

# Reporte de caso clínico: Infarto isquémico cerebral por mecanismo embólico paradójico a través de fístula arterio-venosa pulmonar secundaria a enfermedad de Rendu-Osler-Weber

## Clinical case report: Cerebral ischemic infarction by paradoxical embolic mechanism through pulmonary arterio-venous fistula secondary to Rendu-Osler-Weber disease

Pág. 85,94

Recibido: 13-04-2020

Aceptado: 04-02-2020

Dr. Piero Frugone Roca. Médico General, Médico Independiente, San José, Costa Rica

Dr. Joshua Rodríguez Trejos. Médico General, Médico Independiente, San José, Costa Rica

Dra. María Fernanda Ochoa Pérez. Médico General, Médico Independiente, San José, Costa Rica

### RESUMEN

El infarto isquémico cerebral representa la mayoría de los accidentes vasculares cerebrales y se caracteriza por la disminución del flujo sanguíneo cerebral que resulta en muerte celular.

El síndrome de Rendu-Osler-Weber o telangiectasia hemorrágica hereditaria, HHT por sus siglas en inglés, es una enfermedad genética de tipo autosómica dominante. Se presenta con malformaciones arteriovenosas por la expresión del gen afectado sobre las células endoteliales.

Este reporte describe el caso clínico de una femenina de 44 años con antecedente de cefalea crónica episódica de características migrañosas desde la juventud. Consulta por cuadro de inicio súbito caracterizado por pérdida del equilibrio, cefalea holocraneal y hemiparesia del hemicuerpo izquierdo. Además, se documenta que la paciente realizó un viaje en avión de más de 11 horas de duración, lo cual favorece la enfermedad trombotica. Se realizan distintos estudios radiológicos y se demuestra la oclusión de la arteria cerebral media derecha, la arteria cerebral anterior derecha y de la arteria cerebral posterior izquierda. Además, una resonancia magnética nuclear cardiotorácica pone en evidencia la

presencia de una fístula arteriovenosa pulmonar. Se aplica tratamiento fibrinolítico con Alteplase y se realiza una embolización percutánea de la fístula. El estudio genético confirma la presencia de HHT.

**PALABRAS CLAVE:** telangiectasia hemorrágica hereditaria, infarto cerebral, trombosis, fístula arteriovenosa

### ABSTRACT

Cerebral ischemic infarction represents the majority of cerebrovascular events and is characterized by decreased cerebral blood flow resulting in cell death. Rendu-Osler-Weber syndrome or hereditary hemorrhagic telangiectasia, HHT, is an autosomal dominant genetic disease. It presents itself with arteriovenous malformations due to the expression of the affected gene on endothelial cells. This report describes the clinical case of a 44-year-old female with a history of chronic episodic headache with migraine characteristics since youth. She seeks medical attention due to sudden onset symptoms characterized by loss of balance, holocranial headache and hemiparesis of the left hemibody. In addition, it is documented that the patient made an airplane trip of more than 10 hours in duration, which favors thrombotic



disease. Different radiological studies are carried out and the occlusion of the right middle cerebral artery, the right anterior cerebral artery and the left posterior cerebral artery is demonstrated. In addition, a cardiothoracic nuclear magnetic resonance reveals the presence of a pulmonary arteriovenous fistula. Fibrinolytic treatment with Alteplase is applied and a percutaneous embolization of the fistula is performed. The genetic study confirms the presence of HHT.

**KEYWORDS:** hereditary hemorrhagic telangiectasia, cerebral infarction, thrombosis, arteriovenous fistula

## INTRODUCCIÓN

El infarto isquémico cerebral representa hasta un 85% de los eventos cerebrovasculares, y es la principal causa de invalidez y muerte a nivel mundial. Se da por una disminución en el flujo sanguíneo cerebral lo que implica una disminución en la oxigenación del territorio afectado. El infarto cerebral involucra una muerte celular por necrosis.

La penumbra corresponde a la zona afectada que está en riesgo de muerte celular pero que el tejido es aún viable si se reestablece el flujo sanguíneo cerebral (1, 3-7). El síndrome de Rendu-Osler-Weber o telangiectasia hemorrágica hereditaria es una enfermedad autosómica dominante que se caracteriza por la afectación de distintos órganos y sistemas mediante la presentación de malformaciones vasculares arteriovenosas.

La primera descripción en la literatura data desde 1876 por Sir John Legg; posteriormente fue más estudiada por Osler, Weber y Rendu. La angiogénesis se da mediante los genes ENG y ALK1 que codifican para el factor de crecimiento transformante tipo b (TGFb). Se cree que existe un importante subdiagnóstico de esta condición (16, 20). La inmovilización prolongada que se da durante el transporte aéreo puede generar trombosis venosa en pacientes con factores de

riesgo. (9, 10). El siguiente artículo presenta una revisión bibliográfica y el caso de una paciente que fue atendida en el Hospital Universitario Vall d'Hebron en Barcelona, España con diagnóstico de infarto isquémico cerebral por mecanismo embólico paradójico a través de fístula arteriovenosa pulmonar secundaria a enfermedad de Rendu-Osler-Weber posterior a un viaje aéreo prolongado.

## PRESENTACIÓN DE CASO

Femenina de 44 años, portadora de cefalea crónica episódica de características migrañosas con frecuente aura visual previa desde la juventud. Hacía 8 años presentó, coincidiendo con un episodio de cefalea de características migrañosas, probable trastorno del habla, parestesia e hipoestesia en extremidad superior izquierda. Antecedente de amebiasis pulmonar a los 12 años. No refiere hipertensión arterial, diabetes mellitus ni hipercolesterolemia, sin hábitos tóxicos. Alergias a salicilatos, pirazolonas y codeína. Medicación habitual: paracetamol a demanda.

La paciente ingresa al servicio de urgencias por presentar cuadro de inicio súbito a las 16:30 horas consistente con pérdida del equilibrio seguida de hemiparesia en hemicuerpo izquierdo asociado a cefalea holocraneal; no esfuerzo ni maniobras de Valsalva previa. Como antecedente a destacar, realizó un viaje en avión de más de 11 horas de duración dos días antes del episodio.

La atención por parte de la unidad móvil de ictus se da 1 hora y 11 minutos posterior al inicio de los síntomas. A la exploración física se documenta: Temperatura 36°C, Presión arterial 107/67 mmHg, Glicemia por micrométodo 74 mg/dL. Examen neurológico: Vigil. Orientada en tiempo, persona y espacio. Lenguaje normal. Disartria moderada. Pupilas isocóricas normorreactivas. Campimetría por confrontación: hemianopsia homónima izquierda. Sistema vestibular derecho hipofuncionante. Parálisis facial central izquierda



completa. Hemiparesia braquiocrural izquierda. Heminegligencia severa izquierda. Reflejos miotáticos 2/5 global. Lesiones cutáneas en párpado inferior derecho, en región cervical y extremidades superiores, algunas de las cuales podrían corresponder a telangiectasias.

Se realizan estudios de manera inmediata para determinar la etiología del evento. El doppler transcraneal documenta oclusión distal con un patrón TIBI 1 a 45 mm en la arteria cerebral media derecha. La resonancia magnética nuclear (RMN) cerebral evidencia lesión de características isquémicas que comprende parcialmente el lóbulo frontal derecho y la sustancia blanca de la corona radiata y capsula interna homolateral. Se acompaña de un extenso retraso del tiempo circulatorio que comprende la mayoría del territorio irrigado por la arteria cerebral media derecha.

Concordante con la lesión se observa un trombo y una oclusión sin revascularización posterior del segmento M2 de la arteria silviana homolateral. Estenosis segmentaria moderada del segmento P2 de la arteria cerebral posterior izquierda.

Un ecocardiograma doppler revela cortocircuito derecha-izquierda severo basal a nivel de la vena pulmonar superior derecha. A raíz de este hallazgo se realiza una angio-tomografía computarizada cardio-torácica que descubre la presencia de una fístula infracentimétrica que comunica ramas arteriales y venosas pulmonares inferiores derechas.

La RMN cardio-torácica apunta una imagen compatible con fístula arterio-venosa en base pulmonar derecha con vaso aferente arterial y eferente venoso.

La paciente ingresó de forma urgente en la Unidad de Ictus; dados los hallazgos clínicos, ultrasonográficos y de la RMN cerebral, indicativos de oclusión aguda de la arteria cerebral media

derecha y arteria cerebral anterior derecha, se inicia tratamiento fibrinolítico con r-TPA (Alteplase) a las 18:50 horas, obteniéndose recanalización completa a los 15 minutos de inicio del bolus, con evidente mejoría clínica. A las 24 horas la paciente se encuentra asintomática, sin déficits en la exploración y con cierta tendencia a la hipotensión arterial.

Se repite la RMN cerebral al día siguiente y documenta moderado crecimiento del componente isquémico agudo frontal derecho y una leve reducción del compromiso de la cápsula interna derecha. Sin evidencia de trombo intraluminal y coincide con una repermeabilización completa de los segmentos M1 y M2 así como de las ramas distales de la arteria cerebral media derecha.

Dado el antecedente de viaje en avión los días previos, con la sospecha diagnóstica de mecanismo embólico paradójico del ictus y los resultados obtenidos por las pruebas complementarias, se realiza una embolización percutánea de la fístula. Se descarta además presencia de factores de riesgo protrombóticos subyacentes.

Por todo lo referido y la existencia de una fístula arterio-venosa pulmonar, se solicita el estudio genético de la enfermedad de Rendu-Osler-Weber (telangiectasia hereditaria hemorrágica). La paciente cumplía con 3 de 4 Criterios de Curaçao (ver TABLA 1) y es por esta razón que se procedió a realizar el estudio molecular del gen de la endogлина (ENG) y se detectó la presencia del polimorfismo T5M en el exón 1 del gen ENG.

No se estudió el gen ALK1. La escala de ictus de institutos nacionales de salud, NIHSS por sus siglas en inglés, al ingreso (20), a las 24 horas (0), al alta (0).



## DISCUSIÓN Y REVISIÓN DE LA LITERATURA MÉDICA

### DEFINICIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA

#### INFARTO ISQUÉMICO CEREBRAL

El infarto isquémico es un evento que sucede cuando se produce una obstrucción en la irrigación sanguínea arterial de un territorio definido del cerebro; con una consiguiente muerte celular. Se diferencia de la isquemia cerebral transitoria ya que en esta no existe certeza de una lesión cerebral permanente (1).

Al haber una reducción en el flujo sanguíneo cerebral, la principal implicación resulta en la disminución de oxígeno en el territorio afectado. Dependiendo de la región anatómica afectada y su duración, las funciones celulares se ven comprometidas y así serán también las manifestaciones clínicas del paciente.

Se puede identificar dos consecuencias de la pérdida del aporte sanguíneo: la primera es la muerte celular por necrosis debido al infarto; y la segunda es la penumbra, esta corresponde al territorio cerebral que se ha visto afectado y que se encuentra en riesgo de muerte celular pero que el tejido es aún viable. Mientras menor sea la ventana terapéutica, más rápido se reestablece el flujo sanguíneo cerebral y se previene que haya muerte celular en la zona en penumbra (1).

El infarto isquémico cerebral continúa siendo la principal causa de invalidez y muerte a nivel mundial. En su gran mayoría, un 80-85% de los eventos corresponden a los ictus isquémicos; el restante se debe principalmente a la isquemia cerebral transitoria. La incidencia aumenta con la edad y se ha demostrado que la relación es mayor en hombres que en mujeres (1, 3-7).

#### ENFERMEDAD DE RENDU-OSLER-WEBER

El síndrome de Rendu-Osler-Weber o también conocido como Telangiectasia Hemorrágica Hereditaria, HHT por sus siglas en inglés, es una enfermedad autosómica dominante que se caracteriza por distintos hallazgos clínicos; dentro de ellos hay manifestaciones mucocutáneas en forma de telangiectasias, epistaxis, sangrado del tracto gastrointestinal y malformaciones arteriovenosas (17, 20).

Las distintas presentaciones de la enfermedad están relacionadas a la angiogénesis; la HHT1 y HHT2 son las presentaciones más comunes. Los genes ENG y ALK1 codifican para el factor de crecimiento transformante tipo b (TGFB) el cual se puede ver expresado en las células endoteliales, en donde nace la angiogénesis. La formación de nuevos vasos sanguíneos está mediada por dos fases. La proliferación de células endoteliales está inducida por el gen ALK1 durante la fase de activación. El gen ALK5 se involucra en la segunda fase, la de resolución. La endogлина es una glucoproteína de membrana tipo 1 que forma parte del TGFB; es necesaria para el balance entre ambos genes para que se de la angiogénesis. La angiogénesis da lugar a la formación de telangiectasias y malformaciones arteriovenosas principalmente a nivel pulmonar (16, 20).

Este síndrome tiene una prevalencia mundial de 1 caso en 5000-8000. No existe una mayor incidencia entre un sexo definido y no se ha concluido que la edad tenga relevancia epidemiológica y clínica (18).

### FACTORES DE RIESGO Y ETIOLOGÍA

#### INFARTO ISQUÉMICO CEREBRAL

Los factores de riesgo se clasifican en no modificables y modificables. Dentro de los no modificables se pueden mencionar la edad, como se mencionó anteriormente su incidencia aumenta



con esta, especialmente a partir de los 55 años; el sexo; la raza; y los factores y síndromes genéticos. Se destacan también factores de riesgo modificables como la hipertensión arterial; diabetes mellitus; obesidad; dieta; dislipidemia; hábitos tóxicos como el tabaco y el alcohol; cardiopatías; estados de hipercoagulabilidad e hiperhomocisteinemia; entre otros. La literatura clasifica los orígenes de los infartos isquémicos en cuatro causas principales: cardioembólicos, arteroembólicos, infartos lacunares o enfermedad oclusiva de pequeño vaso y los de origen indeterminado. La Sociedad Española de Neurología detalla el infarto cerebral de causa rara como una clasificación adicional (1, 3, 22, 25).

## CLÍNICA Y DIAGNÓSTICO

### INFARTO ISQUÉMICO CEREBRAL

Las principales manifestaciones clínicas dependerán según la topografía del infarto cerebral. En el caso de la paciente mencionada en este caso, las arterias afectadas descritas fueron: arteria cerebral media, arteria cerebral anterior y la arteria cerebral posterior.

Los principales signos clínicos que se pueden encontrar si se produce una baja u obstrucción en el flujo sanguíneo cerebral del territorio de los vasos sanguíneos mencionados anteriormente son los siguientes: si se produce una obstrucción total o incompleta de la arteria cerebral media, el paciente manifiesta hemiplejía contralateral, hemianestesia contralateral, hemianopsia homónima contralateral, desviación conjugada de la mirada hacia el lado de la lesión, afasia global (hemisferio dominante) y heminegligencia contralateral (hemisferio no dominante).

La afectación de la arteria cerebral anterior produce hemiparesia de predominio crural contralateral, afasia transcortical motora y apraxia ideocinética del hemisferio dominante. Finalmente, si la

arteria cerebral posterior se ve comprometida, se ha descrito la manifestación de hemianopsia homónima contralateral, heminegligencia visual, afasia transcortical sensitiva, entre otras (1).

El abordaje inicial del paciente con infarto isquémico agudo cerebral debe realizarse mediante el protocolo de soporte vital básico con la secuencia de circulación, vía aérea permeable y ventilación. Además, como toda enfermedad o patología, la adecuada historia clínica; examen físico, en este caso la exploración neurológica; y las pruebas complementarias contribuyen al diagnóstico oportuno del evento cerebro-vascular isquémico.

La historia clínica o anamnesis debe ser detallada. Hay que hacer hincapié en la importancia en la determinación del tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas hasta la atención inicial del paciente. Cabe destacar que si no se logra definir la hora de inicio de los síntomas, esta se fundamenta mediante el establecimiento de la última vez que el paciente fue visto sin síntomas.

El examen físico debe ser detallado y preciso. Es una exploración general con un enfoque neurológico completo. La escala NIHSS considera el déficit neurológico para ayudar a determinar el pronóstico del paciente. Esta escala también permite una comunicación efectiva entre los profesionales de la salud (3, 4, 5).

Dentro de los exámenes adicionales que se pueden realizar está el dímero D. Es un biomarcador que aparece por la disolución de la fibrina; generalmente se ve aumentado en situaciones trombóticas. Otros estudios hematológicos y de química sanguínea que son indicados incluyen: glicemia, hemoleucograma, electrolitos, tiempos de coagulación y función renal y hepática (1, 5, 8, 11).

Existen distintos estudios radiológicos que





pueden indicarse para el adecuado diagnóstico de la enfermedad isquémica cerebral. En el caso de la paciente, se realizó un estudio neurosonológico mediante el doppler transcraneal y varios estudios de neuroimagen por medio de la resonancia magnética nuclear. Sin embargo, estos estudios no siempre están disponibles en todos los centros médicos, por lo que se sigue recomendando la tomografía axial computarizada (TAC) como el estudio estándar actual debido a su vasta disponibilidad. La angio-TAC/RMN permite visualizar de manera clara la o las porciones del sistema vascular cerebral afectado (1, 3, 5, 23).

## ENFERMEDAD DE RENDU-OSLER-WEBER

Se han descrito distintas manifestaciones clínicas de la enfermedad, dentro de ellas están la epistaxis, las telangiectasias mucocutáneas, las malformaciones arteriovenosas pulmonares, cerebrales y hepáticas; y sangrado gastrointestinal entre otras. La epistaxis es la presentación clínica más frecuente y se ha visto en más de un 90% de los casos. Las telangiectasias mucocutáneas son otra manifestación relevante y se observan en labios, mucosa oral y dedos principalmente. Las malformaciones arteriovenosas pulmonares se presentan en mayor frecuencia que las cerebrales y las hepáticas.

La hipoxemia, hemorragia y los embolismos cerebrales paradójicos se deben principalmente al intercambio existente entre la circulación sistémica y la pulmonar. Finalmente, el sangrado gastrointestinal se debe predominantemente a la formación de telangiectasias en el estómago y el intestino delgado. Solo un 33% de las lesiones vasculares en el sistema digestivo llegan a producir un sangrado silente (16, 18).

El diagnóstico clínico se basa en los Criterios de Curaçao (ver TABLA 1). Las pruebas genéticas evidencian las mutaciones en los genes específicos; sin embargo, en casi un

20% de los casos no se logran identificar estas alteraciones genéticas. Una vez diagnosticada, es necesario descartar la enfermedad en los demás familiares. Los estudios de imagen como la TAC y las angiografías permiten identificar las malformaciones arteriovenosas (16, 24, 26).

## TRATAMIENTO

TABLA 1. Criterios de Curaçao

Criterio	Característica
Epistaxis	Espontánea y recurrente
Telangiectasias	En cavidad oral, nariz, labios y dedos
Malformaciones arteriovenosas viscerales	Telangiectasias gastrointestinales, pulmonares, hepáticas y cerebrales
Antecedente familiar	Antecedente de familiar de primer grado afectado

Fuente: Estrada-Martínez LE y col. *Bevacizumab en síndrome de Osler-Weber-Rendu*. Med Int Méx. 2018 julio-agosto;34(4):649-657.

## INFARTO ISQUÉMICO CEREBRAL

El tratamiento de la enfermedad cerebrovascular isquémica se orienta en tres grandes enfoques. El primero es reestablecer la perfusión del tejido que ha sido privado de oxigenación al desobstruir la arteria afectada. El segundo objetivo del abordaje oportuno es perfeccionar el flujo sanguíneo colateral. Finalmente, el tratamiento acertado favorece que haya menos consecuencias o daños colaterales en el tejido cerebral; y de esta forma, mejora el resultado funcional para el paciente. Para disminuir la morbimortalidad, es necesario que reciba una atención rápida y en un centro que cuente con el equipo obligatorio y conveniente (1, 2, 6).

La evidencia demuestra que la trombolisis y la trombectomía endovascular representan ineludiblemente el mejor tratamiento para el paciente con infarto isquémico. La trombolisis con r-TPA o la forma recombinante del activador



tisular del plasminógeno (Alteplase) mejora la morbilidad del paciente siempre y cuando sea administrada dentro de las primeras 3-4,5 horas de haber iniciado los síntomas. La Administración de Alimentos y Drogas de los Estados Unidos de América (F.D.A) ha aprobado el uso del Alteplase dentro de un periodo de ventana de 3 horas. Por otro lado, las autoridades Europeas aprueban el uso hasta 4,5 horas de tiempo transcurrido (1-3, 15).

La dosis estándar del r-TPA para el infarto isquémico cerebral es de 0.9 mg/kg. Un 10% de la dosis se debe administrar en forma de bolus intravenoso. El 90% restante se administra a través de una infusión intravenosa en un tiempo máximo de 1 hora. La dosis máxima es de 90 mg; por lo que más que esto no debe ser administrado (2). Existen indicaciones y contraindicaciones para la administración de este fármaco. Su uso debe ser muy cuidadoso y controlado bajo estricta supervisión (5). Es importante tener en consideración que se debe explicar de manera minuciosa y detallada los posibles efectos adversos y las complicaciones que pueden surgir por el uso de este fármaco. El consentimiento informado es un documento médico-legal que debe ser usado por parte del equipo médico (4).

El estudio NINDS realizado por el Instituto Nacional de Trastornos Neurológicos y Derrame Cerebral demostró que el uso del r-TPA dentro del tiempo aprobado para su administración mejora en un 33% las probabilidades de independencia funcional para el paciente y confirma que estos pacientes no tendrán secuelas o estas serían mínimas a los 3 meses del evento. El beneficio es aún mayor si se administra en los primeros 90 minutos de haber iniciado o identificado los síntomas. Tanto en Canadá, como en E.E.U.U y la Unión Europea, se ha demostrado que solo un 25% de los pacientes se presentan en el servicio de urgencias suficientemente temprano para ser considerados candidatos a terapia trombolítica (4,

5, 13).

La trombectomía mecánica es un método de recanalización endovascular que se utiliza principalmente en pacientes con una oclusión de grandes vasos. Es una herramienta efectiva para el abordaje de pacientes con obstrucción significativa de la arteria cerebral anterior. Existen tres criterios principales para la selección del paciente candidato a esta terapia.

El primero es un déficit neurológico agudo que sea significativo; la literatura sugiere al paciente con escala NIHSS >8. El segundo criterio es que la oclusión arterial sea tratable. Finalmente, el último pero no menos importante, es el volumen de la zona de infarto. La evidencia indica que un infarto con un volumen <70 mL es óptimo para la selección de pacientes candidatos a tratamiento endovascular. Por lo general, la edad del paciente no es un impedimento siempre y cuando se encuentre entre los 18 y 80 años (14).

Al igual que en la terapia trombolítica, la trombectomía endovascular debe hacerse en la mayor brevedad posible; en otras palabras, mientras más rápido se trate el paciente, mejores resultados son esperables. La evidencia demuestra que la eficacia será mayor en un periodo de ventana menor a 6 horas. No obstante, existen estudios que indican que hay infartos isquémicos que crecen en volumen de una forma más lenta debido a la circulación colateral; por lo que existen eventos que a las 24 horas el volumen es <70 mL, siendo el paciente candidato a terapia endovascular.

Otros estudios evidencian que pacientes tratados en un periodo de ventana de hasta 18 horas obtuvieron los mismos resultados que aquellos abordados en menos de 6 horas (13, 14). Un estudio realizado en Taiwán evidenció que la diabetes mellitus y la edad mayor a 70 años, eran factores predictores de pronósticos poco favorables (12).



## ENFERMEDAD DE RENDU-OSLER-WEBER

El tratamiento puede ser farmacológico o mediante procedimientos quirúrgicos. El tratamiento médico incluye antifibrinolíticos como el ácido aminocaproico; terapia hormonal estrogénica, agentes inmunosupresores como el tacrolimus; fármacos antiangiogénicos como el Bevacizumab; antiinflamatorios y antioxidantes. El empaque nasal es un procedimiento que se realiza en el paciente con epistaxis. En estos pacientes también se puede utilizar la coagulación láser para los sangrados leves a moderados. Finalmente, en el caso de las malformaciones arteriovenosas la embolización percutánea transcáteter representa el tratamiento estándar (16, 19, 21).

## CONCLUSIÓN

La enfermedad cerebrovascular isquémica es de fácil diagnóstico; este factor favorece al paciente si se aborda dentro de la ventana terapéutica indicada, disminuyendo así la morbilidad. Es imprescindible una historia clínica y anamnesis detallada y precisa, aunado a un examen físico cuidadoso y minucioso. El síndrome de Rendu-Osler-Weber es una enfermedad de mayor complejidad que también amerita un abordaje integral detallado y estudios genéticos complejos.

Es importante que los médicos conozcan de ambos padecimientos para realizar un diagnóstico oportuno y para poder brindar un tratamiento adecuado y así mejorar el pronóstico del paciente.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Gutiérrez-Zúñiga R, Fuentes B, Díez-Tejedor E. Ischemic stroke. Cerebral infarction and transient ischemic attack. *Med* 2019;12(70):4085–96. <https://doi.org/10.1016/j.med.2019.01.002>

2. Rabinstein AA. Treatment of Acute Ischemic Stroke. *Contin Lifelong Learn Neurol*. 2017;23(1):62–81.

3. Tapuwa D, Musuka M, Wilton S, Traboulsi M. Diagnosis and Management of Acute Ischemic Stroke: Speed is Critical. *Cmaj*. 2015;187(12):887–93.

4. Siket MS. Treatment of Acute Ischemic Stroke. *Emerg Med Clin North Am*. 2016;34(4):861–82. <http://dx.doi.org/10.1016/j.emc.2016.06.009>

5. Meisel KM, Thabet AM, Josephson SA. Acute Care of Ischemic Stroke Patients in the Hospital. *Semin Neurol*. 2015;35(6):629–37.

6. Jacquin GJ, Van Adel BA. Treatment of acute ischemic stroke: From fibrinolysis to neurointervention. *J Thromb Haemost*. 2015;13(S1):S290–6.

7. Orccosupa-Quispe DJ, Mendoza-Cabrera FD, Mejía-Hurtado M. Embolismo cerebral durante vuelo comercial: reporte de caso. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2019;36(4):705–8.

8. Garro Urbina V, Robles Arce V, Rojas Vázquez S. Presentación, diagnóstico y tratamiento del tromboembolismo venoso. *Revista Medica Sinergia*. 2020;5(2):e350.

9. Leder K, Weller P. Travel advice [Internet]. UpToDate. 2020 [Accesado el 17 de abril del 2020]. Recuperado de: [https://ezproxy.ucimed.com:2055/contents/travel-advice?search=embol...rch\\_result&selectedTitle=27~150&usage\\_type=default&display\\_rank=27#H19654361](https://ezproxy.ucimed.com:2055/contents/travel-advice?search=embol...rch_result&selectedTitle=27~150&usage_type=default&display_rank=27#H19654361)

10. Isakov A. Management of inflight medical events on commercial airlines [Internet]. UpToDate. 2020 [Accesado el 17 de abril del 2020]. Recuperado de: <https://ezproxy.ucimed.com:2055/contents/management->





of-inflight-medical-events-on-commercial-airlines?search=management%20of%20inflight%20medical%20events&source=search\_result&selectedTitle=1~150&usage\_type=default&display\_rank=1

11. Bauer K, Lip G. Overview of the causes of venous thrombosis [Internet]. UpToDate. 2020 [Accesado el 17 de abril del 2020]. Recuperado de: [https://ezproxy.ucimed.com:2055/contents/overview-of-the-causes-of-venous-thrombosis?search=overview%20of%20the%20causes%20of%20venous%20thrombosis&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://ezproxy.ucimed.com:2055/contents/overview-of-the-causes-of-venous-thrombosis?search=overview%20of%20the%20causes%20of%20venous%20thrombosis&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1)

12. Lin SF, Chen CI, Hu HH, Bai CH. Predicting functional outcomes of posterior circulation acute ischemic stroke in first 36 h of stroke onset. *J Neurol* [Internet]. 2018;265(4):926–32. <https://doi.org/10.1007/s00415-018-8746-6>

13. Holodinsky JK, Yu AYX, Assis ZA, Al Sultan AS, Menon BK, Demchuk AM, et al. History, evolution, and importance of emergency endovascular treatment of acute ischemic stroke. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2016;16(5).

14. Leslie-Mazwi T, Rabinov J, Hirsch JA. Endovascular treatment of acute ischemic stroke. *Handb Clin Neurol*. 2016;136:1293–302.

15. Marto JP, Kauppila LA, Jorge C, Calado S, Viana-Baptista M, Pinho-E-Melo T, et al. Intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke after recent myocardial infarction case series and systematic review. *Stroke*. 2019;50(10):2813–8.

16. Castro, MP. Telangiectasia hemorrágica hereditaria (Enfermedad de Osler Weber Rendu). *Abstract* : 2016;33(1).

17. Watad A, Belsky V, Shoenfeld Y, Maacr

F, Mha HA. Osler-Weber-Rendu Syndrome. 2015;17(may):2015.

18. Santos MA. Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia (Osler–Weber–Rendu syndrome). *J Gen Intern Med*. 2017;32(2):218–9.

19. Tajima H, Kasai H, Sugiura T, Tatsumi K. Pulmonary arteriovenous fistula complicated by venous thromboembolism and paradoxical cerebral infarction during early pregnancy. *BMJ Case Rep*. 2018;2018:1–3.

20. Shovlin C. Hereditary hemorrhagic telangiectasia (HHT): Routine care including screening for asymptomatic arteriovenous malformations (AVMs) [Internet]. UpToDate. 2020 [Accesado el 17 de abril del 2020]. Recuperado de: [https://ezproxy.ucimed.com:2055/contents/hereditary-hemorrhagic-telangiectasia-hht-routine-care-including-screening-for-asymptomatic-arteriovenous-malformations-avms?search=hereditary%20hemorrhagic%20telangiectasia%20\(HHT\):%20routine&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://ezproxy.ucimed.com:2055/contents/hereditary-hemorrhagic-telangiectasia-hht-routine-care-including-screening-for-asymptomatic-arteriovenous-malformations-avms?search=hereditary%20hemorrhagic%20telangiectasia%20(HHT):%20routine&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1)

21. Shang HW, Sun S Bin, Ma GY, Mei XM, Li C, Yang K. A ruptured pulmonary arteriovenous fistula after laparoscopic operation. *Chinese J Traumatol - English Ed*. 2017;20(6):359–61. <https://doi.org/10.1016/j.cjtee.2017.07.001>

22. Alet M, Rosales J, Claverie S, González L, Lepera S, Rey R. Ischemic stroke in a young patient associated with multi-fenestrated interatrial septum aneurysm. *Neurol Argentina* [Internet]. 2018;10(2):110–4. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuarg.2017.01.002>

23. Smith AGG, Hill chris rowl A. Imaging assessment of acute ischaemic stroke: A review of radiological methods. *Br J Radiol*. 2018;91(1083):1–11.



24.Lin F, Mei J, Liu C, Liu L. A ruptured pulmonary arteriovenous fistula. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2015;150(3):716–7. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jtcvs.2015.05.029>

25.McDermott M, Jacobs T, Morgenstern L. Critical care in acute ischemic stroke. 1st ed. Vol. 140, *Handbook of Clinical Neurology*. Elsevier B.V.; 2017. 153–176 p. <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-444-63600-3.00010-6>

26.Estrada-Martínez LE, López-Rodríguez WE, García-Ortega GN, Iturbide-Escamilla E, Chapulí-Azcatl FJ. Dosis atípica de bevacizumab en un paciente con síndrome de Osler-Weber-Rendu. 2018;34(4):649–57.

27.Brott T, Adams HP Jr, Olinger CP, et al. Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination

