

Vacíos de Conocimiento e Investigación Futura en Ictus Isquémico

GUÍA Y LISTA DE VERIFICACIÓN CLÍNICA - REVISIÓN SISTEMÁTICA BAJO DIRECTRICES AHA/ASA 2026

La medicina basada en la evidencia exige un reconocimiento explícito no solo de lo que se conoce y se ha validado mediante ensayos clínicos, sino también de las brechas en la evidencia y los **vacíos de conocimiento (knowledge gaps)** que limitan la optimización del tratamiento. Este manual de investigación organiza y presenta en formato de lista de verificación las incertidumbres clínicas más críticas identificadas por el comité redactor de la **Guía AHA/ASA 2026**, con el propósito de guiar el desarrollo de futuros ensayos clínicos, protocolos de investigación o tesis en los departamentos de neurología, urgencias y medicina crítica.

1. TRIAGE PREHOSPITALARIO, ESCALAS DE EVALUACIÓN Y SISTEMAS DE CUIDADO

- [] **Validación de Escalas Prehospitalarias para Subtipos de Ictus:** Se desconoce el rendimiento óptimo y la especificidad de las escalas prehospitalarias (ej. CPSS, LAPSS, RACE) en la identificación precisa de subtipos específicos de ictus en el campo, requiriéndose mejores herramientas diagnósticas de triage prehospitalario.
- [] **Implementación y Geografía Óptima de Unidades Móviles de Ictus (MSU):** No se ha definido con precisión la densidad poblacional mínima ni la configuración geográfica ideal (distancia, demoras de tráfico) para que la implementación de una MSU resulte costo-efectiva dentro de un sistema de salud.
- [] **Impacto de MSUs en Ictus Hemorrágico y Mimics:** Es necesario generar mayor evidencia sobre el beneficio y la seguridad del manejo prehospitalario de pacientes con ictus hemorrágico o imitadores de ictus (mimics) evaluados y transportados por una MSU.
- [] **Unificación de Registros Electrónicos Prehospital-Hospital:** Existe una falta de estandarización y acoplamiento en tiempo real entre los registros de las ambulancias y los sistemas hospitalarios de Código Ictus, lo que limita la retroalimentación y la auditoría continua de métricas temporales de calidad.
- [] **Dispositivos Portátiles de Detección en Ambulancia:** La utilidad clínica y la viabilidad de implementar tecnologías portátiles emergentes (ej. espectroscopia de infrarrojo cercano [NIRS], ultrasonido transcraneal, electrografía [EEG] de banda estrecha, o espectroscopia de impedancia volumétrica [VIPS]) en la ambulancia aún permanecen inciertas y requieren validación formal en campo por personal paramédico.

2. REPERFUSIÓN AGUDA: FIBRINÓLISIS SISTÉMICA Y TOMA DE DECISIONES POR IMAGEN

- [] **Fibrinólisis en Ventana Extendida sin Oclusión de Gran Vaso (LVO):** No está definido el papel ni el beneficio neto de administrar trombolíticos intravenosos en pacientes evaluados en la ventana de 4.5 a 9 horas con penumbra isquémica viable, pero en quienes **no se demuestra oclusión de vaso de gran calibre** en el angio-TC.
- [] **Trombólisis en Ventana Extendida con Tomografía Simple en Entornos de Bajos Recursos:** Tras los resultados neutrales del ensayo *TWIST* (interrumpido prematuramente y con falta de poder estadístico), se desconoce si existe un beneficio real en lisar a pacientes en ventana desconocida usando únicamente TC simple en hospitales sin acceso a RM o software de perfusión automatizada.
- [] **Dosificación de Tenecteplase para Evitar Errores de Cálculo:** Es un vacío crítico determinar la estrategia de dosificación más segura y libre de errores en la urgencia hiperaguda (ej. uso de peso exacto por kg frente a bandas de peso fijas de 10 kg o deciles de dosificación precalculados).
- [] **Fibrinólisis en Pacientes con Exposición Reciente a ACODs sin Laboratorios Específicos:** No se ha caracterizado la seguridad de administrar trombolíticos en pacientes con toma conocida de ACOD en las últimas 48 horas cuando el centro no dispone de pruebas específicas de laboratorio urgentes (actividad anti-Xa o tiempo de trombina diluida).
- [] **Dinámica de Fragmentación del Trombo con Tenecteplase:** Es necesario investigar si la alta especificidad de fibrina del Tenecteplase causa una fragmentación más precoz del trombo que condicione embolismo distal o migración, complicando la trombectomía mecánica posterior.
- [] **Carga y Distribución de Microsangrados Cerebrales (CMB):** Se carece de datos concluyentes sobre si la localización (ej. lobar versus profunda) y una carga elevada de microsangrados (>10 CMB) anulan el beneficio funcional del Tenecteplase en la misma medida en que se ha observado con el Alteplase.

3. TROMBECTOMÍA MECÁNICA (EVT) Y PROCEDIMIENTOS NEUROUTERVENCIÓNISTAS

- [] **Criterios de Selección Radiológica en Infartos de Gran Tamaño (ASPECTS <6):** Se requiere refinar el valor predictivo del core isquémico determinando umbrales volumétricos precisos y grados específicos de hipodensidad en TC (unidades Hounsfield) o restricción en RM para optimizar la selección de pacientes con ASPECTS de 3 a 5.
- [] **Calidad de Vida y Relación Costo-Beneficio en Cores Grandes y Masivos:** Es un vacío crítico recopilar datos sobre el impacto en la calidad de vida a largo plazo y la costo-efectividad de realizar EVT en pacientes con ASPECTS de 3 a 5 (*SELECT2 / ANGEL-ASPECT*) and especialmente en ASPECTS de 0 a 2 (*LASTE*).
- [] **Eficacia de la EVT en Oclusiones de Vasos Medianos (MeVO):** Tras los resultados neutros de los ensayos *ESCAPE-MeVO* and *DISTAL*, se desconoce si la EVT con flujos de trabajo ultra-rápidos, técnicas de aspiración directa o micro-dispositivos ofrece beneficio funcional real en pacientes MeVO que ingresen con déficits graves.
- [] **Nomenclatura y Segmentación de la Cerebral Media (ACM):** Existe una falta de consenso anatómico para diferenciar con precisión qué segmentos M2 se benefician de la EVT según su perfil de dominancia hemisférica.
- [] **EVT en Circulación Posterior (Basilar) con NIHSS Bajo u Oclusiones No Basilares:** Se carece de evidencia para guiar la EVT en pacientes con oclusión basilar que ingresan con NIHSS bajo (<10), puntuaciones de PC-ASPECTS <6 o en oclusiones no basilares (ej. arterias vertebrales o arteria cerebral posterior segmentaria).
- [] **Beneficio de Reperusión Completa (mTICI 3 vs 2c):** Sigue siendo un debate abierto si el esfuerzo intervencionista adicional o las maniobras de rescate para lograr una recanalización perfecta (mTICI 3) en lugar de una casi perfecta (mTICI 2c) se traducen en mejoras clínicas reales que justifiquen el riesgo de manipulación del vaso.

Nota de Práctica Clínica Basada en Evidencia: Los ensayos clínicos recientes de seguridad hemodinámica (*ENCHANTED2/MT* y *OPTIMAL-BP*) y metabólica (*SHINE*) han modificado sustancialmente los objetivos de soporte post-reperusión. Se ha demostrado de manera contundente que la normalización agresiva de la presión arterial (PAS <140 mm Hg) o de la glucemia (80 a 130 mg/dL) es dañina debido a la isquemia secundaria inducida en las áreas de penumbra cerebral por alteración de la autorregulación local.

4. TERAPIA ANTITROMBÓTICA DE SOPORTE Y PREVENCIÓN SECUNDARIA PRECOZ

- [] **Inhibidores del Factor XIa en la Fase Aguda:** Se desconoce la dosificación, seguridad y eficacia de los nuevos anticoagulantes inhibidores de FXIa (ej. asundexian, milvexian) administrados en las primeras 48 horas post-ictus agudo para mitigar la recurrencia isquémica sin elevar el riesgo de transformación hemorrágica.
- [] **Extrapolación de Pautas Antitrombóticas de Alteplase a Tenecteplase:** Casi todos los protocolos históricos de introducción de antiagregantes o anticoagulantes tras la lisis se construyeron con Alteplase. Se desconoce si la mayor especificidad de fibrina y vida media del Tenecteplase exigen modificar el tiempo de espera de 24 horas.
- [] **Herramientas de Predicción Personalizada para Anticoagulación en FA:** Faltan scores de riesgo o biomarcadores validados para identificar con precisión matemática qué pacientes con fibrilación auricular se benefician de la anticoagulación ultra-temprana (primeras 48h) debido a un riesgo extremo de recurrencia, frente a aquellos con riesgo hemorrágico predominante.
- [] **Doble Antiagregación (DAPT) en Escenarios Excluidos de Ensayos Clínicos:** No se ha establecido el beneficio funcional de la DAPT (aspirina + clopidogrel) iniciada de forma tardía (>72 horas), en pacientes con ictus moderado-grave (NIHSS >5) o en pacientes con estenosis carotídea ipsilateral de alto grado que no se sometieron a revascularización.
- [] **Uso de Test Genético para Resistencia a Clopidogrel (CYP2C19):** Sigue siendo incierto si el testeo genético rutinario de alelos de pérdida de función de CYP2C19 en cama del paciente debe ser el estándar para guiar la elección del antiagregante (ej. migrar de clopidogrel a ticagrelor en portadores) en la práctica clínica generalizada fuera de China.

5. BRECHAS EN EL ACV AGUDO PEDIÁTRICO (≥28 DÍAS A 18 AÑOS)

- [] **Farmacocinética y Dosificación de Tenecteplase en Niños:** Se carece de estudios de fase I y II que definan la farmacocinética, la farmacodinámica y la dosificación segura de Tenecteplase en niños pequeños y neonatos.
- [] **Eficacia de la Trombólisis en Niños con NIHSS Bajo pero con LVO:** No se ha determinado si los pacientes pediátricos que cursan con una oclusión de gran vaso confirmada, pero que presentan puntuaciones bajas en la escala PedNIHSS, se benefician del uso de fibrinolíticos intravenosos.
- [] **Umbral de Perfusión en Ictus Pediátrico:** Es un vacío crítico el establecimiento de umbrales cuantitativos para los parámetros de perfusión cerebral (ej. Tmax, CBF) específicos para la edad pediátrica para guiar tratamientos de reperfusión.
- [] **Selección de EVT en Menores de 2 Años o Neonatos:** Se carece de evidencia sistemática sobre la eficacia y el perfil de seguridad del intervencionismo endovascular en lactantes menores de 2 años, neonatos o en etiologías de carácter arteriopático (ej. arteriopatía cerebral focal).

6. COMPLICACIONES INTRAHOSPITALARIAS, DISFAGIA, EDEMA Y REHABILITACIÓN

- [] **Superioridad de Métodos de Cribado de Disfagia:** No existe evidencia de nivel moderado o alto que demuestre la superioridad clínica de un método específico de cribado de la deglución en cama (ej. GUSS, TOR-BSST, Test de 3 Oz) sobre los demás para reducir de forma efectiva la tasa de neumonías por aspiración.
- [] **Evaluación Nutricional de Pacientes bajo Estimulación Eléctrica Faríngea (PES):** El impacto del tratamiento con PES en el estado nutricional global, la velocidad de recuperación de peso y la tolerancia a la dieta por vía oral en pacientes con disfagia severa sigue requiriendo exploración en ensayos de cohorte prospectivos.
- [] **Selección de Terapia Osmótica en el Edema Cerebral Maligno:** Faltan ensayos comparativos directos que establezcan la superioridad, dosis y pauta de administración del manitol frente a la solución salina hipertónica en el manejo del edema cerebral secundario a infartos hemisféricos o cerebelosos grandes.
- [] **Dosificación e Intensidad Óptima de la Fisioterapia Inhospitalaria:** A la luz de los resultados dañinos del ensayo AVERT (movilización ultra-precoz de alta intensidad en las primeras 24h), sigue sin definirse el momento exacto de inicio, la frecuencia y la dosis terapéutica de la rehabilitación física para maximizar la recuperación neurológica.

7. ENSAYOS CLÍNICOS DE REFERENCIA ASOCIADOS A LAS BRECHAS DE EVIDENCIA

- [+] **WAKE-UP / THAWS:** Thomalla G, et al. *N Engl J Med*. 2018. Lisis guiada por RM en ictus de inicio desconocido.
- [+] **EXTEND / TRACE-III / TIMELESS:** Ma H, et al. 2019; Xiong Y, et al. 2024; Albers G, et al. 2024. Reperusión en ventanas extendidas.
- [+] **TWIST / TRUST CT:** Roaldsen MB, et al. 2023; Sykora M, et al. 2020. Trombólisis en ventana extendida basada en TC simple.
- [+] **SELECT2 / ANGEL-ASPECT / LASTE:** Sarraj A, et al. 2023; Huo X, et al. 2023; Costalat V, et al. 2024. EVT en núcleos grandes y masivos.
- [+] **ESCAPE-MeVO / DISTAL:** Goyal M, et al. 2025; Psychogios M, et al. 2025. Terapia endovascular en vasos de mediano y pequeño calibre.
- [+] **ENCHANTED2/MT / OPTIMAL-BP:** Yang P, et al. 2022; Nam HS, et al. 2023. Daño clínico por descenso tensional agresivo post-EVT.
- [+] **SHINE / CHARM:** Johnston KC, et al. 2019; Glibenclamida IV en edema cerebral maligno, 2024. Límites metabólicos de soporte.
- [+] **CLOTS 3 / CLOTS 1 y 2:** Dennis M, et al. 2013, 2009, 2010. Eficacia de compresión neumática vs. daño por medias elásticas.