



UNIVERSIDAD DE MURCIA

ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO

Trombectomía Mecánica en el Ictus Isquémico
Agudo Secundario a Oclusión Carotídea:
TIAM Primaria o Tratamiento Combinado

D. José Díaz Pérez

2020

UNIVERSIDAD DE MURCIA

ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO

TESIS DOCTORAL

Trombectomía mecánica en el ictus isquémico
agudo secundario a oclusión carotídea:
TIAM primaria o tratamiento combinado

Director:

Dr. D. Guillermo Parrilla Reverter

Tutor:

Dr. D. Juan de Dios Berna Serna

Presentada por:

D. José Díaz Pérez

2020

ÍNDICE

RESUMEN	15
ABSTRACT	17
1. INTRODUCCIÓN	19
1.1 Enfermedades cerebrovasculares agudas. Generalidades.....	21
a) Definición, nomenclatura y clasificación.	21
b) Epidemiología.....	25
c) Factores de riesgo.....	32
1.2 Ictus isquémico agudo.	39
a) Mecanismos patológicos y clasificación.	40
b) Fisiopatología.....	46
c) Signos y síntomas. Exploración física.....	58
d) Diagnóstico: Neuroimagen en el ictus isquémico agudo.....	Error! Bookmark not defined.
e) Tratamiento trombolítico en el ictus isquémico agudo.	71
1.3 Patología carotídea aguda	88
a) Generalidades.....	89
b) Clasificación.	91
c) Tratamiento agudo: Particularidades.....	94
2. HIPÓTESIS.....	101
3. OBJETIVOS	105
3.1 Objetivo Principal:	107
3.2 Objetivos secundarios o específicos:.....	107
4. MATERIAL Y MÉTODOS	109
4.1 Criterios de inclusión y exclusión.	111
4.2 Técnica de imagen diagnóstica.	112
4.3 Procedimiento endovascular.	112
4.4 Recogida de datos.....	114
4.5 Análisis estadístico.	116
5. RESULTADOS	119
6. DISCUSIÓN	135
7. LIMITACIONES.....	143
8. CONCLUSIONES	147

9. BIBLIOGRAFÍA	151
10. ANEXO I	171
11. PUBLICACIÓN DEL TRABAJO	177

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

ECV	Enfermedades cerebrovasculares
AIT	Accidente Isquémico Transitorio
ACA	Arteria cerebral anterior
ACM	Arteria cerebral media
ACP	Arteria cerebral posterior
ACI	Arteria carótida interna
ACP	Arteria cerebral posterior
AV	Arteria Vertebral.
INE	Instituto Nacional de Estadística
GBD	Global Burden Disease
FR (V)	Factor de Riesgo (Vascular)
HTA	Hipertensión arterial
DM	Diabetes Mellitus
DLP	Dislipemia
SAOS	Síndrome de Apnea Obstructiva del Sueño.
FA	Fibrilación auricular
BHE	Barrera Hematoencefálica
FSC	Flujo Sanguíneo Cerebral
PrP	Presión de perfusión
RVC	Resistencia vascular cerebral
PAM	Presión arterial media
PIC	Presión intracraneal
tPA	Activador de plasminógeno tisular
TC	Tomografía computarizada

RM	Resonancia Magnética
ATC	Angiografía por TC
TCP	TC de perfusión
TTM	Tiempo de tránsito medio
VSC	Volumen Sanguíneo cerebral
ASPECTS	Alberta Stroke Program Early CT Score
NIHSS	National Institute of Health Stroke Scale
mRS	Escala de Rankin modificada (modified Rankin Scale)
TICI	Thrombolysis in cerebral infarction
rt-PA IV	Activador de plasminógeno tisular recombinante intravenoso
OACI	Oclusión Arteria Carótida Interna
HICs	Hemorragia intracraneal sintomática
TIAM	Trombectomía intraarterial mecánica
TMP	Trombectomía mecánica primaria
IC	Intervalo de confianza
RIQ	Rango intercuartílico
OR	Odds ratio

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Clasificación de las ECV

Figura 2. Incidencia de las ECV por sexo en España en 2018

Figura 3. Incidencia de las ECV por grupos de edad en España en 2018

Figura 4. Incidencia de ECV en los últimos años en España

Figura 5. Principales causas de mortalidad según edad en 2018

Figura 6. Mortalidad por ECV en función de la edad durante el 2018

Figura 7. Cifra de defunciones debidas a ECV desde 1980 hasta 2018

Figura 8. Prevalencia de los FRV según clasificación del ictus

Figura 9. Principales mecanismos de isquemia cerebral.

Figura 10. Fases evolutivas de la patología aterosclerótica

Figura 11. Regulación del flujo sanguíneo cerebral.

Figura 12. Cascada de la coagulación.

Figura 13. Efectos del descenso del FSC sobre las funciones cerebrales.

Figura 14. Esquema de la circulación colateral

Figura 15. Signo de la arteria hiperdensa.

Figura 16. Signos precoces de infarto.

Figura 17. Regiones anatómicas de la escala ASPECTS en TC simple

Figura 18. Angio TC de troncos supraaórticos y arterias cerebrales

Figura 19. Estudio de la colateralidad mediante angio TC.

Figura 20. Estudio de perfusión cerebral en ictus isquémico

Figura 21. Localización de OACI aguda en estudio angiográfico

Figura 22. Clasificación de Bouthillier, segmentos de ACI

Figura 23. Patrones de oclusión arterial de la ACI

Figura 24. Subtipos de oclusión de ACI terminal.

Figura 25. Trombectomía de oclusión de ACI terminal

Figura 26. Tratamiento de oclusión en tándem, secuencia proximal-distal.

Figura 27. Pacientes con OACI aguda recogidos en el estudio.

Figura 28. Distribución en función de la localización de la OACI

Figura 29. Imágenes de hemorragia intracraneal post-tratamiento trombolítico.

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Factores de riesgo en ECV.

Tabla 2. Características de los infartos embólicos.

Tabla 3. Clasificación TOAST para las ECV.

Tabla 4. Clasificación SSS-TOAST

Tabla 5. Signos y síntomas según el territorio vascular afectado.

Tabla 6. Clasificación de la Oxfordshire Community Stroke Project.

Tabla 7. Escala NIHSS.

Tabla 8. Regiones anatómicas cerebrales de la escala ASPECTS.

Tabla 9. Contraindicaciones del tratamiento con rt-PA IV

Tabla 10. Ensayos clínicos TIAM 2015

Tabla 11. Criterios de inclusión en estudios DAWN y DEFUSE 3.

Tabla 12. Características basales de la población estudiada. Comparación de las características basales entre pacientes tratados con TMP y tratamiento combinado (TC).

Tabla 13. Mortalidad Intrahospitalaria. Regresión logística.

Tabla 14. Pronóstico funcional a los 3 meses. Regresión Logística.

Tabla 15. Comparación entre paciente con oclusión aislada de ACI y pacientes con oclusión en tándem.

Tabla 16. Comparación entre pacientes que precisaron colocación de stent carotídeo en fase aguda y los que no.

Tabla 17. Escala modificada de Rankin.

Tabla 18. Escala mTICI.

Tabla 19. Clasificación de Heidelberg. Descripción anatómica de las HIC.

RESUMEN

Antecedentes y objetivo:

El ictus isquémico secundario a la oclusión aguda de la arteria carótida (OAC) se asocia con mal pronóstico clínico y una pobre respuesta a la trombólisis intravenosa (TIV). La trombectomía mecánica (TM) incrementa las tasas de recanalización arterial, pero su empleo como terapia primaria (TMP) o en combinación con TIV continúa siendo motivo de controversia. El objetivo de este estudio es valorar si aquellos pacientes con ictus isquémico por OAC tienen mejor pronóstico funcional con la TMP en comparación con el tratamiento combinado (TIV más TM).

Métodos:

Se realizó una revisión retrospectiva de todos los pacientes con ictus isquémico agudos por OAC sometidos a trombectomía, con más de 18 años, hora de inicio de los síntomas conocido y menor de 4.5 horas y que se habían realizado TC multimodal. Los pacientes se dividieron en aquellos tratados mediante terapia combinada y los que se sometieron a TMP. Se realizó un análisis descriptivo de las características basales de la muestra y un estudio comparativo entre ambas modalidades de tratamiento. Se incluyó un estudio comparativo entre estrategias terapéuticas en pacientes con OAC (colocación de stent en fase aguda o no).

Resultados:

De 650 trombectomías realizadas entre 2010 y 2017, 153 pacientes cumplieron los criterios de inclusión. Los pacientes que se sometieron a TMP (50.3%) presentaron una

mayor incidencia de ictus de perfil cardioembólico, fibrilación auricular y anticoagulación. No se apreciaron diferencias entre ambas terapias en las tasas de revascularización arterial, hemorragia intracraneal sintomática (HICs), mortalidad y el pronóstico funcional a los 3 meses. Un peor resultado en el estudio de perfusión ($p=0.005$), la oclusión aislada de ACI ($p=0.024$) y la HICs ($p<0.001$) demostraron ser factores independientes de mortalidad hospitalaria. No se encontraron diferencias entre la colocación de stent carotídeo en fase aguda y el tratamiento conservador en los pacientes con OAC.

Conclusión:

En nuestra serie, no existe diferencia significativa en relación con la evolución clínica de los pacientes en relación con la modalidad de tratamiento. La oclusión aislada de ACI, un peor resultado en el estudio de perfusión y la HICs son predictores independientes de mortalidad hospitalaria. El rol de la trombólisis intravenosa en las OAC continúa siendo controvertido.

Palabras clave: Trombólisis intravenosa, Trombectomía mecánica, Oclusión carotídea, ictus isquémico, pronóstico funcional.

ABSTRACT

Background and purpose:

Strokes due to Carotid Artery Occlusion (CAO) associate to bad clinical prognosis and poor response to intravenous thrombolysis (IVT). Mechanical thrombectomy (MT) increases favorable revascularization rates, but its use as primary treatment (PMT) or in combination with IVT remains controversial. The aim of this study is to assess if patients with secondary ischemic stroke due to CAO have better functional outcome with PMT in comparison with bridging therapy (intravenous fibrinolysis plus MT).

Methods:

Retrospective review of all thrombectomy patients with acute ischemic stroke due to CAO, with age > 18 years-old, less than 4.5 h of symptoms onset, and fully assessable multimodal CT. Patients were divided into those treated with BT and those with PMT. Baseline characteristics of the population and comparison between both groups was made. Differences between therapeutic strategies in CAO (use carotid stenting during the procedure or not) were studied.

Results:

Out of 650 thrombectomies performed in the period 2010-2017, 153 patients fulfilled inclusion criteria. Patients that underwent PMT (50.3%) presented higher incidence of cardioembolic stroke, atrial fibrillation and anticoagulation. No difference in revascularization rates, symptomatic intracranial hemorrhage (sICH), mortality and functional outcome at 3 months were found between patients treated with PMT or BT.

Poor perfusion-CT mismatch (p 0.005), isolated internal CAO (p 0.024) and sICH (p < 0.001) were independent predictors of intrahospital mortality. No difference was found between acute carotid stenting or conservative treatment in CAO

Conclusions:

In our series, there was no difference in the clinical evolution of patients treated with PMT or BT. Isolated internal CAO, poor perfusion- CT mismatch and sICH are independent predictor of intrahospital mortality. The role of IVT in CAO remains controversial.

Key words: bridging therapy, mechanical thrombectomy, carotid occlusion, ischemic stroke, functional outcome.

1. INTRODUCCIÓN

1.1 Enfermedades cerebrovasculares agudas. Generalidades.

a) Definición, nomenclatura y clasificación.

Las enfermedades cerebrovasculares (ECV) engloban a un conjunto de patologías que se producen como consecuencia de un trastorno de la circulación sanguínea cerebral, causando daño neurológico en una o varias áreas encefálicas. Dichas alteraciones pueden ser transitorias o permanentes y además pueden manifestarse de forma brusca o tener un efecto acumulativo produciendo un daño cerebral crónico.¹

Hipócrates (463-377 A.C.), ampliamente conocido como el médico más importante de la antigüedad y el padre de la medicina, fue probablemente el primero en describir el ictus empleando el término “apoplejía” en sus aforismos. Junto con sus seguidores, estudiaban a estos pacientes y mostraban especial interés en la predicción del pronóstico de la enfermedad. Además, observó que existían múltiples y “estrechos” vasos conectados en el cerebro, aunque existían dos de mayor tamaño (las arterias carótidas). Los griegos fueron los primeros en identificar que la interrupción del flujo en estas arterias de mayor calibre causaba un deterioro del nivel de conciencia, por este motivo les pusieron el nombre de *carótidas*, procedente del griego Karos que significa “sueño profundo”.²

Clásicamente se empleaban conceptos arcaicos, poco específicos y generalistas para nombrar y clasificar todas las ECV, como, por ejemplo: apoplejía, insuficiencia vascular cerebral crónica, déficit neurológico isquémico reversible o accidente cerebrovascular. Con el avance de la medicina, los conocimientos y la evidencia científica se ha conseguido agrupar de una forma más homogénea todas estas patologías. Actualmente, la nomenclatura viene condicionada por distintos aspectos como la naturaleza y etiología de la lesión, temporalidad, localización o topografía, etc.³

En función de la naturaleza de la lesión podemos distinguir los dos grupos de ECV ampliamente conocidos en la práctica clínica diaria: la isquemia cerebral, debida a un flujo sanguíneo cerebral deficitario por daño vascular y/o alteración de su función, y la hemorragia cerebral como consecuencia de la liberación de sangre al cerebro y espacio extravascular intracraneal debido a la rotura de un vaso. (Figura 1).

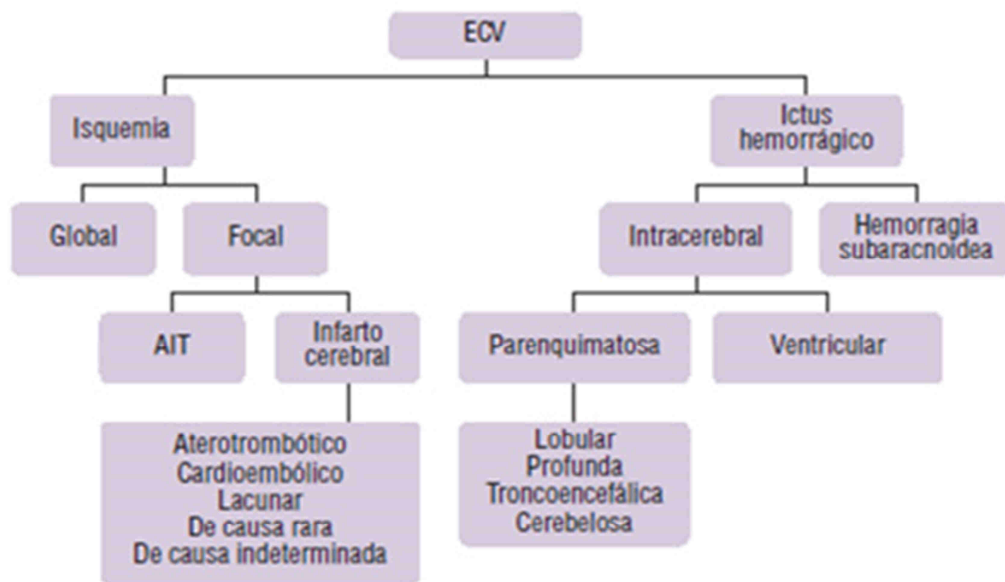


Figura 1. Clasificación de las Enfermedades Cerebrovasculares (ECV).

La patología cerebral isquémica constituye el grupo de ECV más frecuente llegando a englobar hasta el 80 % aproximadamente de todas las ECV. La afectación puede ser focal cuando existen daños neurológicos por afectación de un territorio vascular específico o global cuando afecta a todo el encéfalo. A su vez, la patología isquémica focal la podemos clasificar en función de la duración de los síntomas en⁴:

- Ataque isquémico transitorio o AIT: Se define como un trastorno brusco, episódico y focal de la circulación encefálica y/o retiniana con desarrollo de síntomas

neurológicos de breve duración con recuperación completa en menos de una hora y ausencia de lesiones isquémicas establecidas en las pruebas de neuroimagen⁵.

- Infarto cerebral: cualquier déficit neurológico, habitualmente de más de 24 horas de duración, como consecuencia de una necrosis tisular demostrable en las pruebas de neuroimagen. Existen distintos aspectos y características que nos permiten perfilar y clasificar los infartos³:
 - En función de la vascularización cerebral afectada distinguimos entre *infarto de origen arterial*, que puede ser total (afecta a todo el territorio vascular correspondiente) o parcial (cortical o profundo); *infarto en territorio frontera*, entre dos territorios arteriales distintos (por ejemplo, entre arteria cerebral anterior o ACA y arteria cerebral media o ACM) o entre el territorio superficial y profundo de una misma arteria, debidos generalmente a una situación de bajo gasto; e *infarto de origen venoso* por oclusión de vena o seno venoso.
 - Según tamaño arteria afectada: infarto por oclusión de gran vaso (Arteria carótida, ACM, ACA, arteria cerebral posterior o ACP, arteria basilar o AB, arteria vertebral o AV) o por afectación de pequeño vaso (arterias lenticuloestriadas, talamoperforantes o paramedianas) también conocidos como infartos lacunares.
 - Según la evolución de los síntomas: *Infarto estable*, considerando que deben transcurrir 24 horas si la afectación es de territorio anterior o carotídeo y 72 horas en el territorio posterior o vertebrobasilar, o *progresivo* por empeoramiento o adición de síntomas (definido en la literatura como un aumento de 4 o más puntos en la escala NIHSS).

- Según características de imagen: *Infarto cerebral isquémico*, observándose área de necrosis tisular correspondiente, e *infarto cerebral hemorrágico*, que presenta sangre extravasada en la zona necrótica como consecuencia del daño endotelial (y por lo tanto de la barrera hematoencefálica o BHE) en el territorio vascular afectado y la hiperemia reactiva post-isquémica sobre este territorio dañado. Esta situación es mucho más frecuente cuando el mecanismo es embólico o por el aporte desde anastomosis meningocorticales. El componente hemorrágico también es frecuente observarlo en los infartos de origen venoso.
- Según el mecanismo de producción: *Infarto aterotrombótico* (secundario a estenosis u oclusión intra o extracraneal por alteración de la pared arterial), *embólico* (por un émbolo originado en el sistema vascular pudiendo tener un origen arterial, cardíaco, pulmonar o tener un origen paradójico por comunicaciones arteriovenosas) y *hemodinámico* (por descenso de perfusión sanguínea cerebral o inversión en la dirección del flujo en pacientes con estenosis u oclusiones proximales).
- Según la etiología. De acuerdo con la clasificación TOAST ⁶ distinguimos: infarto cerebral aterotrombótico (es la causa más frecuente de ictus isquémico), cardioembólico, lacunar, de causa inusual u otras etiologías, de causa no determinada o criptogénico (es un diagnóstico de exclusión y constituye aproximadamente el 30 % de los ictus, siendo más habitual en los pacientes jóvenes).

En relación con las hemorragias intracraneales incluidas dentro de las ECV (todas a excepción de hematoma subdural y epidural que son sangrados extradurales y la mayoría de ocasiones a consecuencia de un traumatismo craneoencefálico o TCE), en

función de la localización de la sangre extravasada y la rotura del vaso, distinguimos entre las siguientes entidades:

- Hemorragia intracerebral por extravasación de sangre al tejido encefálico. Según la localización podemos distinguir entre hemorragias lobares (generalmente en relación con angiopatía amiloide o malformaciones arteriovenosas o MAV subyacentes), profundas o de ganglios de la base (siendo la principal causa de la mismas la HTA y la localización más frecuente el putamen), troncoencefálicas y cerebelosas.
- Hemorragia subaracnoidea por extravasación de sangre al espacio subaracnoideo. Generalmente se debe a la ruptura de un aneurisma o por otras malformaciones vasculares, vasculopatías arteriales intracraneales o tras TCE. Ocasionalmente y cuando la localización y distribución del sangrado es perimesencefálico, el estudio angiográfico puede ser normal.
- Hemorragia intraventricular primaria por acumulación de sangre exclusivamente en ventrículos o secundaria al sangrado de otra localización.

b) Epidemiología

El ictus isquémico, como grupo más prevalente dentro de las ECV, es la primera causa de mortalidad en personas mayores de 60 años. Anualmente unos 15 millones de personas sufren un ictus de los cuales un tercio aproximadamente fallecen y otro tercio permanece con secuelas discapacitantes con todo el impacto económico y social que ello implica⁷.

En los últimos 30 años se ha podido apreciar una reducción de la mortalidad e incidencia del ictus⁸ aunque a expensas de un mayor porcentaje de pacientes

supervivientes con discapacidad. Todo ello se debe gracias a la implantación de estrategias de prevención primaria y secundaria y, sobre todo, a la mejora en la atención en fase aguda del ictus con el desarrollo de las unidades de ictus, tratamientos en la fase aguda y la optimización del tratamiento rehabilitador.

En España, las ECV son una causa muy frecuente de morbilidad y hospitalización, constituyendo la segunda causa de mortalidad en la población general y la primera en las mujeres⁹.

Incidencia: según datos del GBD (Global Burden Disease)¹⁰, el riesgo de ictus de por vida a partir de los 25 años es de 24.9 % siendo esta cifra mayor en los países con índice sociodemográfico medio-alto (31.1 %). Sin embargo, esta cifra era menor en 1990 (22.8%) existiendo un incremento relativo del 8.9 %. En la Encuesta de Morbilidad Hospitalaria del Instituto Nacional de Estadística¹¹ (INE) del año 2018 encontramos que la incidencia de ECV es de 236 por 100000 habitantes/año, siendo esta mayor en hombres que en mujeres (260 vs 213, Figura 2). Existe una fuerte asociación entre la edad y la incidencia de ECV (Figura 3), observándose un crecimiento exponencial desde los 45 años de prácticamente el doble hasta los 75 años siendo las tasas más elevadas a partir de los 85 años (aproximadamente 1600 casos por 100000 habitantes/año). Esto convierte a esta variable en el principal factor de riesgo no modificable de las ECVs, ampliamente descrito en la literatura^{12,13}. En los últimos años existe un aumento progresivo en la incidencia de las ECVs (Figura 4), de acuerdo con la hipótesis de que en los próximos años seguirá aumentando progresivamente debido al envejecimiento de la población y la asociación evidenciada entre edad y las ECV.

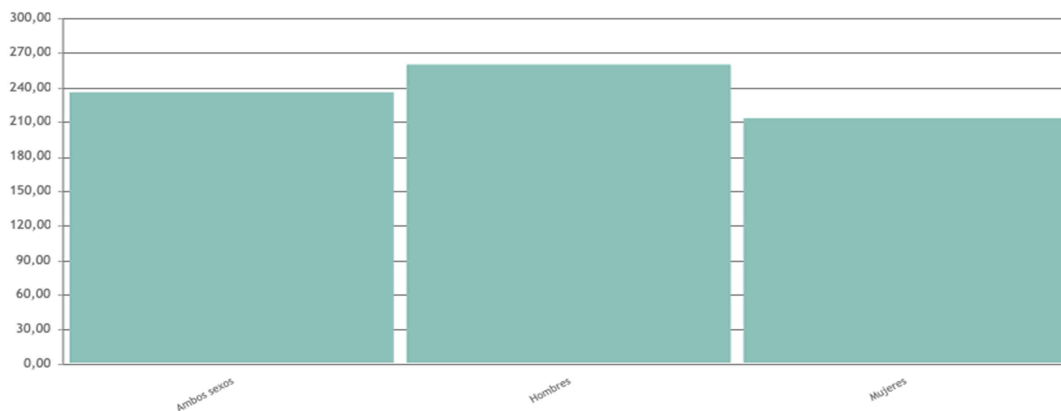


Figura 2. Incidencia de ECV (casos por 100000 hab/año), por sexo, en España en 2018 según datos del INE

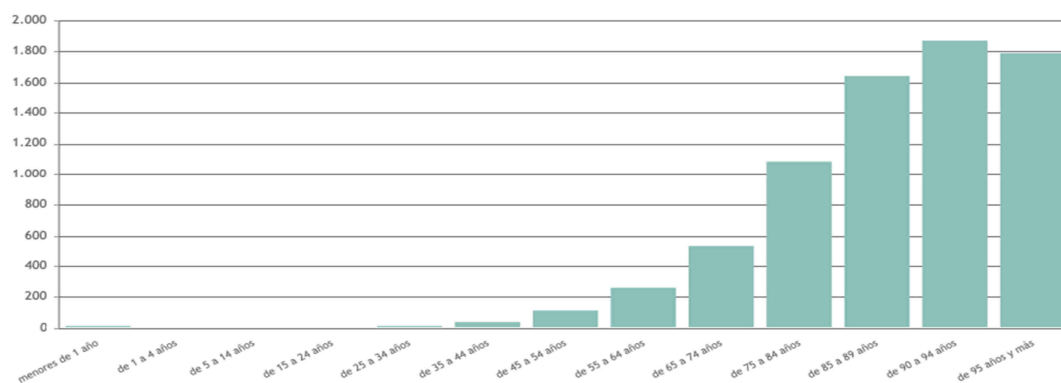


Figura 3. Incidencia de ECV (casos por 100000hab/año), por grupos de edad, en España en 2018, según datos del INE.

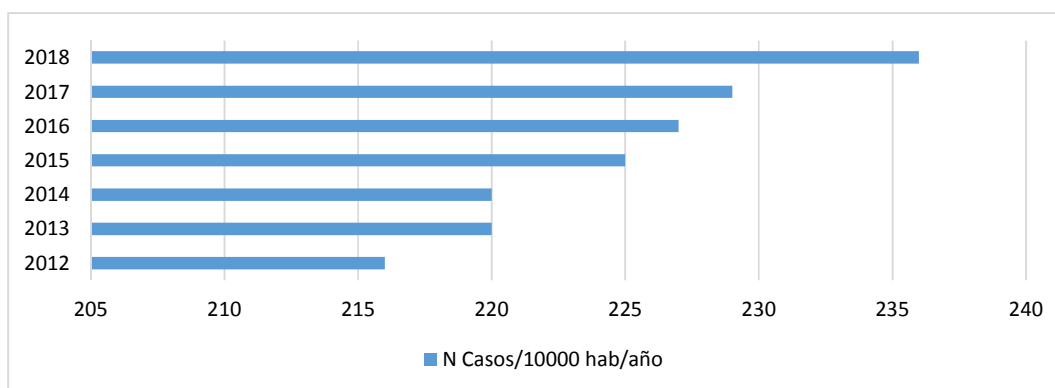


Figura 4. Incidencia de ECV (casos por 100000 hab/año) en los últimos años en España según datos del INE.

Prevalencia: Se define como la proporción de pacientes en una población en un momento determinado y depende de la incidencia y mortalidad del ictus. Según los últimos estudios estadísticos a nivel nacional ^{9,12,14}, las tasas de prevalencia de ictus ajustadas por edad en la población mayor de 64 años oscilan entre el 4.6 y el 7.3 % siendo significativamente mayor en hombres (5.9-9.3% vs 3.2-6.1%). Al igual que la incidencia, la prevalencia ha aumentado en los últimos 30 años evidenciándose un incremento de hasta el 84 % ¹⁵.

Mortalidad: Según los datos del INE en 2018 ¹⁶, la principal causa de mortalidad en personas de 80 años o más fueron las patologías del sistema circulatorio (32.3% del total, Figura 5).

De una forma más detallada, dentro de las enfermedades circulatorias, las isquémicas del corazón volvieron a ocupar el primer lugar en número de defunciones, seguidas por las enfermedades cerebrovasculares, aunque ambas descendieron con respecto al año anterior (3.6 y 1.9 %, respectivamente). Por sexo, las enfermedades isquémicas del corazón fueron la primera causa de muerte en los hombres mientras que entre las mujeres fueron las ECV. La cifra de fallecidos en 2018 fue de 26.420, siendo mayor en mujeres (14.985) que en hombres (11.435) y existiendo una clara relación de nuevo con la edad (Figura 6).

Como anteriormente se ha comentado, tanto la incidencia como la prevalencia han ido aumentando en los últimos 20-30 años. Sin embargo, en relación con la mortalidad observamos el efecto totalmente opuesto con un descenso significativo de la misma (Figura 7).

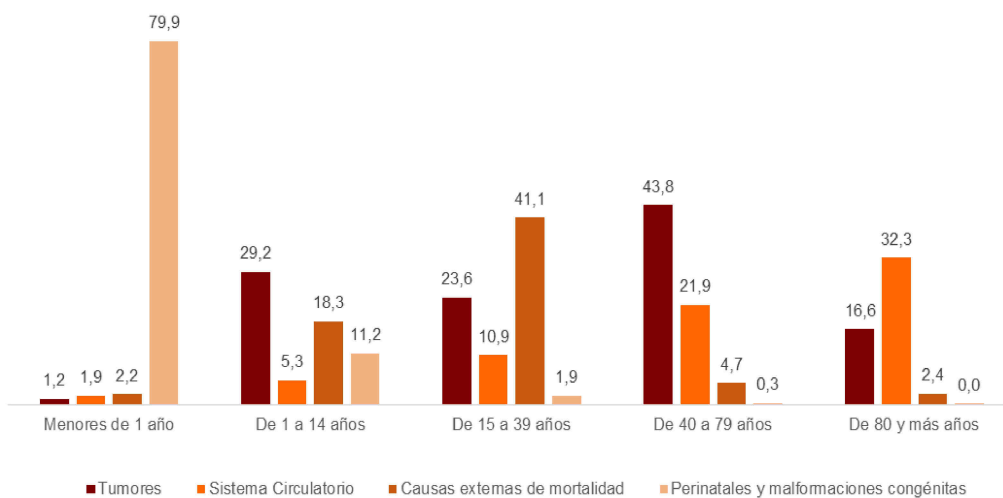


Figura 5. Principales causas de mortalidad según edad en el año 2018 según datos del INE.

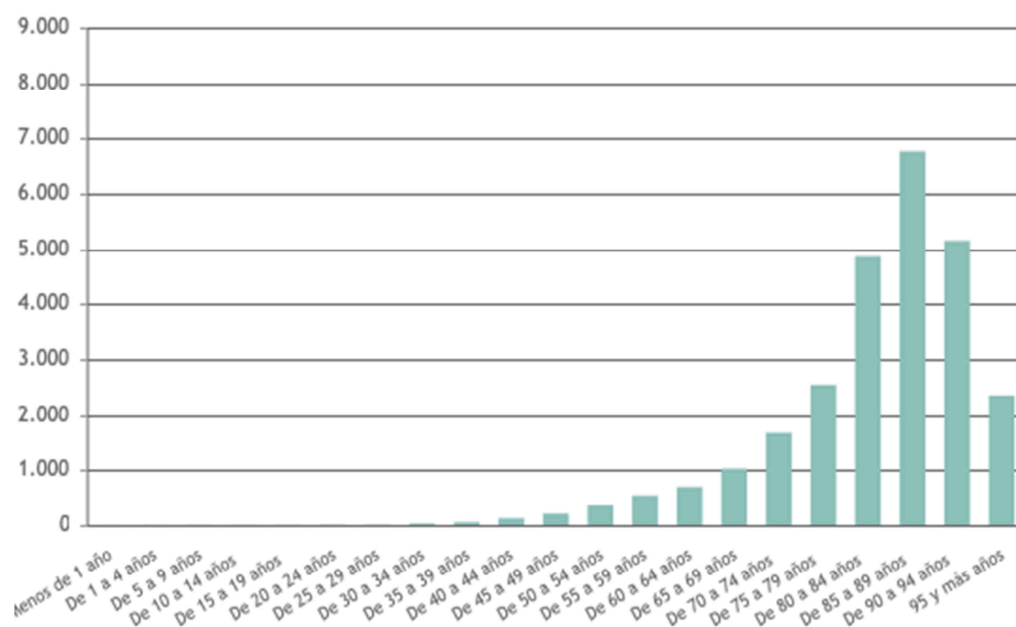


Figura 6. Mortalidad por EVC en función de la edad durante el 2018 según datos del INE.

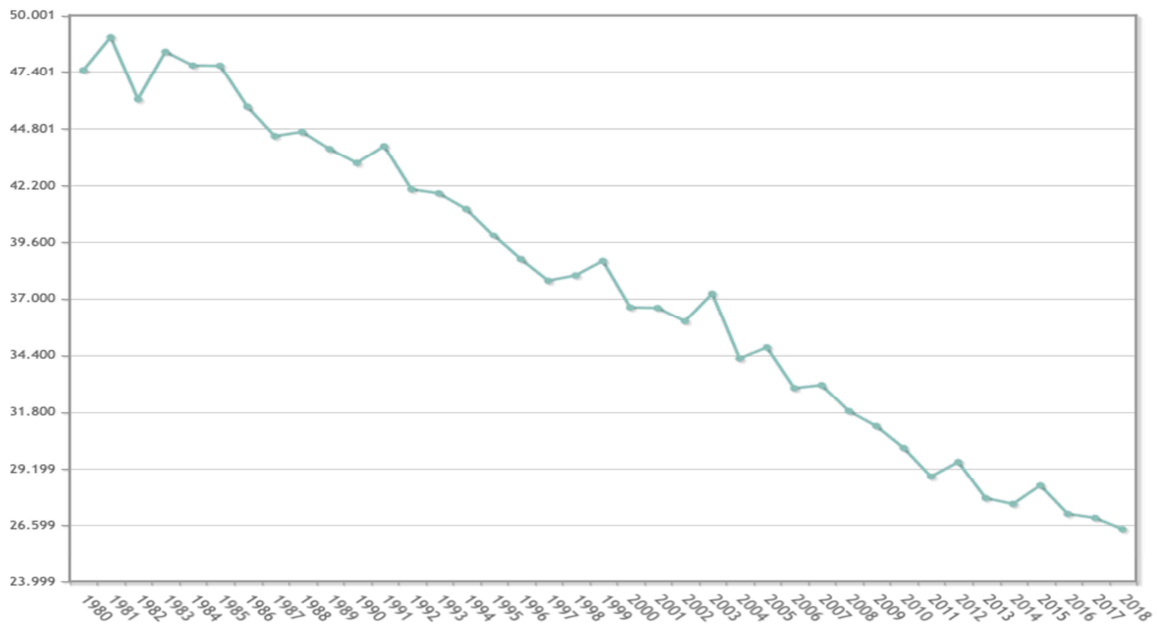


Figura 7. Cifra de defunciones debidas a ECV desde el año 1980 hasta el 2018 según datos del INE.

Secuelas: el ictus es la principal causa de discapacidad grave en los países desarrollados, sobre todo en ancianos, y por lo tanto supone una importante disminución en la calidad de vida ¹⁷. Tanto la mortalidad como el pronóstico funcional han mejorado en las últimas décadas gracias a la mejoría y desarrollo del tratamiento integral del ictus. Los déficits motores focales son los más comunes, aunque no hay que olvidar los síntomas cognitivo-conductuales, prestando especial atención al deterioro cognitivo y los síndromes depresivos ¹⁸. A los 6 meses del ictus, el 26.1 % de los pacientes han fallecido. De los pacientes que sobreviven el primer año, aproximadamente el 60 % son independientes, 20 % con dependencia moderada y el 20 % restante dependencia severa/institucionalización. Aun así, el 80 % de estos pacientes presentarán alguna secuela física, el 57 % cognitivas y un 45 % ambas³. Según los datos de la última Encuesta Nacional de Discapacidades, deficiencias y estados de salud del año 2008 el número de personas con discapacidad (x 1000) con diagnóstico de ECV era: 84.1 en

menores de 65 años, 123.1 entre 65 y 79 años y 122.3 en mayores de 80 años¹⁹. En encuestas anteriores, estas cifras eran prácticamente la mitad lo que traduce un aumento significativo de las personas con dependencia a expensas del descenso de la mortalidad que hemos observado en el apartado anterior.

Costes: Todos los cambios epidemiológicos comentados en este apartado han generado, de forma secundaria, un aumento del impacto económico en los últimos años. Calcular el gasto sanitario atribuible al ictus es complejo y sobre todo depende de hasta dónde extendamos el punto de corte temporal en la atención del ictus, de la dificultad de medir los ingresos secundarios a discapacidad física y/o cognitiva, sobre todo en la tercera edad y la relación proporcional con la calidad e intensidad de los cuidados ⁹. El ictus supone aproximadamente entre el 3 y el 4% del gasto sanitario directo en los países de rentas elevadas ²⁰. Según el Grupo Relacionado por el diagnóstico (GRD), en el año 2002, el coste de hospitalización por proceso fue de 3.047 euros ⁹. En una revisión que analiza estudios europeos²¹, se estima el coste del ictus el primer año tras el evento es entre 20.000 y 30.000 euros, con la excepción de un trabajo español²² con una estimación de 5.338 euros ²². Todos estos datos son estimados y probablemente hayan aumentado de una forma considerable debido a la implantación de mejores cuidados durante la fase aguda del ictus isquémico (estancia en UCI y/o unidad de ictus), aumento del número de tratamientos trombolíticos (intravenosos y/o endovasculares) realizados durante la fase aguda y los cuidados posteriores al ictus, sobre todo en personas dependientes (donde existen costes indirectos que en ocasiones no se tienen en cuenta).

En resumen, estamos hablando de un grupo de enfermedades muy importantes en occidente con un gran impacto sociosanitario (aumento de incidencia y prevalencia,

descenso de mortalidad a expensas de un aumento de discapacidad) y económico. Dada su estrecha relación con la edad, se prevé que todo este impacto aumente en los próximos años con el envejecimiento progresivo de la población.

c) Factores de riesgo

Los factores de riesgo (FR) se definen como aquellos elementos ambientales, caracteriales o biológicos que preceden al comienzo de una enfermedad, cuya presencia se asocia a un incremento de aparición de la enfermedad mientras que su ausencia o reducción disminuye la probabilidad de padecerla. Pueden ser variables exógenas o endógenas que pueden ser modificables. Cuando no son modificables, se debe a que son variables inherentes al individuo ³. Los factores de riesgo relacionados con las ECV vienen descritos en la Tabla 1.

Factores no modificables:

- Edad

Como ya se ha comentado en el apartado anterior la incidencia, así como la prevalencia y la mortalidad, aumenta con la edad de tal modo que en mayores de 55 años la incidencia se duplica cada década. De este modo se puede afirmar que la edad es uno de los principales determinantes de las ECVs.

- Sexo

Los hombres presentan una mayor incidencia de EVC, sobre todo en relación con la patología isquémica de etiología aterosclerótica. Sin embargo, esta tendencia se invierte a favor del género femenino en determinadas franjas de edad, predominantemente en mujeres jóvenes (35-44) y en mayores de 75 años, con un perfil distinto en los FR modificables ²³.

Tabla 1. Factores de riesgo en ECV

No modificable	Modificable
Edad	Hipertensión arterial
Sexo	Accidente Isquémico Transitorio/ Ictus previo
Raza/Etnia	Oclusión/estenosis carotídea asintomática
Historia familiar	Hábito tabáquico
Genética	Cardiopatía
	Diabetes Mellitus
	Dislipemia
	Consumo de Alcohol
	Sedentarismo
	Obesidad
	Síndrome de Apnea-Hipopnea del sueño (SAHS)
	<u>Otros menos habituales:</u>
	Anticonceptivos orales y terapia hormonal sustitutiva
	Trastornos hematológicos y estados protrombóticos
	Drogas (Simpaticomiméticos)
	Migraña

- **Raza/Etnia**

Existe a día de hoy dudas de si por si sola la raza o etnia de un paciente supone un riesgo mayor de ECV ya que se ha comprobado que existen diferencias incluso dentro de la misma raza, así como influencia de otros factores de riesgo. La patología isquémica cerebral es más prevalente en la raza negra (cerca del doble) e hispanos que en blancos. Chinos, coreanos y japoneses tienen mayores tasas de hemorragia cerebral y enfermedad arterioesclerótica intracraneal que la raza blanca.

- **Genética**

El riesgo de ECV es un 30 % superior en los sujetos con un antecedente familiar directo de ECV ²⁴. Una razón fundamental es el agrupamiento familiar de los principales factores de riesgo vascular (HTA, DM, DLP). Determinados factores genéticos se han relacionado con el ictus isquémico, aunque es ampliamente desconocido que existan marcadores genéticos específicos ²⁵. Existe un amplio listado de ECV isquémicas ³ con base genética: dislipoproteinemias hereditarias, vasculopatías no arterioescleróticas (Colagenopatías, Síndrome de Moya-Moya, Síndrome de Sneddon, displasia fibromuscular, Rendu-Osler-Weber, Sturge-Weber...) , enfermedades cardíacas (Mixomas auriculares familiares, cardiomiopatías hereditarias, alteración hereditarias del ritmo cardíaco), hematológicas (déficit de proteína C y S o antitrombina, mutación del factor V de Leiden...), mitocondriales (MELAS o Mitochondrial myopathy Encephalopathy, Lactica Acidosis and Stroke Like episodes), déficits enzimáticos (déficit de alfa-galactosidasa A o enfermedad de Fabry) o microangiopatía hereditaria (CADASIL o cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy).

Factores modificables:

Son los factores más importantes ya que son susceptibles de corrección y donde van enfocadas las distintas estrategias de prevención recogidas en las distintas guías de práctica clínica nacional e internacional²⁶⁻²⁸. Hablamos de prevención primaria cuando las medidas adoptadas actúan en el periodo prepatógeno para que la población sana no se exponga a los FR con el objetivo de promover y proteger a salud. La prevención secundaria incluye las medidas dirigidas a detectar y evitar la aparición clínica de las

ECV cuando su inicio biológico ya se ha producido, y la terciaria pretende ralentizar el curso de la ECV ya iniciada clínicamente para evitar complicaciones e intentar mejorar el pronóstico. Algunos de los FR tienen una relación directa con la ECV y su corrección tiene un beneficio máximo, sin embargo, aquí también se incluyen otros FR con una relación menos evidente o no tan establecida. A continuación, se describen los principales FR modificables:

- **Hipertensión Arterial (HTA)**

Es el factor de riesgo más prevalente, hasta un 70 % de los pacientes con ECV (figura 8) y su relación se ha demostrado en distintos estudios epidemiológicos y ensayos clínicos ^{29,30}. La HTA incrementa de 2 a 4 veces el riesgo de ictus y el grado de elevación de la PA esta proporcionalmente relacionada con una mayor incidencia, de tal forma que por cada 7.5 mmHg, el riesgo de ECV se multiplica por dos. Su control ha demostrado disminuir aproximadamente un 40 % la incidencia de ECV (tanto patología isquémica como hemorrágica).

- **Diabetes Mellitus (DM)**

Se asocia con un incremento importante del riesgo para un primer ictus isquémico ³¹. Su influencia real es más difícil de medir ya que se ha demostrado que en estos pacientes existe una mayor susceptibilidad para el desarrollo de la arterioesclerosis y una mayor prevalencia de HTA, obesidad y dislipemia. Por este motivo, en este grupo de pacientes se propone un control más estricto de la HTA ²⁶⁻²⁸ además del resto de FR relacionados. El riesgo relativo (RR) de ictus isquémico aumenta entre 2-6 veces en pacientes diabéticos ²⁶, aunque tras ajustar el efecto de otros FR el RR es de aproximadamente 2.

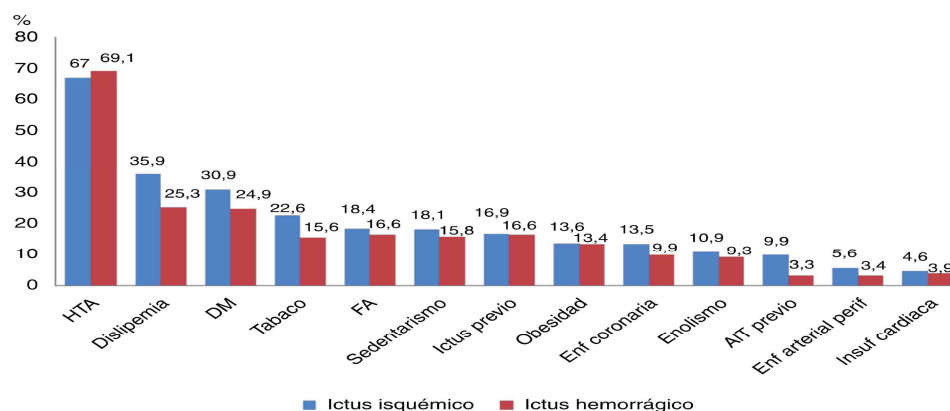


Figura 8. Prevalencia de los factores de riesgo vascular según la clasificación del ictus.
Extraída de Brea et al ⁹.

- **Dislipemias (DLP)**

Los niveles altos de colesterol aumentan el riesgo de ictus isquémico e incluso se ha observado que el riesgo aumentaba hasta un 25 % por cada 1mmol/L o 38.7 mg/dL de aumento en los niveles totales ³². Aunque también se ha visto que, en pacientes con niveles normales de colesterol total y triglicéridos pero con niveles altos de LDL y bajos de HDL, aumenta el riesgo. En prevención primaria, las estatinas han demostrado reducir los niveles de colesterol, así como el riesgo de ictus entre un 27 y 32 % ³³. En prevención secundaria, se ha visto que el tratamiento con dosis elevadas de estatinas reduce significativamente el riesgo de recurrencias ³⁴.

- **Tabaco**

El tabaquismo es un FR independiente de ECV ^{35,36}, en ambos sexos y todas las edades, y se asocia con un incremento en el riesgo de ictus (especialmente ictus aterotrombótico y en jóvenes). Produce daño directo endotelial, favorece la progresión de la placa de ateroma, aumenta la agregabilidad plaquetaria, la viscosidad sanguínea y disminuye los niveles de colesterol HDL. En consecuencia, tiene un efecto sinérgico por su relación con otros FR vascular (HTA, DM,

inactividad física). Aumenta el riesgo de ictus de 2 a 3 veces e incluso aumenta en los fumadores pasivos ³⁷. Es necesario 5 años de abstinencia para que el RR sea completamente nulo.

- **Alcohol**

Se ha observado una relación en forma de J entre la morbi-mortalidad por patología isquémica coronaria y cerebral en relación con el consumo de alcohol. De este modo, en pacientes con un consumo moderado (menos de 12 gramos al día) se ha visto que asocian menos riesgo vascular mientras que en consumos excesivos de alcohol (más de 60 g al día) existe un incremento del riesgo de todas las ECV ³⁸ por distintos mecanismos fisiopatológicos: aumento de arritmias cardíacas y miocardiopatías, aumento de incidencia de HTA e hipertrigliceridemia, facilita agregación plaquetaria y activa cascada de coagulación, disminuye el flujo sanguíneo cerebral y aumento del riesgo de hemorragias por alteraciones de la fibrinolisis y HTA.

- **Obesidad**

Tanto la obesidad como el sobrepeso son una epidemia a nivel mundial y suponen un factor de riesgo vascular y de mortalidad prematura bien establecido ³⁹. Este riesgo, además, esta mediado por la influencia y coexistencia de otros factores de riesgo como la DLP, HTA, resistencia a la insulina, DM y patologías inflamatorias contribuyendo al conocido síndrome metabólico. Las personas obesas tienen un RR de 2.33 y esta cifra aumenta en función del IMC. La pérdida de peso condiciona un mejor control de todos los FR relacionados y por tanto, reduce el riesgo de ECV.

- **Síndrome de Apnea Obstructiva del Sueño (SAOS)**

Esta patología está presente en el 50-75 % de los pacientes que han experimentado un AIT o ictus ⁴⁰. Además de ser una enfermedad prevalente en pacientes con ECV, estos presentan peor pronóstico incluyendo una mayor mortalidad, mayor tasa de delirium y síndrome depresivo y peor estatus funcional ^{41,42}.

- **Dieta e inactividad**

Los hábitos dietéticos tienen una importante función en el control de los distintos FR anteriormente descritos y por tanto tienen un impacto protector y reductor frente a las ECV, disminuyendo así la incidencia y la mortalidad relacionada ²⁶. El sedentarismo es muy prevalente en la población, se asocia a los distintos FR descritos y por tanto a las ECV ⁴³. Varios estudios han demostrado que con una actividad física moderada o alta existe un menor riesgo de EVC ⁴⁴ y se debe a distintos mecanismos: reducción y control de FR (HTA, DM, DLP, Obesidad), reducción de fibrinógeno y actividad plaquetaria, aumento de actividad del activador tisular de plasminógeno y las concentraciones de colesterol HDL.

- **Patología carotídea asintomática**

El riesgo de infarto ipsilateral en las estenosis carotídeas asintomáticas inferiores al 50 % a los 15 años es de 8.7 % mientras que en aquellos pacientes con estenosis mayores del 50 % es de un 16.6 % ⁴⁵. Además, la prevalencia de las estenosis mayores del 50 % aumentan con la edad, siendo del 0.5 % en pacientes menores de 50 años y mayor del 10 % en pacientes mayores de 80 años, aunque también aumenta en pacientes con otros FR, sobre todo con DM ⁴⁶.

- **Cardiopatías**

Constituyen la segunda causa más frecuente de ECV isquémica. La fibrilación auricular (FA), además de ser la arritmia más frecuente constituye la principal causa de ECV cardioembólica (aproximadamente el 50 %). Al igual que con la patología carotídea, la FA tiene una relación directa con la edad con una prevalencia del 6 % en mayores de 65 años y del 12 % en mayores de 85 ⁴⁷. Existen ciertos factores que incrementan significativamente el riesgo de embolismos: mayores de 75 años, insuficiencia cardíaca congestiva, HTA, DM, antecedente embólico, disfunción ventricular izquierda con baja fracción de eyección (< 35 %), tamaño auricular, valvulopatía mitral o detección de trombo auricular. Todos estos factores se consideran en la escala CHA₂-DS₂-Vasc ⁴⁸, que nos permite realizar una predicción del riesgo de embolismo, así como guiar el tratamiento preventivo óptimo. Otras cardiopatías potencialmente embolígenas son: estenosis mitral, prolapso valvular mitral, cardiopatía isquémica, cardiomiopatía (Miocardiopatía dilatada) y las anomalías del septo interarterial.

1.2 Ictus isquémico agudo.

Como se ha comentado previamente, la patología isquémica cerebral es la más prevalente dentro de las ECV. Mientras que las ECV están englobadas en un término general sin una temporalidad bien definida, el término *ictus* hace referencia a un síndrome clínico donde los síntomas empiezan de una forma abrupta. Para un adecuado diagnóstico y tratamiento de los ictus es necesario comprender y conocer la anatomía, fisiología y patología de las estructuras afectadas, en nuestro caso el cerebro y sistema vascular relacionado.

a) Mecanismos patológicos y clasificación.

Las primeras cuestiones que nos debemos plantear cuando valoramos a un paciente con un ictus son: *¿Qué causa la disfunción cerebral?* y *¿Cuál es el proceso patológico?* En relación con la isquemia, existen tres mecanismos patogénicos (sin considerar la patología del sistema venoso cerebral): trombosis, embolismo y descenso de la perfusión cerebral (Figura 9).

Trombosis

Por definición, se refiere a la obstrucción del flujo sanguíneo debido a un proceso oclusivo local en uno o varios vasos sanguíneos y que puede ocurrir de forma aguda o progresiva. Dependiendo del tamaño de la arteria afectada se puede diferenciar entre patología vascular de vaso grande y vaso pequeño.

La patología vascular más frecuente en vasos de gran calibre tanto intracraneales como extracraneales es la aterosclerosis que es un proceso sistémico que afecta a la pared arterial.

Como consecuencia, se produce daño sobre el endotelio, la capa arterial más interna y entre cuyas funciones normales se encuentran la regulación de la coagulación con expresión de moléculas antitrombóticas (óxido nítrico o NO, prostaciclina, activador del plasminógeno, proteína C, inhibidor del factor tisular, factor de von Willebrand)⁴⁹, del tono arterial y función antiinflamatoria. Además, se produce un crecimiento de los tejidos musculares y fibrosos subintimales así como depósitos grasos que favorecen la formación de placas que invaden el lumen arterial. Estas placas son susceptibles de “fracturarse” o “agrietarse”, hecho conocido como vulnerabilidad o inestabilidad de la placa, favoreciendo la adhesión y agregación plaquetaria que puede servir como nido para el depósito de fibrina, trombina y coágulos⁵⁰ (Figura 10). La localización más

frecuente de las placas de ateroma en la población general es en la Arteria Carótida Interna (ACI) extracraneal, aunque también es muy frecuente en el

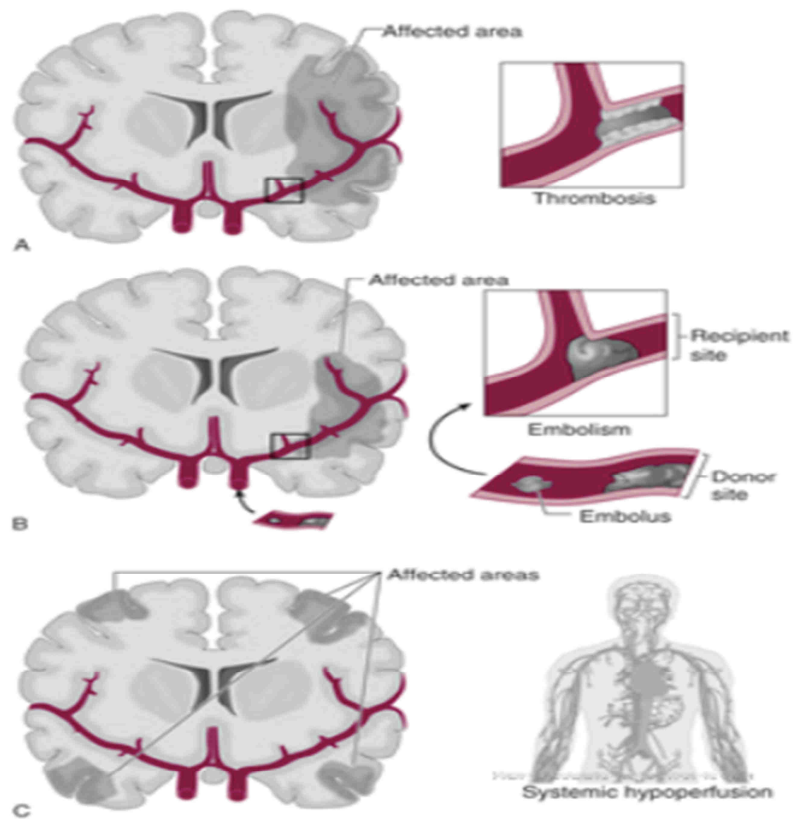


Figura 9. Principales mecanismos de isquemia cerebral: Trombosis (A), embolismo (B) e hipoperfusión (C).

sifón carotídeo. Esta predilección está determinada por patrones de flujo, ya que la variación en la hemodinámica como el estrés de cizallamiento influye fuertemente en la aterosclerosis y la remodelación vascular⁵¹. Por otro lado, en los pacientes de raza negra y asiáticos la enfermedad vascular intracraneal (sobre todo de la arteria cerebral media o ACM) es más frecuente que la patología carotídea⁵².

Otras patologías vasculares de gran vaso menos comunes capaces de producir trombosis serían la disección de la pared arterial, la displasia fibromuscular, arteritis o vasculitis

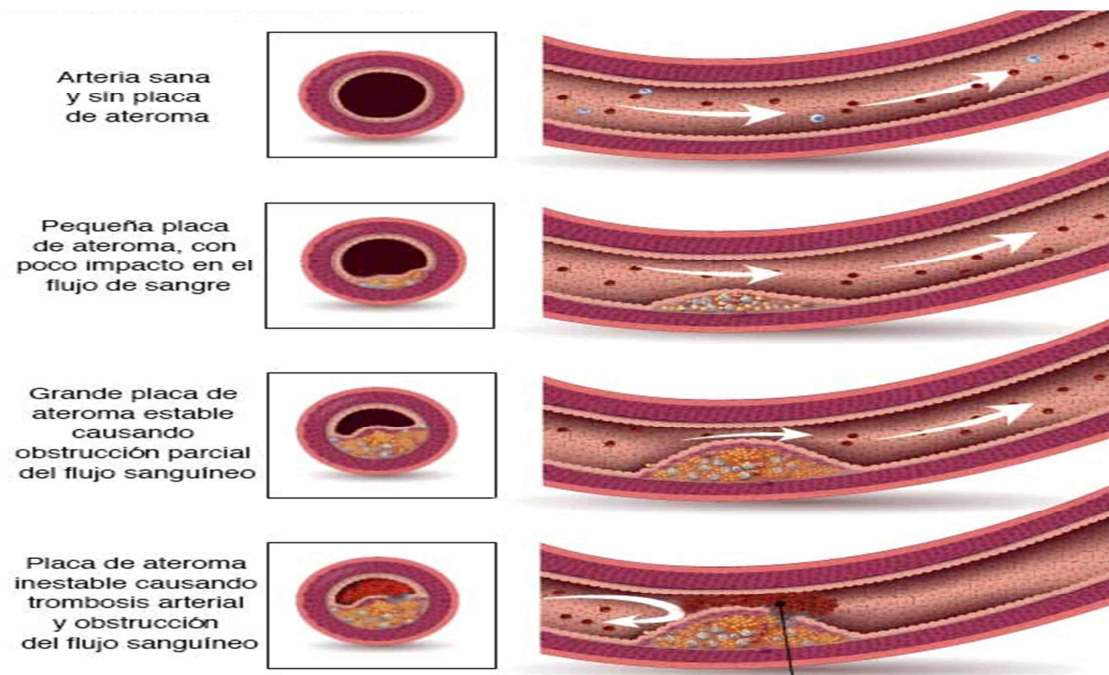


Figura 10. Fases evolutivas de la patología aterosclerótica

inflamatorias y no inflamatorias, vasoconstricción o determinadas patologías hematológicas.

La enfermedad de pequeño vaso afecta al sistema arterial intracerebral, específicamente las arterias perforantes que se originan desde la ACM, AV distal, AB y arterias del polígono de Willis. La causa más común de obstrucción de estas arterias es la lipohialinosis dónde se produce una hipertrofia arterial con depósito de material fibrinoide secundaria a la hipertensión arterial. Los ictus debidos a estas obstrucciones son los conocidos ictus lacunares. También se puede producir obstrucción de estas arterias por la formación de placas de ateroma en las arterias parentales, también conocidas como *microateromas*⁵³, y un mecanismo mucho menos frecuente son los *microembolismos* arteriales.

Embolismo

A diferencia de la trombosis, no se debe a un problema vascular local sino a la oclusión vascular y bloqueo del flujo distal debido al desprendimiento y migración de material trombótico desde cualquier localización en el sistema vascular ⁵⁴. Pueden ocluir cualquier arteria del sistema vascular cerebral tanto extra como intracraneal, siendo la ACM la más frecuente. Los émbolos suelen tener una mayor proporción de fibrina en su composición lo que favorece que tengan una menor adherencia a la pared vascular y una mayor facilidad para la fragmentación y migración a territorios vasculares distales (Figura 9B). Por este motivo existen una serie de características clínico-radiológicas que ayudan a sospechar una posible causa embólica (Tabla 2). Dependiendo del origen del material embólico distinguimos:

- *Embolismo arterio-arterial*: Es el mecanismo más frecuente, sobre todo en territorio carotídeo siendo la patología ateromatosa carotídea la principal causa⁵⁵. En este grupo también hay que considerar otras causas como la disección arterial o la trombosis de aneurismas saculares.
- *Embolismo cardiaco*: Son aquellos que se producen en el seno de una cardiopatía embolígena conocida o de reciente diagnóstico, sin evidenciarse criterios clínicos de posible etiología aterotrombótica. Como particularidad, suelen tener una mayor carga de material y en consecuencia suelen ocluir arterias de gran calibre y producir infartos cerebrales extensos. Este hecho junto con la coexistencia de la propia patología cardíaca favorece que los ictus cardioembólicos se asocien a un peor pronóstico además de una mayor tasa de recurrencia ⁵⁶.

Tabla 2. Características de los infartos embólicos

Clínicas

Inicio repentino y déficit neurológico máximo desde el inicio
Regresión rápida de los síntomas
Clínica cortical: Hemianopsia, Negligencia o Afasia
Palpitaciones o dolor torácico opresivo concomitante

Radiológicas

Infartos simultáneos o secuenciales en distintos territorios vasculares
Infartos con distribución cortical
Transformación hemorrágica
Infartos en otros órganos (renales, esplénicos, mesentéricos, periféricos)

Laboratorio (en cardioembólicos)

Elevación de Troponinas o enzimas cardíacas
Elevación del péptido natriurético cerebral.

- Embolismo paradójico: Son trombos que se originan en el sistema venoso pero que migran al sistema arterial gracias a la existencia de *shunts* predominantemente cardíacos como los defectos del septo interauricular o el foramen oval permeable (FOP).
- Otros embolismos: Gaseoso, Graso, drogas parenterales, bacteriano, cuerpo extraño o células tumorales.

Hipoperfusión

En la hipoperfusión sistémica, la disminución del flujo cerebral es consecuencia de una baja presión de perfusión sistémica. Las causas más comunes son el fallo de la bomba cardíaca (generalmente a consecuencia de un infarto de miocardio o arritmias) o la hipotensión arterial sistémica por sangrado activo o hipovolemia. Los territorios

cerebrales más vulnerables son los conocidos *territorios frontera* que se localizan en la periferia de los territorios vasculares (Figura 9 C). La falta de perfusión cerebral suele ser generalizada, a diferencia que la que se produce en la trombosis o embolismos, y produce signos neurológicos por afectación hemisférica bilateral, aunque puede producir síntomas focales asimétricos cuando existe previamente patología vascular estenosante u oclusiva asimétrica (ejemplo, estenosis/oclusión de ACI o ACM)

Clasificación

Existen multitud de causas de ictus isquémicos. Por este motivo, y para garantizar la comprensión, es preferible clasificar en función del mecanismo fisiopatológico. Tener un adecuado sistema de clasificación es indispensable para la realización de estudios epidemiológicos, seleccionar de una forma eficaz a pacientes para participación en estudios clínicos y para valorar la respuesta al tratamiento, así como el pronóstico.

La clasificación TOAST ⁶ es la más ampliamente aceptada en neurología por su simplicidad. Permite clasificar los ictus isquémicos en función del mecanismo fisiopatológico relacionado, distinguiendo entre 5 subtipos (Tabla 3).

Tabla 3. Clasificación TOAST (etiológica) para ECV (1993)

- Aterosclerosis de grandes arterias
- Cardioembólico
- Oclusión de pequeño vaso
- De otra etiología determinada
- De etiología indeterminada
 - a) ≥ 2 etiologías potenciales
 - b) Evaluación negativa (sin etiologías potenciales)
 - c) Evaluación incompleta

Desde la publicación de esta clasificación, los avances en la evaluación y diagnóstico del ictus isquémico han permitido identificar potenciales causas vasculares y cardíacas de ictus contribuyendo a que la proporción de ictus clasificados como *indeterminados* aumente. Por este motivo se han desarrollado posteriormente otras clasificaciones con características fenotípicas que permiten asignar el mecanismo más probable mediante la estratificación de cada subtipo en evidente, posible o probable (ampliando así hasta 16 subtipos); y emplean unos criterios más objetivos, con buena reproducibilidad y reduciendo el grupo de indeterminados. Se trata de la clasificación SSS- TOAST ⁵⁷ (Tabla 4) y la CCS (Causative Classification System)⁵⁸ que es una versión automatizada de la misma, disponible en <http://ccs.mgh.harvard.edu>.

b) Fisiopatología.

Fisiología cerebral en condiciones normales

El cerebro es un órgano metabólicamente muy activo y, a pesar de su pequeño tamaño (supone el 2% del peso corporal total), emplea aproximadamente una cuarta parte de la energía total del cuerpo y recibe aproximadamente el 20 % del gasto cardíaco ⁵⁹. Las células cerebrales dependen del consumo de glucosa y oxígeno para su supervivencia. El metabolismo de la glucosa permite la conversión de la adenosina difosfato (ADP) en adenosina trifosfato (ATP), cuyo constante suministro es necesario para mantener la integridad neuronal y almacenar los cationes de calcio y sodio a nivel extracelular y el potasio a nivel intracelular. La producción de ATP, además, es más eficiente en presencia de oxígeno. Por este motivo, el cerebro requiere aproximadamente 500 ml de oxígeno y 75-100 mg de glucosa cada minuto.

Para garantizar esta función metabólica, el cerebro precisa un adecuado y constante

flujo sanguíneo cerebral o FSC. El FSC se define como el cociente entre la presión de perfusión cerebral o PrP y la resistencia vascular cerebral o RVC ($FSC = PrP/RVC$) oscilando sus valores normales entre 50 y 65 ml por cada 100g de tejido cerebral por minuto. La PrP, a su vez se define como la diferencia entre la presión arterial sistémica media o PAM y la presión venosa o PV, estando esta última muy relacionada con la presión intracraneal o PIC. De tal forma que podemos concluir que la PrP es igual a la diferencia entre la PAM y la PIC ($PrP = PAM - PIC$). Por su parte, la RVC depende fundamentalmente del radio de los vasos siendo inversamente proporcional al cuadrado del mismo ($RVC = 8\pi L / \pi r^2 \times \text{viscosidad sanguínea}$). Por este motivo con la dilatación arterial se produce un incremento del FSC y un aumento del volumen sanguíneo cerebral (VSC) mientras que con la vasoconstricción se obtiene el efecto contrario. Con todo lo anterior, se puede concluir que el FSC depende de la PrP, PAM, PV, PIC, viscosidad de la sangre y radio del vaso⁶⁰. El fenómeno por el que el FSC se mantiene constante a pesar de variaciones fisiológicas en los parámetros relacionados, sobre todo en la PrP, se conoce clásicamente como *autorregulación cerebral* y existen distintas teorías al respecto para mantener dicha regulación. La primera y una de las más aceptadas es que el musculo liso de los vasos (*Teoría Miogénica*) responde directamente a los cambios de la PrP contrayéndose cuando la presión aumenta y relajándose cuando disminuye (figura 11). Para mantener el aporte sanguíneo de una forma constante e independiente de las variaciones de PrP, el rango de la PAM debe estar entre 60 y 150 mmHg y fuera de éste el cerebro no es capaz de compensar con tanta eficacia los cambios de la PrP⁶¹ (Figura 11). La *teoría metabólica* defiende que dicha regulación, depende de la función endotelial y su papel en la liberación de sustancias vasodilatadoras (como la adenosina y el óxido nítrico) para regular la RVC. Por último, y con la evidencia acumulada en los últimos años, se ha visto que los vasos

Tabla 4. Clasificación SSS-TOAST

Mecanismo Ictus	Nivel de Evidencia	Criterios
Aterosclerosis de gran vaso	Evidente	1. Oclusión o estenosis ($\geq 50\%$ o $< 50\%$ con placa ulcerada o trombosis) debida a la arteriosclerosis de arterias intra y extracraneales clínicamente relevantes, y
		2. La ausencia de infarto agudo en otros territorios vasculares distintos a la arteria afectada
	Probable	1. Historia en el último mes de un episodio de amaurosis fugax, AITs o ictus del territorio vascular afectado, o
		2. Evidencia de estenosis suboclusiva u oclusión no crónica debida a la arteriosclerosis en arterias clínicamente relevantes (excepto arterias vertebrales, o
		3. Presencia de infartos en territorio frontera ipsilateral y unilateral o múltiples infartos, separados temporalmente, en el territorio vascular dependiente de la arteria enferma.
	Posible	1. Placa ateromatosa con estenosis $< 50\%$ en ausencia de ulceraciones o trombosis en arterias clínicamente relevantes e historia de ≥ 2 episodios de amaurosis fugax, AITs o ictus en el territorio vascular afectado y por lo menos un evento en el último mes, o
		2. Evidencia de aterosclerosis de gran vaso en ausencia de un diagnóstico completo para otros mecanismos
Cardio-Aorto embolismo	Evidente	La presencia de patología cardíaca de <u>alto riesgo embólico</u> : Fibrilación o flutter auricular, trombo auricular o ventricular izquierdos, enfermedad del nodo, infarto miocárdico reciente (< 1 mes) o crónico con baja fracción de eyección, estenosis mitral o enfermedad reumática valvular, prótesis mecánica valvular, miocardiopatía dilatada, endocarditis, fibroelastoma papilar, mixoma aurícula izquierda.
	Probable	1. Evidencia de embolismo sistémico, o
		2. Presencia de múltiples infartos agudos multiterritoriales en ausencia de oclusión o estenosis suboclusiva de todas las arterias relevantes. Exclusión de otras enfermedades que pueden causar isquemia multifocal como las vasculitis y las alteraciones hemodinámicas.
	Posible	1. Presencia de enfermedades cardíacas con riesgo bajo o incierto de embolismo cerebral, o
		2. Evidencia de embolismo cardio-aórtico en ausencia de completo diagnóstico para otros mecanismos.

Tabla 4. Clasificación SSS-TOAST (continuación)		
Mecanismo Ictus	Nivel de Evidencia	Criterios
Oclusión de pequeño vaso	Evidente	Evidencia en neuroimagen de un infarto único y clínicamente relevante de < 20 mm en un territorio correspondiente a las arterias perforantes y en ausencia de otras patologías en la arteria parental (ateromatosis focal, disección, vasoespismo, vasculitis)
	Probable	1. Presencia de AIT de perfil lacunar en la última semana, o
		2. Presencia de un síndrome lacunar clásico
	Posible	1. Síndrome lacunar típico en ausencia de imagen, siendo suficiente para detectar pequeños infartos, o
		2. Evidencia de oclusión de pequeño vaso en ausencia de un diagnóstico completo para otros mecanismos.
Otras causas	Evidente	Presencia de una enfermedad específica que afecta a las principales arterias afectadas
	Probable	Proceso específico que ocurre con clara relación temporal y espacial con el inicio del ictus como en la disección arterial, cirugía cardíaca o arterial o intervenciones percutáneas.
	Posible	Evidencia de otra causa en ausencia de un diagnóstico completo para otros mecanismos.
Indeterminado	Desconocido (no evidente, causa probable o posible anteriormente comentadas)	Embolismo Criptogénico:
		1. Evidencia angiográfica de stop arterial dentro de arterias angiográficamente normales, o
		2. Evidencia de recanalización completa de arteria previamente ocluida, o
		3. Presencia de múltiples infartos que han ocurrido simultáneamente sin anomalías detectables en vasos relevantes.
		Otros criptogénicos: los que no cumplen los criterios de embolismo criptogénico.
		Evaluación incompleta: La ausencia de test diagnósticos que hubieran sido esenciales para determinar la etiología
	No clasificable	La presencia de > 1 mecanismo donde es evidente en cada uno de los mismos, o no es probable establecer una causa simple

cerebrales están sujetos a una regulación nerviosa y humoral (*teoría neurogénica*), proponiendo de este modo como término más adecuado la *vasorreactividad cerebral* en lugar de *autorregulación*. Actualmente las fronteras entre todas estas teorías son imprecisas y resulta obvio que presumiblemente existan muchos puntos de convergencia entre ellas concluyendo que existen distintos factores (físicos-mecánicos, metabólicos y dependientes del sistema nervioso) que se interrelacionan para poder proporcionar el FSC necesario a las necesidades metabólicas y funcionales del SNC y si

existe una alteración de cualquiera de ellos se producirá una alteración de la regulación cerebral.

Reacción arterial al proceso oclusivo y trombogénesis⁵⁹

La oclusión vascular habitualmente empieza con la formación de placas ateroscleróticas constituidas por una mezcla de lípidos, músculo liso, tejidos fibrosos y colágenos, macrófagos y células inflamatorias. Estas placas pueden aumentar de tamaño, sobre todo cuando se complican con hemorragias intraplaca, reduciendo el área luminal de la arteria afecta y alterando las propiedades físicas y mecánicas del flujo sanguíneo creando regiones locales con turbulencia y estasis. Las plaquetas pueden, de este modo, adherirse a la superficie irregular de la placa y junto con el endotelio subyacente promover la liberación de mediadores químicos (ADP, epinefrina y colágeno), aumentando la agregación plaquetaria. Las plaquetas activadas aumentan la

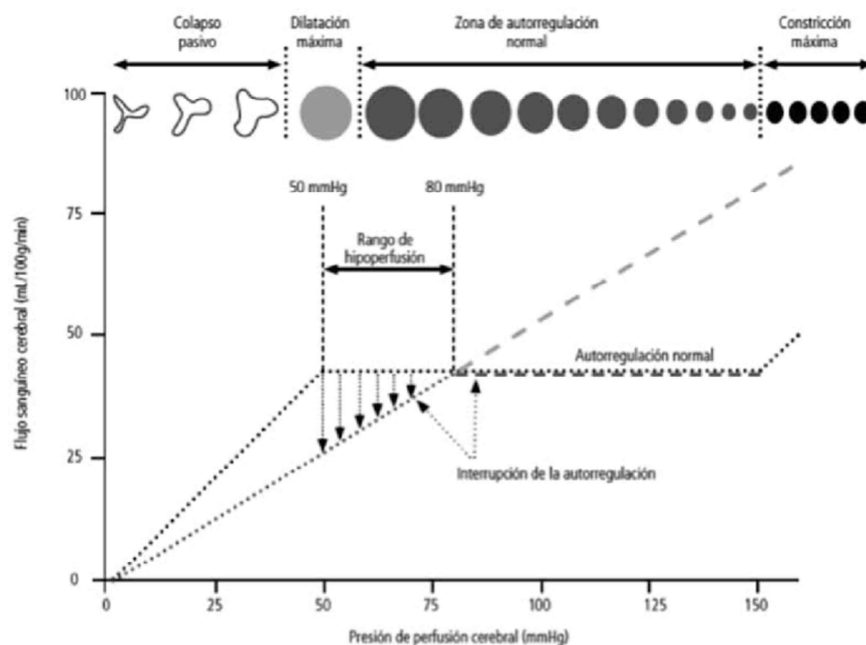


Figura 11. Regulación del flujo sanguíneo cerebral.

secreción de ADP y ácido araquidónico que en presencia de la enzima ciclooxygenasa se metaboliza en prostaglandinas que a su vez por acción del tromboxano sintetasa puede convertirse en tromboxano A₂, un potente vasoconstrictor e inductor de la agregación y secreción plaquetaria. Al mismo tiempo el endotelio vascular puede secretar prostaciclina, un potente vasodilatador e inhibidor de la agregación plaquetaria. Tanto la permeabilidad vascular como la formación del coágulo de plaquetas y fibrina están bajo la influencia de este balance molecular entre el tromboxano, la prostaciclina y otros factores. Las plaquetas empiezan a unirse y adherirse a la capa endotelial de la placa, empezándose a desarrollar la formación de coágulos compuestos de plaquetas y fibrina o *coágulos blancos*. Cuando se produce una interrupción o ulceración de la placa, sus principales componentes entran en contacto con la sangre produciéndose una activación de la cascada de coagulación cuyo paso final es la conversión del fibrinógeno, una proteína soluble, en polímeros insolubles que configuran la fibrina y que sirve de red para la adherencia de células sanguíneas. La reacción fibrinógeno a fibrina ocurre cuando el factor II o Protrombina se convierte en trombina y a su vez la activación de la protrombina se puede producir por dos vías distintas: la extrínseca y la intrínseca (Figura 12). De este modo se forma un coágulo compuesto por eritrocitos y fibrina o también conocido como *trombo rojo*. Cuando estos trombos (rojo o blanco) se acaban de formar están poco organizados y son muy poco adherentes. En un periodo de 1-2 semanas el trombo se organiza y pasa a ser mucho más adherente. La diferencia entre los dos tipos de trombo comentados, además de en la composición de los mismo, radica en la localización donde se forman. De este modo, los trombos blancos son prácticamente exclusivos de áreas donde existen alteraciones en la pared arterial o la superficie endotelial; mientras que los trombos rojos se forman en áreas donde existe un flujo sanguíneo lento y por lo tanto no requieren que exista daño en la pared arterial

para su formación.

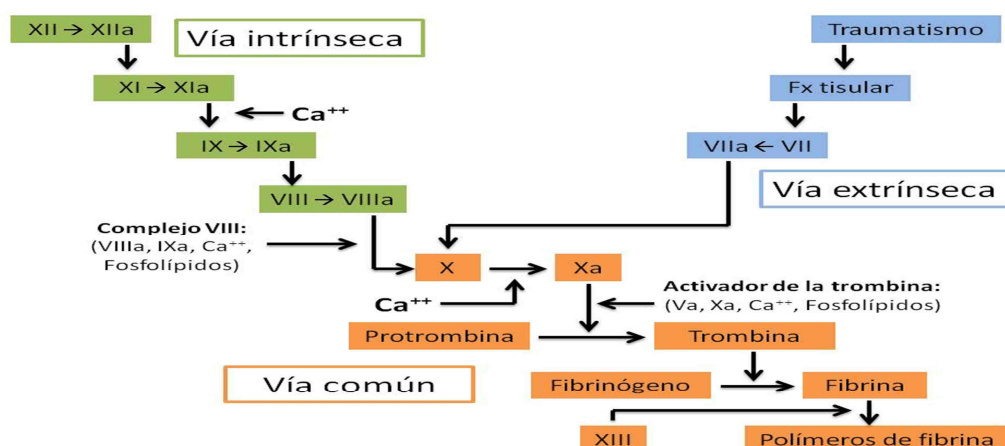


Figura 12. Cascada de la coagulación.

Consecuencias de la reducción del flujo sanguíneo cerebral en el ictus

Cuando se produce una disminución del FSC en una región cerebral la supervivencia del tejido en riesgo depende de diversos factores, aunque sobre todo de la intensidad y duración de la isquemia y la presencia de flujo colateral. Inicialmente se produce un incremento de la extracción de oxígeno y glucosa en un intento de mantener los niveles, pero conforme el flujo sigue descendiendo otros mecanismos patológicos se van poniendo en marcha ⁶² (Figura 13). Cuando el flujo disminuye por debajo de 10 ml/100gr/min se produce un fallo de membrana y sus funciones, hecho que marca la muerte neuronal y el consecuente desarrollo del infarto.

A nivel molecular la isquemia cerebral inicia una cascada de eventos que conducen a dicha muerte neuronal ⁵⁹. Como consecuencia del fallo eléctrico neuronal se produce un incremento de la liberación de glutamato en las sinapsis neuronales. Este aminoácido excitatorio activa los receptores de glutamato, principalmente los receptores NMDA (N-metil-D-aspartato), abriendo de este modo los canales iónicos y permitiendo así que el potasio salga de la célula y el sodio y el calcio entren en la misma. El influjo de sodio a nivel intracelular es compensado por el influjo de agua intracelular lo que lleva a la

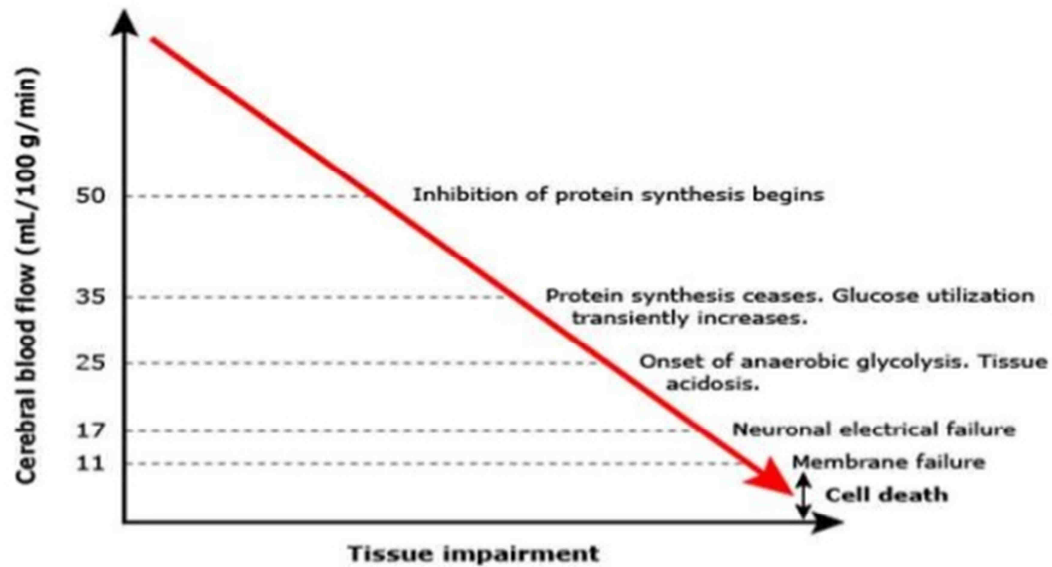


Figura 13. Efectos del descenso del flujo sanguíneo cerebral sobre las funciones cerebrales vitales.

aparición de edema cerebral. Además, el influjo de sodio produce una reversión de la absorción de glutamato normal en los astrocitos favoreciendo una continua estimulación por parte del glutamato en un proceso que se conoce como excitotoxicidad. Otro efecto de la activación de los receptores NMDA es la producción de óxido nítrico (NO) que, en pequeñas cantidades, es una molécula importante en el organismo con beneficios fisiológicos importantes como la vasodilatación y el aumento del FSC. El NO es producido por la NO sintetasa (NOS) de la que conocemos tres isoformas: la endotelial (eNOS), la neuronal que se localiza en las neuronas (nNOS) y la inducible (iNOS), también localizada a nivel cerebral, pero en situaciones patológicas. Estas dos últimas isoformas pueden producir grandes cantidades y desencadenar un daño importante a nivel cerebral, ya que el NO se comporta como un radical libre que puede reaccionar con otro radical libre, el superóxido, produciendo peroxinitrito. Este último puede

romper el ADN favoreciendo la activación de enzimas reparadoras, que a su vez consumen energía vital para otras necesidades, y activar el proceso de apoptosis.

Por otro lado, la producción de radicales libres de oxígeno aumenta durante la isquemia y junto con el influjo intracelular de calcio producen daño sobre la membrana y a nivel intracelular causando una disfunción celular severa. Como consecuencia del fallo mitocondrial, se produce una depleción de los niveles de ATP, que es necesario para la reparación del ADN en las fases finales de apoptosis. En ausencia de ATP, se produce la muerte neuronal por necrosis y la activación de una cascada inflamatoria que puede tener efectos positivos como aumentar el FSC y el aporte de oxígeno y glucosa, pero también efectos negativos como aumentar el influjo de calcio intracelular fomentando el daño neuronal.

El grado de isquemia a causa del bloqueo del FSC en una arteria es variable en diferentes zonas irrigadas por la misma. De este modo, en la zona alrededor del punto de oclusión o zona central el FSC está muy disminuido (0-10 ml/100mg/min) y por lo tanto el daño isquémico es más severo e irreversible produciéndose necrosis. Esta zona se define como *core* del infarto. Mientras, el territorio periférico de la arteria afectada continúa recibiendo aporte sanguíneo (10-20 ml/100 mg/min) procedente de la circulación colateral. En esta zona, conocida como *penumbra isquémica*, existe un fallo eléctrico cerebral pero no un daño celular permanente y por lo tanto corresponde con tejido cerebral potencialmente salvable. Como veremos posteriormente, todos estos cambios constituyen el fundamento de la aplicabilidad de las técnicas de neuroimagen avanzada.

Factores que afectan a la supervivencia del tejido cerebral en riesgo

1. Circulación colateral

La variación en la circulación colateral debido a la capacidad vascular o patrones en el Polígono de Willis o ramas leptomeníngicas o piales (Figura 14) pueden mantener la perfusión cerebral ⁶³, incluso durante varias horas ⁶⁴ y es un marcador predictor, tanto clínico como radiológico, de buen pronóstico en pacientes con oclusiones proximales de arterias de gran calibre⁶⁵⁻⁶⁷. Todo esto ha llevado a un cambio en el paradigma del tratamiento del ictus agudo permitiendo ampliar la ventana terapéutica. Debido al impacto que se ha comentado, se ha intentado buscar que factores clínicos (edad, HTA, DM, genética...) pueden influir específicamente en su desarrollo, aunque existe poca evidencia al respecto y contradicciones ⁶⁸⁻⁷⁰.

2. Estado de la circulación sistémica

Tanto el bajo gasto cardiaco como la hipovolemia y el aumento de la viscosidad sanguínea favorecen una reducción del FSC. El control de la presión arterial durante un ictus isquémico agudo es muy importante, ya que cifras de TA arterial bajas puede precipitar en una rápida progresión isquémica con mayor core de infarto cerebral.

3. Factores serológicos

La sangre actúa como un vehículo portador de oxígeno y nutrientes, entre ellos el más importante la glucosa. Tanto la hipoxia como la hipoglucemia son perjudiciales e incrementa el riesgo de muerte neuronal. Por otro lado, existe evidencia de que la hiperglucemia es igual de perjudicial y favorece que el cerebro sea más vulnerable a la isquemia cerebral, empeorando el pronóstico de estos pacientes ⁷¹⁻⁷⁴. Por este motivo es importante monitorizar la glucemia en estos pacientes y garantizar un adecuado control

de la misma. Otro factor que puede ser perjudicial es la hipercalcemia que también contribuye a la muerte neuronal.

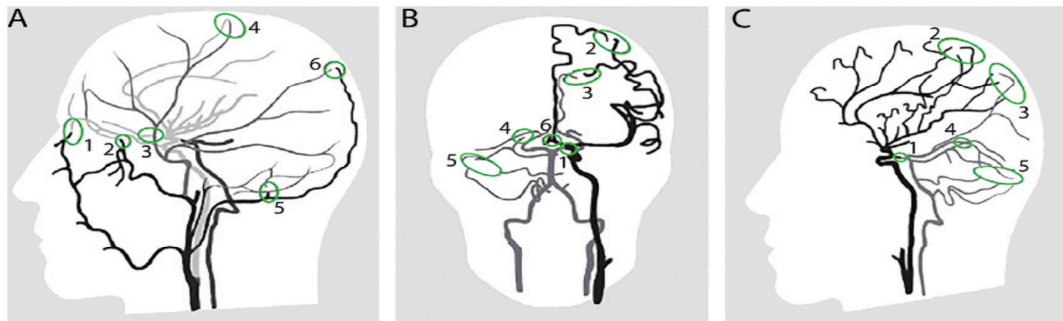


Figura 14. Esquema de la circulación colateral. La figura A muestra la colateralidad extracraneal con anastomosis desde las arterias facial (1), maxilar (2), meníngea media hacia las arterias oftálmicas (3) y anastomosis durales (4) y arteria occipital a través del foramen mastoideo (5) y parietal (6). Las figuras B y C corresponden a la circulación colateral intracraneal con anastomosis desde arterias comunicante posterior (1), anastomosis leptomeníngeas entre ACM y ACA (2) y ACM y ACP (3), plexo tectal entre ACP y arteria cerebelos superior (4), anastomosis arterias cerebelosas distales (5) y arteria comunicante anterior (6).

4. Cambios en el punto de oclusión arterial

Como se ha comentado previamente, los trombos embólicos oclusivos (sobre todo los que no están tan organizados) tienen una adherencia menor y frecuentemente pueden fragmentarse pudiendo embolizar el territorio distal de la arteria afectada o incluso nuevos territorios vasculares. Por otro lado, la formación del coágulo activa el sistema fibrinolítico endógeno que incluye el activador tisular de plasminógeno (tPA) pero además los inhibidores del tPA están activados. También se puede producir una reacción local en la pared arterial donde se adhiere o impacta el trombo, produciéndose una vasoconstricción reactiva local. Otro acontecimiento, es la extensión del trombo o aumento de su carga algo que es más habitual en pacientes con estados de hipercoagulabilidad.

5. Resistencia en la microcirculación cerebral:

La inmensa mayoría del FSC no se concentra en las arterias intracraneales macroscópicas, sino que ocurre en la vascularización microscópica (arteriolas, capilares y vénulas). La resistencia en estos vasos viene frecuentemente condicionada por la existencia de procesos mórbidos como la HTA y la DM. Con la aparición y desarrollo de la terapia trombolítica (tanto farmacológica como mecánica) se ha visto en los últimos años que después de abrir la arteria ocluida, se observa un fracaso en la restauración del flujo microcirculatorio, fenómeno conocido como *No-Reflow*⁷⁵⁻⁷⁶. Se ha podido confirmar mediante microscopia electrónica que en las regiones isquémicas existe un daño capilar con la presencia de eritrocitos y astrocitos hinchados, agrupamiento de plaquetas y fibrina intravasculares y tapones de leucocitos⁷⁶. Todo ello llevó a pensar que todos estos cambios llevaban a la obstrucción de dicha microcirculación. Sin embargo, descubrimientos posteriores revelaron que los pericitos capilares pueden tener un rol fisiopatológico⁷⁷, manteniendo la contracción capilar durante la isquemia a pesar de haber logrado la recanalización. Estas células rodean los capilares y tienen distintas funciones como contribuir a mantener la permeabilidad de barrera hematoencefálica (BHE), angiogénesis, regulación del diámetro capilar y el FSC, neuroinflamación y fagocitosis⁷⁸.

6. Edema Cerebral:

La disfunción capilar debida a la isquemia y la reperfusión posterior resulta en una alteración progresiva de la BHE permitiendo la formación del edema o incluso la transformación hemorrágica si además existe una alteración severa en la integridad vascular. Como consecuencia de la isquemia cerebral, pueden ocurrir dos tipos de edema cerebral: el *edema citotóxico*, como consecuencia del fracaso del transporte de

ATP a través de la membrana y acumulación de agua intracelular, y el *edema vasogénico* debido al aumento de la permeabilidad vascular y el daño sobre la BHE que permite la entrada de proteínas y otras macromoléculas al espacio extracelular ⁷⁹. El daño cerebral secundario se debe a distintos mecanismos. Por un lado, puede producir un aumento de la PIC que en caso de mantenerse conlleva a un descenso del FSC. Por otro lado, puede condicionar un efecto de masa con desplazamiento, herniación y/o compresión de estructuras cerebrales vitales conociéndose como *infarto maligno*. Esto contribuye de una forma negativa a la supervivencia del tejido cerebral y al pronóstico funcional y vital del paciente

Tabla 5. Signos y síntomas según el territorio vascular afectado	
Territorio	Clínica
ACM	Desviación ocular conjugada hacia el lado de la lesión Déficit campimétrico (hemianopsia/cuadrantanopsia) homónimo contralateral, Hemiparesia contralateral (predominio facial y braquial) Hemihipoestesia contralateral Afasia global, motora o sensitiva (si afectación de hemisferio dominante Heminegligencia motora, sensitiva y/o visual (si afectación hemisferio no dominante)
ACA	Hemiparesia contralateral (predominio crural) Signos atáxicos o de liberación frontal Afectación bilateral (ambas ACA con origen común): Paraparesia, abulia, mutismo acinético, incontinencia urinaria
ACI	Afectación simultánea de territorios de ACA y ACM Deterioro del nivel de conciencia desde el inicio Amaurosis Fugax (altamente indicativo de AIT carotídeo ipsilateral)
ACP	Hemianopsia Homónima contralateral. Si afectación talámica puede asociar síndrome sensitivo, motor, alteración del lenguaje. Bilaterales: Ceguera cortical
Basilar	Alteración del nivel de conciencia Signos de disfunción troncoencefálica (trastorno oculomotor, vértigo, ataxia, disimetría, sordera brusca...) Síndromes cruzados: Afectación sensitiva y motora contralateral y afectación de pares craneales ipsilaterales

a) Signos y síntomas. Exploración física.

La presentación clínica de un ictus isquémico va a depender del territorio vascular afectado (Tabla 5) así como del mecanismo patológico relacionado. Una de las clasificaciones más empleada en el ictus isquémico desde el punto de vista clínico-topográfico es la propuesta por la *Oxford Community Stroke Project* (Tabla 6)⁸⁰.

En relación con la exploración física, lo primero que hay que valorar es el nivel de conciencia, asegurar la vía aérea y verificar la estabilidad hemodinámica del paciente. Posteriormente es necesario recoger las constantes vitales y la glucemia además de realizar una exploración general buscando posibles signos de cardiopatía o vasculopatía subyacente. Finalmente se procederá a la exploración neurológica buscando signos de focalidad neurológica que nos permitan orientar la topografía de la lesión (Tabla 5 y 6). Además, en el momento agudo empleamos la escala *National Institutes of Health Stroke Scales* (NIHSS) (Tabla 7) que nos permite determinar la gravedad del ictus, tiene correlación con el pronóstico del paciente y también nos ayuda a monitorizar la evolución de los síntomas.

a) Diagnóstico: Neuroimagen en el ictus isquémico agudo.

A día de hoy, la neuroimagen constituye una herramienta fundamental en el diagnóstico del ictus y según las guías de práctica clínica⁸¹ son de obligada realización en todo paciente con sospecha de ictus isquémico agudo antes de empezar cualquier terapia específica (Clase de Recomendación I, Nivel de Evidencia A) y en el menor tiempo posible, sobre todo en aquellos pacientes candidatos a terapias tiempo-dependientes. De este modo, la neuroimagen cerebral y vascular juega un rol esencial en el manejo del ictus agudo permitiendo: diferenciar isquemia de la hemorragia, excluir simuladores de ictus, estudio vascular, estimar la viabilidad del tejido en riesgo, ayudar en la toma de

Tabla 6. Clasificación de la Oxfordshire Community Stroke Project

Ictus completo de la circulación anterior (TAC)	Todos de los siguientes: - Hemiplejía (y usualmente hipoestesia) contralateral a la lesión cerebral - Hemianopsia contralateral a lesión cerebral - Nueva alteración de funciones cerebrales superiores (Disfasia, alteración visuoespacial).
Ictus Lacunar (LAC)	- Definición patológica - Oclusión de arteria perforante - 5% pueden deberse a hemorragias - Afectación de territorios estratégicos - Más común detectarlo en resonancia magnética (RM) que en TC - Síndromes lacunares clásicos
Ictus Parcial de la circulación anterior (PAC)	- Alteración de funciones superiores aislada, O - Dos de cualquiera de los ítems de TAC.
Ictus Circulación Posterior (POC)	- Hemianopsia contralateral aislada o ceguera cortical (ACP) - Síndrome cruzado - Déficit motor y/o sensitivo bilateral - Alteración movimientos oculares conjugados - Disfunción cerebelosa
Código de la última letra:	
S	Síndrome: Patogénesis indeterminada o previa obtención de imagen (ej. TACS)
I	Infarto: ej. Infarto completo circulación anterior (TACI)
H	Hemorragia (ej. TACH).

decisiones terapéuticas y proporcionar información valiosa en relación con el pronóstico del paciente. Todo esto ha supuesto que en las últimas décadas se hayan experimentado avances permitiendo obtener información muy valiosa relacionada con la fisiopatología aguda, conseguir modificar el paradigma temporal del ictus isquémico agudo y optimizar el manejo y tratamiento de estos pacientes.

Tabla 7. Escala <i>National Institutes of Health Stroke Scales</i> (NIHSS)					
Item	0	1	2	3	4
Nivel de consciencia	Alerta	Despierta a la llamada	Despierta con estimulación profunda	Respuesta con reflejos automáticos	
Preguntas orientación (Dos)	Responde ambas	Responde una /Intubado o anartria	No responde ninguna/ Afasia o estupor		
Respuesta a órdenes (dos)	Obedece ambas	Obedece una	No obedece ninguna		
Mirada	Normal	Parálisis parcial	Desviación oculocefálica forzada		
Campo visual	Normal	Hemianopsia parcial	Hemianopsia completa	Hemianopsia bilateral/Ceguera	
Paresia facial	No	Leve	Moderada	Completa	
Fuerza Extremidades (Una valoración por cada extremidad)	Normal	Claudica en 10 segundos	Claudica en 5 segundos	No eleva contra gravedad	No movimiento
Sensibilidad	Normal	Hipoestesia moderada	Anestesia		
Lenguaje	Normal	Afasia leve-moderada	Afasia grave	Afasia global (mutismo)	
Habla	Normal	Disartria Leve-moderada	Disartria grave /Anartria		
Negligencia	Ausente	Uno presente	Dos presentes		

¿Cuál es la mejor prueba de neuroimagen?

La selección de la mejor prueba debe fundamentarse básicamente en tres pilares:

- **Accesibilidad:** que se pueda realizar de una forma ágil y rápida, dado que hablamos de pacientes que ingresan la mayoría de ocasiones con una situación de gravedad clínica

- Sensibilidad, para el diagnóstico de la isquemia cerebral
- Fácil reproducibilidad, con capacidad de realizar técnicas multimodales que integren un estudio anatómico cerebral y vascular junto con estudios funcionales que permiten conocer la situación fisiopatológica cerebral en ese momento.

Tanto la tomografía computarizada (TC) como la resonancia magnética, cumplen dichos fundamentos, aunque con algunas diferencias. La TC es la modalidad de neuroimagen preferida en la mayoría de centros sanitarios debido a que es mucho más accesible, su adquisición es más rápida y es una prueba sensible para descartar hemorragias y en el diagnóstico de la isquemia. Además, supone una ventaja en aquellos pacientes donde la RM esté contraindicada y es la modalidad más empleada y descrita en la literatura en la atención del ictus agudo ⁸². Entre los inconvenientes se encuentran la exposición a radiaciones ionizantes, la necesidad de emplear contrastes iodados para el estudio vascular y la heterogeneidad en la obtención de imágenes y la interpretación de los resultados de los estudios avanzados o de perfusión. Por otro lado, la RM es más sensible que la TC en la detección precoz de isquemia aguda (mediante empleo de las secuencias en difusión) y en la exclusión de simuladores de ictus o *Stroke mimics*. También es útil en el diagnóstico de las hemorragias cerebrales y la detección de microsangrados cerebrales empleando las secuencias ecogradiente. Pese a ser una técnica más sensible que la TC y con una buena reproducibilidad, sus principales inconvenientes son su menor disponibilidad para la mayoría de los centros y su menor accesibilidad y tolerancia a la prueba por parte de los pacientes.

Las pruebas de neuroimagen avanzadas que incluyen estudios multimodales han demostrado ser útiles en la identificación de pacientes que pueden obtener un beneficio clínico con el tratamiento endovascular ⁸³⁻⁸⁷. Por este motivo, actualmente en las guías clínicas ⁸¹ la realización de estudios vasculares y de perfusión (tanto en TC como en

RM) se recomiendan para pacientes seleccionados (Clase de recomendación I, Nivel de evidencia A), incluso ampliando la ventana terapéutica entre 6 y 24 horas⁸⁸⁻⁸⁹.

TC Multimodal en el ictus agudo: Parámetros radiológicos

1. TC craneal simple

Constituye la primera parte del TC multimodal, puesto que una de las funciones principales del TC de cráneo simple es la confirmación o no de la hemorragia cerebral para poder tomar decisiones terapéuticas relevantes de una forma prácticamente inmediata. Sin embargo, su empleo de una forma aislada tiene una baja sensibilidad para la detección de isquemia cerebral en las primeras horas, aumentando dicha sensibilidad con el tiempo. Por este motivo debe complementarse con el estudio vascular (Angiografía por TC o ATC) y perfusión (TC perfusión o TCP). Aun así, el TC proporciona información que puede resultar muy útil para su interpretación como el signo de la hiperdensidad arterial o los signos de isquemia precoz.

La hiperdensidad arterial en el TC (figura 15) , también conocido como signo de la arteria brillante o de la cuerda, puede indicar la presencia de trombosis arterial. Este signo puede verse en el 30-40 % de las oclusiones proximales de ACM⁹⁰. Este hallazgo también se puede observar en oclusiones más distales de la ACM (Signo del punto Silvano) o en la arteria basilar. Su visualización no es indicativa de daño isquémico en el parénquima cerebral, no es tiempo dependiente y tampoco tiene implicaciones pronósticas a diferencia de los signos precoces de isquemia. Entre estos signos encontramos⁹¹ (Figura 16):

- Pérdida de diferenciación entre la sustancia blanca y sustancia gris cortical y de los ganglios de la base. Los cambios en el núcleo lenticular se ven en periodos tan

tempranos de hasta 1 hora y puede ser visible en el 75% de los pacientes a las 3 horas⁹².

- Hipodensidad cortical y pérdida de surcos corticales debido al edema cerebral. La corteza cerebral con peor suplencia por colaterales (por ejemplo ribete insular) es más vulnerable⁹².

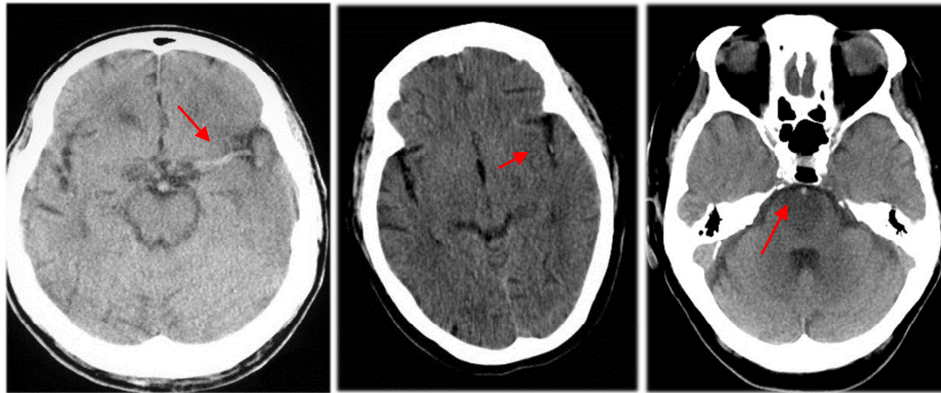


Figura 15. Signo de la arteria hiperdensa. De izquierda a derecha: Signo de ACM izquierda hiperdensa, signo del punto silviano izquierdo, signo de la AB hiperdensa con infarto en protuberancia.

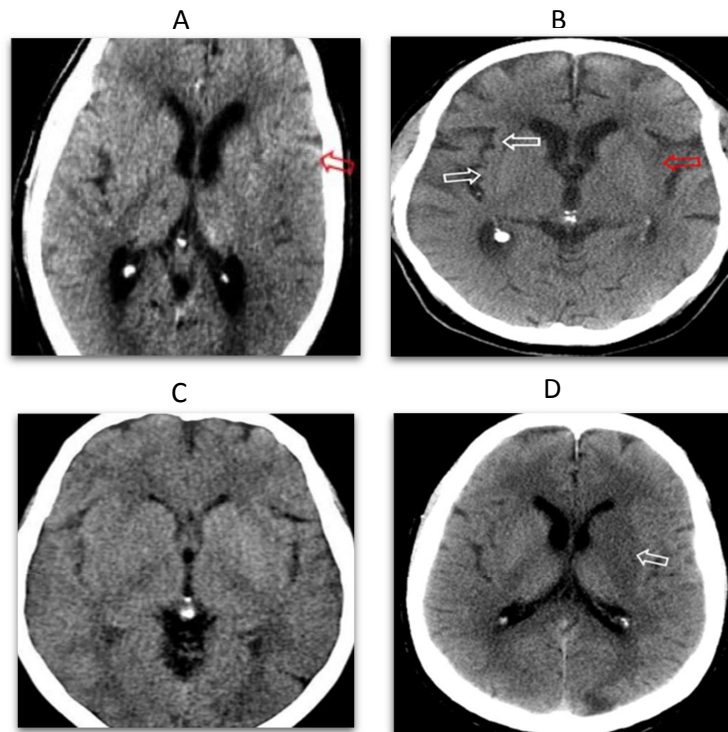


Figura 16. Signos precoces de infarto. A) Pérdida de diferenciación cortical en territorio cortical de ACM izquierda (flecha roja), B) Borramiento ribete insular izquierdo (flecha roja). C) Borramiento de núcleo lenticular derecho. D) Hipodensidad núcleo lenticular y caudado izquierdos.

La detección de estos signos requiere una evaluación cuidadosa por parte de personal experimentado, ya que su infra y sobreestimación es muy común entre distintos profesionales haciendo que la fiabilidad sea moderada⁹³. Su prevalencia, dentro de las primeras 6 horas de evolución, es de aproximadamente el 60 %⁹⁴ y la sensibilidad para detectarlos aumenta invariablemente con el tiempo de evolución. Su detección es además importante porque la presencia de signos precoces de isquemia se asocia con un peor pronóstico funcional, aunque no constituyen una contraindicación para el tratamiento trombolítico agudo⁸¹.

En el año 2000, se validó una herramienta útil para la evaluación de una forma simple, fiable y reproducible los signos precoces de isquemia en el TC simple. Se trata de la escala ASPECTS (Alberta Stroke Program Early CT Stroke)⁹⁵. En esta escala o score, se divide el territorio de la ACM en 10 regiones (Tabla 8) que son evaluados en dos cortes: uno a nivel de los ganglios basales y otro inmediatamente rostral o supragangliónico (Figura 17).

Tabla 8. Regiones anatómicas cerebrales de la escala ASPECTS	
C	Núcleo Caudado
L	Núcleo Lenticular
I	Ínsula
IC	Capsula Interna
M1,M2,M3	Región cortical anterior, media y superior de la ACM a nivel ganglionar
M4,M5,M6	Región cortical anterior, media y superior de la ACM a nivel supraganglionar

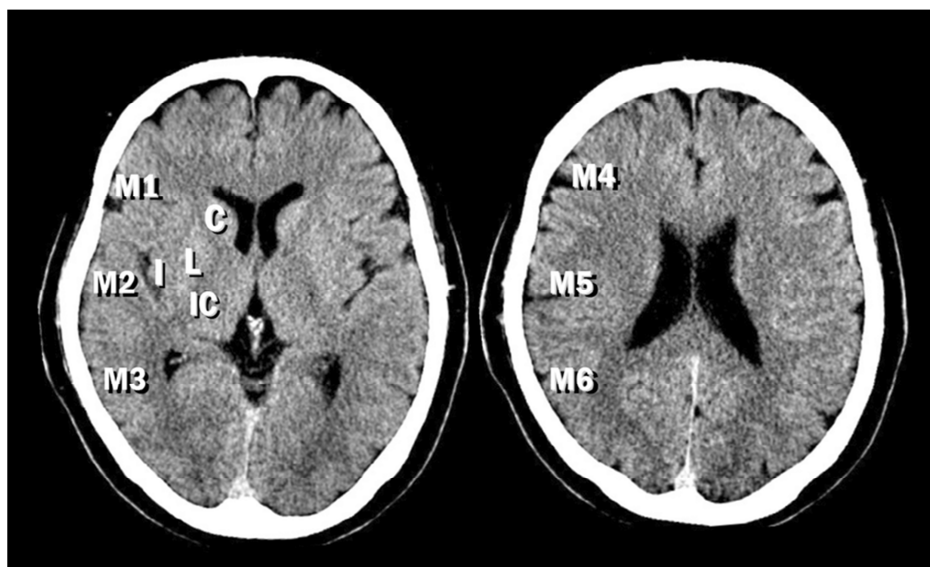


Figura 17. Regiones anatómicas de la escala ASPECTS en TC simple. A la izquierda, nivel ganglionar y a la derecha el supraganglionar.

A cada región anatómica se le asigna 1 punto, de tal modo que la puntuación máxima sería de 10. Para calcular su puntuación, hay que restar puntuación a cada región donde se aprecian cambios isquémicos precoces, excepto la presencia de edema cerebral sin clara evidencia de hipodensidad ya que puede representar tejido cerebral en penumbra⁹⁶. Esta escala está validada para ictus isquémicos en territorio de la ACM y por tanto no se puede aplicar a otros territorios como en los ictus lacunares o troncoencefálicos. Otro problema que se ha visto en algunos estudios^{97,98} es que existe variabilidad interobservador en la interpretación de la escala, sobre todo en los examinadores menos expertos, lo que disminuye la fiabilidad. Por este motivo, en los últimos años se han desarrollado distintos software con la capacidad de realizar un análisis automatizado de la escala ASPECTS (e-ASPECTS)⁹⁹⁻¹⁰².

La principal utilidad de este parámetro, además de su papel en el diagnóstico, es que constituye a día de hoy un importante biomarcador radiológico con buena correlación con el pronóstico funcional de los pacientes sometidos a tratamientos trombolíticos agudos, tanto intravenoso^{95,103}, como endovascular^{83-87,104}. De este modo, pacientes que

presentan un valor elevado en la escala, presenta un mejor pronóstico funcional que aquellos con valores más bajos. No existe un valor estándar, ya que en cada estudio se utiliza un valor diferente, pero se acepta que valores por encima de 6 se asocian a mejor pronóstico. Es por este motivo que esta escala constituye una herramienta útil para la selección de pacientes candidatos a tratamiento agudo, sobre todo al tratamiento endovascular. Además, también se ha descrito que existe correlación con otras variables o marcadores radiológicos como la colateralidad o el volumen cerebral en estudios de perfusión ¹⁰⁴ y también se puede calcular esta escala en el angio TC y en las imágenes fuente del estudio de perfusión, para aumentar la sensibilidad de diagnóstico de cambios isquémicos precoces y por lo tanto, su implicación como biomarcador pronóstico.

2. Angiografía por Tomografía Computarizada (Angio TC o ATC)

El estudio vascular mediante angio TC se ha convertido en los últimos años, junto con el estudio de perfusión, en parte esencial dentro del diagnóstico del ictus isquémico y para la selección de pacientes candidatos para tratamiento endovascular. La principal función de esta prueba es detectar puntos de oclusión o defectos de repleción arteriales, tanto intra como extracraneales (Figura 18) La sensibilidad para detectar estenosis u oclusión de arterias intracraneales de gran calibre es del 92 al 100 % ¹⁰⁵, siendo está un poco más baja para las oclusiones intracraneales distales o pequeño vaso.

Otra de las grandes finalidades de este estudio es proporcionar información en relación con el estado de la colateralidad (Figura 19), sobre todo en estudios multifase. Como se ha comentado previamente, la colateralidad es fundamental para mantener la viabilidad del tejido cerebral hipoperfundido y se ha demostrado ampliamente en la literatura que tener una buena colateralidad tiene un impacto positivo en el pronóstico de los pacientes ⁶⁵⁻⁶⁷, lo que convierte este parámetro en un biomarcador pronóstico importantísimo. De

igual modo, también se ha correlacionado con otros parámetros de imagen como la penumbra isquémica ⁶⁴(una buena colateralidad implica mayor penumbra isquémica) o volumen de infarto final ⁶⁷(peor colateralidad implica mayores volúmenes de infarto con más riesgo de isquemia maligna) e incluso con la recanalización arterial ^{65,66}.

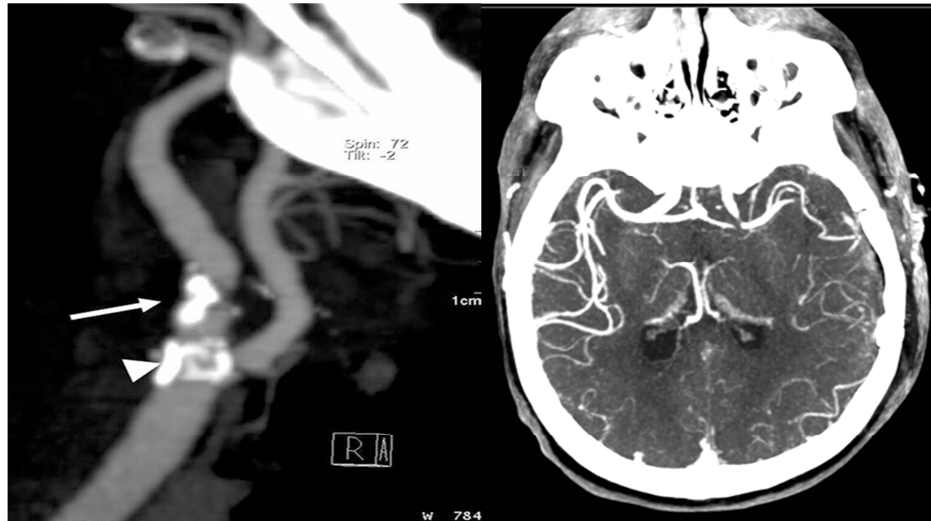


Figura 18. Angio TC de troncos supraaórticos y arterias cerebrales. En la figura de la izquierda se aprecia una placa ateromatosa muy calcificada en ACII bulbar que condiciona una estenosis severa de la misma. En la imagen de la derecha se aprecia una oclusión de ACM izquierda distal.

Las imágenes fuente del angio TC, que constituyen las imágenes en bruto obtenidas sin ningún tipo de postprocesado, permiten el estudio de una forma eficaz de la microvascularización y nos permite valorar los signos de isquemia precoz y cuantificar la escala ASPECTS con mayor sensibilidad¹⁰⁶.

Además de todas estas funciones, el angio TC también nos proporciona información esencial para comprender el posible mecanismo patológico relacionado con el ictus isquémico (Ateromatosis estenosante u oclusiva intra o extracraneal, disecciones arteriales, vasculopatías no arterioscleróticas, etc.) y la realización del diagnóstico

diferencial del ictus isquémico, sobre todo en relación con los simuladores de ictus o *Stroke mimics*.

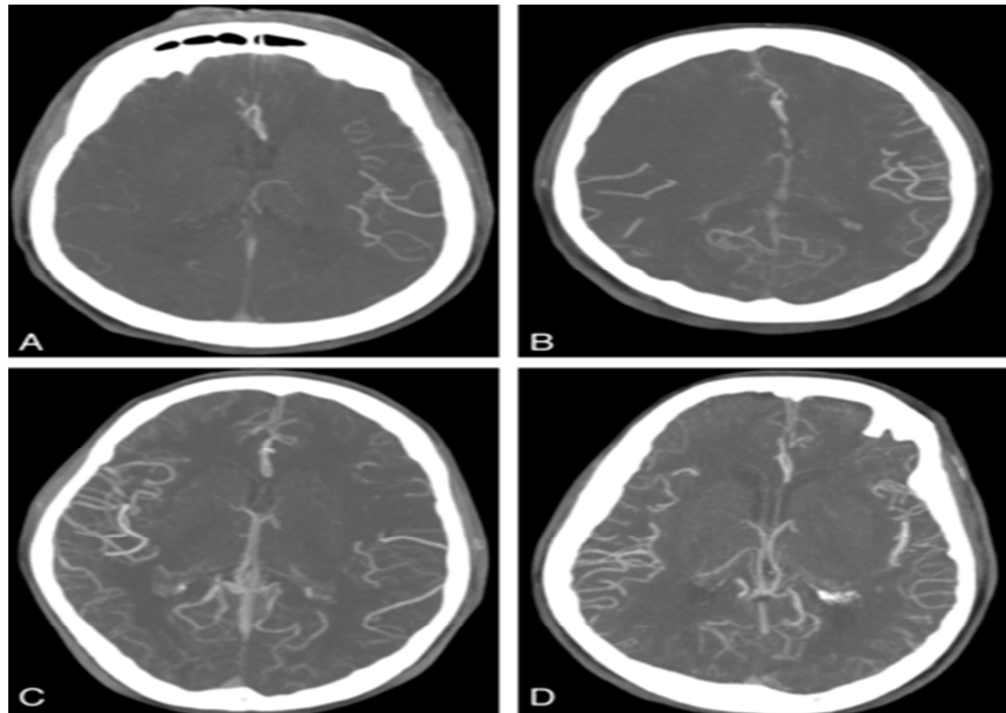


Figura 19. Estudio de la colateralidad mediante angio TC. A) Ausencia de colaterales. B) Mala o pobre colateralidad (< 50% del territorio de ACM). C) Moderada colateralidad. D) Buena colateralidad.

3. Estudio de perfusión cerebral (TC perfusión o TCP)

El TCP es un estudio dinámico que consiste en la obtención seriada de imágenes CT tras la inyección del contraste intravenoso en una región del cerebro previamente seleccionada. De este modo podemos valorar el paso del contraste a través de la red capilar del tejido cerebral y mediante un software determinar los mapas hemodinámicos cuantitativos que nos muestran la situación de la perfusión cerebral en ese momento. Entre los mapas de perfusión más empleados se encuentran (Figura 20):

- Flujo Sanguíneo Cerebral o FSC, definido como la cantidad de sangre que circula en un determinado territorio vascular por unidad de tiempo (se mide en ml/100g/min).

- Tiempo de Tránsito Medio o TTM. Es el tiempo medio que el flujo sanguíneo emplea desde la entrada arterial hasta la salida venosa (se mide en segundos).
- Volumen Sanguíneo Cerebral o VSC. Es el volumen de sangre total en un territorio vascular (se mide en ml/100 gr).

Estos tres parámetros se relacionan mediante la siguiente ecuación: $FSC = VSC / TTM$. De acuerdo a lo escrito en el apartado de fisiología y regulación del flujo cerebral, cuando se produce la oclusión arterial la presión de perfusión cerebral cae y como consecuencia el FSC disminuye y el TTM aumenta. De este modo se inicia el proceso de isquemia y se activan los mecanismos de regulación con la intención de compensar este descenso de la presión de perfusión. En aquellas áreas dónde se pueda mantener un $FSC > 10 \text{ ml}/100 \text{ g}/\text{min}$, el tejido cerebral será viable (VSC conservado) y potencialmente salvable (Penumbra isquémica). Mientras que cuando los mecanismos de compensación fracasen y el FSC disminuya por debajo de $10 \text{ ml}/100\text{g}/\text{min}$ se producirá un daño irreversible con el consecuente descenso del VSC (Core del infarto). El *mismatch* o desacoplamiento entre el VSC y el FSC indica la extensión y localización del área de penumbra y/o core del infarto (Figura 20).

Por todo ello, una de las principales funciones de este estudio es la selección de pacientes candidatos para tratamiento agudo, tanto tratamiento intravenoso como endovascular⁸¹, y en la ampliación de la ventana terapéutica^{88,89} entre 6-24 horas. .

Del mismo modo que con las imágenes fuentes del angioTC, también podemos emplear las imágenes fuente del TC de perfusión para detectar signos de isquemia cerebral precoz y calcular el ASPECTS, siendo mucho más sensible que en los estudios con TC simple o angio TC¹⁰⁷.

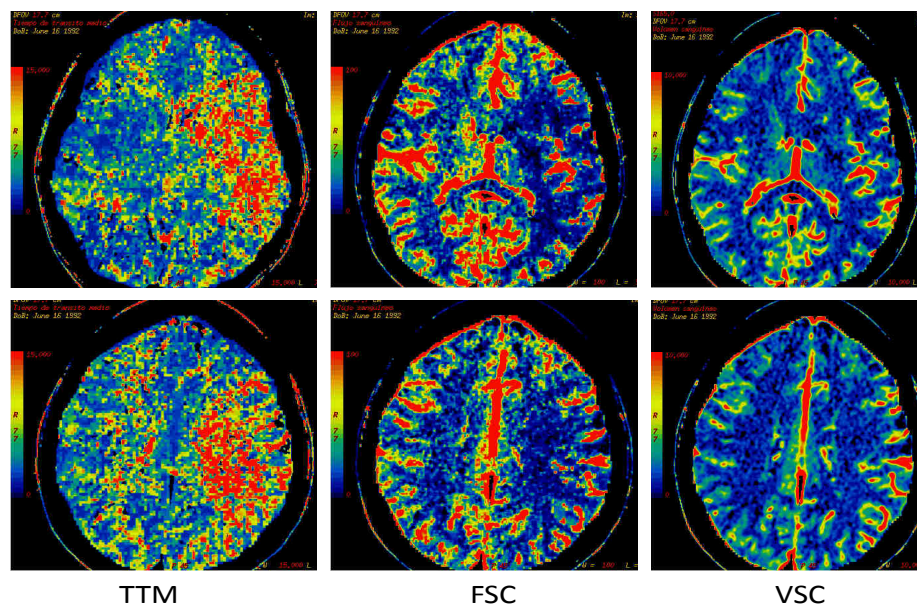


Figura 20. Estudio de perfusión cerebral en ictus isquémico en territorio de ACM izquierda. Se aprecia aumento del TTM y descenso de FSC en territorio de ACM izquierda con VSC conservado, indicando viabilidad del tejido cerebral (Mismatch elevado).

b) Tratamiento trombolítico en el ictus isquémico agudo.

Las terapias trombolíticas agudas surgen a raíz de la conocida "hipótesis de recanalización". El principal objetivo de dichas terapias es restaurar el flujo arterial para evitar la progresión de la isquemia y por lo tanto el daño tisular permanente. Conseguir la recanalización arterial, preferiblemente en aquel tejido cerebral en riesgo sin daño isquémico permanente (Penumbra isquémica), ha demostrado ser uno de los predictores pronósticos más potentes ^{108,109}, favoreciendo una mejoría clínica precoz y disminuyendo la mortalidad y discapacidad de los pacientes. Desde la década de los 90, han ido apareciendo y desarrollándose distintas terapias trombolíticas o de revascularización que han supuesto un cambio en el paradigma en el manejo del ictus isquémico agudo.

Fibrinolisis intravenosa

El objetivo de este tratamiento es intentar conseguir la recanalización arterial mediante la administración intravenosa de un fármaco fibrinolítico con capacidad para lisar el trombo/émbolo. Estos agentes, inician la fibrinolisis al enlazarse con la fibrina del trombo y favorecer la conversión del plasminógeno acumulado en plasmina.

En 1995 se publicó el primer ensayo clínico aleatorizado (Estudio NINDS, National Institute of Neurological Disorders and Stroke)¹¹⁰ en el que se comparaba el tratamiento con Alteplase o activador de plasminógeno recombinante tisular intravenoso (rt-PA IV) frente a placebo. Aquellos pacientes que recibieron rt-PA IV tuvieron un mejor pronóstico funcional (escala de Rankin modificada o mRS 0-1) a los 3 meses (42.6 % para rt-PA IV vs 26.6 % para placebo, $p < 0.01$) aunque con un riesgo mayor de hemorragia cerebral sintomática (6.4 % para rt-PA IV vs 0.6 % para placebo, $p < 0.001$). Sin embargo, los beneficios de esta terapia superaban a los riesgos y por este motivo la Food and Drug Administration (FDA) aprobó en un primer momento este tratamiento para aquellos pacientes con ictus agudo con menos de 3 horas de evolución.

A este primer ensayo le siguieron otros en los años siguientes: ECASS (The European Cooperative Acute Stroke study, 1995)¹¹¹, ECASS II (1998)¹¹², ATLANTIS (Alteplase Thrombolysis for Acute noninterventional Therapy in Ischemic Stroke, 1999)¹¹³. En estos estudios se pretendió valorar el beneficio del tratamiento con rt-PA IV en las primeras 6 horas desde el inicio de los síntomas. De forma similar al estudio NINDS, se obtuvo un beneficio clínico máximo dentro de las primeras 3 horas, a pesar del aumento de las tasas de hemorragia cerebral sintomática en el grupo de tratamiento. Con todos estos estudios con resultados favorables, la Agencia Europea del Medicamento (EMA) aprobó el tratamiento en 2002. Sin embargo, el beneficio del tratamiento por encima de 3 horas era menos consistente entre los distintos estudios descritos. Por este motivo, en

2008 surgió un nuevo ensayo (ECASS-III) ¹¹⁴ dónde se vio que en pacientes menores de 80 años y con una evolución de los síntomas de entre 3- 4.5 horas existía beneficio en aquellos que recibían rt-PA (mRS 0-1: 52.4 % para rt-PA IV vs 45.2 % para placebo, $p = 0.04$), aunque comparativamente este beneficio era menor con respecto a los pacientes tratados en las primeras 3 horas. Como resultado, se decidió ampliar la ventana terapéutica hasta las 4.5 horas en las guías de práctica clínica (Grado de recomendación I, Nivel de evidencia A).

Queda claramente reflejado que estos resultados favorables son tiempo dependiente, hecho que ha sido contrastado posteriormente con la publicación de distintos meta-análisis ¹¹⁵⁻¹¹⁹. En un registro ¹²⁰ realizado en 2013 que analizaba datos de 58000 pacientes tratados con rt-PA en las primeras 4.5 horas se objetivó que con reducciones de 15 minutos en el inicio de tratamiento con rt-PA se obtiene un incremento de la independencia al alta (4%), un descenso de hemorragia cerebral sintomática (4%) y un descenso de la mortalidad (4%). Como contribución de todos estos resultados surge el mensaje o eslogan sanitario “*Tiempo es cerebro*”.

La Alteplasa se administra, en ausencia de contraindicaciones (Tabla 9), a una dosis estándar de 0.9 mg por Kg de peso con una dosis máxima de 90 mg. Un 10 % se administra en bolo intravenoso y el 90 % restante en perfusión continua durante 1 hora. Durante la infusión del tratamiento hay que monitorizar exhaustivamente al paciente y vigilar la aparición de posibles complicaciones, siendo la más temida la hemorragia intracraneal. La tasa de hemorragia intracraneal sintomática (HICs) varía entre un 1.9 y 6.4 %, dependiendo de la definición de HICs y del diseño del estudio ¹²¹. El riesgo de HICs es mayor en pacientes de edad avanzada, diabéticos, hiperglucemias severas, hipertensión arterial de difícil control, lesión hipodensa extensa en TC de cráneo simple y la presencia de microsangrados cerebrales (sobre todo cuando son más de 10). Debido

a este riesgo hemorrágico y que en Asia existía una mayor tasa de HICs comparando con estudios en EEUU a pesar de emplear la misma dosis, se realizó un ensayo clínico (ENCHANTED, The enhanced control of hypertension and thrombolysis Stroke study)¹²² donde se comparaban los pacientes tratados con dosis estándar y con baja dosis (0.6 mg por Kg). No se observaron diferencias entre los dos grupos en relación con la mortalidad o la discapacidad aunque sí que existieron en relación con la HICs, siendo menor en el grupo tratado con baja dosis (1.3 % vs 2.5 %, $p=0.02$). A pesar de estos hallazgos, los resultados no se pueden generalizar a toda la población ya que la mayoría de pacientes incluidos eran asiáticos.

Además de alteplasa, existen otros agentes fibrinolíticos aunque el único que recientemente ha conseguido aplicabilidad en la práctica clínica es la tenecteplasa. Como diferencias con alteplasa, tenecteplasa tiene una resistencia mayor a la inhibición del activador de plasminógeno, una vida media más duradera, mayor especificidad de unión a fibrina lo que favorecería una hipotética reducción de complicaciones hemorrágicas sistémicas y se administra únicamente en bolo. En el año 2012, se realizó un ensayo clínico¹²² comparando alteplasa (0.9 mg/kg) con distintas dosis de tenecteplasa (0.1 mg/Kg y 0.25 mg/kg) en pacientes con ictus isquémicos en las primeras 6 horas seleccionados con neuroimagen (TCP). El tratamiento con tenecteplasa demostró aumentar la reperusión ($p\ 0.004$) y mejoría clínica a las 24 horas ($p\ <0.001$), teniendo mejor pronóstico a los 3 meses el grupo tratado con la dosis alta de tenecteplasa. No se observaron diferencias en cuanto a las complicaciones hemorrágicas intracraneales. Posteriormente se realizó el estudio NOR-TEST¹²³, donde se comparó tenecteplasa (0.4 mg/kg) frente a alteplasa a dosis estándar. En este estudio no se objetivó superioridad a favor de tenecteplasa aunque los paciente incluidos no tenían síntomas graves (NIHSS media de 4) y el perfil de seguridad fue similar. Un estudio

reciente¹²⁴ comparó el tratamiento entre tenecteplasa (0.25 mg/kg) y alteplasa (0.9 mg/kg) en pacientes candidatos a tratamiento endovascular. En aquellos pacientes tratados con tenecteplasa se observó una mayor tasa de recanalización arterial (22% vs 12 %, p 0.03) previa a la trombectomía con mejor pronóstico funcional (mRS 2 vs, p 0.04). Como consecuencia de todos estos resultados se contempla en la guía de la AHA/ASA⁸¹ la posibilidad de tratamiento con tenecteplasa a dosis de 0.25 mg/kg previamente a la trombectomía mecánica o a dosis de 0.4mg/kg como alternativa a la alteplasa en ictus menores sin oclusión de gran vaso (Clase de recomendación IIb, Nivel de Evidencia B-R).

A pesar de que estos tratamientos fibrinolíticos resultan eficaces en el tratamiento del ictus agudo con un impacto positivo en relación con el pronóstico funcional y vital del paciente, de forma aislada consiguen una tasa de recanalización global baja¹²⁵. Dado que la recanalización arterial es uno de los principales predictores pronósticos surgió la necesidad de investigar nuevas terapias con vistas a aumentar la tasa de recanalización. Estas terapias son las conocidas terapias intraarteriales que pueden a su vez diferenciarse en la fibrinólisis intraarterial y la trombectomía mecánica.

Fibrinólisis intraarterial

El objetivo de este tratamiento consiste en administrar a nivel local del trombo (sobre o cerca del mismo) un agente fibrinolítico para de este modo optimizar la lisis del trombo a la menor dosis posible. El primer ensayo clínico surgió en 1998. Se trata del PROACT I¹²⁶ (Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism) que se continuó al año siguiente con el PROACT II¹²⁷. En ambos estudios se comparó el tratamiento con pro-uroquinasa recombinante (Dosis de 6 mg en PROACT I y de 9mg en el II) con placebo, recibiendo en ambos brazos heparina intravenosa. Se seleccionaron aquellos pacientes con oclusión

de ACM (segmento M1 o M2) y hasta 6 horas de evolución. En ambos estudios el tratamiento fibrinolítico demostró su eficacia para la recanalización arterial consiguiéndose en aproximadamente el 60 % de los pacientes en el grupo de tratamiento frente al 20 % en el grupo placebo ($p < 0.001$).

Tabla 9. Contraindicaciones tratamiento con rt-PA IV

1. Hemorragia intracraneal en TC
2. Evolución de los síntomas de más de 4.5 horas o desconocimiento de la hora de inicio
3. Síntomas menores o mejoría franca antes del inicio de la infusión.
4. Síntomas sugestivos de HSA aunque TC sea normal
5. Diátesis hemorrágica conocida
6. Tratamiento con Heparina Sódica las 48 horas previas y TTPa elevado o HBPM a dosis anticoagulantes en las 12 horas previas
7. Tratamiento con anticoagulantes orales dicumarínicos. Puede considerarse el tratamiento si $INR \leq 1.7$. Si tratamiento con nuevos ACO (dabigatran, rivaroxaban, apixaban) no se recomienda tratamiento con rt-PA a no ser que los test de laboratorio específicos (Tiempo trombina, ecarina o test de actividad factor X) sean normales o no se haya tomado la dosis correspondiente en los últimos dos días.
8. Plaquetas < 100.000
9. Glucemia < 50 mg/dl o > 400 mg/dl que no se corrigen
10. Tensión arterial $> 185/105$ mmHg o necesidad de medidas agresivas para controlarla
11. Traumatismo craneoencefálico o ictus en los 3 meses previos
12. Historia de hemorragia intracraneal previa
13. Antecedentes de HSA por rotura aneurismática
14. Historia de lesión del SNC (aneurismas > 10 mm, neoplasias, cirugía intracraneal o espinal)
15. Retinopatía hemorrágica
16. Antecedentes de masaje cardíaco, parto o punción en vaso sanguíneo no accesible en los 10 días previos.
17. Endocarditis bacteriana, pericarditis, pancreatitis aguda
18. Enfermedad ulcerativa gastrointestinal documentada en los 3 meses previos. Varices esofágicas, malformaciones vasculares intestinales conocidas.
19. Neoplasia con aumento de riesgo de sangrado (Metastásicos, CID, fármacos antiangiogénicos). Individualizar.
20. Enfermedad hepática severa
21. Cirugía mayor o trauma significativo en los 3 meses previos

De igual modo también se observó beneficio en relación con el pronóstico funcional a los 3 meses (40 % favorable en el grupo de tratamiento frente al 25 % en grupo control o placebo, p 0.04) aunque con una mayor tendencia a complicaciones hemorrágicas en el grupo de tratamiento (15% vs 7 % en PROACT I, p 0.64 y 10 vs 2 % en PROACT II, p 0.06) y tasas de mortalidad similares.

Posteriormente se publicó un estudio japonés (MELT, Middle Cerebral Artery Embolism Local Fibrinolytic Intervention Trial)¹²⁸, que se abortó de forma prematura al no encontrar diferencias para las principales variables resultado, aunque en un análisis secundario se observó mayor tendencia a mejor pronóstico funcional, así como hemorragia intracraneal en el grupo de tratamiento.

Se tratan de estudios con un bajo nivel de reclutamiento donde se emplearon distintas dosis de pro-uroquinasa (homogeneidad moderada) y los resultados fueron dispares. Todo ello, junto con el desarrollo posterior de otras terapias intraarteriales ha supuesto que no sea una modalidad de tratamiento de elección. Sin embargo, existen estudios posteriores donde se plantea la posibilidad de que sea un tratamiento potencialmente útil en pacientes con oclusiones arteriales distales¹²⁹ o como terapia coadyuvante con la trombectomía mecánica cuando la recanalización sea incompleta¹³⁰.

Trombectomía Mecánica.

Con el avance tecnológico experimentado en las últimas décadas se han desarrollado distintos dispositivos cuya finalidad es capturar el trombo/émbolo arterial para de este modo conseguir una mayor tasa de recanalización y secundariamente mejorar el pronóstico de los pacientes.

El primero de ellos, fue un dispositivo extractor (MERCI). En el primer ensayo con este dispositivo ¹³¹ se evidenció tasas de revascularización del 48 % en pacientes con oclusión de gran vaso resistentes a rt-PA IV. Posteriores ensayos (IMS III¹³², SYNTESIS expansion¹³³ y MR RESCUE¹³⁴) dónde se emplearon distintos dispositivos (MERCI, stents retrievers como SOLITAIRE o TREVO y sistemas de aspiración automatizada-PENUMBRA), incluyendo una proporción de paciente tratados con fibrinólisis intraarterial, fallaron al intentar demostrar la superioridad de la terapia intraarterial en cuanto a pronóstico funcional. Estos resultados, probablemente guarden relación con un empleo predominante de la terapia fibrinolítica intraarterial y otros dispositivos de primera generación menos eficaces en lograr la recanalización arterial además de no existir unos criterios de selección por neuroimagen bien definidos.

Esta situación no cambió hasta la publicación de los ensayos clínicos de 2015 (MR CLEAN ⁸³, ESCAPE ⁸⁴, EXTEND IA ⁸⁵, SWIFT PRIME ⁸⁶ y RESVACAT ⁸⁷) en los que se comparaba la trombectomía intraarterial mecánica (TIAM) en pacientes con ictus isquémicos secundarios a oclusión de gran vaso en territorio anterior (ACI, ACM segmentos M1-M2) con o sin rt-PA IV previamente versus tratamiento con rt-PA IV o grupo control (MR CLEAN, ESCAPE, REVASCAT) o la TIAM más rt-PA IV versus tratamiento únicamente con rt-PA IV (EXTEND IA, SWIFT PRIME). En todos ellos se emplearon mayoritariamente stents extractores, siendo el Solitaire el más empleado. Debido a los buenos resultados obtenidos en el estudio MR CLEAN, donde se demostró que la terapia intraarterial tenía un mayor impacto en el pronóstico funcional a los tres meses con respecto al grupo control (mRS 0-2 32.6% VS 19.1%), el resto de los ensayos tuvieron que ser detenidos en la aleatorización . En la Tabla 10 se muestran las diferencias en los criterios de selección de cada estudio, así como los resultados obtenidos para las principales variables pronósticas

Como resultado, en 2015 se actualizaron las guías de tratamiento de la American Stroke Association ¹³⁵ convirtiéndose la TIAM en parte activa del tratamiento agudo con un grado de recomendación Clase I y nivel de evidencia A cuando se cumplieran los siguientes criterios: situación funcional previa favorable (escala de rankin modificada o mRS 0-1), ictus isquémico agudo secundario a oclusión de arteria carótida terminal (ACI) o segmento proximal (M1) de la arteria cerebral media (ACM), edad mayor de 18 años (sin límite de edad), puntuación en la escala NIHSS mayor o igual a 6, puntuación en el ASPECTS mayor o igual a 6 y tiempo desde el inicio de los síntomas hasta la punción menor o igual a 6 horas.

Estos criterios continúan vigentes a día de hoy. Sin embargo, desde la publicación de estos ensayos, la investigación en relación con la trombectomía mecánica ha aumentado de forma considerable. Algunos de los apartados más estudiados últimamente se recogen a continuación:

Técnica: Como se ha comentado previamente, los dispositivos más empleados en los ensayos clínicos de 2015 fueron los stent-retriever y por lo tanto obtuvieron una validación importante. Sin embargo, en muchos centros ya se estaba empleando catéteres de aspiración para la trombectomía con un perfil de seguridad alto y unas tasas de recanalización equiparables. El objetivo principal de las distintas técnicas, es lograr la recanalización arterial en el menor número de pasadas posibles ya que se ha descrito que conseguir la recanalización con la primera pasada tiene un impacto sobre el pronóstico del paciente ¹³⁶. Este fenómeno se conoce como *efecto de primera pasada*. Con el objetivo de valorar que técnica es mejor (Stent retriever vs Aspiración) se realizaron recientemente dos ensayos clínicos, el COMPASS (Comparisson of Direct Aspiration Vs Stent Retriever as a first approach) ¹³⁷ y el ASTER (Contact Aspiration Vs Stent retriever for successful revascularization)¹³⁸.

No se apreciaron diferencias significativas en relación con la recanalización ni con las complicaciones entre ambas modalidades de tratamiento en los dos estudios. Por este motivo, en la guía de la AHA/ASA actualizada ⁸¹, se recoge que la aspiración también se puede emplear en pacientes candidatos a TIAM (Grado de recomendación I, nivel de evidencia B-R).

Tabla 10. Ensayos Clínicos TIAM 2015					
ESTUDIO	MR CLEAN	SWIFT-PRIME	EXTEND-IA	REVASCAT	ESCAPE
Criterios de inclusión	Edad ≥ 18 y NIHSS ≥ 2	Edad 18-80 y NIHSS 8-29, ASPECTS ≥ 6, mRS 0-1	Edad ≥ 18, mRS 0-1, Core infarto < 70 CC, Mismatch > 10 cc	Edad 18-80, NIHSS ≥ 6, ASPECTS ≥ 7. Edad de 80-85 con ASPECTS > 8.	Edad ≥ 18, NIHSS > 5, ASPECTS > 5, Escala Barthel > 90, Moderadas/buenas colaterales en Angio TC.
Tiempo de inicio – Punción arterial	< 6h	< 6h	< 6h	< 8h	< 12 h
Tamaño muestra (endovascular vs control)	233 vs 267	98 vs 98	35 vs 35	103 vs 103	165 vs 150
Recanalización	59 %	88 %	86 %	66 %	72 %
mRS 0-2 a los 3 meses (vs control)	32.6% (vs 19.1)	60 % (vs 35 %)	71 % (vs 40 %)	44 % (vs 28%)	53 % (vs 29 %)
Mortalidad a los 3 meses (vs control)	21 % (vs 22%)	9 % (vs 12 %)	9 % (vs 20 %)	18 % (vs 15 %)	10 % (vs 19 %)
Hemorragia intracraneal sintomática (vs control)	7.7 % (vs 6.4 %)	0 (vs 3 %)	0 (vs 6 %)	4.9 % (vs 1.9 %)	3.6 % (vs 2.7 %).

- Anestesia: Tanto la anestesia general como la sedación consciente se emplean comúnmente durante la TIAM. La sedación consciente tiene la ventaja que disminuye el tiempo de punción arterial y permite una monitorización del estado

neurológico del paciente durante la intervención, mientras que la anestesia general no requiere de la colaboración del paciente para la realización del procedimiento (consideración importante en pacientes poco colaboradores con deterioro del nivel de conciencia, alteraciones del lenguaje y heminegligencias o anosognosia) y requiere una estricta monitorización de la tensión arterial durante la inducción y el procedimiento. Hasta la fecha se han publicado tres ensayos clínicos¹³⁹⁻⁴¹ donde comparan ambas modalidades, aunque los resultados no son concluyentes y no se ha demostrado superioridad de la sedación superficial frente a la anestesia general.

- Oclusiones distales de ACM y en otros territorios: Como hemos podido observar dentro de los criterios aceptados en la guía americana, la oclusión distal de la ACM así como en otros territorios vasculares (ACA, ACP, AB) no viene reflejada y se considera su tratamiento en base a la elección del clínico con un nivel de evidencia y grado de recomendación más bajo. En el caso de las oclusiones distales de la ACM (segmento M2-M3), en las guías actuales se considera el tratamiento en pacientes seleccionados, aunque su beneficio es incierto. Este hecho se debe a que en posteriores meta-análisis de los distintos ensayos clínicos con TIAM se han visto resultados variables existiendo una significación parcial¹⁴² o completa¹⁴³ a favor de la TIAM o incluso una ausencia de beneficio¹⁴⁴. En tal caso, debido al pequeño tamaño muestral se deben establecer conclusiones con precaución, siendo preciso la realización de ensayos clínicos específicos. En relación con las oclusiones basilares, no existen actualmente resultados de ensayos clínicos al respecto (aunque hay varios ensayos en marcha) debido a las implicaciones éticas que puedan existir al negar un tratamiento como la TIAM que ha demostrado en estudios retrospectivos ser una terapia eficaz (Recanalización exitosa en 91.5%, mRS 0-2 a los 3 meses de 44.8 %) ¹⁴⁵ en pacientes con una situación clínica muy grave. Por último, las oclusiones

arteriales en ACA, ACP o incluso AV son muy poco frecuentes y por este motivo existen únicamente publicaciones de series retrospectivas donde el beneficio clínico es variable.

- Ampliación de la ventana terapéutica: En los últimos años, gracias al mayor conocimiento en relación con las terapias endovasculares y sobre todo al desarrollo y empleo de técnicas de neuroimagen avanzada, se ha visto que hay pacientes que pueden ser seleccionados para tratamiento endovascular más allá de las 6 horas. Desde la publicación de los ensayos clínicos existía evidencia en estudios retrospectivos¹⁴⁶⁻¹⁴⁷, que determinados pacientes, sobre todo con hora de inicio desconocida o del despertar, obtenían beneficio clínico con la TIAM tras ser seleccionados mediante técnicas de neuroimagen donde se observaba un mismatch elevado entre el volumen de tejido en penumbra y el volumen del core de infarto. A principios del 2018, se publicaron dos ensayos clínicos, el DAWN⁸⁸ y el DEFUSE-3⁸⁹, en los que se seleccionaron pacientes con unos criterios de inclusión estrictos (Tabla 11), sobre todo de neuroimagen (se empleó tanto estudios de perfusión y difusión en RM como CTP). En ambos se comparó la TIAM frente al tratamiento médico estándar (grupo control). Se observó una diferencia significativa en el pronóstico funcional a los 3 meses a favor de la TIAM (41% vs 17%, $p < 0.001$ en DEFUSE-3 y 49% vs 13%, $p < 0.001$ en DAWN), sin observarse diferencias significativas en la mortalidad o HICs.

Como consecuencia de los resultados obtenidos, actualmente en las guías se recomienda la TIAM hasta 24 horas en pacientes que cumplan los criterios de selección de estos dos ensayos clínicos (Clase de recomendación I, Nivel de Evidencia A).

Aunque no tenga relación con la TIAM, en agosto de 2018, se publicó el ensayo clínico WAKE-UP ¹⁴⁸. El objetivo de este estudio era valorar la eficacia del tratamiento con rt-PA en pacientes con > de 4.5 horas de evolución de los síntomas isquémicos desde la última hora visto asintomático frente al tratamiento médico estándar. De nuevo existían unos criterios de selección estrictos en relación con la neuroimagen realizándose estudios de RM (secuencias en difusión, FLAIR, ecogradiente y TOF) con evidencia de mismatch elevado entre la penumbra y el core del infarto. La mayoría de los pacientes seleccionados (> 90%) padecieron un ictus del despertar. Se evidenció una diferencia significativa en relación con el

Tabla 11. Criterios inclusión ensayos clínicos DAWN y DEFUSE-3	
DAWN	DEFUSE 3
> 18 años mRS 0-1 Ausencia de hemorragia Ausencia de infarto > 1/3 Oclusión ACI y/o ACM Neuroimagen: MRI o CTP (RAPID)	
6-24 h desde última hora vistos asintomáticos	6-16 h desde última hora vistos asintomáticos
Grupos y Criterios de neuroimagen: GRUPO A: > 80 años, NIHSS > 10, Vol infarto < 21 mL. GRUPO B: < 80 años, NIHSS > 10, Vol infarto < 31 mL. GRUPO C: < 80 años, NIHSS > 20, Vol infarto > 31 mL y < 51 mL.	Criterios de neuroimagen: Core < 70 mL Ratio Vol isquemia/Core > 1.8. Volumen Penumbra > 15 mL

pronóstico funcional favorable a los tres meses en el grupo de tratamiento (53.3 % vs 41.8 %, p 0.02) con una mayor tendencia a la HICs aunque sin diferencias significativas y con un perfil de seguridad similar a cuando se emplea rt-PA en pacientes por debajo de 4.5 h.

Como conclusión, estos estudios han contribuido a un cambio del paradigma clásico “*tiempo es cerebro*” a un nuevo paradigma: “*Cerebro es tiempo, recanalización y neuroimagen*”.

- Trombectomía Mecánica Primaria (TMP) vs tratamiento combinado: La posibilidad de omitir el tratamiento con rt-PA IV previamente a la realización de la trombectomía es un tema de debate y controversia actualmente. Los que defienden la terapia combinada o terapia puente (*Bridging therapy*) se escudan en que la fibrinolisis intravenosa favorece la recanalización arterial, aunque en un porcentaje más bajo que la TIAM sobre todo en las oclusiones de la ACI o AB¹²⁵ y puede resultar útil para acelerar la lisis del trombo e incrementar la eficacia de la TIAM así como favorecer la lisis de trombos distales en pacientes con recanalizaciones parciales (TICI 2a o 2b). Por otro lado, los que defienden la TMP se acogen a que el tratamiento intravenoso previo puede retrasar el inicio de la trombectomía, favorecer la migración del trombo durante la TIAM e incluso aumentar el riesgo de hemorragia intracraneal, especialmente en aquellos pacientes que estén tomando o necesiten tratamientos antitrombóticos (como el supuesto de precisar la colocación de un stent intra o extracraneal)¹⁴⁹. Tras la publicación de los ensayos clínicos de 2015, se han publicado algunos estudios no randomizados donde se comparan ambas modalidades de tratamiento. En la mayoría de ellos se vio que no existían diferencias entre las dos opciones terapéuticas en relación con el pronóstico funcional, la mortalidad o la prevalencia de HICs¹⁵⁰⁻¹⁵¹, e incluso que el tratamiento

combinado supone un aumento de los costes hospitalarios (directo e indirecto, 33810 \$ vs 40743 \$, p 0.024), independientemente del tiempo de ingreso o la admisión en unidades específicas, sin tener un impacto pronóstico ¹⁵². Sin embargo, posteriormente se publicaron varios meta-análisis ¹⁵³⁻¹⁵⁵ dónde se sugería que el tratamiento combinado mejoraba el pronóstico funcional de los pacientes a los 3 meses con un descenso de la mortalidad en comparación con la TMP. El problema de todos estos meta-análisis es que no tuvieron en cuenta que la inmensa mayoría de los pacientes que se sometieron a TMP se debía a contraindicaciones para el tratamiento con rt-PA, como por ejemplo la anticoagulación previa o un deterioro neurológico más severo. Este hecho favorece que las poblaciones no sean homogéneas y por lo tanto dificulta una correcta interpretación de los resultados, pudiendo existir un sesgo al no considerar variables que puedan interaccionar con la variable resultado principal. Por este motivo, posteriormente se han desarrollado varios meta-análisis ¹⁵⁶⁻¹⁵⁷ donde se diferencia entre pacientes elegibles y no elegibles para rt-PA con el fin de minimizar los posibles sesgos. En el primero, de Kaesmacher et al¹⁵⁶, se incluyeron 20 estudios (incluyendo 10 estudios retrospectivos, 6 prospectivos y 4 ensayos clínicos) con un total de 5279 pacientes. En las características basales se apreció que los pacientes no elegibles para rt-PA y sometidos a TMP eran tratados más tarde y presentaban mayor comorbilidad, sobre todo historia previa de fibrilación auricular (FA). En el primer análisis dónde se incluía a pacientes no elegibles para rt-PA no se apreciaron diferencias en la tasa de recanalización exitosa aunque se observó que en los pacientes tratados con TMP existía una tendencia sin significación estadística a presentar un peor pronóstico funcional a los tres meses (OR 0.78, 95% CI 0.61-1.01) y mayor mortalidad (OR 1.45, 95% CI 1.22-1.73) aunque el grupo de tratamiento combinado presentaba

mayor tendencia de HICs (OR 0.86, 95% CI 0.63-1.17). Al seleccionar los estudios dónde se incluían pacientes elegibles para rt-PA IV no se objetivaron diferencias en las principales variables pronósticas entre las distintas modalidades de tratamiento, aunque existían diferencias significativas en relación con la tasa de HIC asintomática, siendo mayor en el grupo de tratamiento combinado (OR 0.49, 95% CI 0.30-0.81). Los principales problemas de este primer meta-análisis fueron la heterogeneidad en la muestra, muy probablemente favorecida por el número de estudios retrospectivos incluidos con pérdida de datos relevantes, y el número bajo de pacientes con criterios de elegibilidad para rt-PA IV. El segundo meta-análisis, de Phan et al¹⁵⁷, incluyó 12 estudios (5 ensayos clínicos y 7 estudios prospectivos) con un total de 3161 pacientes. En este trabajo se compararon 4 modalidades de tratamiento: TMP en pacientes con y sin contraindicación para rt-PA, terapia combinada y rt-PA sin TIAM. Del mismo modo que en el meta-análisis anterior, los pacientes tratados con TMP por contraindicación de rt-PA IV presentaba un porcentaje mayor comorbilidad: FA (42.3 % vs 32.7%), historia previa de ictus/AITs isquémicos previos (19.4% vs 10.1%), insuficiencia cardíaca (8.5% vs 7.5%) y terapia anticoagulante (33.8 % vs 8.4%). Además, en aquellos pacientes sometidos a tratamiento combinado se observó, comparando con los pacientes sometidos a TMP, un retraso en los tiempos entre el inicio de los síntomas y la punción femoral (241 vs 180 min), entre la llegada al hospital y la punción (286 vs 232 min) y desde el inicio de los síntomas hasta la reperusión (286 vs 232 min). Sin embargo, al comparar los pacientes sometidos a TMP por contraindicación de rt-PA en comparación con los tratados con terapia combinada se observó un retraso entre el inicio de los síntomas y la punción arterial en los primeros (280 vs 240 min). No se apreciaron diferencias significativas en relación con el pronóstico funcional a los

tres meses con una heterogeneidad baja. Se incluyeron estudios de probabilidad (modelos Bayesianos) donde se apreció que el mejor tratamiento para conseguir un mRS menor o igual a 2 era la TMP sin contraindicaciones para rt-PA (70 % de probabilidad) frente a tratamiento combinado (29%), TMP con contraindicaciones para rt-PA IV (1%) y el tratamiento intravenoso sin TIAM (0%). En relación con el resto de variables pronósticas (mortalidad, HICs y recanalización) tampoco se observaron diferencias significativas, aunque el grupo de TMP sin contraindicaciones para el rt-PA poseía las menores de tasas de mortalidad, una reducción significativa (53%, OR 0.47; 95% CI 0.29-0.76) de la HIC asintomática frente al grupo de tratamiento combinado y una mayor probabilidad de recanalización exitosa.

Recientemente, se ha publicado el primer ensayo clínico donde se comparan ambas modalidades de tratamiento, el DIRECT-MT ¹⁵⁸ (*Direct Intraarterial Thrombectomy in Order to Revascularize Acute Ischemic Stroke Patients with Large Vessel Occlusion Efficiently in Chinese Tertiary Hospitals: a multiventer Randomized Clinical Trial*). Se trata de un ensayo clínico multicéntrico donde se incluyeron 656 pacientes en 41 hospitales terciarios en China. No se apreciaron diferencias significativas entre ambas modalidades en relación con el pronóstico funcional (OR 1.07, 0.81-1.40). Sin embargo, se apreció que en el grupo de pacientes con tratamiento combinado se vio que existía recanalización arterial antes de la trombectomía en un porcentaje mayor (7 vs 2.4 %, OR 0.33, IC95% 0.14-0.74) así como mayor porcentaje de recanalización arterial (84.5 vs 79.4 %, OR 0.7, IC95% 0.47-1.06). Tampoco se encontraron diferencias significativas en relación con la mortalidad o la HICs. Ante este resultado, los investigadores concluyeron que el tratamiento con TMP es una modalidad de tratamiento no inferior (p 0.04) al

tratamiento combinado. Pese a estos resultados, existen ciertas limitaciones del estudio a tener en cuenta. En primer lugar, el tratamiento con rt-PA en todos los pacientes se administró en centros terciarios (únicamente 23 pacientes de 319 completaron el tratamiento con rt-PA antes de la TIAM) y en la práctica habitual en muchos centros reciben pacientes de centros primarios donde se inicia el tratamiento con rt-PA lo que implica una demora de inicio del tratamiento con TIAM. En segundo lugar, el porcentaje de pacientes que presentó un buen pronóstico funcional (mRS 0-2) a los 3 meses, fue del 36.6 % siendo este porcentaje menor al observado en anteriores ensayos clínicos⁸³⁻⁸⁷. Finalmente, en los ensayos clínicos anteriores con TIAM se reclutaron predominantemente pacientes de raza blanca siendo posible que los beneficios en la población china sean diferentes, ya que existe un mayor porcentaje de pacientes con patología aterosclerótica intracraneal. Por este motivo es necesaria la publicación de más ensayos clínicos que comparen ambas modalidades. Actualmente, otros 3 ensayos clínicos se encuentran en fase de reclutamiento: SWIFT DIRECT (NCT03192332), MR CLEAN-NOIV, Y DIRECT SAFE (NCT 03494920).

1.3 Patología carotídea aguda

En el apartado de generalidades de las ECV se ha comentado de una forma amplia las características y mecanismo fisiopatológicos en relación con la patología carotídea, sobretudo en relación con la patología crónica. En este apartado se repasarán los principales aspectos epidemiológicos, clínicos y radiológicos relacionados con la patología carotídea aguda, en concreto la oclusión de la ACI, así como las particularidades del tratamiento trombolítico en esta subpoblación de pacientes.

a) Generalidades.

Epidemiología: La prevalencia de los ictus isquémicos secundarios a oclusión aguda de la arteria carótida interna (OACI aguda) se encuentra entre el 6-15 %¹⁵⁹. El riesgo de que un paciente con patología carotídea previa desarrolle posteriormente una complicación isquémica aguda varía entre un 1 hasta un 32 % dependiendo de varios factores como la edad del paciente, los años de evolución, la coexistencia de otros FRV y el grado de estenosis⁴⁵. Por norma general, se tratan de ictus isquémicos con un pronóstico funcional muy malo (40-69%) y una elevada mortalidad (16-55%)¹⁶⁰.

Clínica: La repercusión clínica en estos pacientes depende de diversos factores como la longitud y carga de lesión del trombo/émbolo, situación hemodinámica sistémica y la reserva de colaterales. Habitualmente, se manifiesta como síndromes isquémicos por afectación del territorio de la ACM y/o ACA (Tabla 5), aunque en los casos dónde exista una variante fetal de la ACP (variante de la normalidad más común) pueden aparecer además síntomas de territorio vertebrobasilar. También es frecuente que el propio paciente o familiares refieran síntomas prodrómicos previamente al ictus isquémico, siendo la amaurosis un síntoma altamente indicativo de patología carotídea.

Etiología: La aterotrombosis debido a la aterosclerosis con trombosis local y progresión del grado de estenosis es la principal etiología relacionada con la OACI aguda con una prevalencia del 51 a 55 %¹⁶¹, existiendo una especial predilección por la afectación de la ACI cervical a nivel del bulbo. Le sigue la fibrilación auricular, como principal causa cardioembólica, con una prevalencia de 14-19 % y con una afectación preferente de la porción supraclinoidea o terminal de la ACI¹⁶². La tercera causa más frecuente es la

dissección carotídea extracraneal que supone el 10-13% de las OACI agudas, siendo esta la principal causa a sospechar en paciente jóvenes sin FRV conocidos y posibles desencadenantes relacionados (traumatismos, movimientos de rotación o extensión, antecedente de conectivopatías vasculares, etc.). En la literatura, existen otras causas mucho menos frecuentes donde se incluyen la aterotrombosis progresiva tras implantación de un stent carotídeo, vasculopatía post-radioterapia, vasculopatías inflamatorias como la arteritis de Takayasu o iatrogenia (procedimientos endovasculares).

Mecanismos fisiopatológicos. Se distinguen básicamente 3 mecanismos:

- Fenómeno embólico: los micro o macroembolismos se originan habitualmente desde las placas de ateroma vulnerable o inestables (por ulceración o ruptura de la misma) en la ACI cervical pudiendo embolizar pequeños vasos distales o grandes vasos proximales, respectivamente. Los embolismos recurrentes suelen ser la causa de producción de los AITs pudiendo producir isquemia cerebral o retiniana ipsilateral.
- Alteración hemodinámica sistémica o hipoperfusión: sobre todo en pacientes en una situación de bajo gasto cardíaco o situaciones de hipotensión como ocurre en los shocks sépticos o hipovolémicos. Como consecuencia de un daño isquémico permanente aparecen los ya citados infartos en territorio frontera, que son muy característicos.
- Fracaso de la circulación colateral: Con la progresión crónica de las estenosis proximales en ACI se produce un desarrollo gradual y dilatación de las principales arterias colaterales que incluyen las arterias del polígono de Willis (Arteria comunicante anterior y posterior), ramas piales o leptomeníngicas y colateralidad

procedente de la arteria carótida externa a través de su conexión con la arteria oftálmica. Si a este fracaso de la colateralidad se suma un fracaso hemodinámico aumenta el riesgo de isquemia rápidamente progresiva que puede favorecer infartos extensos y edema cerebral con un comportamiento maligno¹⁶³.

b) Clasificación.

La clasificación de las OACI agudas viene determinada fundamentalmente por determinados patrones de imagen vascular, donde la angiografía constituye el gold estándar, y está basada en la localización y morfología de la oclusión así como en el patrón de las colaterales¹⁶⁴. De este modo podemos distinguir básicamente entre dos tipos: oclusiones aisladas de ACI y las oclusiones en tándem (Figura 21).

Según la clasificación de Bouthillier, la ACI se subdivide en segmentos extra e intracraneales: cervical, petroso, lacerum, cavernoso, clinoideo, oftálmico o supraclinoideo y segmento terminal (figura 22).



Figura 21. Localización de OACI aguda en estudio angiográfico (proyecciones anteroposteriores, las flechas blancas indican el punto de oclusión. A) OACI extracraneal. B) OACI terminal. C) Oclusión en Tándem de ACI extracraneal y ACM.

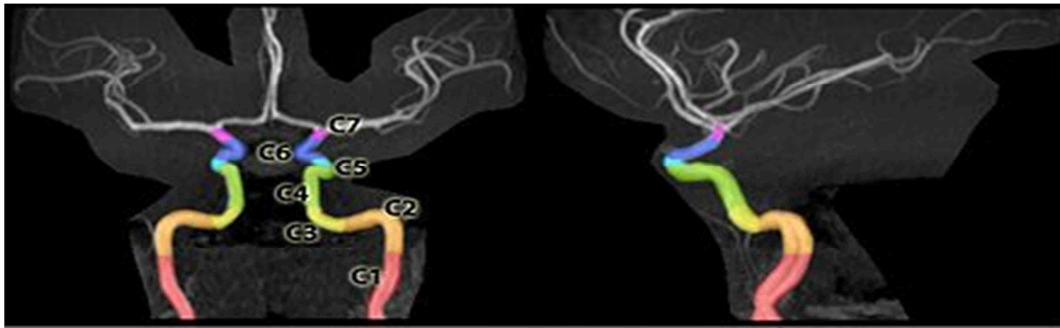


Figura 22. Clasificación de Bouthillier, segmentos de ACI. C1 : Cervical, C2: Petroso, C3: Lacerum, C4 Cavernoso, C5: Clinoideo, C6: Oftálmico o supraclinoideo, C7 : Terminal.

Dentro de las oclusiones aisladas de la ACI podemos diferenciar entre las oclusiones extracraneales y las intracraneales, siendo la afectación de la ACI terminal un subgrupo muy importante en las segundas. Este hecho es relevante ya que se ha visto un gradiente proximal a distal en relación con la severidad de los síntomas, del volumen del infarto y las principales variables pronosticas ¹⁶². De este modo, las oclusiones aisladas y proximales (extracraneales) de ACI suelen tener mejor pronóstico funcional y menor mortalidad en comparación con las oclusiones distales o intracraneales (mRS > 2, 23.5 % vs 90 % y mortalidad 0 vs 60 %) y con las oclusiones tipo tándem. El mecanismo fisiopatológico relacionado suele ser una alteración hemodinámica sistémica con el riesgo de desarrollar infartos en territorios frontera. Además existen distintos aspectos morfológicos en las pruebas de imagen vascular que nos permiten diferenciar el subtipo de oclusión de ACI (Figura 23). La inmensa mayoría de los pacientes con oclusiones proximales de ACI presentan un patrón en muñón redondeado mientras que las oclusiones distales es más común un patrón en punta de lanza o rayado debido al estancamiento de la sangre. No obstante, cuando existe una disección de ACI cervical también se puede observar un patrón en punta de lanza o en llama.

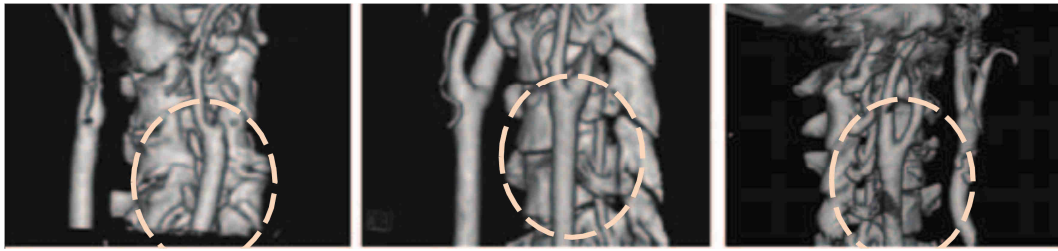


Figura 23. Patrones de oclusión arterial de la ACI. En la imagen de la izquierda se aprecia un patrón en muñón redondeado, en la del medio presenta una morfología en punta de lanza o en llama y en la derecha un patrón a raya.

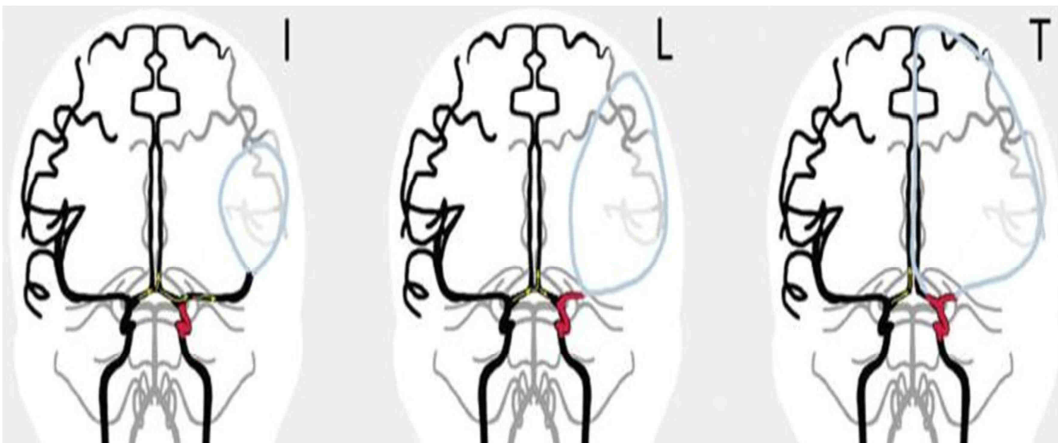


Figura 24. Subtipos de oclusión de ACI terminal. Tipo I a la izquierda, L en el centro y T a la derecha. El trombo oclusivo se ve en color rojo y el territorio isquémico en azul.

A su vez, las oclusiones terminales de ACI se pueden subdividir en distintos subtipos en función de los patrones morfológicos observados en la neuroimagen (Figura 24). Las oclusiones tipo T corresponden a oclusiones que involucran la porción terminal de la ACI y los segmentos A1 de ACA y M1 de ACM, las tipo L similar a la T pero sin afectación del segmento A1 y la I cuando existe afectación aislada de la porción terminal de ACI sin ocluir la ACA ni la ACM. Existe cierta dificultad para diferenciar entre los tipos T y L puesto que en ocasiones existen variaciones de la normalidad con hipoplasia y agenesia del segmento A1 de la ACA. Subclasificar a estos pacientes tiene cierta importancia ya que esta clasificación está sujeta a implicaciones pronósticas. Las

oclusiones tipo T se asocian a mayores valores en la escala NIHSS al ingreso, peores tasas de revascularización, peor colateralidad y por tanto un impacto negativo sobre el pronóstico de los pacientes. Por el contrario, las oclusiones tipo I son más benignas ya que existe una compensación intracraneal mayor y que la carga de trombo es menor lo que favorece mejores tasas de recanalización.

Las oclusiones en tándem hacen referencia a la oclusión distal debido a la embolización de material trombótico desde una estenosis importante (> 90 %) u oclusión proximal ipsilateral coexistente (bien por ateromatosis o disecciones arteriales). Habitualmente estos pacientes se presentan con síntomas severos debido a la reducción de la perfusión cerebral en los territorios vasculares, en ocasiones múltiples, con compromiso de la colateralidad que puede favorecer un daño isquémico extenso con un impacto negativo en el pronóstico. Además, constituye una población especial por las consideraciones a tener en cuenta a la hora del tratamiento agudo, como veremos a continuación.

c) Tratamiento agudo: Particularidades.

Como se ha comentado anteriormente, en los estudios con tratamiento fibrinolítico intravenoso se observó que la tasa de recanalización arterial global era baja, siendo en las oclusiones carotídeas la más baja (4-8 %) con un pronóstico funcional a los 90 días desfavorable en un porcentaje elevado de pacientes (80 %)¹²⁵.

Con el desarrollo de los procedimientos endovasculares se comenzó a ver que la tasa de recanalización aumentaba en esta población de pacientes hasta un 80 % con un mejor pronóstico funcional a los 3 meses (33.6 % vs 24.6%, p.0004), aunque mayor proporción de hemorragias sintomáticas (11.1 % vs 4.9 %, p 0.001) sin diferencias significativas en relación con la mortalidad (32 % vs 27.3%, p 0.12)¹⁶⁵.

Posteriormente con la publicación de los ensayos clínicos dónde se comparaba tratamiento estándar frente tratamiento estándar más TIAM en pacientes con ictus isquémicos por oclusión de gran vaso de territorio anterior⁸³⁻⁸⁷, se apreció un aumento de la tasa de recanalización con un impacto positivo en relación con las variables pronósticas. En todos estos estudios se incluyeron aproximadamente un 20 % de pacientes con OACI aguda, sin embargo, no todos incluyeron pacientes con oclusiones en tándem (como en el EXTEND-IA y SWIFT PRIME).

En posteriores meta-análisis de estos estudios se vio que el beneficio clínico global observado en los estudios, se mantenía para la población de pacientes con OACI aguda, incluso en aquellos pacientes con oclusiones en tándem¹⁴⁴.

Debido a lo que se ha comentado inicialmente en relación con las bajas tasas de recanalización con el tratamiento rt-PA, los investigadores se empezaron a plantear la utilidad del tratamiento fibrinolítico intravenoso, siendo esta duda mayor en el caso de las OACI aguda. Con este motivo se desarrollaron posteriormente varios estudios observacionales y meta-análisis¹⁵⁰⁻¹⁵⁷ donde se comparaban ambas terapias con evidencia en la mayoría de ellos de que la TMP es una terapia no inferior al tratamiento combinado e incluso con menor tendencia a complicaciones hemorrágicas, predominantemente al comparar pacientes elegibles para tratamiento fibrinolítico intravenoso. El problema de estos estudios es que en la mayoría no se realizaron subanálisis de pacientes con OACI aguda e incluso se excluían pacientes con afectación carotídea extracraneal. Existen pocos estudios publicados donde se comparen ambas terapias (TMP vs tratamiento combinado) en pacientes con OACI aguda. En el estudio de Bourcier et al¹⁶⁶, un estudio multicéntrico retrospectivo donde se incluyeron 141 pacientes con OACI aguda (85 tratamiento combinado y 56 TMP), no se apreciaron diferencias significativas entre ambas terapias en relación con el pronóstico funcional y

mortalidad aunque se evidenció una tendencia mayor a HICs (44 % vs 27 %, p 0.05) en los pacientes sometidos a tratamiento combinado. En un análisis combinado de dos registros prospectivos¹⁶⁷, donde recogieron 354 pacientes elegibles para tratamiento fibrinolítico intravenoso y de los cuales 92 correspondían a OACI agudas (46 sometidos a TMP y 46 a tratamiento combinado), no se apreciaron diferencias significativas en relación con el pronóstico funcional (mRS 0-2 32.6 % TMP vs 19.6% tratamiento combinado, p 0.18) ni el porcentaje de HICs (4.4% vs 4.4 %, p 1), aunque si se evidenció una mortalidad menor en el grupo de TMP (28.3 % vs 54.3%, p 0.01).

No existen actualmente ensayos clínicos donde comparen ambas modalidades en esta subpoblación de pacientes. En el único ensayo clínico al respecto publicado hasta la fecha¹⁵⁸, se incluyeron pacientes con OACI aislada intracraneal (35 % de la muestra total, aproximadamente) excluyendo aquellos con patología extracraneal aunque no se realizó de forma específica un estudio comparativo en esta subpoblación de pacientes.

Una vez comprobado que el tratamiento combinado es eficaz para el tratamiento de pacientes con OACI aguda, aunque la evidencia científica recogida hasta el momento sugiera que probablemente no exista un beneficio o superioridad frente al tratamiento con TMP, es importante centrarse en *cómo* debemos tratar estos pacientes. Existen ciertas particularidades o aspectos a tener en cuenta durante el tratamiento endovascular de estos pacientes como la secuencia de tratamiento a llevar a cabo, la necesidad de tratamiento endovascular de estenosis/oclusiones proximales en ACI cervical con o sin colocación de prótesis/stent carotídeo y la terapia antiagregante coadyuvante.

En las oclusiones de ACI terminal la secuencia de tratamiento es exactamente idéntica a la de las oclusiones en otras arterias intracraneales; mediante el despliegue de stent retriever o contactando el catéter de aspiración contra el trombo, se procede a su extracción (Figura 25). Sin embargo, en el caso del tratamiento de las OACI en tándem

existen dos secuencias distintas y cada una se fundamenta en unos principios distintos dividiendo de este modo la opinión de los expertos. La primera secuencia consiste en tratar la OACI aguda a nivel proximal (extracraneal) mediante angioplastia más/menos colocación de stent y posteriormente realizar el tratamiento a nivel distal (intracraneal) (Figura 26). Los que defienden esta modalidad argumentan a favor que al conseguir la recanalización proximal se optimiza la colateralidad a nivel intracraneal mientras se realiza la TIAM intracraneal. En la otra secuencia, el objetivo es conseguir la recanalización intracraneal primero siguiendo el principio de la recanalización arterial y posteriormente realizar el tratamiento a nivel proximal. No existen ensayos clínicos donde se comparen ambos tipos de secuencia, pero en un meta-análisis ¹⁶⁸ donde se incluyeron 33 estudios retrospectivos, se vio que el 50 % de los pacientes con oclusiones en tándem presentaron un buen pronóstico funcional a los 3 meses, sin diferencias significativas entre ambos tipos de secuencias.

Otra cuestión muy importante y debatida en los últimos años guarda relación con la necesidad de colocación de stent carotídeo tras la realización de angioplastia a nivel proximal. La colocación del stent en sí misma no resulta un procedimiento complejo en la mayoría de las ocasiones y es importante plantearse su colocación ya que se ha visto que en pacientes con angioplastia aislada existe más riesgo de reoclusión. El principal inconveniente es que precisa tratamiento antiagregante para evitar que este se trombose. Esto es importante sobre todo en pacientes que se han sometido previamente a tratamiento trombolítico intravenoso. En el ensayo clínico ARTIS ¹⁶⁹ (Antiplatelet Therapy in combination with rt-PA Thrombolysis in Ischemic Stroke) se compararon los efectos de la administración precoz (< 90 minutos) de

300 mg de aspirina intravenosa desde el inicio de la fibrinólisis intravenosa frente a pacientes con tratamiento estándar con alteplasa sin aspirina intravenosa. El estudio se

detuvo precozmente debido a que se observó un aumento del riesgo de HICs en el grupo con aspirina intravenosa (4.3% vs 1.6 %, p 0.04) aunque sin impacto en el pronóstico funcional a los 3 meses. Actualmente en las guías ⁸¹, se desaconseja la administración de aspirina en los primeros 90 minutos tras iniciar el tratamiento con alteplasa (Grado de recomendación III, Nivel de evidencia B-R). Este estudio sin embargo no diferencia la localización de la oclusión arterial y mucho menos si el paciente es portador o no de stent carotídeo. Por este motivo se han publicado múltiples estudios retrospectivos, y en un meta-análisis ¹⁶⁸ que incluía los mismos, donde no se apreciaron diferencias significativas entre la colocación de stent vs angioplastia aislada para ninguna de las variables pronósticas estudiadas. En un registro multicéntrico ¹⁷⁰ (TITAN, Thrombectomy in TANdem occlusions), se valoraron 395 pacientes con ictus isquémico agudo debido a OACI en tándem y que fueron sometidos a TIAM. Se consiguió una recanalización exitosa en el 76.7 %, con un pronóstico funcional favorable a los 90 días en el 52.2 %, el 13.8% presentó HIC y un 13.8% falleció. El tratamiento con stent demostró ser un factor independiente relacionado con la recanalización arterial. Posteriormente, y en base al mismo registro se publicó un estudio ¹⁷¹ donde se pretendía ver si el tratamiento con rt-PA influía o no en el pronóstico y riesgo de HIC. Se compararon pacientes sometidos a TIAM más colocación de stent carotídeo (todos con tratamiento antiagregante) sin y con tratamiento fibrinolítico intravenoso previo y no existieron diferencias significativas en relación con el porcentaje de HICs (sin rt-PA 5 % vs con rt-PA 8%, p 0.544) ni en relación con la recanalización y el pronóstico funcional a los 3 meses.

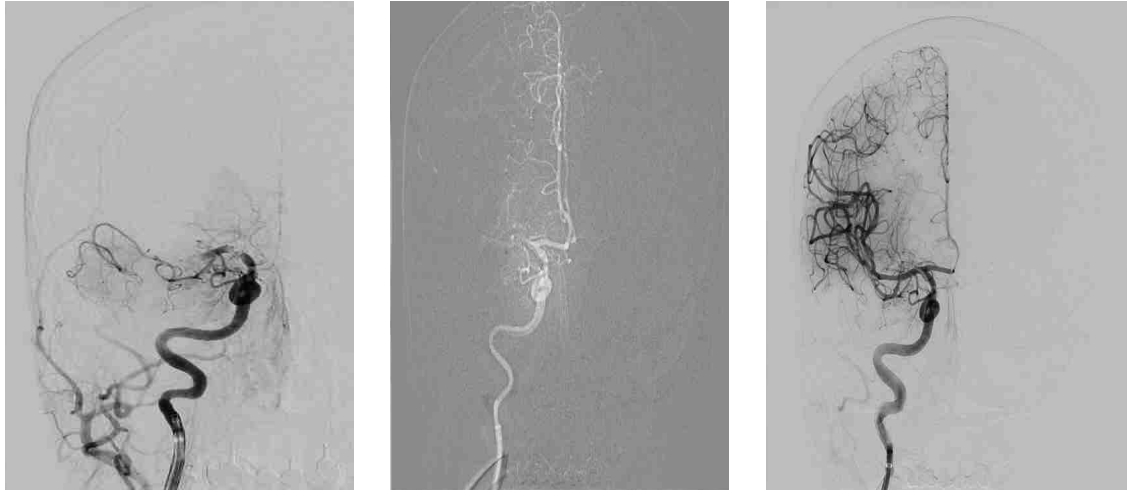


Figura 25. A la izquierda, oclusión de ACI terminal en proyección angiográfica AP. En el centro, road mapping donde se aprecia contacto de catéter de aspiración contra el trombo. En la derecha, angiografía post-aspiración con recanalización completa arterial.

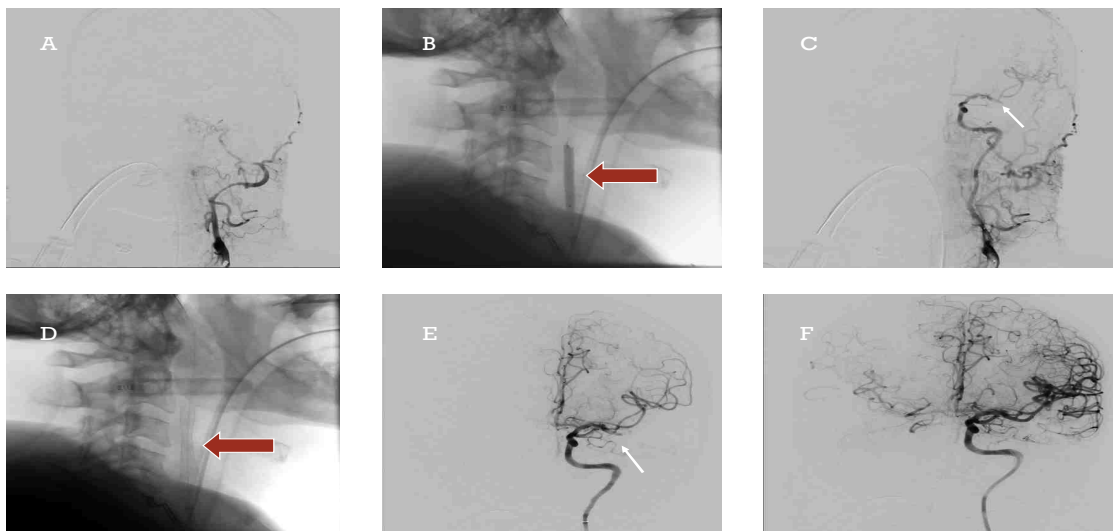


Figura 26. Tratamiento oclusión en tándem, secuencia proximal-distal. A) Angiografía diagnóstica con oclusión de ACII bulbar. B) Realización de angioplastia cervical (la flecha roja señala al balón). C) Angiografía post-angioplastia, se rellena ACI izquierda aunque es muy irregular y con un flujo lento. A nivel distal se aprecia oclusión de segmento M2 de ACM izquierda (flecha blanca). D) Colocación de stent carotídeo (Flecha roja). E) Angiografía post-stent, se aprecia mejoría hemodinámica distal aunque persiste oclusión de segmento M2 (Flecha blanca). F) Angiografía post-TIAM donde se aprecia recanalización arterial intracraneal (TICI 3).

Ya que los resultados de los distintos estudios no sugieren que exista un riesgo mayor de complicaciones hemorrágicas en pacientes donde sea preciso colocación de stent, en las guías se recomienda que su tratamiento puede ser razonable (Grado de recomendación IIb, Nivel de Evidencia B-R), aunque no existe evidencia de cuál es la mejor secuencia.

2. HIPÓTESIS

Los pacientes con OACI aguda presentan una baja tasa de recanalización arterial con el tratamiento fibrinolítico intravenoso y prácticamente el 100 % de los mismos precisa tratamiento con TIAM para aumentar esta tasa y conseguir un beneficio clínico posterior. La evidencia publicada hasta el momento sugiere de forma global que la TMP es un procedimiento no inferior al tratamiento combinado y al parecer presentan una menor tasa de complicaciones hemorrágicas y probablemente de la mortalidad con un incremento de los costes totales y un retraso en el inicio de la TIAM, siendo la población con OACI aguda la menos estudiada.

Basándonos en que la subpoblación de pacientes con OACI aguda no obtenga tanto beneficio con el tratamiento fibrinolítico intravenoso como en las oclusiones en otras localizaciones arteriales, nos planteamos que el tratamiento con TMP en pacientes con OACI aguda sea como mínimo no inferior al tratamiento combinado, aunque probablemente tengan un mejor pronóstico funcional, menor tasa de complicaciones hemorrágicas y menor mortalidad.

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo Principal:

Determinar si la TMP es más eficaz en cuanto al pronóstico funcional y mortalidad en pacientes con OACI aguda respecto del tratamiento combinado (rt-PA IV + TIAM).

3.2 Objetivos secundarios o específicos:

- Estimar el porcentaje de hemorragia intracraneal sintomática (HICs) en cada grupo de tratamiento y si existen diferencias significativas. Analizar en segundo tiempo, que variables clínicas y radiológicas se correlacionan con la hemorragia sintomática.
- Analizar que variables predicen una mayor mortalidad y un pronóstico funcional desfavorable
- Estratificar el análisis de los resultados según el tipo de oclusión carotídea, diferenciando entre oclusiones aisladas de ACI y oclusiones en tándem, y ver si existen diferencias entre los mismos en cuanto a las principales variables resultado o pronósticas.
- Valorar cuántos de estos pacientes han precisado colocación de stent carotídeo en la fase aguda y si existen diferencias en cuanto pronóstico y complicaciones respecto aquellos pacientes donde no se hayan empleado stents.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

4.1 Criterios de inclusión y exclusión.

Este trabajo consiste en un estudio observacional retrospectivo en el que se incluyeron aquellos pacientes tratados en nuestro centro, el Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca (Murcia), en el periodo entre Enero de 2010 y Junio de 2017 y que cumplían los siguientes criterios:

1. Pacientes con ictus isquémico agudo secundario a OACI aguda en las primeras 4.5 horas desde el inicio de los síntomas. Para que el estudio comparativo fuera lo más homogéneo posible se excluyeron los pacientes con más de 4.5 horas de evolución (incluyéndose los ictus del despertar o de hora de inicio incierta), puesto que en estos pacientes el único tratamiento posible es la TIAM.
2. Pacientes que fueron tratados con TIAM, bien en combinación con rt-PA IV o de forma directa (TMP). La terapia combinada se llevó a cabo en aquellos pacientes que cumplieron la mayoría de los criterios recomendados en las guías de práctica: situación basal previa favorable graduada mediante la escala modificada de Rankin (Tabla 17, ANEXO I) o mRS de 0 a 2, oclusión de gran vaso confirmada tras realización de TC multimodal, edad mayor de 18 años, escala NIHSS mayor o igual a 6, puntuación ASPECTS mayor o igual a 6, punción arterial en las primeras 4.5 horas desde el inicio de los síntomas. En estos pacientes, el tratamiento con rt-PA se inició a la dosis recomendada (0.9 mg/kg) mientras se contactaba con el equipo de neurorradiología intervencionista y se preparaba la sala para el procedimiento. En el caso de la TMP, se incluyeron pacientes que cumplían todos los criterios anteriormente descritos a excepción del tratamiento con rt-PA previamente, el cual no se administró por contraindicación.

4.2 Técnica de imagen diagnóstica.

Tras la valoración clínica inicial del paciente y la aplicación de las medidas de soporte generales por parte del servicio de Neurología, el paciente es trasladado para la realización del estudio de neuroimagen. En nuestro centro, por motivos de accesibilidad y experiencia, se realiza por protocolo un estudio con TC multimodal que incluye un TC de cráneo simple, ATC de TSAo y arterias cerebrales y TCP, en ese orden. EL TC de cráneo simple se realiza con cortes axiales de 5mm de grosor desde la base del cráneo hasta el vértex. El ATC se obtiene tras la administración de un bolo de 50 mL de contraste iodado intravenoso (Ultravist 300, Bayern, Leverkusen, Alemania) a un ritmo de 4mL/s, seguido de 30 mL de suero salino fisiológico. El TCP se realiza incluyendo cortes cerebrales intracraneales y se inicia a los 7 segundos después de la administración de 50 mL de contraste a un ritmo de 4 mL/s y seguido de 30 mL de suero salino. Los datos obtenidos son enviados a una estación de trabajo donde se procesan y se obtienen los mapas de perfusión mediante un software de análisis semiautomático. El mismatch entre el área de penumbra isquémica y el volumen del core del infarto es calculado mediante escala visual y en porcentaje por parte del equipo de neurorradiología intervencionista, que cuenta con una experiencia de más de 10 años en la interpretación de resultados del TC multimodal.

4.3 Procedimiento endovascular.

Una vez realizado el estudio de neuroimagen, si el paciente cumple los criterios para recibir tratamiento con rt-PA IV se inicia el tratamiento. En la mayoría de ocasiones este tratamiento se administraba en la Unidad de ictus con monitorización exhaustiva salvo disponibilidad de sala de forma inmediata en cuyo caso se planteaba administrar el tratamiento en la misma mientras el paciente era preparado para el procedimiento. Si

el paciente tenía alguna contraindicación para el rt-PA IV pero cumplía criterios de tratamiento con TIAM, el paciente pasaba directamente a la sala, si estaba disponible, o ingresaba en la unidad de ictus hasta la llegada del equipo de neurorradiología intervencionista de guardia localizado (Neurorradiólogo intervencionista, dos enfermeros técnicos especializados y anestesista) si no existía disponibilidad inmediata (horario de tarde/noche y festivos).

Antes de pasar a la sala, el paciente o los representantes legales del mismo dan su consentimiento para el procedimiento. Todos los procedimientos se realizan bajo anestesia general. Por normal general, el acceso o abordaje más frecuente es a través de la arteria femoral común, aunque en determinados casos el acceso braquial es una alternativa.

Siempre se realiza un diagnóstico angiográfico inicial para confirmar el punto de oclusión arterial. En concreto, dentro de las OACI distinguimos (figura 21):

- OACI aguda extracraneal: La localización de la oclusión arterial se encuentra, de forma aislada en la bifurcación carotídea (Bulbo carotídeo) o en el segmento cervical de la ACI.
- OACI aguda intracraneal: La oclusión afecta a los segmentos intracraneales de la ACI tanto a nivel infraclinoideo (Segmento cavernoso, lacerum o petroso) con supraclinoideo (o OACI terminal con morfología en I, L o T)
- Oclusiones en Tándem: la oclusión afecta a cualquier segmento intra o extracraneal de la ACI pero asocia oclusión de arterias de gran y/o pequeño calibre a nivel intracraneal, con segmentos vasculares sanos interpuestos.

La TIAM se realizó empleando stents extractores (*retrievers*) y/o catéteres de aspiración, en función de las preferencias del neurorradiólogo intervencionista

responsable del procedimiento. El grado de reperfusión arterial es valorado en las series de control angiográficas finales de acuerdo con la clasificación mTICI (*Thrombolysis In Cerebral Infarction Scale*) (Tabla 18, ANEXO I). En los pacientes con oclusiones en tándem, el tratamiento con angioplastia y colocación de stent se realizó cuando fue necesario, aunque no se registró la secuencia escogida en cada caso. En los casos dónde se empleó stent la pauta de antiagregación convencional en nuestro centro consiste en la administración de 900 mg de acetilsalicilato de lisina intravenoso (equivalente a 500 mg de ácido acetilsalicílico o AAS) antes de desplegar el stent independientemente de que el paciente reciba previamente rt-PA IV o no. En estos pacientes, con el control con TC de cráneo simple a las 24 horas (se realiza de rutina a todos los pacientes) se valora iniciar la doble antiagregación (100-300 mg de AAS más 75 mg de clopidogrel) si se descartan complicaciones hemorrágicas y se mantiene durante un periodo de un mes eliminándose uno de los dos antiagregantes.

4.4 Recogida de datos

La recogida de datos se realizó de manera retrospectiva desde nuestra base de datos, de acuerdo con el diseño del estudio. Las variables incluidas en el estudio se clasificaron en variables o características basales, clínicas, radiológicas, relacionadas con el procedimiento y pronósticas. Se detallan a continuación:

- Características basales:
 - Variables demográficas: Edad, sexo
 - Factores de riesgo vascular y antecedentes personales: Hipertensión arterial, Diabetes Mellitus, dislipemia, obesidad, hábitos tóxicos (consumo de tabaco y/o alcohol), fibrilación auricular, antecedente de cardiopatía isquémica,

tratamiento anticoagulante y/o antiagregante previo. Todas ellas se registraron como variables dicotómicas (Si/No).

- Variables clínicas:
 - Puntuación *Escala NIHSS* (National Institute of Health Stroke Scale) al ingreso, a las 24 horas y en el momento del alta. Se trata de variables cuantitativas.
 - Etiología del ictus isquémico: Se clasificó de acuerdo con la clasificación TOAST en: aterotrombótico, cardioembólico, disección arterial, otros y causa indeterminada.
- Variables radiológicas:
 - Mismatch calculado como porcentaje en el TCP y registrado como variable cuantitativa.
 - Oclusión arterial en ACI. Se clasificó en OACI extracraneal, intracraneal y en tándem.
- Variables relacionadas con el procedimiento:
 - Tiempos de actuación: Se recogieron los tiempos inicio síntomas- TIAM (punción femoral), tiempo inicio síntomas- recanalización y tiempo de procedimiento de TIAM.
 - Colocación de stent carotídeo en fase aguda, como variable dicotómica.
- Variables pronósticas y de seguridad:
 - Pronóstico funcional a los 3 meses de haber sufrido ictus isquémico secundario a oclusión carotídea aguda. Para ello se empleará la escala de Rankin modificada (mRS) (Tabla 17, ANEXO I). Se realizó una agrupación en función de la gravedad diferenciando entre pronóstico favorable (mRS 0-2) y desfavorable (mRS > 2). La recogida de forma retrospectiva de esta

variable está sujeta a pérdida de datos ya que existen pacientes que son trasladados a sus centros de referencia (algunos fuera de la comunidad o país).

- Mortalidad intrahospitalaria
- Hemorragia intracraneal sintomática (HICs). La ICH en nuestro centro se clasifica de acuerdo con la clasificación de Heidelberg ¹⁷² (Tabla 19 y Figura 29, ANEXO I). Se considera HICs cualquier nueva hemorragia que se asocie a una de las siguientes condiciones: Empeoramiento global en la escala NIHSS > 4 puntos, aumento > 2 puntos de la escala NIHSS en una de sus categorías o deterioro neurológico que implique la necesidad de intubación, hemicraniectomía, drenaje ventricular externo u otras intervenciones mayores. Además, este deterioro no está explicado por otras causas y se produce dentro de las primeras 24 horas desde la finalización del procedimiento.
- Grado de perfusión: se empleó la escala mTICI. De nuevo se agrupó a los pacientes en función del grado de perfusión, considerándose exitosa cuando se consigue TICI 2b-3 y no exitosa en el resto (TICI 0, 1 y 2a).

4.5 Análisis estadístico.

Antes de iniciar el análisis estadístico, se realizó la recogida y organización de la base de datos así como la agrupación de determinadas variables (como el pronóstico funcional a los 3 meses y el grado de perfusión).

Una vez depurada la base de datos el primer paso fue realizar una descripción de la muestra valorando la distribución individual de las distintas variables en la muestra. Para ello se realizó la prueba de Kolmorov-Smirnoff además de la obtención de

histogramas. En aquellas variables en las que se confirmaba una distribución normal la medida de tendencia central empleada fue la media y la medida de dispersión la desviación estándar (DE), mientras que en aquellas variables con una distribución anormal o asimétrica se emplearon la mediana y el rango intercuartílico (RIC). Las variables cualitativas o categóricas se han expresado como frecuencias absolutas y relativas (porcentajes).

En segundo lugar, se realizó un análisis de datos para dos variables o análisis univariante, entre las dos modalidades de tratamiento y las principales variables pronósticas (mRS a los 3 meses, HICs y mortalidad) con las distintas variables registradas. Para dos variables categóricas se empleó el test χ^2 o la prueba exacta de Fisher cuando fue necesario. Para variables continuas o cuantitativas se empleó la T de Student para variables con distribución normal o la prueba U de Mann-Whitney si la distribución era asimétrica. Se calculó la magnitud de asociación entre dichas variables (Odds Ratio) empleando un intervalo de confianza del 95%.

En tercer lugar, para detectar que variables se comportan como factores predictores independientes de las principales variables pronósticas (mRS a los 3 meses y mortalidad intrahospitalaria), se realizó un análisis multivariante empleando la Regresión Logística, ya que la variable dependiente era categórica. De este modo se calcularon las OR ajustadas con un IC del 95 %.

Por último, se realizaron otros análisis univariantes con el objetivo de estudiar otros objetivos secundarios. Para ello se compararon los pacientes en función de la localización de la OACI (Oclusión ACI aislada vs Tándem) y dependiendo del empleo o no de stent en fase aguda.

El nivel de significación estadística se fijó en $p < 0.05$. Para el análisis de los datos se empleó el software SPSS versión 22.0 (*Statistical Package for de Social Science*, Chicago, IL, USA).

5. RESULTADOS

Desde Enero de 2010 hasta Junio de 2017, se registraron un total de 650 pacientes sometidos a TIAM. De todos ellos, 219 pacientes presentaron ictus isquémico secundario a OACI aguda. De acuerdo con los criterios de selección y en un intento de homogeneizar la muestra, los pacientes con ictus del despertar o de hora de inicio incierta (n=38) y aquellos que llegaron a nuestro hospital con más de 4.5 horas de evolución desde el inicio de los síntomas (n=28) fueron excluidos del estudio. Un total de 153 pacientes finalmente cumplieron los criterios de selección propuestos de los cuales 77 (50.3%) fueron tratados con TMP y 76 (49.7%) se sometieron a tratamiento combinado (Figura 27).

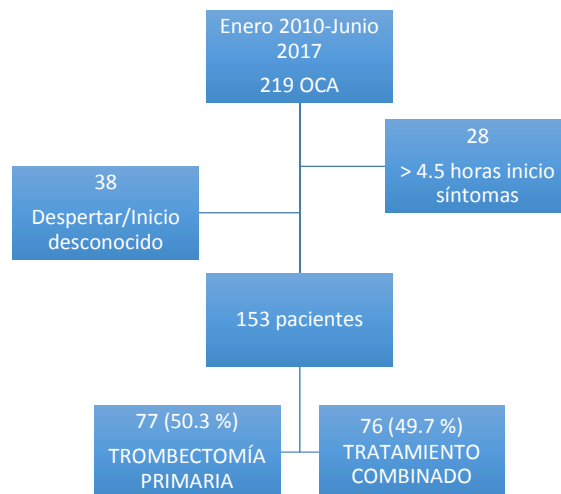


Figura 27. Pacientes con OACI aguda recogidos desde enero de 2010 y Junio de 2017, incluyendo pacientes incluidos y excluidos.

Características basales de la población a estudio en el total de la muestra.

En la primera columna de la tabla 12, se muestran las características basales de la población estudiada. La mediana de edad fue de 71 años (RIQ de 59.5). En la distribución por sexos se objetivó un predominio de pacientes varones (59.5%). El FRV

más frecuente fue la HTA (71.9%), seguido de la DLP (45.8%), la fibrilación auricular (35.3 %), la DM (26.8%) y el consumo de tabaco (26.1%).

En el momento del ingreso, la mediana en la puntuación de la escala NIHSS fue de 19 (RIQ 7), mientras que a las 24 horas y al alta fue de 12 (RIQ 14) y 7 (RIQ 13), respectivamente. Como se ha comentado, el mismatch en el estudio de TCP se calculó porcentualmente siendo la mediana 75 % (RIQ 40). La distribución de la muestra en función de la localización de la oclusión arterial está representada en la figura 28. Las OACI aisladas (incluyendo las oclusiones extra e intracraneales) fueron discretamente más frecuentes en comparación con las oclusiones en tándem (52.3% vs 47.7%). En el caso de las OACI intracraneales, el 91.9 % fueron en el segmento terminal o supraclinoideo, mientras que el 8.1% ocurrieron en el segmento infraclinoideo intracraneal. En las OACI extracraneales, la mayoría (77.8%) se localizaban en la bifurcación carotídea. En cuanto a las oclusiones en tándem, la localización más frecuente del embolismo distal fue el segmento M1 de la ACM (85%), siendo menos frecuente en segmento M2 (12.3%) y ACA (2.7%). En nuestra muestra, no se registraron embolismos distales en variantes fetales de la ACP.

En relación con el procedimiento, la mediana entre el inicio de los síntomas hasta el inicio de la TIAM o punción arterial fue de 244 min (RIQ 84) , el tiempo de procedimiento 71 minutos (RIQ 67.5) y el tiempo desde el inicio de los síntomas hasta la reperusión 317 min (RIQ 131.5). En un 33.3 % de los pacientes fue precisó la colocación de stent carotídeo.

La etiología más frecuente fue la aterotrombótica (40.5%) seguida de cerca de la cardioembólica (34 %). Un 3.3 % de las OACI fueron a consecuencia de disecciones arteriales. Hasta en un 20.9% la causa no fue determinada.

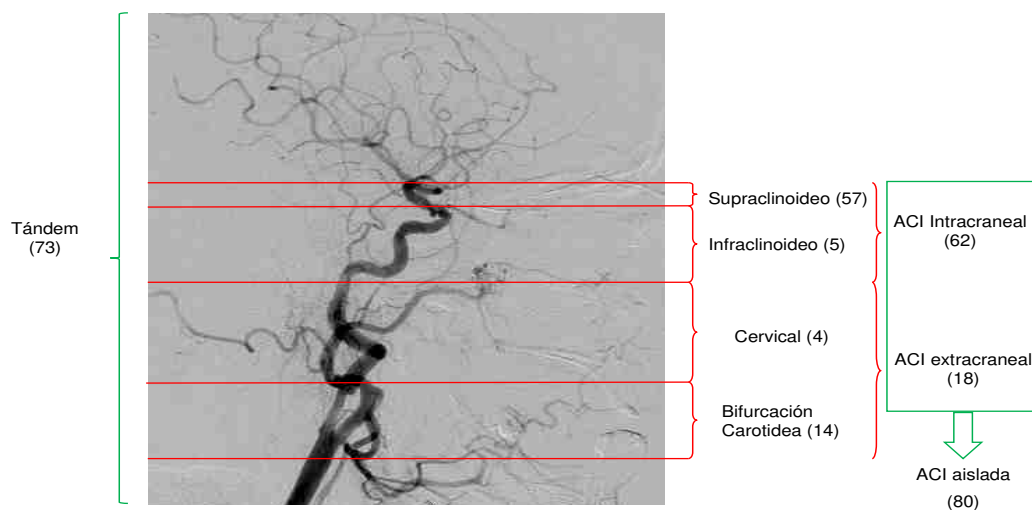


Figura 28. Distribución en función de la localización de la OACI.

En el caso de las variables pronósticas estudiadas, un 26.8% de los pacientes presentó un pronóstico funcional favorable a los 3 meses a pesar de que la reperusión arterial se consiguió en el 87.6 %. El porcentaje de HICs fue de 8.5 %. La mortalidad hospitalaria fue del 26.8%, siendo en casi el 100 % de los casos consecuencia de la propia patología isquémica.

Tratamiento combinado frente a trombectomía mecánica primaria (TMP)

De acuerdo con el propósito de este trabajo se realizó un estudio comparativo univariante comparando ambos procedimientos. Los resultados se muestran en la tabla 12. No existieron diferencias estadísticamente significativas para la mayoría de variables demográficas y FRV, a excepción de la mayor frecuencia de pacientes con antecedentes previo de FA (19.7% vs 50.6%, $p < 0.001$) y la anticoagulación previa (31.2 % vs 1.3 %, $p < 0.001$) en el grupo de TMP. En relación con la localización arterial, no se apreciaron diferencias al considerar los 3 grupos (ACI aislada intra y extracraneal y el tándem) aunque se apreció un predominio de las oclusiones en tándem

en el grupo de tratamiento combinado (56.6 % vs 40 %) y de las oclusiones aisladas de ACI intracraneal en los tratados con TMP (48% vs 32.9%). Sin embargo, al agrupar los pacientes con oclusiones aisladas de ACI (tanto intra como extracraneales) se aprecia un mayor número de casos con OACI aislada en los pacientes que se sometieron a TMP (61%vs 43.4%, p 0.029).

En cuanto a los tiempos de tratamiento, no se apreciaron diferencias estadísticamente significativas. Llama la atención que el tiempo desde el inicio de los síntomas hasta la punción femoral es mayor en el grupo de tratamiento combinado (257 vs 232.5 min, p 0.246) aunque el tiempo de procedimiento fue mayor en el grupo tratado con TMP (75.5 vs 63 min, p 0.269). Tampoco se registraron diferencias significativas entre los dos grupos en relación con la colocación de stent carotídeo en fase aguda.

En cuanto a la etiología, en el grupo de tratamiento combinado la causa más frecuente fue la aterotrombótica (52.6 %) mientras que en el de TMP fue la etiología cardioembólica (44.2%), siendo esta una diferencia estadísticamente significativa (p 0.022).

En el análisis de las variables pronósticas, no se apreciaron diferencias significativas en relación con el pronóstico funcional a los 3 meses (mRS 0-2 28.9 % vs 24.6%, p 0.244) aunque sí que existieron en relación con la mortalidad hospitalaria, siendo mayor en aquellos pacientes tratados con TMP (33.7% vs 19.7%, p 0.044). Tampoco existieron diferencias significativas en relación con la HICs y la recanalización, aunque en los pacientes del grupo de tratamiento combinado, el porcentaje de HICs era discretamente mayor (10.5 % vs 6.5 %, p 0.384) y la tasa de recanalización ligeramente menor (82.9 % vs 92.2%, p 0.241).

Tabla 12. Características basales de la población estudiada. Comparación de las características basales entre pacientes tratados con TMP y tratamiento combinado (TC)

Variables	Total	TC N= 76 (49.7%)	TMP N=77 (50.3%)	P
Demográficas y FRV				
Hombres, n (%)	91 (59.5)	47 (61.8)	44 (57.1)	0.554
Edad (años) , mediana (RIQ)	71 (29)	73 (19)	69 (19)	0.7
Fibrilación auricular, n (%)	54 (35.3)	15 (19.7)	39 (50.6)	< 0.001*
Cardiopatía Isquémica, n (%)	23 (15)	10 (13.2)	13 (16.9)	0.519
HTA, n (%)	110 (71.9)	53 (69.7)	57 (74)	0.555
DM, n (%)	41 (26.8)	22 (28.9)	19 (24.7)	0.551
DLP, n (%)	70 (45.8)	32 (42.1)	38 (49.4)	0.368
Antiagregación, n (%)	54 (35.3)	32 (42.1)	22 (28.5)	0.08
Anticoagulación, n (%)	25 (17)	1 (1.3)	24 (31.2)	<0.001*
Fumadores, n (%)	40 (26.1)	21 (27.6)	19 (24.6)	0.677
Hábito enólico, n (%)	13 (8.5)	6 (7.9)	7 (9.1)	0.791
Clínicas y radiológicas				
NIHSS ingreso, mediana (RIQ)	19 (7)	19 (7)	17.5 (7)	0.871
NIHSS 24 horas, mediana (RIQ)	12.5 (14)	9 (11)	9.5 (15)	0.394
NIHSS alta, mediana (RIQ)	7 (13)	8 (14)	7 (14)	0.810
TCP- Mismatch, mediana (RIQ)	75 (40)	80 (30)	70 (40)	0.353
Arteria Ocluida, n (%)				
- Extracraneal	18 (11.8)	8 (10.5)	10 (13)	0.088
- Intracraneal	62 (40.5)	25 (32.9)	37 (48)	
- Tándem	73 (47.7)	43 (56.6)	30 (40)	
Oclusión aislada ACI, n (%)	80 (52.3)	33 (43.4)	47 (61)	0.029*
Características del procedimiento				
Inicio síntomas – punción arterial, mediana (RIQ)	244 (84)	257 (74)	232.5 (111)	0.246
Tiempo procedimiento, mediana (RIQ)	71 (67.5)	63 (62)	75.5 (69)	0.269
Tiempo reperfusión, mediana (RIQ)	317 (131.5)	314.5 (111)	327.5 (154)	0.943
Stent carotídeo, n (%)	51 (33.3)	28 (37)	23 (29.9)	0.330
Etiología- Categoría, n (%)				
- Aterotrombótico	62 (40.5)	40 (52.6)	22 (28.5)	0.022*
- Cardioembólico	52 (34)	18 (23.6)	34 (44.2)	
- Disección arterial	5 (3.3)	2 (2..6)	3 (3.9)	
- Otros	1 (0.7)	0 (0)	1 (1.3)	
- Indeterminado	32 (20.9)	15 (19.7)	17 (22)	
Pronósticas y de seguridad, n (%)				
mRS 0-2 a los 3 meses	41 (26.8)	22 (28.9)	19 (24.6)	0.244
ICHs	13 (8.5)	8 (10.5)	5 (6.5)	0.384
Mortalidad intrahospitalaria	41 (26.8)	15 (19.7)	26 (33.7)	0.044*
TICI 2b-3	134 (87.6)	63 (82.9)	71 (92.2)	0.241

Mortalidad intrahospitalaria

Debido a que los resultados del análisis anterior dilucidaron una mayor mortalidad en el grupo tratado con TMP, nos dispusimos a realizar un análisis multivariante con el objetivo de valorar como interaccionaban las distintas variables que guardan o pueden guardar relación con la mortalidad hospitalaria. Los resultados de dicho análisis se exponen en la tabla 13.

En el análisis univariante se apreciaron diferencias significativas para prácticamente todas las variables en relación con la mortalidad, excepto para la recanalización exitosa (91.7% vs 82.5%, p 0.106) y el tiempo de reperusión. En el grupo de pacientes que habían fallecido durante el ingreso se objetivó: una edad mayor (74 vs 69, p 0.011), mayor puntuación en la escala NIHSS al ingreso (21 vs 18, p 0.002), peor mismatch en TCP (53 vs 80%, p 0.002), un mayor porcentaje de OACI aisladas frente a OACI en tándem (75.6 vs 24.4%, p 0.001), un tiempo de procedimiento mayor (100 vs 64 min, p 0.007), mayor número de pacientes tratados con TMP (63.4 vs 36.6 % , p 0.044) y mayor número de paciente con HICs (30 vs 0.9 %, p < 0.001).

Sin embargo, al realizar el análisis multivariante mediante el empleo de la Regresión Logística, únicamente mantenían una significación estadística el mismatch del TCP (OR ajustada 0.97, 0.95-0.99 IC95%, p 0.005), la oclusión arterial (OR ajustada 0.32, 0.16-0.78 IC95%, p 0.024) y la HICs (OR ajustada 228.3, 10.91-4778.63 IC95%, p < 0.001). De este modo podemos concluir que un peor resultado en el estudio de perfusión, la oclusión aislada de ACI y la HICs son predictores independientes de mortalidad intrahospitalaria, mientras que el resto de variables incluida la modalidad del tratamiento, no lo son.

Tabla 13. Mortalidad Intrahospitalaria. Regresión logística.

Variable	Mortalidad Univariante Multivariante					
	No	Sí	OR (IC95%)	p	OR (IC95%)	p
Edad (años) , mediana (RIQ)	69 (21)	74 (14)	NA	0.011*	1.02 (0.96-1.08)	0.541
NIHSS al ingreso, mediana (RIQ)	18 (7)	21 (5)	NA	0.002*	1.12 (0.94-1.33)	0.211
TCP-mismatch, mediana (RIQ)	80 (30)	53 (50)	NA	0.002*	0.97 (0.95-0.99)	0.005*
Arteria ocluida, n (%)	49					
- ACI aislada	(44.1)	31 (75.6)	0.25 (0.11-0.57)	0.001*	0.32 (0.16-0.78)	0.024*
- Tándem	62 (55.9)	10 (24.4)				
Tiempo procedimiento, mediana (RIQ)	64 (55)	100 (87)	NA	0.007*	1.01 (0.99-1.02)	0.160
Tiempo hasta reperfusión, mediana (RIQ)	306 (125)	343 (129)	NA	0.340	1.003 (0.99-1.01)	0.545
Tratamiento n (%)						
- TC	61 (55)	15 (36.6)	2.11 (1.01-4.42)	0.044*	2.64 (0.76-9.19)	0.127
- TMP	50 (45)	26 (63.4)				
HICs, n (%)	1 (0.9)	12 (30)	47.15 (5.88-378.02)	<0.001*	228.31 (10.91-4778.63)	<0.001*
TICI 2b-3, n (%)	1100 (91.7)	33 (82.5)	2.38 (0.81-6.80)	0.106	2.99 (0.47-19.10)	0.246

Pronóstico funcional a los 3 meses

Con el objetivo de valorar que variables influyen sobre el pronóstico funcional, se realizó un nuevo análisis multivariante. Los resultados se muestran en la tabla 14.

El total de pacientes analizados para el mRS a los 3 meses son de 121 de 153 pacientes del total de la muestra. Este hecho se debe a que en los pacientes restantes esta variable no estaba registrada en nuestra base debido a que no se pudo establecer contacto con los mismos en su momento (otros hospitales, otras provincias, comunidades o países, ausencia de datos de contacto o pérdida de los mismos, no se obtuvo respuesta, etc.).

En el análisis univariante, se objetivó que aquellos pacientes con un pronóstico desfavorable a los 3 meses ($mRS > 2$) presentaban significativamente una mediana de edad mayor (73 vs 67 años, p 0.015), una puntuación en la escala NIHSS al ingreso

mayor (20 vs 17, p 0.003), peor resultado en el estudio de perfusión (70 vs 80 % Mismatch, p 0.017) y peor pronóstico en las oclusiones de ACI aisladas (49 vs 31, p 0.039). Para el resto de variables no se apreciaron diferencias significativas, aunque llama la atención que en los pacientes con pronóstico desfavorable la mediana del tiempo desde el inicio de los síntomas hasta la reperusión era mayor (327 vs 299 min, p 0.137) y se apreció una tendencia a la significación relacionado con un mayor porcentaje de HICs (15 vs 2.4 %, p 0.063). No se apreciaron ningún tipo de diferencia significativa o tendencia en relación con la modalidad de tratamiento o la recanalización arterial.

Tabla 14. Pronóstico funcional a los 3 meses. Regresión Logística						
Variable	mRS 3 meses		Univariante Multivariante			
	Favorable (n: 41)	Desfavorable (n:80)	OR (IC95%)	P	OR (IC95%)	P
Edad (años) , mediana (RIQ)	67 (19)	73 (15)	NA	0.015*	0.98 (0.94-1.03)	0.376
NIHSS al ingreso, mediana (RIQ)	17 (6)	20 (6)	NA	0.003*	1.19 (1.04-1.35)	0.012*
TCP- Mismatch, mediana, (RIQ)	80 (20)	70 (35)	NA	0.017*	1.02 (0.99-1.04)	0.08
Occluded artery, n (%)						
- ICA	17 (25.8)	49 (74.2)	2.23 (1.04-4.80)	0.039*	2.90 (0.95-8.90)	0.062
- Tándem	24 (43.6)	31 (56.4)				
Tiempo reperusión, mediana (RIQ)	299 (140)	327 (124)	NA	0.137	0.99 (0.98-1.01)	0.290
Tratamiento, n (%)						
- BT	22 (39.3)	34 (60.7)	1.57 (0.74-3.34)	0.244	1.47 (0.50-4.34)	0.485
- PMT	19 (29.2)	46 (70.8)				
HICs, n (%)	1 (2.4)	12 (15)	7.16 (0.90-57.19)	0.063	3.40 (0.61-16.7)	0.062
TICI 2b-3, n (%)	35 (85.4)	68 (85)	0.97 (0.31-3.06)	0.961	0.28 (0.04-23.7)	0.197

Tras la realización de la regresión logística, la única variable que alcanzó significación estadística siendo un factor predictor independiente de mal pronóstico funcional fue la puntuación en la escala NIHSS al ingreso (OR ajustada 1.19, 1.04-1.35 IC95%, p

0.012). Aunque el resto de variables no presentaron significación, cabe destacar que se observaron algunas variables con cierta tendencia a la misma. Este es el caso del estudio de perfusión (OR ajustada 1.02, 0.99-1.04 IC95%, p 0.08), la oclusión de ACI aislada (OR ajustada 2.90, 0.95- 8.90, p 0.062) y la HICs (OR ajustada 3.4, 0.61-16.7 IC95%, p 0.062).

Oclusiones de ACI aislada vs oclusiones en tándem

Uno de los objetivos de este trabajo es analizar el papel que juega la localización de la oclusión arterial en el pronóstico de estos pacientes y si existen diferencias en relación con otras variables. Para ello se realizó una comparación entre aquellos pacientes que presentaron una oclusión aislada de ACI frente a los que presentaron una oclusión en tándem. Los resultados vienen reflejados en la tabla 15.

En relación con las variables demográficas, se apreció que en el grupo de pacientes con OACI aislada existía una proporción mayor con antecedentes de FA (43.8% vs 26%, p 0.022) así como de HTA (80 % vs 63%, p 0.02). No existieron diferencias significativas para el resto de variables demográficas, aunque si se observó una tendencia en relación con la anticoagulación previa, siendo esta mayor en el grupo de pacientes con OACI aislada (22.5% vs 11%, p 0.058).

En consonancia con lo anteriormente descrito, se confirmaron diferencias significativas en relación con la etiología relacionada con el ictus isquémico, siendo la patología cardioembólica más prevalente en aquellos pacientes con OACI aislada (47.5 vs 19.4%, p 0.001) mientras que la aterotrombótica lo fue para pacientes con oclusiones en tándem (56.9 vs 26.3 %, p 0.001).

De acuerdo con lo reflejado en las tablas 13 y 14, en los pacientes con OACI aislada el pronóstico funcional a los 3 meses fue peor (mRS 0-2 a los 3 meses, 21.2 vs 32.9 %, p 0.039) con mayor mortalidad intrahospitalaria (38.8% vs 13.9%, p 0.001) y una tasa de recanalización exitosa menor (83.5 vs 95.8 %, p 0.015). Sin embargo, no se apreciaron diferencias en relación con la tasa de HICs.

Tabla 15. Comparación entre paciente con oclusión aislada de ACI y pacientes con oclusión en tándem			
Variables OACI aislada N: 80		Tándem N=73	P
Demográficas y FRV			
Hombres, n (%)	47 (58.8)	44 (60.3)	0.848
Edad (años) , mediana (RIQ)	73(16)	69 (22)	0.085
Fibrilación auricular, n (%)	35 (43.8)	19 (26)	0.022*
Cardiopatía Isquémica, n (%)	12(15)	11(15.1)	0.991
HTA, n (%)	64 (80)	46 (63)	0.02*
DM , n (%)	22 (27.5)	19 (26)	0.837
DLP, n (%)	40(50)	30 (41.1)	0.269
Antiagregación , n (%)	30 (37.5)	24 (32.9)	0.550
Anticoagulación, n (%)	18 (22.5)	8 (11)	0.058
Fumadores, n (%)	17 (21.3)	23 (31.5)	0.149
Hábito enólico, n (%)	6 (7.5)	7 (9.6)	0.643
Clínicas y radiológicas			
NIHSS ingreso, mediana (RIQ)	20 (7)	18 (6)	0.015
NIHSS 24 horas, mediana (RIQ)	16 (6)	10 (13)	0.330
NIHSS alta, mediana (RIQ)	8 (14)	7 (9)	0.536
TCP- Mismatch, mediana (RIQ)	75 (40)	69 (22)	0.313
Etiología- Categoría, n (%)			
- Aterotrombótico	21 (26.3)	41 (56.9)	0.001*
- Cardioembólico	38 (47.5)	14 (19.4)	
- Disección arterial	3 (3.8)	2 (2.8)	
- Otros	1 (1.3)	0 (0)	
- Indeterminado	17 (21.3)	15 (20.8)	
Pronósticas y de seguridad, n (%)			
mRS 0-2 a los 3 meses	17 (21.2)	24 (32.9)	0.039*
ICHs	7 (8.9)	6 (8.2)	0.888
Mortalidad intrahospitalaria	31 (38.8)	10 (13.9)	0.001*
TICI 2b-3	66 (83.5)	68 (95.8)	0.015*

Colocación de stent carotídeo en fase aguda.

Por último, con la intención de ver la influencia de colocar un stent en la fase aguda sobre las variables pronósticas, se realizó un estudio comparativo entre aquellos pacientes donde se realizó tratamiento con stent (n=51) y aquellos donde no se realizó (n=101). Los resultados se muestran en la tabla 16. Recordar que en la tabla 12, no se apreciaron diferencias en cuanto a los pacientes tratados con stent para las distintas modalidades de tratamiento (37% en TC vs 29.9 % en TMP, p 0.330).

En relación con las variables demográficas, se objetivó un predominio del género masculino (74.5% vs 51.5%, p 0.006) y de fumadores (51% vs 13.9%, p < 0.001) en los pacientes tratados con stent. En los pacientes donde finalmente no se implantó el stent carotídeo se apreció que tenían una edad mayor (72 vs 67, p 0.0045) y un mayor porcentaje con antecedente previo de FA (47.5 vs 11.8%, p< 0.001) junto con mayor número de pacientes con tratamiento anticoagulante previo (24.8 vs 2%, p< 0.001). Para el resto de FRV no se apreciaron diferencias significativas, aunque interesantemente se aprecia un predominio de pacientes diabéticos en aquellos pacientes tratados con stent (41.2 vs 19.8 %, p 0.05).

Para las variables clínicas, se evidenció que la NIHSS al ingreso fue mayor en pacientes donde no se colocó el stent carotídeo (20 vs 17, p 0.002) manteniéndose este hallazgo en la NIHSS al alta (8 vs 5, p 0.036). Es importante remarcar que el 68.6 % de los pacientes donde se desplegó el stent carotídeo correspondían a lesiones en tándem.

No se apreciaron diferencias significativas en relación con los tiempos de tratamiento, sobre todo en relación con el tiempo de procedimiento (71 vs 71 min, p 0.793).

Tabla 16. Comparación entre pacientes que precisaron colocación de stent carotídeo en fase aguda y los que no.

Variables No stent		Stent	P
N: 101		N=51	
Demográficas y FRV			
Hombres, n (%)	52 (51.5)	38 (74.5)	0.006*
Edad (años) , mediana (RIQ)	72 (15)	67 (22)	0.045*
Fibrilación auricular, n (%)	48 (47.5)	6 (11.8)	< 0.001*
Cardiopatía Isquémica, n (%)	17 (16.8)	6 (11.8)	0.410
HTA, n (%)	76 (75.2)	33 (64.7)	0.173
DM, n (%)	20 (19.8)	21 (41.2)	0.05
DLP, n (%)	49 (48.5)	20 (39.2)	0.277
Antiagregación, n (%)	34 (33.7)	19 (37.3)	0.661
Anticoagulación, n (%)	25 (24.8)	1(2)	< 0.001*
Fumadores, n (%)	14 (13.9)	26 (51)	< 0.001*
Clínicas y radiológicas			
NIHSS ingreso, mediana (RIQ)	20 (7)	17 (7)	0.002*
NIHSS 24 horas, mediana (RIQ)	15 (14)	9 (13)	0.147
NIHSS alta, mediana (RIQ)	8 (14)	5 (9)	0.036*
TCP- Mismatch, mediana (RIQ)	78 (40)	78 (32)	0.876
OACI en tandem, n (%)	38 (37.6)	35 (68.6)	< 0.001*
Tiempos de tratamiento, mediana (RIQ)			
Inicio síntomas-Punción arterial	239 (85)	260 (91)	0.106
Tiempo procedimiento	71 (62)	71 (69)	0.793
Tiempo hasta reperusión	314 (115)	332 (156)	0.209
Etiología- Categoría, n (%)			
- Aterotrombótico	25 (25)	37 (72.5)	< 0.001*
- Cardioembólico	50 (50)	1 (2)	
- Disección arterial	4(4)	1(2)	
- Otros	0	1(2)	
- Indeterminado	21(21)	11 (21.5)	
Pronósticas y de seguridad, n (%)			
mRS 0-2 a los 3 meses	27 (26.5)	14 (26.9)	0.892
ICHs	7 (7)	5 (9.8)	0.547
Mortalidad intrahospitalaria	29 (28.7)	11 (22)	0.379
TICI 2b-3	87 (87.9)	47 (92.2)	0.421

Como hallazgo lógico, la etiología aterotrombótica predominaba en los pacientes dónde se empleó el stent en fase aguda (72.5 vs 25 %) justo al contrario que la etiología cardioembólica (2.1 vs 50 %).

Finalmente, en relación con las variables pronósticas, no se apreciaron diferencias significativas entre ambas estrategias.

6. DISCUSIÓN

Los pacientes estudiados en este trabajo se corresponden con una subpoblación de pacientes con ictus isquémico secundario a OACI. De acuerdo con la epidemiología global de la ECV, la mayoría de pacientes en esta serie correspondían al género masculino (59.5%)²³ y la mediana de edad se sitúa en la séptima década. El principal FRV fue la HTA (71.9%) en consonancia con la prevalencia de dicho factor en la población con ECV (aproximadamente el 70 %)^{29,30}. Le siguen la DLP (45.8 %) y la FA (35.3%), siendo las etiologías relacionadas más frecuentes la aterotrombótica (40.5%) y cardioembólica (34%). Estos hallazgos son congruentes con los encontrados en la literatura^{161,162} dónde la prevalencia de ictus aterotrombóticos y cardioembólicos son del 51-55% y 14-19 %, respectivamente. Sobre el total de la muestra se apreció un impacto clínico positivo en relación con la mejoría de los síntomas detectados al ingreso (Mediana NIHSS 19) en el momento del alta (mediana NIHSS 7). Pese a ello, sólo un 26.8% de los pacientes presentó un buen pronóstico funcional a los 3 meses (mRS 0-2) con una mortalidad intrahospitalaria del 26.8 %, hecho contrastado ampliamente en trabajos previos donde la mortalidad oscila entre el 16-55 % y el pronóstico funcional desfavorable entre el 40-69 %^{164,165}. En lugar de registrar la mortalidad a los 3 meses, en este trabajo se optó por registrar y analizar la mortalidad intrahospitalaria considerando este último un mejor marcador relacionado con la mortalidad directa por complicaciones agudas del ictus isquémico debido a OACI (como por ejemplo el edema cerebral y criterios de malignidad del infarto o las complicaciones hemorrágicas), ya que tras el alta existen otras complicaciones que son consecuencia de las secuelas de la patología isquémica y que suelen tener un origen sistémico.

En el estudio comparativo entre ambas modalidades de tratamiento, lo primero a tener en cuenta es que en el subgrupo de pacientes tratados mediante TMP existe un predominio significativo de pacientes con antecedente previo de FA e ictus de etiología

cardioembólica. Por este motivo, en estos pacientes existía un predominio de la terapia anticoagulante crónica lo que constituye una contraindicación para el tratamiento con rt-PA IV. Como consecuencia, ambos grupos no son completamente homogéneos y esto constituye una de las limitaciones del presente estudio. No obstante, la mayoría de estudios publicados¹⁵⁰⁻¹⁵⁷, donde se comparan ambos tratamientos son estudios observacionales prospectivos o retrospectivos en los que existe el mismo problema, y los pacientes que se someten a TMP en su inmensa mayoría se deben a contraindicaciones para el tratamiento con rt-PA. En el único ensayo clínico publicado donde se compararon ambas modalidades de tratamiento¹⁵⁸ se concluye que la TMP puede ser no inferior al tratamiento combinado, sin embargo, los resultados de este ensayo no son generalizables al resto de la población ya que se trata de un estudio donde se reclutaron exclusivamente pacientes chinos.

No existieron diferencias clínicas relevantes entre ambos grupos, salvo que se apreció una mayor proporción de pacientes con OACI aislada en los pacientes con TMP debido a que la mayoría de estas ocurrieron en la porción terminal y la etiología principal relacionada fue la cardioembólica, como se ha descrito en la literatura¹⁶¹ y en el presente trabajo (Tabla 15). Otro de los aspectos a destacar es que en nuestro estudio también se consideró aquellos pacientes con OACI extracraneales. Estas son consideradas como criterios de exclusión en muchos trabajos donde se comparan ambas modalidades de tratamiento (TMP vs TC) e incluso en algunos de los primeros ensayos clínicos publicados en relación con la TIAM⁸⁵⁻⁸⁶. Sin embargo, no existe evidencia en contra del tratamiento con TIAM en estos pacientes e incluso en una revisión bibliográfica recomienda no excluir a estos pacientes del tratamiento¹⁶⁴. Aunque no se apreciaron diferencias en relación con los tiempos relacionados con el tratamiento, llama la atención que el tiempo desde el inicio de los síntomas hasta la punción femoral

fue mayor en el grupo de tratamiento combinado (257 vs 232.5 min), aunque con un ahorro posterior en el tiempo de procedimiento (63 vs 75.5 min). Ambos resultados, constituyen los principales motivos de defensa para los que abogan por la TMP o la terapia combinada, respectivamente. En este estudio, no se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos de tratamiento para el pronóstico funcional a los 3 meses (p 0.244) del mismo modo a lo que se ha observado en otros estudios dónde se estudiaron la subpoblación de pacientes con OACI aguda¹⁶⁶⁻¹⁶⁷. Igualmente, tampoco se apreciaron diferencias significativas en relación con la tasa de HICs y recanalización arterial (p 0.384 y 0.241, respectivamente). Aunque en el estudio univariante inicial se apreció que la mortalidad intrahospitalaria fue mayor en el grupo TMP (33.7 vs 19.7%, p 0.044), esta significación no se mantuvo en el posterior análisis multivariante (Tabla 13, p 0.127), por lo que la modalidad de tratamiento no constituía en este estudio un predictor independiente de mortalidad. Por todo ello, podemos concluir que no existen diferencias significativas entre ambas modalidades de tratamiento para las principales variables pronósticas estudiadas y por lo tanto la TMP se debería considerar al menos una modalidad de tratamiento no inferior al tratamiento combinado de acuerdo a lo publicado en otros trabajos.^{156-158, 167-168}

Tras la realización del análisis multivariante, se confirmó que un peor resultado en el estudio de perfusión, la hemorragia sintomática y la oclusión aislada de ACI eran predictores independientes de mortalidad (Tabla 13, p 0.005, p < 0.001, p 0.024 respectivamente). Un peor resultado en el estudio de perfusión dónde existe un mismatch bajo implica un volumen de infarto o core final mayor y por lo tanto más riesgo de complicaciones agudas y mortalidad⁷⁹ al igual que las complicaciones hemorrágicas (sobre todo la HICs).¹⁷² La oclusión aislada de ACI en sí misma no ha sido descrita como un predictor de mortalidad y esto se debe porque hay que diferencias

entre pacientes con OACI extracraneales aisladas donde el pronóstico es mejor que al resto de OACI y las oclusiones intracraneales que tienen una mayor mortalidad junto con las oclusiones tipo tándem¹⁶². Este hecho se debe al compromiso de la colateralidad distal, que se afecta de una forma más severa en aquellas oclusiones terminales en T donde apenas existe posibilidad de compensación intracraneal. Consideramos además que la significación de las OACI aisladas en este trabajo como predictor independiente de mortalidad se debe a que la inmensa mayoría corresponden a OACI intracraneales (Figura 28, 62 OACI intracraneales vs 18 OACI extracraneales). En el estudio comparativo de la población incluida en función de la localización de la oclusión arterial (Tabla 15), se apreció que las OACI aisladas presentan un peor pronóstico funcional a los 3 meses (21.2 vs 32.9 %, p 0.039), mayor mortalidad intrahospitalaria (como ya hemos comentado) y peor tasa de recanalización exitosa (TICI 2b-3, 83.5 vs 95.8%, p 0.015) sin evidencia de diferencia en cuanto a la tasa de sangrado. Estos datos de gravedad están en consonancia a lo descrito en la literatura¹⁶², aunque las oclusiones en tándem también se han descrito como una entidad con consecuencias muy graves en este sentido sin apreciarse demasiadas diferencias con las OACI aisladas. Estos resultados pueden dar pie a la consideración de dos entidades con distintas implicaciones pronósticas lo que podría implicar modificaciones en el manejo de los pacientes dependiendo del punto de oclusión arterial.

Tras la realización de un segundo análisis multivariante para ver la influencia de las variables en relación con el pronóstico funcional a los 3 meses, se apreció que el único predictor independiente fue la puntuación en la escala NIHSS al ingreso, de tal modo que un NIHSS mayor implica un peor pronóstico funcional (Tabla 14, p 0.012). Este resultado, coincide con el estudio de Bourcier et al, donde además del NIHSS se establecieron como predictores independientes de peor pronóstico una mayor edad, el

ASPECTS al ingreso, la HIC global y sintomática, la colateralidad, el tiempo hasta la recanalización y la tasa de recanalización exitosa. Aunque el resto de variables incluidas no presentaron significación estadística en nuestro trabajo, si se aprecia cierta tendencia a que los pacientes con peor resultado en TCP, OACI aislada, mayor tiempo hasta la reperusión y HICs presentaban peor pronóstico funcional a los 3 meses.

Uno de los aspectos más estudiados en los últimos años en relación con los pacientes con OACI aguda es la necesidad de implantación de un stent carotídeo en la fase aguda, sobre todo en aquellos pacientes con oclusiones en tándem. Con la intención de comprobar si existían diferencias entre aquellos pacientes que precisaron colocación de stent y los que no, se realizó un estudio comparativo entre ambas opciones terapéuticas. En aquellos pacientes dónde no fue precisa la colocación de stent carotídeo existe un predominio de pacientes con antecedente previo de FA y tratamiento anticoagulante crónico. Este hecho puede interpretarse de dos maneras. La primera es que se tratase de pacientes con OACI pero sin patología oclusiva o estenosis significativas a nivel extracraneal, ya que existe un predominio claro de pacientes con etiología cardioembólica y OACI aisladas en este grupo. La segunda, independientemente de que existiera patología oclusiva extracraneal o no, un porcentaje importante estaban previamente anticoagulados y se prefirió demorar la colocación del stent con intención de disminuir el riesgo. En cualquier caso, esto constituye una de las limitaciones de este trabajo ya que no se analizó específicamente el grado de estenosis en pacientes con patología carotídea extracraneal así como tampoco el motivo para no colocar el stent en fase aguda. En nuestro trabajo, has 1/3 de los pacientes incluidos preciso la colocación de stent en fase aguda, siendo la etiología más relacionada en este subgrupo la aterotrombótica con un elevado de porcentaje de pacientes con OACI en tándem. De acuerdo a lo publicado en otros estudios donde se comparan estas dos opciones

terapéuticas^{168,170,171}, no se apreciaron diferencias significativas entre ambas en relación con las principales variables pronósticas analizadas así como tampoco existió repercusión en los tiempos del procedimiento.

7. LIMITACIONES

Por supuesto, este trabajo no está exento de limitaciones y la mayor parte están relacionadas con el diseño del estudio. Se trata de un estudio observacional retrospectivo con un tamaño muestral pequeño, aunque significativo en relación con el número de casos tratados mediante TIAM a nivel regional. Como consecuencia del diseño del estudio existen determinados problemas de registro como es el caso de la pérdida de pacientes para algunas de las variables estudiadas, la más evidente en este trabajo en relación con el pronóstico a los 3 meses (aproximadamente un 20 % de valores perdidos). Otro aspecto relevante es que los grupos no son completamente homogéneos ya que los pacientes incluidos para el tratamiento con TMP presentaban en su inmensa mayoría contraindicación para el tratamiento rt-PA. Finalmente, existen determinadas variables importantes que no se han registrado adecuadamente en todos los pacientes debido al paso de los años y modificaciones de variables a registrar en nuestra base de datos. Es el ejemplo, de la escala ASPECTS, la colateralidad, el grado de estenosis carotídea en pacientes no oclusivos, estrategia de tratamiento en pacientes con OACI en tándem, entre otras. Se tratan de variables que se han ido incorporando al registro paulatinamente en función de las publicaciones y recomendaciones de las guías con el paso de los años, de tal modo que en aquellos pacientes incluidos con anterioridad no se realizó el registro específico de las mismas y por este motivo y el elevado número de valores perdidos no se incluyeron en este trabajo.

8. CONCLUSIONES

Este estudio ofrece una aproximación de las características basales de la subpoblación de pacientes que presenta ictus isquémico agudo secundario a OACI además de confirmar que se trata de una patología muy grave con un elevado riesgo de mortalidad y secuelas permanentes a pesar de conseguir un porcentaje elevado de recanalización arterial. Se puede concluir, considerando las limitaciones del estudio, que la TMP constituye una modalidad de tratamiento por lo menos no inferior al tratamiento combinado del mismo modo que la colocación de un stent durante la fase aguda es una estrategia terapéutica segura. La escala NIHSS al ingreso constituye un factor independiente relacionado con el pronóstico funcional de los pacientes a los 3 meses del mismo modo que el mismatch calculado en el TCP, la HICs y la oclusión asilada de ACI (predominantemente la intracraneal) son predictores independientes de mortalidad hospitalaria en los pacientes con OACI. Es necesaria la publicación de ensayos clínicos randomizados para confirmar los hallazgos descritos en este trabajo y establecer una estrategia óptima de tratamiento en los pacientes con ictus isquémicos secundarios a OACI.

9. BIBLIOGRAFÍA

1. Martínez-Vila E, Fernández MM, Pagola I, Irimia P. Enfermedades cerebrovasculares. Med-Programa Formación Médica Continuada Acreditado. 2011; 10 (72): 4871-81.
2. Fields WS, Lemak NA. A history of Stroke: It's Recognition and Treatment. New York, NY: Oxford University Press, 1989.
3. Martí-Vilalta JL. Nomenclatura de las enfermedades vasculares cerebrales. Enfermedades vasculares cerebrales 3ª ed, Ediciones Mayo 2012. pp 37-44.
4. Arboix A, Pérez Sampere A, Alvarez Sabin J. Ictus: tipos etiológicos y criterios diagnósticos. En: Díez Tejedor E, editor. Guía para el diagnóstico y tratamiento del ictus. Barcelona: Prous Science; 2006: 1-23.
5. Albers GW, Caplan LR, Easton JD, Fayad PB, Mohr JP, Saber JL, Sherman DG. Transient ischemic attack. Proposal for a new definition. N Engl J Med. 2002; 347: 1713-16.
6. Adams HP, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. Toast. Trial of org 10172 in acute stroke treatment. Stroke. 1993;24:35-41
7. Mackay J, Mensah GA. The Atlas of Heart Disease and Stroke. Ginebra: Organización Mundial de la Salud, 2011.
8. Guzik A, Bushnell C. Stroke Epidemiology and Risk Factor Management. Continuum (Minneap Minn), 2017; 23(1): 15-39.
9. Brea A, Laclaustra M, Martorell E, Pedragrosa A. Epidemiología de la enfermedad vascular cerebral en España. Clin Invest Arterioscl. 2013; 25 (5): 211-217.
10. The GBD 2016 Lifetime Risk of Stroke Collaborators. Global, Regional and Country-Specific risks of stroke, 1990 and 2016. N Engl J Med 2018; 379: 2429-37.
11. Instituto Nacional de Estadística. Encuesta Nacional de Morbilidad Hospitalaria. 2018. (Publicado 27/02/2020). Disponible en: <http://www.ine.es/>
12. Martínez-Salio A, Benito-Leon J, Díaz-Guzmán J, Bermejo-Pareja F. Cerebrovascular disease incidence in central Spain (NEDICES): a population-based prospective study. J Neurol Sci. 2010; 298 (1-2): 85-90.

13. Medrano MJ, Boix R, Cerrato E, Ramírez M. Incidencia y prevalencia de cardiopatía isquémica y enfermedad cerebrovascular en España: revisión sistemática de la literatura. *Rev Esp Salud Pública*. 2006; 80: 5-15.
14. Boix R, del Barrio JL, Saz P, Reñé R, Manubens JM, Lobo, et al. Stroke prevalence among the spanish elderly: An analysis based on screening surveys. *BMC Neurology*. 2006;6: 1-15.
15. Hankey GJ. Stroke. *Lancet*. 2017; 389: 641-654.
16. Instituto Nacional de Estadística. Defunciones según la causa de la muerte en 2018. (Publicado 27/02/2020). Disponible en: <http://www.ine.es/>
17. Kjellstrom T, Norving B, Shatchkute A. Helsingborg Declaration 2006 on European stroke strategies. *Cerebrovasc Dis*. 2007; 23: 231-41.
18. Rathore S, Hinn A, Cooper L, Tyroler H, Rosamond W. Characterization of incident stroke signs and symptoms: findings from the atherosclerosis risk in communities study. *Stroke*. 2002; 33: 2718-2721.
19. Instituto Nacional de Estadística. Encuesta Nacional sobre Discapacidad, Autonomía personal y situaciones de Dependencia 2008. Disponible en: <http://www.ine.es/>
20. Evers S, Struijs J, Ament A, Genugten M van, Jager J, Bos G van den. International comparison of stroke cost studies. *Stroke* 2004; 35 (5): 1209-15
21. Ekman M. Economic evidence in stroke: a review. *Eur J Health Econ*. 2004 Oct; 5. Suppl 1: S74-83.
22. Carod-Artal FJ, Egido JA, González JL, Varela de Seijas E. Coste directo de la enfermedad cerebrovascular en el primer año de seguimiento. *Rev Neurol* 1999 Ene-Jun; 28 (12): 1123-30.
23. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2014 Update. A report from the American Heart Association. *Circulation*. 2014; 129, e28–e292.
24. Flossmann E, Schulz UG, Rothwell PM. Systematic review of methods and results of studies of the genetic epidemiology of ischemic stroke. *Stroke* 2004; 35(1):212-227.

25. Chinnery PF, Elliott HR, Syed A, et al. Mitochondrial DNA haplogroups and risk of transient ischaemic attack and ischaemic stroke: a genetic association study. *Lancet Neurol.* 2010; 9 (5): 498–503.
26. Fuentes B, Gállego J, Gil-Núñez A, Morales A, Purroy F, Roquer J, et al., por el Comité ad hoc del Grupo de Estudio de Enfermedades Cerebrovasculares de la SEN. Guidelines for the preventive treatment of ischaemic stroke and TIA (II). Recommendations according to a etiological sub-type. *Neurologia.* 2014; 29(3):168-183.
27. Fuentes B, Gállego J, Gil-Núñez A, Morales A, Purroy F, Roquer J, et al., Comité ad hoc del Grupo de Estudio de Enfermedades Cerebrovasculares de la SEN. Guidelines for the preventive treatment of ischaemic stroke and TIA (I). Update on risk factors and life style. *Neurologia.* 2012;27:560-74.
28. Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, Bravata DM, Chimowitz MI, et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack. A guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2014; 45: 2160-2236.
29. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet.* 2002; 360: 1903-13.
30. Lawes CM, Bennett DA, Feigin VL, Rodgers A. Blood pressure and stroke: an overview of published reviews. *Stroke.* 2004;35:776-85.
31. Goldstein LB, Bushnell CD, Adams RJ, Appel LJ, Braun LT, et al. Guidelines for the primary prevention of stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association . *Stroke.* 2011;42:517–584.
32. Zhang X, Patel A, Horibe H, Wu Z, Barzi F, et al. Cholesterol, coronary heart disease, and stroke in the Asia Pacific region. *Int J Epidemiol.* 2003;32:563-72.
33. Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G, et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac

- Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): A multicenter randomized controlled trial. *Lancet*. 2003; 361: 1149-58.
34. Amarenco P, Goldstein LB, Szarek M, Silleisen H, Rudolph AE, et al. Effects of intense low-density lipoprotein cholesterol reduction in patients with stroke or transient ischemic attack: the Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) trial. *Stroke*. 2007;38: 3198-204.
 35. Paul SL, Thrift AG, Donnan GA. Smoking as a crucial independent determinant of stroke. *Tob Induc Dis*. 2004; 2:67-80.
 36. Wolf PA, D'Agostino RB, Kannel WB, Bonita R, Belanger AJ. Cigarette smoking as a risk factor for stroke. The Framingham Study. *JAMA*. 1988;259:1025-9.
 37. García-Núñez C, Saez J, García-Núñez JM, Grau J, Molto-Jorda JM, et al. Passive smoking as a cerebrovascular risk factor. *Rev Neurol*. 2007;45:577-81.
 38. Reynolds K, Lewis LB, Nolen JDL, Kinney GL, Sathya B, He J. Alcohol consumption and risk of stroke . A meta-analysis. *JAMA*. 2003; 389:579-88.
 39. Kernan WN, Inzucchi SE, Sawan C, Macko RF, Furie KL. Obesity: a stubbornly obvious target for stroke prevention. *Stroke*. 2013;44:278–286.
 40. Johnson K, Johnson D. Frequency of sleep apnea in stroke and TIA patients: a meta-analysis. *J Clin Sleep Med*. 2010;6:131–137.
 41. Good D, Henkle J, Gelber D, Welsh J, Verhulst S. Sleep-disordered breathing and poor functional outcome after stroke. *Stroke*. 1996;27:252–259.
 42. Yaggi HK, Concato J, Kernan WN, Lichtman JH, Brass LM, Mohsenin V. Obstructive sleep apnea as a risk factor for stroke and death. *N Engl J Med*. 2005;353:2034-41.
 43. Kiely DK, Wolf PA, Cupples LA, Beiser AS, Kannel WB. Physical activity and stroke risk: the Framingham study. *Am J Epidemiol*. 1994;140:608-620.
 44. Lee CD, Folsom AR, Blair SN. Physical activity and stroke risk: a meta-analysis. *Stroke*. 2003;34:2475-81.
 45. Nadareishvili ZG, Rothwell PM, Beletsky V, Pagniello A, Norris JW. Long-term risk of stroke and other vascular events in patients with asymptomatic carotid artery stenosis . *Arch Neurol*. 2002;59: 1162-6.

46. De Weerd M, Greving JP, Hedblad B, Lorenz MW, Mathiesen EB, O'Leary DH, et al. Prevalence of asymptomatic carotid artery stenosis in the general population: an individual participant data meta-analysis. *Stroke*. 2010;41:1294-7.
47. Lakshminarayan K, Solid KA, Collins AJ, Anderson DC, Herzog CA. Atrial fibrillation and stroke in the general medicare population: a 10-year perspective (1992-2002). *Stroke*. 2006;37:1969-74.
48. Lip GY, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJ. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor approach: the Euro Heart Survey on atrial fibrillation. *Chest*. 2010;137:263-72.
49. Libby P, Aikawa M, Jain MK. Vascular endothelium in atherosclerosis. *Handb Exp Pharmacol*. 2006; (176 Pt 2): 285-306.
50. Badimon L, Vilahur G. Thrombosis formation on atherosclerotic lesions and plaque rupture. *J Intern Med*. 2014; 276(6): 618-32.
51. Caplan LR. Cerebrovascular disease: Large artery occlusive disease. *Current Neurology*, vol 8. Chicago: Yearbook Medical, 1988, 179-226.
52. Gorelick PB, Caplan LR, Hier DB, et al: Racial differences in the distribution of anterior circulation occlusive cerebrovascular disease. *Neurology*. 1984; 17: 648-55.
53. Caplan LR. Intracranial branch atheromatous disease: a neglected, understudied and underused concept. *Neurology*. 1989;39:1246.
54. Caplan LR. Recipient Artery: Anatomy and pathology. In Caplan LR, Manning WJ (eds); *Brain embolism*. New York: Inform Healthcare, 2006, pp 31-59.
55. Arboix A, Díaz J, Pérez-Sempere A, Álvarez Sabin J, por el Comité ad hoc del Grupo de Estudio de Enfermedades Cerebrovasculares de la SEN. Tipos etiológicos y criterios diagnósticos. En: *Guía para el diagnóstico y tratamiento del ictus. Guías oficiales de la Sociedad Española de Neurología*, nº3. Barcelona: Prous Science, 2006; 1-23 (capítulo 1).
56. Doufekias E, Segal AZ, Kizer JR. Cardiogenic and aortogenic brain embolism. *J Am Coll Cardiol* 2008;51: 1049.

57. Ay H, Furie KL, Singhal A, Smith WS, Sorensen AG, Koroshetz WJ. An evidence-based Causative Classification System for acute ischemic stroke. *Ann Neurol* 2005;58:688-97.
58. Ay H, Benner T, Arsava EM, Furie KL, Singhal A, et al. A computerized algorithm for etiologic classification of ischemic stroke: The Causative Classification of Stroke System. *Stroke* 2007; 38:2979-84.
59. Caplan LR. Basic Pathology, anatomy and pathophysiology of stroke. In: Caplan's Stroke: A Clinical Approach, 5 th ed, Cambridge University Press, New York 2016. pp19-54.
60. Martí-Vilalta JL. Fisiología de la circulación cerebral y de la barrera hematoencefálica. Bases fisiopatológicas. Enfermedades vasculares cerebrales 3ª ed, Ediciones Mayo 2012. pp 23-36.
61. Markus HS. Cerebral perfusion and stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75:353.
62. Deb P, Sharma S, Hassan KM. Pathophysiologic mechanisms of acute stroke: An overview with emphasis on therapeutic significance beyond thrombolysis. *Pathophysiol* 2010; 17:197.
63. Liebeskind DS. Collateral circulation. *Stroke* 2003;34:2279–2284
64. Agarwal S, Bivard A, Warburton E, Parsons M, Levi C. Collateral response modulates the time-penumbra relationship in proximal arterial occlusions. *Neurology*. 2018; 90:316-22.
65. Liebeskind DS, Jahan R, Nogueira RG, Zaidat O, Saver JL. Impact of collaterals on successful revascularization in solitaire FR with the intention for thrombectomy. *Stroke*. 2014;45:2036-2040.
66. Bang OY, Saver JL, Kim SJ, Kim GM, Chung CS, et al. Collateral flow predicts response to endovascular therapy for acute ischemic stroke. *Stroke*. 2011; 42:693-99.
67. Bang OY, Saver JL, Buck BH, Alger JR, Ovbiagele B, et al. Impact of collateral flow on tissue fate in acute ischaemic stroke. *J Neurol, Neurosurg Psychiatry*. 2008; 79 (6):625-29.

68. Wufuer A, Mijiti P, Dengfeng H, Jian C, Jianhua M, et al. Blood pressure and collateral circulation in acute ischemic stroke. *Herz* 2019. 44:455-59.
69. Kim JT, Liebeskind DS, Jahan R, Menon BK, Goyal M, et al. Impact of hyperglycemia according to the collateral status on outcomes in mechanical thrombectomy. *Stroke*. 2018;49:2706-14.
70. Nannoni S, Sirimarco G, Cereda CW, Strambo D, Eskandari A, et al. Determining factors of better leptomeningeal collaterals: a study of 857 consecutive acute ischemic stroke patients. *J Neurol*. 2019;266:582-8.
71. Capes SE, Hunt D, Malmberg K, Pathak P, Gerstein HC. Stress hyperglycemia and prognosis of stroke in nondiabetic and diabetic patients: a systematic overview. *Stroke*. 2001;32(10):2426-2432.
72. Desilles JP, Meseguer E, Labreuche J, et al. Diabetes mellitus, admission glucose, and outcomes after stroke thrombolysis: a registry and systematic review. *Stroke*. 2013;44(7):1915-1923.
73. Baird TA, Parsons MW, Phan T, et al. Persistent poststroke hyperglycemia is independently associated with infarct expansion and worse clinical outcome [published correction appears in *Stroke*. 2013;44(9):e118]. *Stroke*. 2003;34(9):2208-2214.
74. Shimoyama T, Kimura K, Uemura J, Saji N, Shibasaki K. Elevated glucose level adversely affects infarct volume growth and neurological deterioration in non-diabetic stroke patients, but not diabetic stroke patients. *Eur J Neurol*. 2014;21(3):402-410.
75. Dalkara T., Arsava E.M. Can restoring incomplete micro-circulatory reperfusion improve stroke outcome after thrombolysis? *J. Cereb. Blood Flow Metab*. 2012;32:2091–2099.
76. Rezaekalla SH, Kloner RA. No-reflow phenomenon. *Circulation*. 2002;105:656-62.
77. Yemisci M., Gurses-Ozdemir Y., Vural A., Can A. Pericyte contraction induced by oxidative-nitrosative stress impairs capillary reflow despite successful opening of an occluded cerebral artery. *Nat. Med*. 2009;15:1031–1037.
78. Yang S, Jin H, Zhu Y, Wan Y, Opoku EN, et al. Diverse functions and mechanisms of pericytes in ischemic stroke. *Curr Neuropharmacol*. 2017; 15(6):892-905.

79. Simard JM, Kent TA, Chen M, et al. Brain oedema in focal ischaemia: molecular pathophysiology and theoretical implications. *Lancet Neurol.* 2007;6:258-68.
80. Wardlaw JM, Dennir MS, Lindley RI, Sellar RJ, Warlow CP. The validity of a simple clinical classification of acute ischaemic stroke. *J Neurol.* 1996;243(3):274-9.
81. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: 2019 update to the 2018 guidelines for the early management of acute ischemic stroke: A guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2019. 50:344-418.
82. Zerna C, Thomalla G, Campbell BCV, et al. Current practice and future directions in the diagnosis and acute treatment of ischaemic stroke. *Lancet* 2018; 392: 1247-56.
83. Berkhemer OA, Fransen PSS, Beumer D, van den Berg LA, Lingsma HF, Yoo AJ, et al. A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med.* 2015; 371 (1):11-20.
84. Goyal M, Demchuk AM, Menon BK, Eesa M, Rempel JL, et al. Randomized assessment of rapid endovascular treatment of ischemic stroke. *N Engl J Med.* 2015; 372 (11): 1019-38.
85. Campbell BCV, Mitchell PJ, Kleinig TJ, Dewey HM, Churilow L, et al. Endovascular therapy for ischemic stroke with perfusion-imaging selection. *N Engl J Med.* 2015; 372 (24): 1009-18.
86. Saver JL, Goyal M, Bonafe A, Diener H-C, Levy EI, et al. Stent-retriever thrombectomy after intravenous t-PA vs t-PA alone in stroke. *N Engl J Med.* 2015; 372 (24): 2285-95.
87. Jovin TG, Chamorro A, Cobo E; de Miquel MA, Molina CA et al. Thrombectomy within 8 hours after symptom onset in ischemic stroke. *N Engl J Med.* 2015 372(24): 2296-306.
88. Nogueira RG, Jadhav AP, Haussen DC, Bonafe A, Budzik RF, et al. Thrombectomy 6 to 24 hours after stroke with a mismatch between deficit and infarct. *N Engl J Med.* 2018;378:11-21.

89. Albers GW, Marks MP, Kemp S, Christensen S, Tsai JP, et al. Thrombectomy for stroke at 6 to 16 hours with selection by perfusion imaging. *N Engl J Med*. 2018; 378:708-18.
90. Leys D, Pruvo JP, Godefroy O et al. Prevalence and significance of hyperdense middle cerebral artery in acute stroke. *Stroke* 1992;23:317-24.
91. Marks MP, Holmgren EB, Fox AJ, et al. Evaluation of early computed tomographic findings in acute ischemic stroke. *Stroke* 1999; 30:389- 92.
92. Nakano S, Iseda T, Kawano H et-al. Correlation of early CT signs in the deep middle cerebral artery territories with angiographically confirmed site of arterial occlusion. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2001;22 (4): 654-9
93. Wardlaw JM, Dorman PJ, Lewis SC, Sandercock PA. Can stroke physicians and neuroradiologists identify signs of early cerebral infarction on CT?. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1999; 67:651-3.
94. Wardlaw JM, Mielke O. Early signs of brain infarction at CT: observer reliability and outcome after thrombolytic treatment-systematic review. *Radiology*. 2005;235:444- 53.
95. Barber PA, Demchuk AM, Zhang J, Buchan AM. Validity and reliability of a quantitative computed tomography score in predicting outcome of hyperacute stroke before thrombolytic therapy. ASPECTS Study Group. Alberta Stroke Programme Early CT Score. *Lancet* 2000; 355:1670- 4.
96. Na DG, Kim EY, Ryoo JW, et al. CT sign of brain swelling without hypoattenuation: comparison with diffusion-and perfusion-weighted MR imaging. *Radiology* 2005;235:992-8.
97. Naylor J, Churilov L, Rane N, et al. Reliability and utility of the Alberta Stroke Program Early Computed Tomography Score in hiperacute Stroke. *J Stroke Cerebrovascu Dis* 2017;26:2547-52
98. Prakkamakul S, Yoo AJ. ASPECTS CT in Acute Ischemia: Review of current Data. *Top Magn Reson Imaging*. 2017;26:103- 112
99. Nagel S, Sinha D, Day D, Reith W, Chapot R, et al. e-ASPECTS software is non-inferior to neuroradiologists in applying the ASPECT score to computed

- tomography scans of acute ischemic stroke patients. *Int J Stroke*. 2017;12(6):615-22.
100. Maegerlein C, Fischer J, Mönch S, Berndt M, Wunderlich S, et al. Automated calculation of the Albert Stroke Programme Early CT Score: Feasibility and reliability. *Radiology*. 2019 (291(1):141-148.
 101. Guberina N, Dietrich U, Radbruch A, Goebel J, Deuschi C, et al. Detection of early infarction signs with machine learning-based diagnosis by means of the Alberta Stroke Programme Early CT score (ASPECTS) in the clinical routine. *Neuroradiology*. 2018. 60 (9):889-901.
 102. Kuang H, Qiu W, Najm M, Dowlatshahi D, Mikulik R, et al. Validation of an automated APECTS method on on-contrast computed tomography scans of acute ischemic stroke patients. *Int J Stroke*. 2019.
 103. Hill MD, Buchan AM. Canadian Alteplase for stroke effectiveness study (CASES) Investigators. Thrombolysis for acute ischemic stroke: results of the Canadian Alteplase for Stroke Effectiveness Study. *CMAJ* 2005; 171:1307-
 104. Espinosa de Rueda M, Parrilla G, Manzano-Fernández S, García-Villalba B, Zamarro J, et al. Combined Multimodal Computed tomography score correlates with futile recanalization after thrombectomy in patients with acute stroke. *Stroke* 2015;46:2517-2522.
 105. Latchaw RE, Alberts MJ, Lev MH, et al. Recommendations for imaging of acute ischemic stroke: a scientific statement from the American Heart Association. *Stroke*. 2009;40:3646.
 106. Camargo ECS, Furie KL, Singhal AB, Roccatagliata L, Cunnane ME, Halpern EF, et al. Acute Brain infarct: detection and delineation with CT angiographic source images versus nonenhanced CT scans. *Radiology*. 2007;244(2):541-8.
 107. Parsons MW, Pepper EM, Chan V, et al. Perfusion computed tomography: prediction of final infarct extent and stroke outcome. *Ann Neurol*. 2005;58:672.
 108. Saver JL. Time is brain-quantified. *Stroke* 2006; 37 (1): 263-266
 109. Rha J-H, Saver JL. The impact of recanalization on ischemic stroke outcome: a meta-analysis. *Stroke J Cereb Circ*. 2007;38(3):967-73.

110. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med.* 1995; 333 (24): 1581-1587
111. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, Toni D, Lesaffre E, von Kummer R, et al. Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. The European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS). *JAMA.*1995;274(13):1017-25.
112. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, von Kummer R, Davalos A, Meier D, et al. Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischemic stroke (ECASS II). Second European-Australasian Acute Stroke Study investigators. *Lancet Lond Engl.*1998;352(9136):1245-51.
113. Clark WM, Wissman S, Albers GW, Jhamandas JH, Madden KP, Hamilton S. Recombinant tissue-type plasminogen activator (Alteplase) for ischemic stroke 3 to 5 hours after symptom onset. The ATLANTIS Study: a randomized controlled trial. *JAMA.* 1999;282(21):2019-26.
114. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, Brozman M, Dávalos A, Guidetti D, et al. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic Stroke . *N Engl J Med.* 2008;359(13):1317-29.
115. Lees KR, Bluhmki E, von Kummer R, et al. Time to treatment with intravenous alteplase and outcomes in stroke: an update pooled analysis of ECASS, ATLANTIS, NINDS and EPIHET trials. *Lancet* 2010; 375:1695.
116. Wardlaw JM , Murray V, Berge E, et al. Recombinant tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke: an update systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2012; 379:2364.
117. Emberson J, Lees KR, Lyden P, et al. Effect of treatment delay , age, and stroke severity on the effects on intravenous thrombolysiswith alteplase for acute ischemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from randomized trials. *Lancet* 2014;384:1929.
118. Lees KR, Emberson J, Blackwell L, et al. Effects of Alteplase for acute stroke on the distribution of functional outcomes: A pooled analysis of 9 Trials. *Stroke* 2016;47:2373

119. Goyal M, Almekhlafi M, Dipper DW, et al. Rapid alteplase administration improves functional outcomes in patients with stroke due to large vessel occlusion. *Stroke* 2019;50:645.
120. Saver JL, Fonarow GC, Smith EE, et al. Time to treatment with intravenous tissue plasminogen activator and outcome from acute ischemic stroke. *JAMA* 2013;309:2480.
121. Seet RC, Rabinstein AA. Symptomatic intracranial hemorrhage following intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke: a critical review of case definitions. *Cerebrovasc Dis* 2012;34(2):106-114.
122. Parsons M, Spratt N, Bivard A, Campbell B, Chung K, Mitchell F, et al. A randomized trial of tenecteplase versus alteplase for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2012;366(12):1099-107.
123. Logallo N, Novotny V, Assmus J, et al. Tenecteplase versus alteplase for management of acute ischemic stroke (NOR-TEST): a phase 3, randomised, open-label, blinded endpoint trial. *Lancet Neurol.* 2017; 16:781-8.
124. Campbell B, Mitchell PJ, Churilov L, Yassi N, Kleinig TJ, Dowling RJ, et al. Tenecteplase versus alteplase before thrombectomy for ischemic stroke. *N Engl J Med* 2018; 378:1573-1582.
125. Bhatia R, Hill MD, Shobha N, et al. Low rates of acute recanalization with intravenous recombinant tissue plasminogen activator in ischemic stroke: real-world experience and a call for action. *Stroke* 2010; 41 (10): 2254-2258
126. Del Zoppo GJ, Higashida RT, Furkan AJ, Pessin MS, Rowley HA, Gent M. PROACT: A phase II randomized trial of recombinant pro-urokinase by direct arterial delivery in acute middle cerebral artery stroke. *Stroke J Cereb Circ* 1998;29(1):4-11
127. Furlan A, Higashida R, Wechsler L, Gent M, Rowley H, Kase C, et al. Intra-arterial pro-urokinase for acute ischemic stroke. The PROACT II study. A randomized controlled trial. *Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism. JAMA.* 1999;282(21): 2003-11
128. Ogawa A, Mori E, Minematsu K, Taki W, Takahashi A, Nemoto S, et al. Randomized trial of intraarterial infusion of urokinase within 6 hours of middle

- cerebral artery stroke: the middle cerebral artery embolism local fibrinolytic intervention trial (MELT) Japan. *Stroke J Cereb Circ* 2007;38(10):2633-9.
129. Rahme R, Abruzzo TA, Martin RH, Tomsick TA, Ringer AJ, Furlan AJ, et al. Is intra-arterial thrombolysis beneficial for M2 occlusions? Subgroup analysis of the PROACT II trial. *Stroke*.2013;44(1):240-2.
 130. Kaesmacher J, Bellwald S, Dobrocky T, Meinel TR, Piechowiak EI, Goeldi M, et al. Safety and efficacy of intra-arterial urokinase after failed, unsuccessful, or incomplete mechanical thrombectomy in anterior circulation large-vessel occlusion stroke. *JAMA Neurol*. 2020;77(3):318-26.
 131. Smith WS, Sung G, Starkman S, et al. Safety and efficacy of mechanical embolectomy in acute ischemic stroke: results of the MERCI trial. *Stroke* 2005; 36:1432-1438.
 132. Broderick JP, Palesch YY, Demchuk AM, et al. Endovascular therapy after intravenous t-PA versus t-PA alone for stroke. *N Engl J Med*. 2013; 368: 893-903.
 133. Ciccone A, Valvassori L, Nichelatti M, et al. endovascular treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2013; 368: 904-914.
 134. Kidwell CS, Jahan R, Gornbein J, et al. A trial of imaging selection and endovascular treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2013; 368: 914-923.
 135. Powers WJ, Derdeyn CP, Biller J, Coffey CS, Hoh BL, Jauch EC, et al. 2015 American Heart Association/American Stroke Association Focused Update of the 2013 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke Regarding Endovascular Treatment. A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2015; 46: 3020-3035
 136. Zaidat O, Castonguay A, Linfante I, Gupta R, Martin C, et al. First Pass Effect. A New measure for stroke thrombectomy devices. *Stroke*. 2018;49:660-6.
 137. Turk AS, Siddiqui A, Fifi JT, De Leacy RA, Fiorella DJ, Gu E, et al. Aspiration thrombectomy versus stent retriever thrombectomy as first-line approach for large vessel occlusion (COMPASS): a multicenter, randomised, open label, blinded outcome, non-inferiority trial. *Lancet*. 2019;393:998-1008.

138. Lapergue B, Blenc R, Gory B, Labreuche J, Duhamel A, Marnat G, et al. Effect of endovascular contact aspiration vs stent retriever on revascularization in patients with acute ischemic stroke and large vessel occlusion: the ASTER randomized clinical trial. *JAMA*. 2017;318:443-452.
139. Schonenberger S, Uhlmann L, Hacke W, et al. Effect of conscious sedation vs general anesthesia on early neurological improvement among patients with ischemic stroke undergoing endovascular thrombectomy; randomized clinical trial. *JAMA*. 2016;316:1986-96.
140. Lowhagen Henden P, Rentzos A, Karlsson JE, et al. General anesthesia versus conscious sedation for endovascular treatment of acute ischemic stroke: the AnStroke Trial (Anesthesia during stroke). *Stroke* 2017;48:1601-1607.
141. Simonsen CZ, Yoo AJ, Sorensen LH, et al. Effect of general anesthesia and conscious sedation during endovascular therapy on infarct growth and clinical outcomes in acute ischemic stroke: a randomized clinical trial. *JAMA Neurol*. 2018;75: 470-7.
142. Campbell BC, Hill MD, Rubiera M, Menon BK, Demchuk A, Donnan GA, et al. Safety and efficacy of solitaire stent thrombectomy: individual patient data meta-analysis of randomized trials. *Stroke*.2016;47:798-806.
143. Lemmens R, Hamilton SA, Liebeskind DS, Tomsick TA, Demchuk AM, et al. Effect of endovascular reperfusion in relation to site arterial occlusion. *Neurology*. 2016; 86:762-70.
144. Goyal M, Menon BK, van Zwam WH, Dippel DW, Mitchell PJ, Demchuk AM, et al. Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from five randomised trials. *Lancet*. 2016; 387:1723-1731.
145. Kang DH, Jung C, Yoon W, et al. Endovascular thrombectomy for acute basilar artery occlusion: a multicenter retrospective observational study. *J Am Heart Assoc*. 2018; 7:1-9.
146. Jovin TG, Liebeskind DS, Gupta R, et al. Imaging-based endovascular therapy for acute ischemic stroke due to proximal intracranial anterior circulation occlusion

- treated beyond 8 hours from time last seen well: retrospective multicenter analysis of 237 consecutive patients. *Stroke* 2011;42:2206-11.
147. Lansberg MG, Cereda CW, Mlynash M, et al. Response to endovascular reperfusion is not time-dependent in patients with salvageable tissue. *Neurology* 2015; 85:708-14.
 148. Thomalia G, Simonsen CZ, Boutitie F, Andersen G, Berthezene Y, Cheng B, et al. WAKE-UP investigators. MRI guided thrombolysis for stroke with unknown time of onset. *N Engl J Med*. 2018; 379: 611-622.
 149. Chandra RV, Leslie-Mazwi TM, Mehta BP, et al. Does the use of IV tPA in the current era of rapid and predictable recanalization by mechanical embolectomy represent good value. *J Neurointerv Surg*. 2016;8:443-6.
 150. Abilleira S, Ribera A, Cardona P, et al. Outcomes of direct thrombectomy or combined intravenous and endovascular treatment are not different. *Stroke* 2017; 48:375-8.
 151. Coutinho JM, Liebeskind DS, Slater LA, et al. Combined intravenous thrombolysis and thrombectomy vs thrombectomy alone for acute ischemic stroke: a pooled analysis of SWIFT and STAR studies. *JAMA Neurol*. 2017; 74:268-74.
 152. Rai AT, Bo S, Buseman C, et al. Intravenous thrombolysis before endovascular therapy for large vessel stroke can lead to significantly higher hospital costs without improving outcomes. *J Neurointerv Surg*. 2018; 10:17-21.
 153. Mistry EA, Mistry AM, Nakawan Mo, et al. Mechanical Thrombectomy outcomes with and without intravenous thrombolysis in stroke patients: a meta-analysis. *Stroke*. 2017; 48:2450-6.
 154. Phan K, DMytriw AA, Maingard J, et al. Endovascular thrombectomy alone versus combined with intravenous thrombolysis. *World Neurosurg*. 2017;108:850-8.
 155. Tsivigoulis G, Katsanos AH, Mavridis D, et al. Endovascular thrombectomy with or without systemic thrombolysis?. *Ther Adv Neurol Disord*. 2017;10:151-60.
 156. Kaesmacher J, Mordasini P, Arnold M, López-Cancio E, Cerdá N, et al. Direct mechanical thrombectomy in t-PA ineligible and eligible patients versus the bridging approach: a meta-analysis. *J Neurointerv Surg*. 2009;11:20-27.

157. Phan K, Dmytriw A, Lloyd D, Maingard J, Kok HK, Chandra R, et al. Direct endovascular thrombectomy and bridging strategies for acute ischemic stroke: a network meta-analysis.
158. Yang P, Zhang Y, Zhang L, et al. Endovascular thrombectomy with or without intravenous alteplase in acute stroke. *N Engl J Med* 2020;382 :1981-93.
159. Paciaroni M, Caso V, Venti M, Milia P, Kappelle LJ, Silvestrelli G, et al. Outcome in patients with Stroke associated with cervical internal carotid artery occlusion. *Cerebrovasc Dis.* 2005;20(2):108-13.
160. Li W, Yin Q, Xu G, Liu X. Treatment strategies for acute ischemic stroke caused by carotid artery occlusion. *Intervent Neurol.* 2016;5:148-156.
161. Caplan LR. Diagnosis and treatment of ischemic stroke. *JAMA.*1991;266(17):2413-8.
162. Hong JM, Lee SE, Lee S-J, Lee JS, Demchuk AM. Distinctive patterns on CT angiography characterize acute internal carotid artery occlusion subtypes. *Medicine.*2017;96(5):e5722.
163. Caplan LR, van Gijn J. *Stroke Syndromes.* 3rd ed. Cambridge UK: Cambridge University Press;2012.p.364-374.
164. Malhotra K, Goyal N, Tsivigoulis G. Internal Carotid Artery Occlusion: Pathophysiology, diagnosis and Management. *Curr Atheroscler Rep.* 2017;19:41.
165. Mokin M, Kass-Hout T, Kass-Hout O, Dumont TM, Kan P, et al. Intravenous thrombolysis and endovascular therapy for acute ischemic stroke with internal carotid artery occlusion: A systematic review of clinical outcomes. *Stroke.* 2012;43:2362-8.
166. Bourcier R, Alexandre PL, Eugene F, Delasalle-Guyomarch B, Guillon B, et al. Is bridging therapy still required in stroke due to carotid artery terminus occlusions?. *J Neurointervent Surg.*2017;0:1-5.
167. Bellwald S, Weber R, Dobrocky T, Nordmeyer H, Jung S, et al. Direct mechanical Intervention versus Bridging therapy in Stroke patients eligible for intravenous thrombolysis. A pooled analysis of 2 registries. *Stroke.* 2017;48:3282-88.

168. Wilson MP, Murad MH, Krings T, Pereira VM, O'Kelly C, et al. Management of tandem occlusions in acute ischemic stroke-intracranial versus extracranial first and extracranial stenting versus angioplasty alone: a systematic review and meta-analysis. *J Neurointervent Surg.* 2018; 0:1-9.
169. Zinkstok SM, Roos YB, et al. Early administration of aspirin in patients treated with alteplase for acute ischemic stroke: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2012;380(9843):731-7.
170. Gory B, Haussen DC, Piotin M, Steglich-Arnholm, Holtmannspottner M, et al. Impact of intravenous thrombolysis and emergent carotid stenting on reperfusion and clinical outcomes in patients with tandem lesion treated with thrombectomy. A collaborative pooled analysis. *Eur J Neurol.* 2018;25(9): 1115-20.
171. Anadani M, Spiotta AM, Alawieh A, Turjman F, Piotin M, et al. Emergent carotid stenting plus thrombectomy after thrombolysis in tandem strokes: Analysis of the TITAN Registry. *Stroke.* 2019; 50(8): 2250-2252.
172. von Kummer R, Broderick JP, Campbell BCV, et al. The Heidelberg Bleeding Classification: Classification of Bleeding Events After Ischemic Stroke and Reperfusion Therapy. *Stroke* 2015 ;46:2981–6.

10. ANEXO I

Tabla 17. Escala modificada de Rankin (modified *Rankin Scale* o *mRS*)

0	Asintomático
1	Incapacidad no significativa pese síntomas (Capaz de realizar actividades habituales)
2	Incapacidad leve, no realiza actividades previas pero no necesita ayuda para las actividades diarias
3	Incapacidad moderada: alguna ayuda pero capaz de deambular
4	Incapacidad moderada-severa: Ayuda para caminar y para sus necesidades
5	Incapacidad severa: Encamado
6	Muerte

Tabla 18. Escala mTICI (modified *Thrombolysis in Cerebral Infarction*) de perfusión arterial

Grado 0	Sin perfusión distal al punto de oclusión
Grado 1	Paso mínimo de contraste más allá del punto de obstrucción sin rellenar ramas distales
Grado 2a	Reperusión de < 50% del territorio vascular ocluido
Grado 2b	Reperusión de > 50 % del territorio vascular ocluido, aunque se aprecian oclusiones de ramas distales)
Grado 3	Reperusión del 100 % del territorio vascular ocluido.

Tabla 19. Clasificación de Heidelberg. Descripción anatómica de las hemorragias intracraneales.

Clase	Tipo	Descripción
1	Transformación hemorrágica de infarto cerebral	
<i>a</i>	IH 1	Petequias dispersas, sin efecto de masa
<i>b</i>	IH 2	Petequias confluentes, sin efecto de masa
<i>c</i>	HP 1	Hematoma sobre tejido infartado, ocupa < 30 %, leve efecto de masa
2	Hemorragia intracerebral sobre y alrededor del tejido infartado	
	HP 2	Ocupación > 30 % del tejido cerebral infartado con efecto de masa evidente.
3	Hemorragia intracerebral sobre tejido no infartado o hemorragias extracerebrales.	
<i>a</i>	Hematoma parenquimatoso remoto al infarto cerebral	
<i>b</i>	Hemorragia intraventricular	
<i>c</i>	Hemorragia subaracnoidea	
<i>d</i>	Hemorragia subdural	

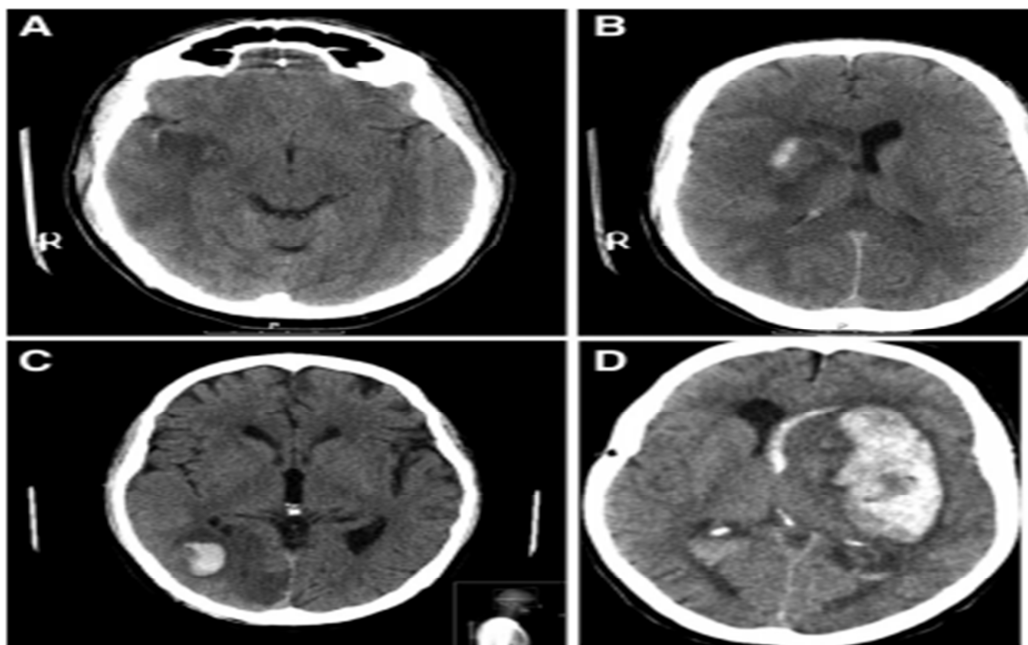


Figura 29. Imágenes de HIC post-tratamiento trombolíticoA) TC cráneo simple con infarto hemorrágico (IH) tipo 1 en el lóbulo temporal derecho y ganglios de la base. B) TC de cráneo simple con IH tipo 2 en el estriado derecho. C) TC con hematoma parenquimatoso (HP) tipo 1 en el territorio de la ACP derecha. D) TC con HP extenso tipo 2 en los ganglios de la base, cápsula interna y externa con hemoventrículo y desviación de línea media.

11. PUBLICACIÓN DEL TRABAJO

Mechanical Thrombectomy in Acute Stroke Due to Carotid Occlusion: A Series of 153 Consecutive Patients

Jose Díaz-Pérez^a Guillermo Parrilla^{a, b} Mariano Espinosa de Rueda^{b, c}
Jose María Cabrera-Maqueda^a Blanca García-Villalba^{b, c}
Maria Teresa Alba-Isasi^a Ana Morales^a Joaquín Zamarro^{b, c}

^aDepartment of Neurology, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia, Spain; ^bSection of Interventional Neuroradiology, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia, Spain; ^cDepartment of Radiology, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia, Spain

Keywords

Ischemic stroke · Mechanical thrombectomy · Carotid occlusion

Abstract

Background: Strokes due to carotid artery occlusion (CAO) are associated with bad clinical prognosis and poor response to intravenous thrombolysis. Several studies in the past have shown the benefits of mechanical thrombectomy (MT) and compared bridging therapy (BT) and primary MT (PMT) in large vessel occlusions, but only a few studies have focused on the specific population of CAO and their response to endovascular treatment. **Methods:** Retrospective review of patients treated at our center between January 2010 and June 2017 that (1) presented with acute ischemic stroke caused by CAO in the first 4.5 h since symptom onset, and (2) were treated with MT (BT or PMT). Baseline characteristics of the population, comparison between BT and PMT, intrahospital mortality, symptomatic intracranial hemorrhage, and functional outcome were investigated. **Results:** A total of 153 pa-

tients were included. **Baseline characteristics:** 51.6% were male, and the median age was 71 years. The most frequent risk factor was hypertension (71.9%). The main stroke etiology was atherothrombotic (40.5%). The mean admission National Institute of Health Severity Score (NIHSS) was 19, mean discharge NIHSS was 7. Isolated occlusion of the Extracranial or Intracranial Internal Carotid Artery was the most frequent occlusion location (52.3%). TICI 2b-3 was achieved in 87.6%, intrahospital mortality was 26.8%, symptomatic hemorrhage was 8.5%, and 3 months-modified Rankin Score (mRS) 0–2 was 26.8%. Definitive carotid stenting was needed in 33.3% of the cases. **BT versus PMT:** Patients treated with PMT presented a higher incidence of atrial fibrillation, anticoagulation, and cardioembolic stroke compared to those treated with BT. No differences in TICI 2b-3, 3 months-mRS or symptomatic hemorrhage were found between both groups. **Intrahospital mortality:** Poor perfusion-CT mismatch ($p = 0.005$), isolated Internal carotid artery location ($p = 0.024$), and symptomatic hemorrhage ($p < 0.001$) were independent predictors. **Symptomatic intracranial hemorrhage:** Patients with post-treatment symptomatic hemorrhage had higher

KARGER

© 2018 S. Karger AG, Basel

E-Mail karger@karger.com
www.karger.com/ced

Guillermo Parrilla
Department of Neurology
Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca
Carretera Madrid-Cartagena S/N ES-30120 Murcia (Spain)
E-Mail gpr1972@gmail.com

Downloaded by:
University of Murcia

intrahospital mortality ($p < 0.001$) and worse 3 months-mRS ($p = 0.033$). **Functional outcome:** Admission NIHSS ($p = 0.012$) independently predicted 3 months-mRS. **Conclusions:** In our population, patients with CAO clinically present with severe strokes. Isolated occlusions of the extra- or intracranial segments of the carotid are more frequent than tandem occlusions. Successful recanalization after thrombectomy is achieved in most of the patients, but association with favorable functional outcome is poor. Clinical evolution is similar in patients treated with PMT and BT. Intracranial symptomatic hemorrhage after treatment is associated with higher intrahospital mortality and worse 3 months-mRS. Poor perfusion-CT mismatch, symptomatic hemorrhage, and isolated CAO are independent predictors of intrahospital mortality. Admission NIHSS is an independent predictor of 3 months-mRS.

© 2018 S. Karger AG, Basel

Introduction

Carotid artery occlusion (CAO) accounts for 6–15% of acute ischemic strokes and is associated with an awful clinical prognosis, due to large volumes of infarction, high risk of hemorrhagic transformation, and poor response to intravenous thrombolysis (IVT) [1, 2]. Unfavorable clinical outcomes have been reported in 82–100% of CAO patients treated with IVT, with recanalization rates as low as 25% [3]. High clot burden with poor distal flow and association with tandem middle cerebral artery occlusion have specifically shown the worse clinical outcomes in patients with CAO treated with IVT [4, 5].

Current endovascular therapies have substantially increased the rates of recanalization in this disease [6], and after the results of several major randomized trials [7–11], mechanical thrombectomy (MT) has become the standard of care in many patients with large vessel occlusions (LVO). However, the results of these studies are difficult to apply to CAO, since most of them included few cases of patients with carotid involvement. Similarly, recent studies have compared the effect of bridging therapy with IVT (BT) with primary MT (PMT) in the treatment of LVO [12–20], but most of these studies excluded patients with CAOs, especially those affecting the extracranial carotid segment and tandem occlusions.

The aim of this work was to focus on the population of patients with CAO treated with MT at our center during the last 7 years. We present a retrospective analysis of 153 patients, describing the baseline characteristics of this population, and comparing the response to the different

modalities of treatment (BT or PMT). We also searched for predictors of intrahospital mortality, symptomatic hemorrhage, and functional outcome at 3 months, and speculated the possible implications of CAO etiology and location on clinical prognosis.

Materials and Methods

Population Characteristics and Stroke Protocol

This study included patients treated at our center in the period between January 2010 and June 2017 who (1) presented with acute ischemic stroke caused by CAO in the first 4.5 h since symptom onset, and (2) were treated with MT, either BT or PMT.

CAO diagnosis. After the initial clinical evaluation, performed by the staff neurologist, CAO was confirmed by a multimodal computed tomography, which is routinely performed at our center in all stroke patients that are considered for BT or PMT, and includes plain non-contrast-enhanced CT, computed tomographic angiography, and computed tomographic perfusion (CTP).

BT and PMT indications. BT was performed in those patients that met the following criteria [21, 22]: pre-stroke modified Rankin Score (mRS) of 0–2; LVO confirmed by multimodal CT; age ≥ 18 years; National Institute of Health Severity Score (NIHSS) of ≥ 6 ; Alberta Stroke Program Early CT Score (ASPECTS) of ≥ 6 ; treatment could be initiated (groin puncture) within 4.5 h of symptom onset. In these patients, IVT with rTPA (0.9 mg/kg) was initiated while the neurointerventional radiology team was contacted and the angio suite was prepared. Direct PMT was performed in the first 4.5 h since symptom onset when there was a contraindication for BT.

Endovascular procedure. Before entry into the angio suite, all patients or relatives gave written informed consent. All procedures were performed under general anesthesia. Femoral Artery approach was preferred when feasible, and Braquial Artery was used as an alternative access. Initial diagnostic angiography was always performed to confirm the location of the clot. CAO site was divided into (Figs. 1, 2):

(1) EICA occlusion: the location of the occlusion was a continuous segment of the extracranial internal carotid artery, either in the carotid bifurcation or in the cervical carotid.

(2) IICA occlusion: the occlusion affected any continuous segment of the intracranial internal carotid artery, either in the infraclinoid intracranial segment, or in the supraclinoid segment (terminal CAOs and “T carotid” occlusions-thrombi that affect the supraclinoid segment of the internal carotid and its bifurcation into the anterior and the middle cerebral arteries).

(3) Tandem occlusion: the occlusion affected any part of the extra- or intracranial internal carotid artery and an associated distal occlusion, with an interposed segment of non-damaged vessel. Distal occlusion could affect the anterior or the middle cerebral artery.

Thrombectomy was performed using either a stentriever or a thromboaspiration system, following the preferences of the neurointerventionist in charge of the procedure. Additional carotid angioplasty or stenting was used when considered necessary. In such cases, 900 mg of lysine acetylsalicylate (equivalent to 500 mg of acetylsalicylic acid) were intravenously administered before stent

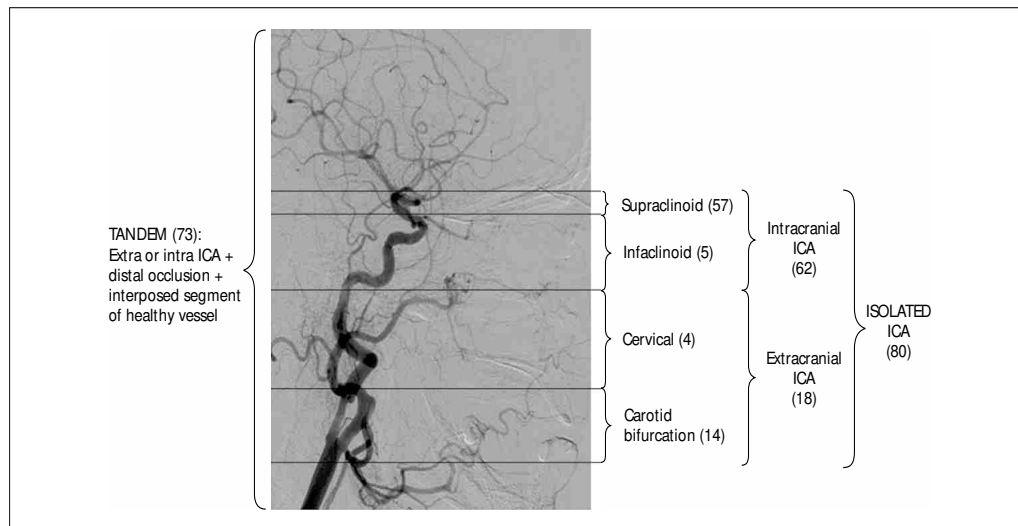
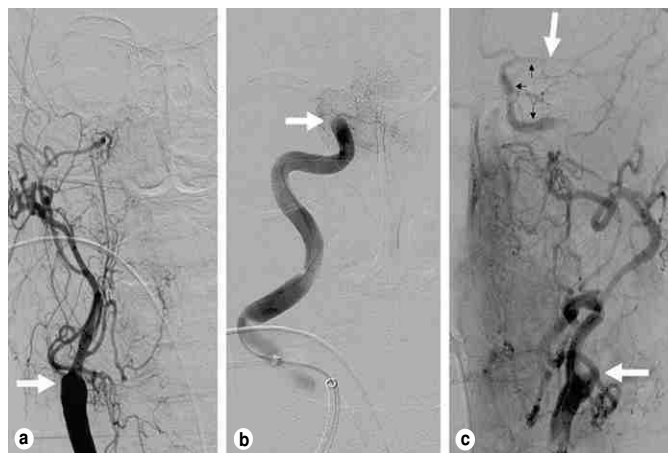


Fig. 1. CAO Site. Number of patients for each location is indicated between parentheses.

Fig. 2. CAO Site. Angiographic examples, anteroposterior views (site of occlusion is indicated by white arrows). **a** Extracranial internal carotid occlusion (carotid bifurcation). **b** Intracranial internal carotid occlusion (supracaloid segment). **c** Tandem occlusion (carotid bifurcation and middle cerebral artery; interposed healthy segment is indicated by small black arrows).



deployment, and oral antiplatelet medication was continued after thrombectomy at the discretion of the neurologist in charge of the patient. In most of the cases, the daily dual therapy with 200 mg of acetylsalicylic acid and 75 mg of clopidogrel was maintained during the first month after thrombectomy, and then clopidogrel was discontinued. Recanalization was assessed on the control angiogram following TICI classification.

Data Collection

For the purpose of the study, baseline characteristics were retrospectively registered, including age, sex, hypertension, diabetes, dyslipidemia, smoking habit, atrial fibrillation, anticoagulant and

antiplatelet treatment, stroke etiological subtype (atherothrombotic, cardioembolic, other and undetermined – when no etiology could be found or when 2 or more possible etiologies were found).

Clinical and radiological registered data included admission NIHSS, CAO location, CTP mismatch, discharge NIHSS, symptomatic hemorrhage, and 3 months-mRS (favorable 0–2, unfavorable 3–6).

Procedure parameters collected were time from symptoms onset to groin puncture, time to reperfusion (from symptoms onset to final recanalization), time of procedure (from groin puncture to final recanalization), and TICI scale (successful TICI 2b–3, unsuccessful TICI 0–2a).

Statistical Analysis

Normally distributed data are presented as mean $\pm$ SD, and non-normally distributed data as median and interquartile range. Categorical variables are expressed as percentages. A categorized analysis between groups was performed comparing the 2 types of treatment, intrahospital mortality, intracranial hemorrhage, and mRS at 3 months of follow-up. Student *t* test or the Mann-Whitney *U* test was used for continuous variables, and the χ^2 test for categorical variables. OR and 95% CI were calculated with univariate and multivariate logistic regression analyses to identify an association between each variable with type of treatment and predictors of mortality, ICH, and 3 months mRS (3 months-mRS). Statistical significance was set at $p < 0.05$ and all analyses were done with Statistical Package for the Social Sciences software Version 22.0 (SPSS, Chicago, IL, USA).

Results

From January 2010 to June 2017, 219 patients with acute stroke due to CAO were treated with MT at our center. For the purpose of the study, patients with wake up or unknown onset stroke ($n = 38$) and patients that arrived beyond 4.5 h from symptom onset ($n = 28$) were excluded. A total of 153 patients finally met the study inclusion criteria. Of which, 77 patients were treated with PMT (50.3%) and 76 patients with BT (49.7%).

Baseline Population Characteristics

Table 1 (1st column) and Figure 1 show the baseline characteristics of the study population and the locations of the CAO. Patients presented a similar gender distribution, with slight male predominance (51.6 vs. 48.4%). The median age was 71 years old. The most common risk factors were hypertension (71.9%), dyslipidemia (45.8%), and atrial fibrillation (35.3%). Atherosclerosis was the major contributing etiology (40.5%). Isolated occlusions of the extra- or intracranial segment of the carotid artery were slightly more frequent than tandem occlusions (80 vs. 73 patients, 52.3 vs. 47.7%). Extracranial internal carotid occlusions corresponded to the carotid bifurcation in 14 of 18 patients (77.8%), and to the cervical carotid in the remaining 4 patients (22.2%). Intracranial internal carotid occlusions corresponded to the supraclinoid segment (terminal carotid artery/T carotid) in 57 of 62 cases (91.9%), and to the infraclinoidal intracranial segment in the remaining 5 (8.1%). Distal occlusions in tandem lesions were located in the M1 segment of the middle cerebral artery in 62 of 73 patients (85%), in the M2 segment in 9 patients (12.3%), and in the A2 segment in 2 (2.7%). About 51 patients (33%) needed concomitant

acute carotid stenting as part of the treatment. Patients presented a mean admission NIHSS of 19, 24 h NIHSS was 12.5, and mean NIHSS at discharge was 7. The mean intrahospital mortality was 26.8%, and 8.5% of the patients presented a symptomatic hemorrhage post-thrombectomy. Good recanalization rate was 87.6%, and favorable 3 months-mRS was 26.8%.

BT versus PMT

The results of patients with CAO treated with BT versus those treated with PMT are shown in Table 1, 2nd and 3rd columns. Atrial fibrillation, cardioembolic stroke, anticoagulant therapy, and isolated CAO location were more frequent in patients treated with PMT ($p < 0.001$, <0.001 , 0.029 respectively). The predominant stroke etiology differed between both groups, with atherothrombotic strokes being more frequent in patients treated with BT ($p = 0.022$). No differences were found between admission, 24 h or discharge NIHSS, CTP mismatch, and procedure times. Regarding prognostic clinical variables, intrahospital mortality was higher in patients treated with PMT ($p = 0.044$), but there were no differences in good recanalization rates, symptomatic hemorrhage or favorable mRS between both groups.

Intrahospital Mortality

Table 2 represents the results of the logistic regression analysis performed to evaluate intrahospital mortality. In the univariate analysis, age, admission NIHSS, poor CTP mismatch, CAO location, time of procedure, type of treatment and symptomatic hemorrhage were associated with a higher risk of mortality. However, after the multivariate analysis, only poor CTP mismatch ($p = 0.005$), isolated extra or intra CAO locations ($p = 0.024$), and symptomatic hemorrhage ($p < 0.001$) remained independent predictors of mortality.

Symptomatic Hemorrhage

Table 3 shows the results of the dichotomized analysis performed to detect variables that may influence symptomatic hemorrhage. Patients that presented this complication had significant higher intrahospital mortality ($p < 0.001$) and worse 3 months-mRS ($p = 0.033$). None of the other studied variables presented significant differences. No further analyses were performed.

Functional Outcome at Three Months

Table 4 shows a multivariate logistic regression performed to evaluate which variables influenced the functional prognosis at 3 months, measured by the mRS (fa-

Table 1. Baseline characteristics of the study population. Comparison between baseline characteristics of patients treated with bridging therapy and primary mechanical thrombectomy

Variable	Total	BT (n = 76; 49.7%)	PMT (n = 77; 50.3%)	p value
Demographics and VRF, n (%)				
Gender, male	91 (59.5)	47 (51.6)	44 (48.4)	0.554
Age, years, median (IQR)	71 (29)	73 (19)	69 (19)	0.7
Atrial fibrillation	54 (35.3)	15 (19.7)	39 (50.6)	<0.001*
Ischaemic heart disease	23 (15)	10 (45.5)	13 (56.5)	0.519
Hypertension	110 (71.9)	53 (48.2)	57 (51.8)	0.555
Diabetes	41 (26.8)	22 (53.7)	19 (46.3)	0.551
Hyperlipidemia	70 (45.8)	32 (45.7)	38 (54.3)	0.368
Antiplatelet therapy	54 (35.3)	32 (59.3)	22 (40.7)	0.08
Anticoagulant therapy	25 (17)	1 (4)	24 (96)	<0.001*
Smoking	40 (26.1)	21 (52.5)	19 (47.5)	0.677
Ethanol	13 (8.5)	6 (46.2)	7 (53.8)	0.791
Clinical and radiological variables, median (IQR)				
Admission NIHSS	19 (7)	19 (7)	17.5 (7)	0.871
24 h NIHSS	12.5 (14)	9 (11)	9.5 (15)	0.394
Discharge NIHSS	7 (13)	8 (14)	7 (14)	0.810
Perfusion CT-Mismatch	75 (40)	80 (30)	70 (40)	0.353
Occluded artery, n (%)				
Extracranial	18 (11.8)	8 (44.4)	10 (55.6)	0.088
Intracranial	62 (40.5)	25 (40.3)	37 (59.7)	
Tandem	73 (47.7)	43 (58.9)	30 (41.1)	
Isolated ICA occlusion, n (%)	80 (52.3)	33 (43.4)	47 (61)	0.029*
Treatment times and characteristics, median (IQR)				
Symptom onset – groin puncture	244 (84)	257 (74)	232.5 (111)	0.246
Time of procedure	71 (67.5)	63 (62)	75.5 (69)	0.269
Time to reperfusion	317 (131.5)	314.5 (111)	327.5 (154)	0.943
Carotid stent, n (%)	51 (33.3)	28 (37)	23 (29.9)	0.330
Etiology, n (%)				
Category				
Atherothrombotic	62 (40.5)	40 (64.5)	22 (35.5)	0.022*
Cardioembolic	52 (34)	18 (34.6)	34 (65.4)	
Dissection	5 (3.3)	2 (40)	3 (60)	
Other	1 (0.7)	0 (0)	1 (100)	
Undetermined	32 (20.9)	15 (46.9)	17 (53.1)	
Functional and Safety outcomes				
3 month-mRS 0–2	41 (26.8)	22 (28.9)	19 (24.6)	0.244
SICH	13 (8.5)	8 (10.5)	5 (6.5)	0.384
Intrahospital mortality	41 (26.8)	15 (19.7)	26 (33.7)	0.044*
TICI 2b-3	134 (87.6)	63 (82.9)	71 (92.2)	0.241

* p value <0.05.

BT, Bridging therapy; PMT, primary mechanical thrombectomy; VRF, vascular risk factors; NIHSS, National Institute of Health Stroke Scale; IQR, interquartile range; mRS, modified Rankin Scale; SICH, symptomatic intracranial hemorrhage; TICI, thrombolysis in cerebral infarction scale.

vorable versus unfavorable). Age, admission NIHSS, perfusion CT mismatch, and CAO location were statistically significant in the univariate analysis, but only admission NIHSS ($p = 0.012$) was an independent predictor after the multivariate study.

Discussion

In this series of patients with acute stroke due to CAO, the most frequent risk factors were hypertension (71.9%), dyslipidemia (45.8%), and atrial fibrillation (35.3%), while atherothrombotic (40.5%) and cardioembolic (34%) were

Table 2. Intrahospital mortality. Logistic regression analysis

Variable	Intrahospital mortality		Univariate		Multivariate	
	no	yes	OR (95% CI)	p value	OR (95% CI)	p value
Age, years, median (IQR)	69 (21)	74 (14)	1.04 (1.01–1.08)	0.011*	1.02 (0.96–1.08)	0.541
NIHSS admission, median (IQR)	18 (7)	21 (5)	1.15 (1.05–1.25)	0.002*	1.12 (0.94–1.33)	0.211
Perfusion CT mismatch, median (IQR)	80 (30)	53 (50)	1.02 (1.01–1.04)	0.002*	0.97 (0.95–0.99)	0.005*
Occluded artery, <i>n</i> (%)						
Isolated ICA	49 (44.1)	31 (75.6)	0.25 (0.11–0.57)	0.001*	0.32 (0.16–0.78)	0.024*
Tandem	62 (55.9)	10 (24.4)				
Time of procedure, median (IQR)	64 (55)	100 (87)	1.01 (1.003–1.02)	0.007*	1.01 (0.99–1.02)	0.160
Time to reperfusion, median (IQR)	306 (125)	343 (129)	1.002 (0.998–1.006)	0.340	1.003 (0.99–1.01)	0.545
Treatment, <i>n</i> (%)						
BT	61 (55)	15 (36.6)	2.11 (1.01–4.42)	0.044*	2.64 (0.76–9.19)	0.127
PMT	50 (45)	26 (63.4)				
ICHs, <i>n</i> (%)	1 (0.9)	12 (30)	47.15 (5.88–378.02)	<0.001	228.31 (10.91–4,778.63)	<0.001*
TICI 2b–3, <i>n</i> (%)	1,100 (91.7)	33 (82.5)	2.38 (0.81–6.80)	0.106	2.99 (0.47–19.10)	0.246

* *p* value <0.05.

IQR, interquartile range; ICA, internal carotid artery; BT, bridging therapy; PMT, primary mechanical thrombectomy; NIHSS, National Institute of Health Stroke Scale; ICHs, Symptomatic intracranial hemorrhage.

the predominant stroke etiologies. These findings are congruent to those of ICARO [4] and ICARO-3 [23], previous studies on symptomatic carotid disease that found atherothrombotic and cardioembolic prevalence of 51–55 and 14–19%, respectively. In the subgroup of patients treated with PMT, atrial fibrillation and cardioembolic strokes predominated. This is probably due to the high incidence of chronic anticoagulation, a condition classically considered as contraindication for IVT and BT.

In our study, the clinical outcome of patients with CAO after thrombectomy was similar to patients treated with PMT and BT. The rate of symptomatic hemorrhage and 3 months-mRS did not show statistical significance between both groups ($p = 0.384$ and 0.244 , respectively), and the type of treatment did not predict intrahospital mortality after multivariate logistic regression (Table 2, $p = 0.127$). We did not exclude patients with extracranial occlusions or with contraindications for IVT. These 2 conditions are considered as exclusion criteria in most of the studies that compare both therapies, and extracranial disease has been excluded not only from studies comparing BT and PMT, but also from major randomized trials [7–11]. However, there is no current evidence against the use of thrombectomy in this setting, and a systematic review suggested that patients with stroke due to concomitant extra- and intracranial should not be excluded from endovascular therapy [24]. Regarding patients not eligible for IVT, they are also excluded from the studies comparing BT and PMT, with the argument

that they have “a genuine poorer outcome than IVT patients” [25]. However, our results seem to suggest that clinical outcome after BT and PMT is similar even when these patients are considered.

The variables that independently predicted mortality after thrombectomy in patients with CAO were poor perfusion CT mismatch ($p = 0.005$) and symptomatic hemorrhage ($p < 0.001$), as already suggested by previous studies on thrombectomy in LVOs [7–11, 26–28]. We also found an interesting relation between CAO location and mortality ($p = 0.024$), which to our knowledge has not been previously reported. In this series of patients, tandem occlusion was associated with lower mortality than isolated intracranial or extracranial occlusions. To further analyze this finding, we performed a comparison between patients with tandem occlusion and patients with isolated carotid occlusion (Table 5). Our results show that isolated carotid occlusions have a cardioembolic origin (atrial fibrillation) more frequently, present more severe strokes, and have worse recanalization rates, mortality, and functional outcome than patients with tandem lesions, which generally have an atherothrombotic etiology with distal artery-to-artery embolization and do clinically better. Interestingly, these differences in the clinical outcome are not secondary to a higher incidence of symptomatic hemorrhage but to a worse initial NIHSS and TICI 2b–3 recanalization rates, and may point to a different prognosis and management of patients with CAO depending on the location of the occlusion.

Table 3. Symptomatic intracranial hemorrhage. Dichotomized analysis of population

Variable	Total	No <i>n</i> = 139 (91.5%)	Yes <i>n</i> = 13 (8.5%)	<i>p</i> value
Demographics and VRF, <i>n</i> (%)				
Gender, male	91 (59.5)	86 (61.9)	5 (38.5)	0.100
Age, years, median (IQR)	71 (29)	71 (20)	71 (6)	0.658
Atrial fibrillation	54 (35.3)	52 (37.4)	2 (15.4)	0.113
Ischemic heart disease	23 (15)	23 (16.5)	0 (0)	0.111
Hypertension	110 (71.9)	99 (71.2)	10 (76.9)	0.663
Diabetes	41 (26.8)	37 (26.6)	3 (23.1)	0.782
Hyperlipidemia	70 (45.8)	64 (46)	6 (46.2)	0.994
Antiplatelet therapy	54 (35.3)	51 (36.7)	3 (23.1)	0.327
Anticoagulant therapy	25 (17)	25 (18)	1 (7.7)	0.346
Smoking	40 (26.1)	36 (25.9)	4 (30.8)	0.703
Ethanol	13 (8.5)	12 (8.6)	1 (7.7)	0.908
Clinical and radiological, median (IQR)				
Admission NIHSS	19 (7)	19 (7)	17 (5)	0.561
24 h NIHSS	12.5 (14)	12 (13)	17 (12)	0.05
Discharge NIHSS	7 (13)	7 (13)	20 (0)	0.141
Perfusion CT-mismatch	75 (40)	80 (30)	60 (30)	0.291
Isolated ICA occlusion, <i>n</i> (%)	80 (52.3)	72 (51.8)	7 (53.8)	0.888
Treatment times and characteristics, median (IQR)				
Symptom onset – groin puncture	244 (84)	244 (94)	252 (50)	0.836
Time of procedure	71 (67.5)	70 (64)	90 (110)	0.304
Time to reperfusion	317 (131.5)	315 (132)	368 (158)	0.460
Thrombectomy device, <i>n</i> (%)				0.062
Penumbra	46 (30.1)	43 (31.6)	3 (25)	
Stent-retriever	68 (44.4)	65 (47.8)	3 (25)	
Both	35 (22.9)	28 (20.6)	6 (50)	
Carotid stent, <i>n</i> (%)	51 (33.3)	46 (33.1)	5 (41.7)	0.547
Etiology				
Category, <i>n</i> (%)				0.156
Atherothrombotic	62 (40.5)	57 (41.3)	5 (38.5)	
Cardioembolic	52 (34)	50 (36)	2 (15.4)	
Dissection	5 (3.3)	5 (3.6)	0 (0)	
Other	1 (0.7)	1 (0.7)	0 (0)	
Undetermined	32 (20.9)	25 (18.1)	6 (46.2)	
Functional and Safety outcomes				
3 months-mRS 0–2	41 (26.8)	40 (37.4)	1 (7.7)	0.033*
Intrahospital mortality	41 (26.8)	28 (20.3)	12 (92.3)	<0.001*
TICI 2b-3	134 (87.6)	122 (89.1)	11 (91.7)	0.779

* *p* value < 0.05.

BT, bridging therapy; PMT, primary mechanical thrombectomy; IQR, interquartile range; VRF, vascular risk factors; NIHSS, National Institute of Health Stroke Scale; mRS, modified Rankin Scale; ICHs, symptomatic intracranial hemorrhage; TICI, thrombolysis in cerebral infarction.

Finally, the results of the functional outcome at 3 months give an interesting overview of the complexity and severity of CAO. Despite the high recanalization rates achieved by the endovascular treatment (TICI 2b-3 in 134 of 154 patients, 87.6%), only 26.6% of the patients achieved a good functional outcome at 3 months (mRS 0–2), and only NIHSS at admission remained an independent predictor

after the multivariate study. Our results might be influenced by 2 factors: a prolonged mean revascularization time (317 min) and the use of general anesthesia. To improve the revascularization times, we are currently trying to diminish both the transferal times of patients from different hospitals to our center and the time elapsed from admission to groin puncture. The use of general anesthesia

Table 4. Functional outcome at 3 months. Logistic regression analysis

Variable	mRS at 3 months		Univariate		Multivariate	
	favorable	unfavorable	OR (95% CI)	pvalue	OR (95% CI)	pvalue
Age, years, median (IQR)	67 (19)	73 (15)	1.04 (1.01–1.07)	0.015*	0.98 (0.94–1.03)	0.376
NIHSS admission, median (IQR)	17 (6)	20 (6)	1.143 (1.05–1.25)	0.003*	1.19 (1.04–1.35)	0.012*
Perfusion CT-mismatch, median, (IQR)	80 (20)	70 (35)	0.97 (0.96–0.99)	0.017*	1.02 (0.99–1.04)	0.08
Occluded artery, <i>n</i> (%)						
Isolated ICA	17 (25.8)	49 (74.2)	2.23 (1.04–4.80)	0.039	2.90 (0.95–8.90)	0.062
Tandem	24 (43.6)	31 (56.4)				
Time to reperfusion, median (IQR)	299 (140)	327 (124)	1.003 (0.99–1.01)	0.137	0.99 (0.98–1.01)	0.290
Treatment, <i>n</i> (%)						
BT	22 (39.3)	34 (60.7)	1.57 (0.74–3.34)	0.244	1.47 (0.50–4.34)	0.485
PMT	19 (29.2)	46 (70.8)				
ICHs, <i>n</i> (%)	1 (7.7)	12 (92.3)	7.16 (0.90–57.19)	0.063	3.40 (0.61–16.7)	0.062
TICI 2b-3, <i>n</i> (%)	35 (34)	68 (66)	0.97 (0.31–3.06)	0.961	0.28 (0.04–23.7)	0.197

* *p*value < 0.05. IQR, interquartile range; ICA, internal carotid artery; BT, bridging therapy; PMT, primary mechanical thrombectomy; NIHSS, National Institute of Health Stroke Scale; ICHs, symptomatic intracranial hemorrhage.

Table 5. Comparison between patients with isolated carotid occlusion and patients with tandem occlusion

Variable	Total	Isolated carotid (<i>n</i> = 80)	Tandem (<i>n</i> = 73)	pvalue
Demographics and VRF, <i>n</i> (%)				
Gender, male	91 (59.5)	47 (58.8)	44 (60.3)	0.848
Age, years, median (IQR)	71 (29)	73 (16)	69 (22)	0.085
Atrial fibrillation	54 (35.3)	35 (43.8)	19 (26)	0.022*
Ischemic heart disease	23 (15)	12 (15)	11 (15.1)	0.991
Hypertension	110 (71.9)	64 (80)	46 (63)	0.020*
Diabetes	41 (26.8)	22 (27.5)	19 (26)	0.837
Hyperlipidemia	70 (45.8)	40 (50)	30 (41.1)	0.269
Antiplatelet therapy	54 (35.3)	30 (37.5)	24 (32.9)	0.550
Anticoagulant therapy	25 (17)	18 (22.5)	8 (11)	0.058
Smoking	40 (26.1)	17 (21.3)	23 (31.5)	0.149
Ethanol	13 (8.5)	6 (7.5)	7 (9.6)	0.643
Clinical and radiological, median (IQR)				
Admission NIHSS	19 (7)	20 (7)	18 (6)	0.015*
24 h NIHSS	12.5 (14)	16 (16)	10 (13)	0.330
Discharge NIHSS	7 (13)	8 (14)	7 (9)	0.536
Perfusion CT-mismatch	75 (40)	75 (40)	69 (22)	0.313
Etiology, <i>n</i> (%)				
Category				0.001*
Atherothrombotic	62 (40.5)	21 (26.3)	41 (56.9)	
Cardioembolic	52 (34)	38 (47.5)	14 (19.4)	
Dissection	5 (3.3)	3 (3.8)	2 (2.8)	
Other	1 (0.7)	1 (1.3)	0 (0)	
Undetermined	32 (20.9)	17 (21.3)	15 (20.8)	
Functional and safety outcomes				
3 months-mRS 0–2	41 (26.8)	17 (21.2)	24 (32.9)	0.039*
ICHs	13 (8.5)	7 (8.9)	6 (8.2)	0.888
Intrahospital mortality	41 (26.8)	31 (38.8)	10 (13.9)	0.001*
TICI 2b-3	134 (87.6)	66 (83.5)	68 (95.8)	0.015*

* *p*value < 0.05. BT, bridging therapy; PMT, primary mechanical thrombectomy; VRF, vascular risk factors; NIHSS, National Institute of Health Stroke Scale; mRS, modified Rankin Scale; ICHs, symptomatic intracranial hemorrhage; TICI, thrombolysis in cerebral infarction.

versus conscious sedation has been a matter of debate since the beginning of stroke thrombectomy, but a recent meta-analysis does not yield significantly different rates of functional independence at 3 months [29]. Previous studies on favorable functional outcome after MT in CAO ranged from 21% [30] to 56% [31], and the number of patients in these studies ranged from 14 to 77. Our results in 153 patients (mRS 26.8%) reinforce the idea that, despite current therapies, stroke due to CAO is still a devastating disease.

To sum up, our study gives an approach of the baseline characteristics of patients with CAO and confirms the severity of this disease, despite the high rates of recanalization achieved after endovascular treatment. We have also found that the clinical outcome is similar after BT and PMT, even in patients with contraindications for IVT and extracranial or tandem lesions. Finally, we confirmed that poor perfusion CT mismatch and symptomatic hemor-

rhage are independent predictors of intrahospital mortality, and found a new possible relation between mortality and CAO location.

This is an observational retrospective study, which constitutes a main limitation. The groups are not completely homogeneous, due to the specific profile of the patient that presents contraindications for BT (cardioembolic stroke, atrial fibrillation, and anticoagulant treatment). Prospective randomized studies are needed to confirm the findings of this study and establish the optimal endovascular management in patients with stroke due to CAO.

Disclosure Statement

The authors declare no conflict of interest. The Ethics Committee of the medical center approved the study protocol.

References

- Bhatia R, Hill MD, Shobha N, Menon B, Bal S, Kochar P, Watson T, Goyal M, Demchuk AM: Low rates of acute recanalization with intravenous recombinant tissue plasminogen activator in ischemic stroke: real-world experience and a call for action. *Stroke* 2010;41:2254–2258.
- Demchuk AM, Goyal M, Yeatts SD, Carrozella J, Foster LD, Qazi E, Hill MD, Jovin TG, Ribo M, Yan B, Zaidat OO, Frei D, von Kummer R, Cockcroft KM, Khatri P, Liebeskind DS, Tomsick TA, Palesch YY, Broderick JP; IMS III Investigators: Recanalization and clinical outcome of occlusion sites at baseline CT angiography in the interventional management of stroke III trial. *Radiol* 2014;273:202–210.
- Rubiera M1, Ribo M, Delgado-Mederos R, Santamarina E, Delgado P, Montaner J, Alvarez-Sabín J, Molina CA: Tandem internal carotid artery/middle cerebral artery occlusion: an independent predictor of poor outcome after systemic thrombolysis. *Stroke* 2006;37:2301–2305.
- Paciaroni M, Balucani C, Agnelli G, Caso V, Silvestrelli G, Grotta JC, Demchuk AM, Sohn SI, Orlandi G, Leys D, Pezzini A, Alexandrov AV, Silvestrini M, Fofi L, Barlinn K, Inzitari D, Ferrarese C, Tassi R, Tsvigoulis G, Consoli D, Baldi A, Bovi P, Luda E, Galletti G, Invernizzi P, DeLodovici ML, Corea F, Del Sette M, Monaco S, Marcheselli S, Alberti A, Venti M, Acciarresi M, D'Amore C, Macellari F, Lanari A, Previdi P, Gonzales NR, Pandurengan RK, Vahidy FS, Sline M, Bal SS, Chiti A, Gialdini G, Dumont F, Cordonnier C, Debette S, Padovani A, Cerqua R, Bodechtel U, Kepplinger J, Nesi M, Nencini P, Berretta S, Trentini C, Martini G, Piperidou C, Heliopoulos I, D'Anna S, Cappellari M, Donati E, Bono G, Traverso E, Toni D: Systemic thrombolysis in patients with acute ischemic stroke and internal carotid artery occlusion: the ICARO study. *Stroke* 2012;43:125–130.
- Saqqur M1, Uchino K, Demchuk AM, Molina CA, Garami Z, Calleja S, Akhtar N, Orouk FO, Salam A, Shuaib A, Alexandrov AV; CLOTBUST Investigators: Site of arterial occlusion identified by transcranial Doppler predicts the response to intravenous thrombolysis for stroke. *Stroke* 2007;38:948–954.
- Rha JH, Saver JL: The impact of recanalization on ischemic stroke outcome: a meta-analysis. *Stroke* 2007;38:967–973.
- Berkhemer OA, Fransen PS, Beumer D, van den Berg LA, Lingsma HF, Yoo AJ, Schoneville WJ, Vos JA, Nederkoorn PJ, Wermer MJ, van Walderveen MA, Staals J, Hofmeijer J, van Oostayen JA, Lycklama à Nijeholt GJ, Boiten J, Brouwer PA, Emmer BJ, de Bruijn SF, van Dijk LC, Kappelle LJ, Lo RH, van Dijk EJ, de Vries J, de Kort PL, van Rooij WJ, van den Berg JS, van Hasselt BA, Aerden LA, Dallinga RJ, Visser MC, Bot JC, Vroomen PC, Eschghi O, Schreuder TH, Heijboer RJ, Keizer K, Tielbeek AV, den Hertog HM, Gerrits DG, van den Berg-Vos RM, Karas GB, Steyerberg EW, Flach HZ, Marquering HA, Sprengers ME, Jenniskens SF, Beenen LF, van den Berg R, Koudstaal PJ, van Zwam WH, Roos YB, van der Lugt A, van Oostenbrugge RJ, Majoie CB, Dippel DW; MR CLEAN Investigators: A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2015;372:11–20.
- Goyal M, Demchuk AM, Menon BK, Eesa M, Rempel JL, Thornton J, Roy D, Jovin TG, Willinsky RA, Sapkota BL, Dowlatshahi D, Frei DF, Kamal NR, Montaner WJ, Poppe AY, Ryckborst KJ, Silver FL, Shuaib A, Tampieri D, Williams D, Bang OY, Baxter BW, Burns PA, Choe H, Heo JH, Holmstedt CA, Jankowitz B, Kelly M, Linares G, Mandzia JL, Shankar J, Sohn SI, Swartz RH, Barber PA, Coutts SB, Smith EE, Morrish WF, Weill A, Subramaniam S, Mitha AP, Wong JH, Lowerison MW, Sajobi TT, Hill MD; ESCAPE Trial Investigators: Randomized assessment of rapid endovascular treatment of ischemic stroke. *N Engl J Med* 2015;372:1019–1030.
- Saver JL, Goyal M, Bonafe A, Diener HC, Levy EI, Pereira VM, Albers GW, Cognard C, Cohen DJ, Hacke W, Jansen O, Jovin TG, Mattle HP, Nogueira RG, Siddiqui AH, Yavagal DR, Baxter BW, Devlin TG, Lopes DK, Reddy VK, du Mesnil de Rochemont R, Singer OC, Jahan R; SWIFT PRIME Investigators: Stent-retriever thrombectomy after intravenous t-PA vs. t-PA alone in stroke. *N Engl J Med* 2015;372:2285–2295.
- Campbell BC, Mitchell PJ, Kleinig TJ, Dewey HM, Churilov L, Yassi N, Yan B, Dowling RJ, Parsons MW, Oxley TJ, Wu TY, Brooks M, Simpson MA, Miteff F, Levi CR, Krause M, Harrington TJ, Faulder KC, Steinfert BS, Priglinger M, Ang T, Scoop R, Barber PA, McGuinness B, Wijeratne T, Phan TG, Chong W, Chandra RV, Bladin CF, Badve M, Rice H, de Villiers L, Ma H, Desmond PM, Donnan GA, Davis SM; EXTEND-IA Investigators: Endovascular therapy for ischemic stroke with perfusion-imaging selection. *N Engl J Med* 2015;372:1009–1018.

- 11 Jovin TG, Chamorro A, Cobo E, de Miquel MA, Molina CA, Rovira A, San Román L, Serena J, Abilleira S, Ribó M, Millán M, Urra X, Cardona P, López-Cancio E, Tomasello A, Castaño C, Blasco J, Aja L, Dorado L, Quesada H, Rubiera M, Hernandez-Pérez M, Goyal M, Demchuk AM, von Kummer R, Gallofré M, Dávalos A; REVASCAT Trial Investigators: Thrombectomy within 8 hours after symptom onset in ischemic stroke. *N Engl J Med* 2015;372:2296–2306.
- 12 Behme D, Kabbasch C, Kowoll A, Dorn F, Liebig T, Weber W, Mpotsaris A: Intravenous thrombolysis facilitates successful recanalization with stent-retriever mechanical thrombectomy in middle cerebral artery occlusions. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2016;25: 954–959.
- 13 Weber R, Nordmeyer H, Hadisurya J, Hedder M, Stauder M, Stracke P, Berger K, Chapot R: Comparison of outcome and interventional complication rate in patients with acute stroke treated with mechanical thrombectomy with and without bridging thrombolysis. *J Neurointerv Surg* 2017;9:229–233.
- 14 Rai AT, Boo SI, Buseman C, Adcock AK, Tarabishy AR, Miller MM, Roberts TD, Domico JR, Carpenter JS: Intravenous thrombolysis before endovascular therapy for large vessel strokes can lead to significantly higher hospital costs without improving outcomes. *J Neurointerv Surg* 2018;10:17–21.
- 15 Merlino G, Sponza M, Petralia B, Vit A, Gavrilovic V, Pellegrin A, Rana M, Cancelli I, Naliato S, Lorenzutti S, Marinig R, Calzolari F, Eleopra R: Short and long-term outcomes after combined intravenous thrombolysis and mechanical thrombectomy versus direct mechanical thrombectomy: a prospective single-center study. *J Thromb Thrombolysis* 2017; 44:203–209.
- 16 Leker RR, Pikis S, Gomori JM, Cohen JE: Is bridging necessary? A pilot study of bridging versus primary stentriever-based endovascular reperfusion in large anterior circulation strokes. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2015;24: 1163–1167.
- 17 Abilleira S, Ribera A, Cardona P, Rubiera M, López-Cancio E, Amaro S, Rodríguez-Campello A, Camps-Renom P, Cánovas D, de Miquel MA, Tomasello A, Remollo S, López-Rueda A, Vivas E, Perendreu J, Gallofré M; Catalan Stroke Code and Reperfusion Consortium: Outcomes after direct thrombectomy or combined intravenous and endovascular treatment are not different. *Stroke* 2017; 48:375–378.
- 18 Goyal M, Menon BK, van Zwam WH, Dippel DW, Mitchell PJ, Demchuk AM, et al; HERMES Collaborators: Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from five randomised trials. *Lancet* 2016; 387:1723–1731.
- 19 Phan K, Dmytriw AA, Maingard J, Asadi H, Griessenauer CJ, Ng W, Kewagamang K, Mobbs RJ, Moore JM, Ogilvy CS, Thomas AJ: Endovascular thrombectomy alone versus combined with intravenous thrombolysis. *World Neurosurg* 2017;108:850–858.
- 20 Bourcier R, Alexandre PL, Eugène F, Delasalle-Guyomarch B, Guillon B, Kerleroux B, Saleme S, Marnat G, Boucebc S, Mirza M, Ferré JC, Papagiannaki C, Desal H: Is bridging therapy still required in stroke due to carotid artery terminus occlusions? *J Neurointerv Surg* 2018;10:625–628.
- 21 National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group: Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 1995;333:1581–1587.
- 22 Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, Brozman M, Dávalos A, Guidetti D, Larrue V, Lees KR, Medeghini Z, Machnig T, Schneider D, von Kummer R, Wahlgren N, Toni D; ECASS Investigators: Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2008;359:1317–1329.
- 23 Paciaroni M, Inzitari D, Agnelli G, Caso V, Balucani C, Grotta JC, Sarraj A, Sung-II S, Chamorro A, Urra X, Leys D, Henon H, Cordonnier C, Dequatre N, Aguetaz P, Alberti A, Venti M, Acciarresi M, D'Amore C, Zini A, Vallone S, Dell'Acqua ML, Menetti F, Nencini P, Mangiafico S, Barlinn K, Kepplinger J, Bodechtel U, Gerber J, Bovi P, Cappellari M, Linfante I, Dabus G, Marcheselli S, Pezzini A, Padovani A, Alexandrov AV, Shahripour RB, Sessa M, Giacalone G, Silvestrelli G, Lanari A, Ciccone A, De Vito A, Azzini C, Saletti A, Fainardi E, Orlandi G, Chiti A, Gialdini G, Silvestrini M, Ferrarese C, Beretta S, Tassi R, Martini G, Tsivgoulis G, Vasdekis SN, Consoli D, Baldi A, D'Anna S, Luda E, Varbella F, Galletti G, Invernizzi P, Donati E, De Lodovici ML, Bono G, Corea F, Sette MD, Monaco S, Riva M, Tassinari T, Scoditti U, Toni D: Intravenous thrombolysis or endovascular therapy for acute ischemic stroke associated with cervical internal carotid artery occlusion: the ICARO-3 study. *J Neurol* 2015; 262:459–468.
- 24 Mokin MI, Kass-Hout T, Kass-Hout O, Dumont TM, Kan P, Snyder KV, Hopkins LN, Siddiqui AH, Levy EI: Intravenous thrombolysis and endovascular therapy for acute ischemic stroke with internal carotid artery occlusion: a systematic review of clinical outcomes. *Stroke* 2012;43:2362–2368.
- 25 Bellwald S, Weber R, Dobrocky T, Nordmeyer H, Jung S, Hadisurya J, Mordasini P, Mono ML, Stracke CP, Sarikaya H, Bernasconi C, Berger K, Arnold M, Chapot R, Gralla J, Fischer U: Direct mechanical intervention versus bridging therapy in stroke patients eligible for intravenous thrombolysis. A pooled analysis of 2 registries. *Stroke* 2017;48: 3282–3288.
- 26 Lev MH, Segal AZ, Farkas J, Hossain ST, Putman C, Hunter GJ, Budzik R, Harris GJ, Buonanno FS, Ezzeddine MA, Chang Y, Koroshetz WJ, Gonzalez RG, Schwamm LH: Utility of perfusion-weighted CT imaging in acute middle cerebral artery stroke treated with intra-arterial thrombolysis: prediction of final infarct volume and clinical outcome. *Stroke* 2001;32:2021–2028.
- 27 Yoo AJ, Chaudhry ZA, Nogueira RG, Lev MH, Schaefer PW, Schwamm LH, Hirsch JA, Gonzalez RG: Infarct volume is a pivotal biomarker after intra-arterial stroke therapy. *Stroke* 2012;43:1323–1330.
- 28 Donahue J, Wintermark M: Perfusion CT and acute stroke imaging: foundations, applications, and literature review. *J Neuroradiol* 2015;41:21–29.
- 29 Ilyas A, Chen CJ, Ding D, Foreman PM, Buell TJ, Ironside N, Taylor DG, Kalani MY, Park MS, Southerland AM, Worrall BB: Endovascular mechanical thrombectomy for acute ischemic stroke under general anesthesia versus conscious sedation: a sReview and meta-analysis. *World Neurosurg* 2018;112:e355–e367.
- 30 Fesl G, Patzig M, Holtmannspoepter M, Mayer TE, Pfefferkorn T, Opherk C, Brueckmann H, Wiesmann M: Endovascular mechanical recanalisation of acute carotid-T occlusions: a single-center retrospective analysis. *Cardiovascular Intervent Radiol* 2011;34:280–286.
- 31 Nedeltchev K, Brekenfeld C, Remonda L, Ozdoba C, Do DD, Arnold M, Mattle HP, Schroth G: Internal carotid artery stent implantation in 25 patients with acute stroke: preliminary results. *Radiology* 2005;237: 1029–1037.