

Desenlace funcional asociado al ataque cerebrovascular menor en una población colombiana: un estudio de cohorte

Federico Arturo Silva-Sieger¹ , Yelitza Álvarez-Pabón² , Luis Alberto López-Romero¹ 

Resumen

Introducción. El ACV menor hace referencia a un evento isquémico que cursa con síntomas leves. Se ha señalado que estos pacientes pueden presentar un desenlace clínico desfavorable.

Objetivo: Evaluar el desenlace funcional a 90 días de pacientes con ACV isquémico menor, atendidos en dos hospitales de Bucaramanga, Colombia, entre los años 2015 y 2017.

Métodos. Estudio de cohorte en pacientes con ACV isquémico agudo y un puntaje NIHSS ≤ 5 puntos. Un desenlace clínico desfavorable a 90 días de seguimiento fue medido como un puntaje Rankin-m ≥ 3 puntos. Se realizó un análisis bivariado a través de modelos de regresión binomial simple y ajustado por edad y sexo. Un valor $p < 0,05$ fue considerado estadísticamente significativo.

Resultados. Se incluyeron 90 pacientes (edad de $66,6 \pm 13,5$ años, 54,4% (n=49) de sexo masculino). El 36,5% (n=23) de los pacientes presentó un puntaje Rankin-m de 3 a 6 puntos. El antecedente de diabetes mellitus (RR: 2,50 IC 95%:1,33-4,70) y un Rankin-m previo de 2 (RR: 2,12 IC 95%:1,39-3,24) fueron variables independientemente asociadas a discapacidad significativa.

Conclusión. Un estado funcional previamente comprometido, sumado a la disfunción endotelial que genera la diabetes mellitus, contribuye a un desenlace desfavorable en los pacientes con ACV menor.

Palabras clave: accidente cerebrovascular, complicaciones, estudio observacional, morbilidad, personas con discapacidad, terapia trombolítica.

Functional outcome associated with minor stroke in a colombian population: a cohort study

Abstract

Introduction. Minor stroke refers to an ischemic vascular event that start with discrete symptoms. It has been suggested that these patients may have an unfavorable clinical outcome.

Aim. To evaluate the functional outcome at 90 days in patients with minor ischemic stroke in two hospitals in Bucaramanga, between 2015 and 2017.

Methods. Cohort study in patients with acute ischemic stroke and NIHSS ≤ 5 points. An unfavorable clinical outcome was measured according to the modified Rankin Scale as ≥ 3 points. A bivariate analysis was performed through simple binomial regression models adjusted for age and sex. A p-value < 0.05 was considered statistically significant.

Results. 90 patients were included (Aged 66.6 ± 13.5 years, 49 males (54%); 23 (36,5%) presented a modified Rankin score of 3-6 points. A history of diabetes (RR: 2.50 CI 95%: 1.33-4.70) and a modified Rankin score of 2 points prior to the event (RR: 2.12 CI 95%: 1.39-3.24) were independently associated with significant disability.

Conclusion. A previously compromised functional state, added to the endothelial dysfunction generated by diabetes mellitus, contribute significantly to an unfavorable outcome in patients with minor stroke.

Keywords: Complications, Disabled persons, Morbidity, Observational study, Stroke, Thrombolytic Therapy.

- 1 Instituto Neurológico, Grupo de ciencias Neurovasculares, Hospital Internacional de Colombia-Fundación Cardiovascular, Bucaramanga, Colombia.
- 2 Hospital Internacional de Colombia, Bucaramanga, Colombia.

Correspondencia/Correspondence

Federico Arturo Silva-Sieger, Km 7 vía Piedecuesta. Piedecuesta, Santander, Colombia.

Correo-e: federicosilva@fcv.org

Historia del artículo

Recibido: 14 de mayo de 2022

Evaluado: 2 de febrero de 2023

Aceptado: 8 de marzo de 2023

Publicado: 29 marzo de 2023

Citación: Silva-Sieger FA, Álvarez-Pabón Y, López-Romero LA.

Desenlace funcional asociado al ataque cerebrovascular menor en una población colombiana: un estudio de cohorte. Acta Neurol Colomb 2023;39(1):e884.

<https://doi.org/10.22379/anc.v39i1.884>



Introducción

El término “ACV menor” es empleado en la literatura médica para hacer referencia a un evento cerebrovascular isquémico que cursa con síntomas y discapacidad leve. No existe un consenso claro para calificar a un ACV isquémico como menor; sin embargo, la mayoría de las veces se emplea la escala National Institute Health Stroke Scale (NIHSS) utilizando diferentes puntos de corte que generalmente son menores o iguales a cinco (1–3). La mayoría de estos pacientes no reciben tratamiento con trombólisis intravenosa con base en que los síntomas son tan leves que no justifican una terapia con potenciales efectos secundarios (3–7).

Hasta la fecha, el abordaje del ACV menor sigue siendo objeto de controversia. La utilidad de la escala NIHSS en estos pacientes es cuestionada dado que la escala excluye aspectos como la marcha, el equilibrio, la fuerza de la mano, entre otros. Además, algunos ítems pueden tener mayor impacto en la calidad de vida (1,5,7). Se ha descrito que hasta 30% de estos pacientes presentan dependencia funcional (8) y pueden experimentar alteraciones de tipo cognitivo, fatiga y problemas psicosociales (9–11).

En Latinoamérica no existen publicaciones que caractericen el curso clínico del ACV menor agudo y su desenlace. El objetivo de este estudio fue evaluar el desenlace funcional a 90 días de pacientes con ACV isquémico menor, atendidos en dos hospitales de Bucaramanga, Colombia durante los años 2015 a 2017.

Materiales y métodos

Estudio de cohorte en adultos con ACV isquémico agudo atendidos entre octubre 2015 y diciembre 2017, en dos instituciones de alta complejidad en salud del nororiente colombiano: Hospital Inter-nacional de Colombia FCV y el Hospital Universitario de Santander. Se incluyeron los pacientes que cursaron con ACV menor, definido como aquel déficit neurológico súbito de origen vascular cuya puntuación en la escala NIHSS al ingreso fuera igual o menor a 5 puntos. Se excluyeron los pacientes con funcionalidad previa al evento mayor a 2 puntos según la escala de Rankin Modificada (Rankin-m) o cuyo diagnóstico definitivo fue un ataque isquémico transitorio (AIT). El proceso de selección puede visualizarse en la Figura 1. La valoración inicial, seguimiento y toma de decisiones

fue realizada por un neurólogo experimentado y entrenado.

Se realizó un seguimiento pasivo 90 días después del evento, se evaluó el grado de discapacidad empleando la escala Rankin-m y se definió un desenlace clínico desfavorable como un puntaje igual o superior a 3 puntos.

Análisis estadístico: En primera estancia, se realizó un análisis descriptivo de la información. Las variables continuas fueron descritas como medias y desviaciones estándar o medianas acompañadas del primer y tercer cuartil; esto según su distribución verificada a través de la prueba de Shapiro-Wilk. Las variables categóricas fueron descritas como frecuencias absolutas y relativas acompañados de los intervalos de confianza del 95%.

Los pacientes fueron clasificados según la presencia de un desenlace clínico desfavorable a 90 días. Adicionalmente, se realizó un análisis bivariado a través de modelos de regresión binomial simples y ajustados por edad y sexo para cada uno de los factores asociados a un desenlace desfavorable descrito en la literatura (HTA, diabetes mellitus, fibrilación auricular, menopausia, Rankin-m previo al evento, puntaje NIHSS y desglose de ítems, métodos diagnósticos, localización de la lesión). Todas las pruebas estadísticas fueron realizadas a dos colas y se consideró como estadísticamente significativo un valor de $p < 0,05$. El análisis estadístico fue realizado en STATA 14,0 (® Stata Corporation).

Este estudio fue aprobado por el Comité de Ética en Investigación de las instituciones participantes y se obtuvo consentimiento informado de todos los pacientes y/o familiares. Además, se cumplió con toda la normatividad nacional e internacional para la realización de investigaciones en seres humanos.

Resultados

Durante el periodo octubre 2015 a diciembre 2017, se atendieron 390 pacientes con diagnóstico de ACV isquémico agudo, de los cuales 90 (23,07%) correspondieron a ACV menor. La información demográfica y antecedentes de estos pacientes se resume en la Tabla 1. El 81,1% ($n=73$) tenía un Rankin-m de 0 puntos previo al evento. Los parámetros más afectados de la NIHSS fueron en su orden motilidad de una extremidad en 76 (84,4%), movimiento facial en 49 (43,3%), lenguaje en 34 (37,8%) y estado de

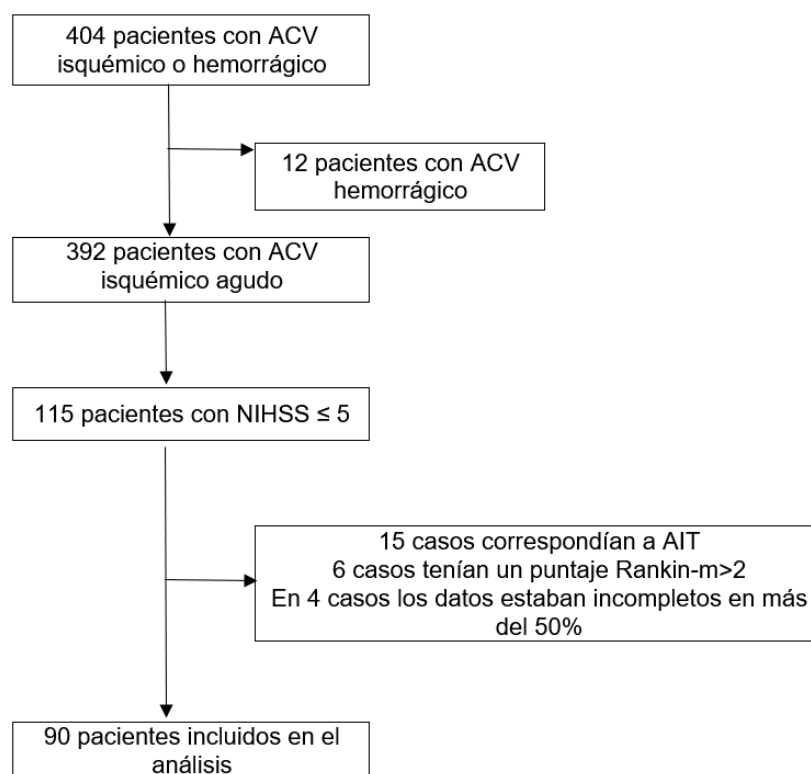


Figura 1. Diagrama de flujo de los pacientes en la cohorte

Fuente: los autores

conciencia en 18 (20,0%). La mediana del puntaje del Alberta Stroke Program Early CT Score (ASPECTS) al ingreso fue de 9 (Q1:8–Q3:9). Respecto a la estratificación, la fuente embolígena más identificada fue fibrilación auricular en 25 (27,8%), evidenciada en 9,0% (n=8) de los electrocardiogramas iniciales y en 61,1% (n=22/36) de los pacientes a los que se les realizó holter. Solo 2 de los 60 (3,3%) de los pacientes a los que se le realizó doppler carotídeo presentó estenosis clínicamente significativas.

El 23,3% (n=21/90) de los pacientes se encontraba en periodo de ventana al momento de la valoración, solo un paciente cuyo NIHSS al ingreso era de 5 puntos recibió manejo con alteplase endovenoso. La mediana del tiempo de hospitalización fue de 8 días (Q1:4–Q3:13); en 7 casos el evento ocurrió en pacientes hospitalizados en unidad de cuidados intensivos por comorbilidades previas (post-trasplante, sepsis, enfermedad coronaria, falla cardíaca), estos no fueron incluidos en el cálculo de estancia hospitalaria. Un paciente falleció por shock séptico.

En 63 pacientes (70,0%) fue posible el seguimiento a 90 días; 23 (36,5%) presentaron un puntaje Rankin-m entre tres a seis, un paciente con fibrilación auricular falleció debido a un segundo ACV de mayor severidad. Las características de los pacientes fueron clasificadas según la presencia de discapacidad significativa y se evidenció que los pacientes con discapacidad tenían mayor proporción de antecedente de diabetes mellitus en comparación con los pacientes sin discapacidad (52,2% vs 15,0%, p=0,02). La [Tabla 2](#) muestra los resultados del análisis bivariado; el antecedente de diabetes (RR: 2,50 IC 95%:1,33–4,70) y un puntaje Rankin-m de 2 previo al evento (RR: 2,12 IC 95%:1,39–3,24) fueron variables independientemente asociadas a discapacidad significativa después de ajustarse por edad y sexo.

Discusión

Los resultados de este estudio evidencian que algo más de una tercera parte de los pacientes que debu-

Tabla 1. Características de la población

Variable	Total ^a	Rankin-m 0-2 (n=40)	Rankin-m 3-6 (n=23)	p-valor ^b
Sociodemográfico				
Edad, años	66,6±13,7	66,6±2,4	69,6±2,1	0,41
Sexo, masculino	49/90(54,4)	23(57,5)	8(34,8)	0,08
Antecedentes (sí, %)				
ACV previo	18/90(20,0)	12(30,0)	3(13,0)	0,13
HTA	63/90(69,6)	25(62,5)	19(82,6)	0,09
DM Tipo 2	23(25,6)	6(15,0)	12(52,2)	0,02
Dislipidemia	15(16,7)	8(20,0)	5(21,7)	0,87
FA	11(12,2)	3(7,5)	2(8,7)	0,87
Enfermedad coronaria	7(7,8)	2(5,0)	3(13,0)	0,26
EPOC	6(6,7)	2(5,0)	3(13,0)	0,26
Cirugía cardíaca	9(10,0)	4(10,0)	3(13,0)	0,71
Menopausia (mujeres)	29(70,7)	11(64,7)	14(93,3)	0,05
Tabaco o derivados	25(28,4)	11(28,2)	6(26,1)	0,86
Alcohol	10(11,8)	4(10,5)	2(8,7)	0,82
NIHSS (Anormalidad, %)	3,2±1,5	3,3±1,	3,52±1,5	0,56
1a	5(7,9)	4(10)	1(4,4)	0,42
1b	18(20,0)	6(15,0)	8(34,8)	0,07
1c	7(7,8)	5(12,5)	1(4,4)	0,29
2	1(1,1)	0(0,0)	1(4,4)	0,18
3	3(3,3)	0(0,0)	1(4,4)	0,18
4	39(43,3)	18(45,0)	9(39,1)	0,65
5	40(44,4)	16(40,0)	12(52,2)	0,35
6	36(40,0)	16(40,0)	10(43,5)	0,79
7	12(13,3)	9(22,0)	2(8,7)	0,17
8	15(16,7)	9(22,5)	3(13,0)	0,36
9	17(18,9)	7(17,5)	5(21,7)	0,68
10	34(37,8)	18(45,0)	8(34,8)	0,43
11	4(4,4)	2(5,0)	1(4,4)	0,91

HTA: Hipertensión arterial; DM: Diabetes mellitus; FA: Fibrilación auricular; EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica; NIHSS: National Institute of Health Stroke Scale; a. 92 pacientes fueron incluidos, sin embargo, durante el seguimiento fueron perdidos 29 pacientes a los que no se les midió el Rankin-m. b. Prueba U Ji cuadrado para variables categóricas y prueba U de Mann-Whitney o prueba T de Student para variables continuas según la distribución.

Fuente: elaboración propia

tan con un ACV menor presenta un puntaje Rankin-m de 3 a 6 puntos a 90 días de seguimiento, lo que se traduce en un desenlace funcional desfavorable. Este valor es concordante con la literatura e incluso, más alto que el 15 a 30% de discapacidad usualmente atribuido a esta población (1,8,12-14); sin embargo, debe tenerse en cuenta que la definición de discapacidad puede variar entre los estudios. El antecedente de DM y un estado funcional previamente comprometido para un Rankin-m de 2 puntos, fueron varia-

bles independientemente asociadas con mayor riesgo de discapacidad en la cohorte estudiada.

En la literatura, factores como la edad avanzada (13-17), el sexo femenino (13,14,16), la localización anatómica de la lesión (cápsula interna, puente y corona radiada) (18), aspectos de la NIHSS (1,14-16) e ítems específicos de esta escala (13,17,18), la oclusión de gran vaso (5,6,13,14,17,19), entre otros, han sido asociados con desenlaces desfavorables en los pacientes con ACV menor. La asociación de dia-

Tabla 2. Análisis bivariado para un desenlace desfavorable (Rankin-m 3-6) a 90 días en la cohorte(n=63)

Variable	RR crudo	IC 95%	p valor ^a	RR ajustado	IC 95	p valor ^b
Sexo, Mujer	1,81	0,90-3,66	0,095	---	---	---
Edad ≥72	1,09	0,56-2,10	0,786	---	---	---
HTA	2,05	0,80-5,22	0,132	2,10	0,82-5,37	0,118
DM	2,72	1,48-5,01	0,01*	2,50	1,33-4,70	0,04*
FA	1,10	0,36-3,41	0,862	0,96	0,31-3,03	0,95
Menopausia	3,92	0,62-24,87	0,147	4,10	0,63-26,04	0,14
Rankin-m previo, ref 0						
1	0,72	0,20-2,54	0,610	0,53	0,15-1,91	0,33
2	1,92	0,96-3,81	0,061*	2,12	1,39-3,24	0,01*
NIHSS	1,08	0,85-1,36	0,535	1,04	0,83-1,29	0,76
Ítem 7	1,27	0,87-1,86	0,211	1,26	0,92-1,73	0,16
Ítem 8	1,05	0,58-1,90	0,864	1,04	0,57-1,90	0,91
Holter alterado	1,89	0,64-5,62	0,250	2,30	0,84-6,23	0,10
Doppler carotideo						
Alterado	1,16	0,41-3,29	0,786	1,12	0,38-3,32	0,84
ACA	1,59	0,78-3,25	0,201	1,60	0,84-3,05	0,16
ACM	0,83	0,42-1,64	0,589	0,80	0,41-1,53	0,49
ACP	1,24	0,58-2,66	0,577	1,27	0,60-2,71	0,52

HTA: Hipertensión arterial; DM: Diabetes mellitus; FA: Fibrilación auricular; NIHSS: National Institute of Health Stroke Scale; ACA: Arteria cerebral anterior; ACM: Arteria cerebral media; ACP: Arteria cerebral posterior; a: modelo de regresión binomial crudo; b: modelo de regresión binomial ajustado por sexo y edad.

Fuente: los autores

betes y desenlace desfavorable es concordante con estudios previos (14,16,20-22) y se ha considerado que incluso los estados prediabéticos (20,22), son un factor de riesgo independiente en la recurrencia de nuevos eventos isquémicos en pacientes con ACV menor o ataque isquémico transitorio. Se cree que el estado hiperglucémico contribuye al desarrollo de rigidez arterial y disfunción endotelial en estos pacientes, lo que puede favorecer el desarrollo de un nuevo ACV, en especial cuando la etiología es por obstrucción de pequeño vaso (20-22). Un predictor fuerte y constante de desenlace, incluso en ausencia de eventos recurrentes, es la oclusión de gran vaso intra o extracraneal (5,6,13,14,17,19); sin embargo, la medición de dicha variable pudo subestimarse en este estudio tomando en cuenta que los pacientes de la cohorte fueron evaluados mediante doppler de carótidas más no por angiotomografía. Por otra parte, ni el puntaje en la NIHSS total ni ítems específicos se asociaron con discapacidad en este estudio (Figura 2).

Las características socioculturales, así como las relacionadas con el proceso de atención y cuidado del ACV agudo son variables generalmente poco analizadas en la literatura. En Latinoamérica, solo un pequeño porcentaje de estos pacientes reciben atención médica dentro de las primeras horas desde el inicio de los síntomas y la mayoría no son atendidos inmediatamente por neurólogos (23-25). Existen datos además que evidencian que los pacientes latinoamericanos desarrollan un mayor grado de síndromes motores y de discapacidad post ACV en comparación con los de habla inglesa, diferencias que podrían explicarse por aspectos como la condición socioeconómica y la atención hospitalaria inmediata (25). En esta cohorte solo 23% de la totalidad de eventos cerebrovasculares correspondieron a un ACV menor, valor que es inferior al porcentaje usualmente referido en la literatura (1,2,26,27). Si bien no fue objetivo indagar por los factores asociados a este resultado, los pacientes incluidos fueron atendidos únicamente en centros de referencia, lo que plantea como posi-

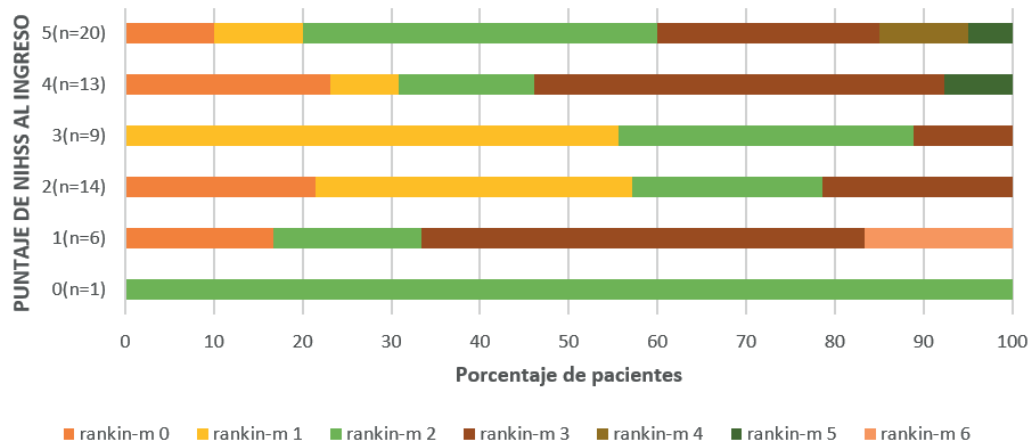


Figura 2. Rankin modificado acorde a las categorías del NIHSS basal

Se compara el puntaje NIHSS al ingreso a las instituciones con el puntaje Rankin-m a 90 días de seguimiento. NIHSS: National Institute of Health Stroke Scale; Rankin-m: Rankin modificado.

Fuente: los autores

bilidad un subdiagnóstico de esta condición por una falta de reconocimiento por parte de los pacientes o el personal médico en la atención primaria inicial.

Se ha planteado que el manejo con rtPA mejora el pronóstico funcional sin incrementar sustancialmente el riesgo de complicaciones en los pacientes con ACV menor en fase aguda (28–30); sin embargo, los resultados han sido heterogéneos (15). El ensayo clínico PRISMS evaluó el beneficio de la trombólisis en ACV menor y déficits considerados no incapacitantes, pese a sus limitaciones, no identificó diferencias significativas en el desenlace funcional a 90 días en aquellos tratados con rtPA versus aspirina (31). Por otro lado, una revisión sistemática y metanálisis más reciente determinó que la trombólisis se seguía asociando con mejor desenlace funcional en esta población de pacientes (32). Las guías AHA/ASA publicadas en 2018 recomiendan la trombólisis en ACV menor solo si el déficit neurológico agudo es considerado incapacitante, como afasia o ataxia (33), otro hallazgo reciente de un estudio retrospectivo sugiere que el potencial efecto benéfico de la trombólisis en ACV menor está significativamente relacionado con el estado funcional premórbido del paciente, siendo mayor en aquellos que presentaban un Barthel menor de 80 (7).

Los resultados de este estudio deben interpretarse tomando en cuenta ciertas limitaciones. Quizás las más importantes fueron el tamaño de muestra y las pérdidas ocurridas durante el seguimiento. En segundo lugar, no analizar variables como la clasificación TOAST, la NIHSS al egreso o la recurrencia de nuevos eventos durante el seguimiento, debido a que dichos datos no fueron recolectados. Por último, limitaciones inherentes al diseño observacional, con susceptibilidad a sesgos de selección y de información. Sin embargo, entre sus fortalezas, se realizó una comparación entre los pacientes incluidos en el análisis del desenlace clínico y los perdidos en el seguimiento, descartando diferencias estadísticamente significativas entre las dos poblaciones con respecto a las principales variables relacionadas, lo que descarta sesgos de selección (Tabla 3). Adicionalmente, al excluir pacientes con ataque isquémico transitorio se reconoció al ACV menor como una entidad distinta y se obtuvo una caracterización propia de estos pacientes, evitando potenciales sesgos de información. Esta investigación contribuye al análisis del ACV menor en Latinoamérica, los resultados hacen necesario replantear el concepto de ACV menor, lo cual tiene una implicación pronóstica y terapéutica. Se sugiere individualizar la decisión de trombólisis en

Tabla 3. Comparación entre Sujetos del Modelo y los Valores Faltantes en Relación con los posibles factores asociados

Variable	Sujetos que permanecieron y fueron analizados (n=63)	Sujetos perdidos en el seguimiento (n=27)	p-valor
Sexo, mujer	32(50,8)	9(33,3)	0,13*
Edad ≥72, años	26(41,3)	8(29,6)	0,30*
HTA, (si, %)	44(69,8)	19(70,4)	0,96*
DM Tipo 2, (si, %)	18(28,6)	5(18,5)	0,32*
FA, (si, %)	5(7,9)	6(22,2)	0,06*
Menopausia, (si, %)	25(78,1)	4(44,4)	0,05*
Rankin-m previo, (si, %)			0,45*
1	8(12,7)	2(7,4)	
2	6(9,5)	1(3,7)	
NIHSS, prom ±DE	3,4±1,5	2,89±1,5	0,15**
Holter alterado	19(61,3)	3(60,0)	0,96*
Doppler carotídeo			
Alterado	4(9,8)	1(5,0)	0,53*
ACA	9(17,3)	3(12,0)	0,55*
ACM	31(59,6)	20(80,0)	0,08*
ACP	11(21,2)	3(12,0)	0,33*

*Prueba de Ji cuadrado de Pearson; **Prueba T student no pareada.

Fuente: los autores

estos pacientes, tomando en cuenta distintos aspectos más allá del déficit o del puntaje NIHSS, como la edad, las comorbilidades, el estado funcional previo y el riesgo de sangrado, entre otros. Futuros trabajos deberán enfocarse en evaluar estos aspectos. Para nuestro conocimiento, este es el único estudio realizado en población colombiana.

Conclusión

Este estudio identificó que un alto porcentaje de los pacientes con ACV menor presentan un desenlace funcional desfavorable a mediano plazo. El antecedente de DM y un Rankin-m previo de 2, se asociaron de manera independiente con discapacidad; es posible que factores étnicos-raciales y sociodemográficos propios de la población latinoamericana influyeran en estos resultados. La decisión de trombolizar a un paciente con ACV menor debe ser individualizada.

Contribución de los autores. Federico Arturo Silva-Sieger: Diseño y ejecución. Apoyo al enrolamiento de los sujetos que participaron de la

cohorte. Construcción de la idea de investigación. Escritura y revisión del manuscrito. Yelitza Álvarez-Pabón: Enrolamiento de los sujetos. Construcción de la idea de investigación. Búsqueda bibliográfica. Escritura y revisión del manuscrito. Luis Alberto López-Romero: Análisis epidemiológico y estadístico. Escritura y revisión del manuscrito.

Implicaciones éticas. Estudio observacional aprobado por el Comité de ética en investigación y los participantes brindaron el consentimiento informado.

Financiación. Este estudio fue financiado por Colciencias, Red Cardiecol, código: 5020-53-731809.

Conflicto de intereses. Los autores no declaran conflicto de intereses.

Agradecimientos. A la Fundación Cardiovascular, el Hospital Universitario de Santander.

Referencias

1. Yakhkind A, McTaggart RA, Jayaraman M V, Siket MS, Silver B, Yaghi S. Minor stroke and transient ischemic attack: Research and practice. *Front Neurol*. 2016;7(86). <https://doi.org/10.3389/fneur.2016.00086>
2. Yaghi S, Willey JZ, Khatri P. Minor ischemic stroke. Triaging, disposition and outcome. *Neurol Clin Pract*. 2016;6(2):157–63. <https://doi.org/10.1212/CPJ.0000000000000234>.
3. Khatri P, Kleindorfer DO, Yeatts SD, Saver JL, Levine SR, Lyden P, et al. Strokes with minor Symptoms: An exploratory analysis of the NINDS rt-PA trials. *Stroke*. 2010;41(11):2581–6. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.110.593632>.
4. Kenmuir CL, Hammer M, Jovin T, Reddy V, Wechsler L, Jadhav A. Predictors of outcome in patients presenting with acute ischemic stroke and mild stroke scale scores. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2015;24(7):1685–9. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2015.03.042>
5. Balucani C, Levine SR. Mild stroke and rapidly improving symptoms: It's not always a happy ending. *Stroke*. 2011;42(11):3005–7. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.111.628701>
6. Laurencin C, Philippeau F, Blanc-Lasserre K, Vallet AE, Cakmak S, Mechtouff L, et al. Thrombolysis for acute minor stroke: Outcome and barriers to management. *Cerebrovasc Dis*. 2015;40(1–2):3–9. <https://doi.org/10.1159/000381866>
7. Merlino G, Smeralda C, Lorenzut S, Gigli GL, Surcinelli A, Valente M. To treat or not to treat: importance of functional dependence in deciding intravenous thrombolysis of "mild stroke" Patients. *J Clin Med*. 2020;9(3):768–78. <https://doi.org/10.3390/jcm9030768>.
8. Khatri P, Conaway MR, Johnston KC. Ninety-day outcome rates of a prospective cohort of consecutive patients with mild ischemic stroke. *Stroke*. 2012;43(2):560–2. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.110.593897>
9. Deplanque D, Bastide M, Bordet R. Transient ischemic attack and minor stroke: Definitely not so harmless for the brain and cognitive functions. *Stroke*. 2018; 49:277–9. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.117.020013>.
10. Ramírez-Moreno JM, Muñoz-Vega P, Alberca SB, Peral-Pacheco D. Health-related quality of life and fatigue after transient ischemic attack and minor stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2019;28(2):276–84. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.09.046>
11. Li J, You SJ, Xu YN, Yuan W, Shen Y, Huang JY, et al. Cognitive impairment and sleep disturbances after minor ischemic stroke. *Sleep Breath*. 2019;23(2):455–62. <https://doi.org/10.1007/s11325-018-1709-4>.
12. Yu AY, Hill MD, Coutts SB. Should minor stroke patients be thrombolized? A focused review and future directions. *Int J Stroke*. 2015;10(3):292–7. <https://doi.org/10.1111/ijls.12426>. Epub 2014 Dec 25.
13. Sato S, Uehara T, Ohara T, Suzuki R, Toyoda K, Minematsu K. Factors associated with unfavorable outcome in minor ischemic stroke. *Neurology*. 2014;83(2):174–81. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000000572>
14. Coutts SB, Modi J, Patel SK, Aram H, Demchuk AM, Goyal M, et al. What causes disability after transient ischemic attack and minor stroke?: Results from the CT and MRI in the triage of TIA and minor cerebrovascular events to identify high risk patients (CATCH) study. *Stroke*. 2012;43(11):3018–22. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.112.665141>
15. Romano JG, Smith EE, Liang L, Gardener H, Camp S, Shuey L, et al. Outcomes in mild acute ischemic stroke treated with intravenous thrombolysis: A retrospective analysis of the get with the guidelines–stroke registry. *JAMA Neurol*. 2015;72(4):423–31. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2014.4354>
16. Lei Z, Ren L, Li S, Feng H, Lai Y, Zhou Y, et al. Prognostic nomogram for patients with minor stroke and transient ischaemic attack. *Postgrad Med J*. 2021;97:644–49. <https://doi.org/10.1136/postgradmedj-2020-137680>
17. You W, Li Y, Ouyang J, Li H, Yang S, Hu Q, et al. Predictors of poor outcome in patients with minor ischemic stroke by using magnetic resonance imaging. *J Molec Neurosci*. 2019;69(3):478–84. <https://doi.org/10.1007/s12031-019-01379-9>
18. Del Bene A, Palumbo V, Lamassa M, Saia V, Piccardi B, Inzitari D. Progressive lacunar stroke: Review of mechanisms, prognostic features, and putative treatments. *Int J Stroke*. 2012;7(4):321–9. <https://doi.org/10.1111/j.1747-4949.2012.00789.x>
19. Pan Y, Meng X, Jing J, Li H, Zhao X, Liu L, et al. Association of multiple infarctions and ICAS with outcomes of minor stroke and TIA. *Neurology*. 2017;88(11):1081–8. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000003719>
20. Pan Y, Jing J, Li H, Wang Y. Abnormal glucose regulation increases stroke risk in minor ischemic stroke or TIA. *Neurology*. 2016;87(15):1551–6. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000003200>
21. Pan Y, Wang Y, Li H, Gaisano HY, Wang Y, He Y. Association of diabetes and prognosis of minor stroke and its subtypes: A prospective observational study. *PLoS ONE*. 2016;11(4):e0153178. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0153178>
22. Im K, Ju H, Lee M, Joo BE, Kwon KY, Roh H, et al. Recent glycemic control can predict the progressive motor deficits of acute subcortical infarction with diabetes or prediabetes. *Neurol Sci*. 2021;42(1):285–91. <https://doi.org/10.1007/s10072-020-04634-9>

23. Martins SCO, Sacks C, Hacke W, Brainin M, Figueiredo FDA, Pontes-neto OM, et al. Priorities to reduce the burden of stroke in Latin American countries. *Lancet Neurol.* 2019;4422(19):30068–7. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(19\)30068-7](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(19)30068-7)
24. Meza Bejarano Y, Rodríguez Quintana JH, Amaya González P, Restrepo HF. Causas de no trombolisis en ataque cerebrovascular. *Acta Neurol Colomb.* 2013;29:4–19.
25. Jacova C, Pearce LA, Roldan AM, Arauz A, Tapia J, Costello R, et al. Cognitive performance following lacunar stroke in Spanish-speaking patients: Results from the SPS3 trial. *Int J Stroke.* 2015;10(4):519–28. <https://doi.org/10.1111/ijvs.12511>
26. Smith EE, Fonarow GC, Reeves MJ, Cox M, Olson DM, Hernandez AF, et al. Outcomes in mild or rapidly improving stroke not treated with intravenous recombinant tissue-type findings from Get with the Guidelines–Stroke. *Stroke.* 2011;42:3110–5. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.111.613208>.
27. Rota E, Morelli N, Immovilli P, Cerasti D, Zini A, Guidetti D. “Minor” stroke: not a minor, still open question. *J Thromb Thrombolysis.* 2020;49(1):132–5. <https://doi.org/10.1007/s11239-019-02001-w>
28. Emberson J, Lees KR, Lyden P, Blackwell L, Albers G, Bluhmki E, et al. Effect of treatment delay, age, and stroke severity on the effects of intravenous thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke: A meta-analysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet.* 2014;384(9958):1929–35. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60584-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60584-5)
29. Urrea X, Ariño H, Llull L, Amaro S, Obach V, Cervera Á, et al. The outcome of patients with mild stroke improves after treatment with systemic thrombolysis. *PLoS ONE.* 2013;8(3):e59420. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0059420>
30. Lindley RI, Wardlaw JM, Whiteley WN, Cohen G, Blackwell L, Murray GD, et al. Alteplase for acute ischemic stroke: Outcomes by clinically important subgroups in the Third International Stroke Trial. *Stroke.* 2015;46(3):746–56. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.114.006573>
31. Khatri P, Kleindorfer DO, Devlin T, Sawyer RN, Starr M, Mejilla J, et al. Effect of alteplase vs aspirin on functional outcome for patients with acute ischemic stroke and minor nondisabling neurologic deficits the PRISMS randomized clinical trial. *JAMA.* 2018;320(2):156–66. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.8496>
32. Lan L, Rong X, Li X, Zhang X, Pan J, Wang H, et al. Reperfusion therapy for minor stroke: A systematic review and meta-analysis. *Brain Behav.* 2019;9(10):e01398. <https://doi.org/10.1002/brb3.1398>
33. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, Becker K, et al. 2018 Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: A Guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2018;49(3):e46–e110. <https://doi.org/10.1161/STR.000000000000158>.