H, Parsons MW, Christensen S, Campbell BCV, Churilov L, Connelly A, et al. A multicentre, randomized, double-blinded, placebo-controlled Phase III study to investigate EXTending the time for Thrombolysis in Emergency Neurological Deficits (EXTEND). *International Journal of Stroke*. 2012;7(1):74–80.
37. Shaaban AM, Duerinckx AJ. Wall shear stress and early atherosclerosis: A review. *American Journal of Roentgenology*. 2000;174(6):1657–65.
38. Kim JS, Kim YJ, Ahn SH, Kim BJ. Location of cerebral atherosclerosis: Why is there a difference between East and West? *International Journal of Stroke*. 2018;13(1):35–46.
39. Debette S, Kamatani Y, Metso TM, Kloss M, Chauhan G, Engelter ST, et al. Common variation in PHACTR1 is associated with susceptibility to cervical artery dissection. *Nature Genetics*. 2014;47(1):78–83.
40. Nah HW, Kang DW, Kwon SU, Kim JS. Diversity of single small subcortical infarctions according to infarct location and parent artery disease: Analysis of indicators for small vessel disease and atherosclerosis. *Stroke*. 2010;41(12):2822–7.

41. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *European Journal of Cardio-thoracic Surgery*. 2016;50(5):E1–88.
42. Byers J. Rudolf Virchow--father of cellular pathology. *Am J Clin Pathol*. 1989;2–8.
43. Link MS, Giugliano RP, Ruff CT, Scirica BM, Huikuri H, Oto A, et al. Stroke and Mortality Risk in Patients with Various Patterns of Atrial Fibrillation: Results from the ENGAGE AF-TIMI 48 Trial (Effective Anticoagulation with Factor Xa Next Generation in Atrial Fibrillation-Thrombolysis in Myocardial Infarction 48). *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*. 2017;10(1):1–8.
44. January CT, Wann LS, Calkins H, Chen LY, Cigarroa JE, Cleveland JC, et al. 2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart R. Vol. 140, *Circulation*. 2019. 125–151 p.
45. HAGEN PT, SCHOLZ DG, EDWARDS WD. Incidence and Size of Patent Foramen Ovale During the First 10 Decades of Life: An Autopsy Study of 965 Normal Hearts. *Mayo Clinic Proceedings [Internet]*. 1984;59(1):17–20. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0025-6196\(12\)60336-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0025-6196(12)60336-X)
46. Vaitkus PT. Left ventricular mural thrombus and the risk of embolic stroke after acute myocardial infarction. *Journal of Cardiovascular Risk*. 1995;2(2):103–6.
47. Durko AP, Budde RPJ, Geleijnse ML, Kappetein AP. Recognition, assessment and management of the mechanical complications of acute myocardial infarction. *Heart*. 2018;104(14):1216–23.
48. Arboix A, Jiménez C, Massons J, Parra O, Besses C. Hematological disorders: a commonly unrecognized cause of acute stroke. *Expert Review of Hematology*. 2016;9(9):891–901.
49. Taoufik E, Probert L. Ischemic Neuronal Damage. *Current Pharmaceutical Design*. 2008;14(33):3565–73.
50. Wu QJ, Tymianski M. Targeting nmda receptors in stroke: New hope in neuroprotection Tim Bliss. *Molecular Brain*. 2018;11(1):1–14.
51. Mayer ML, Miller RJ. Excitatory amino acid receptors, second messengers and regulation of intracellular Ca<sup>2+</sup> in mammalian neurons. *Trends in Pharmacological Sciences*. 1990;11(6):254–60.
52. Choudhury GR, Ding S. Reactive astrocytes and therapeutic potential in focal ischemic stroke. *Neurobiology of Disease [Internet]*. 2016;85:234–44. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.nbd.2015.05.003>
53. Wimmer I, Zrzavy T, Lassmann H. Neuroinflammatory responses in experimental and human stroke lesions. *Journal of Neuroimmunology [Internet]*. 2018;323(May):10–8. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2018.07.003>

54. Campbell BCV, Christensen S, Tress BM, Churilov L, Desmond PM, Parsons MW, et al. Failure of collateral blood flow is associated with infarct growth in ischemic stroke. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*. 2013;33(8):1168–72.
55. Zhang H, Prabhakar P, Sealock R, Faber JE. Wide genetic variation in the native pial collateral circulation is a major determinant of variation in severity of stroke. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism* [Internet]. 2010;30(5):923–34. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/jcbfm.2010.10>
56. Sandercock PAG. The International Stroke Trial (IST): A randomised trial of aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19 435 patients with acute ischaemic stroke. *Lancet*. 1997;349(9065):1569–81.
57. Chen ZM. CAST: Randomised placebo-controlled trial of early aspirin use in 20,000 patients with acute ischaemic stroke. *Lancet*. 1997;349(9066):1641–9.
58. Olsen TS. Regional cerebral blood flow after occlusion of the middle cerebral artery. *Acta Neurologica Scandinavica*. 1986;73(4):321–37.
59. Olsen TS, Larsen B, Herning M, Skriver EB LN. EVIDENCE OF AN ISCHEMIC PENUMBRA IN COLLATERALLY PERFUSED BRAIN TISSUE. A rCBF STUDY OF ACUTE STROKE PATIENTS: *Acta Neurologica Scandinavica*. 1981;154–5.
60. Lassen NA. Cerebral blood flow and oxygen consumption in man. *Physiological Reviews*. 1959;39(2):183–238.
61. Adams HP, del Zoppo G, Alberts MJ, Bhatt DL, Brass L, Furlan A, et al. Guidelines for the early management of adults with ischemic stroke: A guideline from the American heart association/American stroke association stroke council, clinical cardiology council, cardiovascular radiology and intervention council, and the atheros. *Stroke*. 2007;38(5):1655–711.
62. Ringleb PA, Bousser MG, Ford G, Bath P, Brainin M, Caso V, et al. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack 2008. *Cerebrovascular Diseases*. 2008;25(5):457–507.
63. Willie CK, Tzeng YC, Fisher JA, Ainslie PN. Integrative regulation of human brain blood flow. *Journal of Physiology*. 2014;592(5):841–59.
64. Drummond JC. Blood Pressure and the Brain: How Low Can You Go? *Anesthesia and Analgesia*. 2019;128(4):759–71.
65. HENRIKSEN L, PAULSON OB. The effects of sodium nitroprusside on cerebral blood flow and cerebral venous blood gases: II. Observations in awake man during successive blood pressure reduction. *European Journal of Clinical Investigation*. 1982;12(5):389–93.
66. Hamar J, Kovach AGB, Reivich M, Nyary I, Durity F. Effect of phenoxybenzamine on cerebral blood flow and metabolism in the baboon during hemorrhagic shock. *Stroke*. 1979;10(4):401–7.

67. Cupini LM, Diomedi M, Placidi F, Silvestrini M, Giacomini P. Cerebrovascular reactivity and subcortical infarctions. *Archives of Neurology*. 2001;58(4):577–81.
68. Hakim AM, Evans AC, Berger L, Kuwabara H, Worsley K, Marchal G, et al. The effect of nimodipine on the evolution of human cerebral infarction studied by PET. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*. 1989;9(4):523–34.
69. Levy LL. Blood Pressure After Stroke. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*. 1981;246(19):2177–80.
70. Willmot M, Leonardi-Bee J, Bath PMW. High Blood Pressure in Acute Stroke and Subsequent Outcome A Systematic Review. *Hypertension*. 2004;43(1):18–24.
71. Nazir FS, Overell JR, Bolster A, Hilditch TE, Reid JL, Lees KR. The effect of losartan on global and focal cerebral perfusion and on renal function in hypertensives in mild early ischaemic stroke. *Journal of Hypertension*. 2004;22(5):989–95.
72. Nazir FS, Overell JR, Bolster A, Hilditch TE, Lees KR. Effect of perindopril on cerebral and renal perfusion on normotensives in mild early ischaemic stroke: A randomized controlled trial. *Cerebrovascular Diseases*. 2005;19(2):77–83.
73. Reinhard M, Rutsch S, Lambeck J, Wihler C, Czosnyka M, Weiller C, et al. Dynamic cerebral autoregulation associates with infarct size and outcome after ischemic stroke. *Acta Neurologica Scandinavica*. 2012;125(3):156–62.
74. Reinhard M, Wihler C, Roth M, Harloff A, Niesen WD, Timmer J, et al. Cerebral autoregulation dynamics in acute ischemic stroke after rtPA thrombolysis. *Cerebrovascular Diseases*. 2008;26(2):147–55.
75. Bowry R, Navalkale DD, Gonzales NR. Blood pressure management in stroke: Five new things. *Neurology: Clinical Practice*. 2014;4(5):419–26.
76. Mistry EA, Mayer SA, Khatri P. Blood Pressure Management after Mechanical Thrombectomy for Acute Ischemic Stroke: A Survey of the StrokeNet Sites. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases* [Internet]. 2018;27(9):2474–8. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.05.003>

## 12. ANEXOS:

Nombre de Artículo	Revista	Tipo de Estudio	Año de Publicación	Número Total de Pacientes	Edad	Sexo		Antecedentes								NIHSS Inicial	ASPECTS	Tipo de terapia		Terapia Enteros (TICI >=2B)	Metas de presión arterial						uso de vasodilatadores		Discapacidad Rankin		Complicaciones			
						Masculino	Femenino	Hipertensión Arterial	Fibrilación Auricular	Diabetes Mellitus	Hipertlipidemia	Enfermedad Coronaria	Dismecia Cardíaca	Cigarrillo	ACV previo			Uso de Antiagregantes	IVT		EVT	<120	<130	<140	<150	<160	<180	Vasodilatador	Vasopresor	<2	>2	Mortalidad	Hemiparesia	Sangrado intracerebral
3. Anadani et al. SBP after Reperfusion (N <140)	ANN NEUROL	Observacional cohorte, multicéntrico	2020	540	70	259	281	326	186	192	262	NM	NM	NM	NM	NM	15	9	278	262	319	0		540	0	0	0	211	NM	283	257	84	11	16
3. Anadani et al. SBP after Reperfusion (MO: 140 - 160)	ANN NEUROL	Observacional cohorte, multicéntrico	2020	142	64	69	73	112	41	45	57	NM	NM	NM	NM	NM	17	10	90	52	75	0		0		142	0	57	NM	74	68	20	14	11
3. Anadani et al. SBP after Reperfusion (G: 160 - 180)	ANN NEUROL	Observacional cohorte, multicéntrico	2020	337	68	190	157	206	162	119	136	NM	NM	NM	NM	NM	16	9	198	139	171	0		0	0	337	225	NM	148	189	71	20	18	
10. Kang-Ho Choi (<130 - 180)	Scientific Reports Nature	Observacional cohorte	2019	725	67.7	431	294	387	293	194	98	NM	NM	NM	NM	NM	10.7		629	279	300	0	725	0		0	NA	NA	413	<413	144	0	161	
10. Kang-Ho Choi (>130 - 180)	Scientific Reports Nature	Observacional cohorte	2019	815	70.5	428	387	653	338	249	120	NM	NM	NM	NM	NM	11.3		689	258	299	0		815	0		0	NA	NA	255	560	41	0	261
12. ENCHANTED (130-140)	Lancet 2019; 393: 877-88	RCT	2019	1081	66.7	680	401	773	140	230	120	154	42	216	205	124/14	7	NR	1081	0	NM	0		1081	0		0		712	258	102	NR	160	
12. ENCHANTED (140 - 180)	Lancet 2019; 393: 877-88	RCT	2019	1115	67.1	681	434	795	172	266	129	155	52	226	209	212/15	7	NR	1115	0	NM	0		0	0		1115	NM	NM	736	284	88	NR	209
15. ChangHan et. al (<130)	Eur Neurol	Casos/controles	2019	48	70.1	31	17	20	29	12	7	NM	NM	13	11	NM	14.2	NM	48	0	48	0		48	0		0	NM	NM	32	10	6	NR	11
15. ChangHan et. al (>130)	Eur Neurol	Casos/controles	2019	42	74.9	23	19	23	22	13	10	NM	NM	8	12	NM	15.3	NM	42	0	42	0		0	42		0	NM	NM	17	19	6	NR	12
19. Nishin Goyal, Georgios Tsargoulis et. al (<140 - 90)	Neurology 89	Cohorte prospectiva	2017	10	61.2	2	8	6	4	3	4	1		2		17	NM	9	10	10	0		10	0		0	NM	NM	7	3	0	NR	1	