

PREDICTORES CLÍNICOS Y HEMODINÁMICOS DE RESPUESTA AL TRATAMIENTO TROMBOLÍTICO ENDOVENOSO EN PACIENTES CON ICTUS ISQUÉMICO AGUDO

Tesis doctoral

Autora

Marián Muchada López

Directores

Marta Rubiera del Fueyo

Carlos Molina Cateriano

José Alvarez-Sabín

Departamento de Medicina

Facultad de Medicina

Universidad Autónoma de Barcelona

2014

La presente Tesis Doctoral es el resultado del trabajo desempeñado durante años por la Unidad de Ictus del Hospital Universitario Vall d' Hebron. Gracias a todos y cada uno de mis compañeros por acogerme tan bien y facilitarme los recursos, gracias por vuestra confianza y apoyo, por vuestra dedicación, complicidad e ilusión.

Gracias a mi familia porque sin su apoyo y cariño no habría llegado hasta aquí. Gracias mama por tu dedicación y constancia, gracias papa por tu confianza y paciencia, y a ti Beatriz gracias por ser mi referente y estar siempre a mi lado.

Por ultimo, gracias Javi por la fuerza que me transmites, gracias por tu amor, por estar a mi lado y creer en mí.

A todos, gracias por guiarme y ayudarme, porque sin vosotros sería difícil luchar cada día.

ÍNDICE

1. Introducción.....	8
1.1. Ictus agudo. Generalidades.....	9
1.1.1. Epidemiología.....	10
1.1.2. Etiopatogenia del ictus isquémico cerebral.....	11
1.2. Ultrasonografía en el ictus isquémico agudo.....	15
1.2.1. Principios básicos de la Ultrasonografía.....	16
1.2.2. Doppler continuo y eco-Doppler de troncos supraaórticos.....	19
1.2.3. Doppler transcraneal.....	21
1.2.4. Doppler transcraneal en la fase aguda del ictus.....	23
1.3. Tratamientos de reperfusión en la fase aguda del ictus.....	30
1.3.1. Trombolisis endovenosa.....	31
1.3.1.1. Limitaciones del tratamiento trombolítico endovenoso.....	34
1.3.1.2. Predictores de resistencia a la recanalización.....	37
1.3.2. Tratamiento endovascular.....	39
1.4. Pronóstico y evolución.....	44
1.4.1. Déficit neurológico basal.....	44
1.4.2. Localización de la oclusión.....	45

1.4.3. Recanalización.....	45
1.4.4. Tiempo.....	46
2. Objetivos.....	47
3. Metodología.....	49
3.1. Material y Métodos.....	50
3.2. Selección de pacientes.....	50
3.3. Variables clínicas.....	51
3.4. Estudios de neuroimagen.....	52
3.5. Estudio ultrasonográfico.....	53
3.6. Análisis estadístico.....	54
4. Copia de las publicaciones.....	56
4.1. Baseline National Institutes of Health Stroke Scale- Adjusted Time Window for Intravenous Tissue- Type Plasminogen Activator in Acute Ischemic Stroke. Stroke 2014; 45: 1059- 1063.....	57

4.2. Impact of Time to Treatment on TPA- Induced Recanalization in Acute Ischemic Stroke. Stroke. Aceptado para publicación en Junio 2014.....	63
5. Síntesis de resultados y discusión.....	70
5.1. Investigar el impacto del tiempo-a-tratamiento trombolítico endovenoso sobre el pronóstico funcional en función de la gravedad inicial del ictus isquémico agudo.....	71
5.2. Predictores clínicos de buen pronóstico funcional en relación a la severidad inicial del ictus en pacientes tratados con rt-PA.....	71
5.3. Determinar la existencia de diferentes “ventanas de tratamiento” fibrinolítico endovenoso en función de la gravedad basal del ictus.....	75
5.4. Discusión e implicaciones.....	76
5.5. Evaluar el impacto del tiempo-a-tratamiento sobre la probabilidad de recanalización en pacientes con ictus isquémico agudo y oclusión arterial.....	78
5.6. Determinar predictores clínicos de recanalización en función de la localización de la oclusión.....	79

5.7. Identificar la existencia de “ventanas de tratamiento” fibrinolítico endovenosos respecto a la recanalización en función de la localización de la oclusión arterial.....	82
5.8. Discusión e implicaciones.....	84
6. Conclusiones.....	87
7. Bibliografía.....	90
8. Anexos.....	107
8.1. Escalas.....	108
8.2. Índice de figuras y tablas.....	113
8.3. Acrónimos y abreviaciones.....	116

1. INTRODUCCIÓN

1.1. ICTUS AGUDO. GENERALIDADES

A pesar de los avances en el conocimiento de la fisiopatología y tratamiento en el área de la patología vascular cerebral, el ictus continúa siendo un problema de salud pública de primer orden.

El término ictus, que en latín significa «golpe», hace referencia a la presentación clínica que habitualmente suele ser súbita y violenta. El ictus es un trastorno brusco del flujo sanguíneo cerebral, que altera de forma transitoria o permanente la función de una determinada región del encéfalo. El diagnóstico clínico viene dado por unas manifestaciones clínicas, en general deficitarias, que se producen por la disfunción de las células localizadas en el área afectada.

El 80-85% de los ictus son de naturaleza isquémica. En este caso la interrupción del flujo sanguíneo y del aporte de glucosa y oxígeno a una zona cerebral es debido a la oclusión de una arteria cerebral, que puede ocurrir por el impacto de un émbolo procedente de otra localización o por un trombo formado a nivel de las arterias cerebrales. En función del calibre de la arteria afectada, el área cerebral afectada por la isquemia y el déficit funcional secundario será mayor para las oclusiones de grandes arterias cerebrales y menor para la afectación de arterias penetrantes de menor calibre. Por otra parte, el ictus hemorrágico constituye el 15-20% restante de los casos. La arteriopatía secundaria a la hipertensión, angiopatía amiloidea o a otras causas, así como la existencia de malformaciones vasculares o aneurismas, predisponen a la rotura vascular y extravasación de sangre en el parénquima cerebral. En la fase aguda del ictus, el daño cerebral irreversible sigue un curso dinámico, siendo cada vez mayor a medida que pasa el tiempo desde el inicio de los síntomas.

Dentro de los ictus isquémicos, según la duración del proceso, clásicamente se consideran dos tipos de isquemia cerebral: el ataque isquémico transitorio (AIT) y el infarto cerebral. El AIT se define como un episodio de isquemia cerebral o retiniana, cuyos síntomas suelen durar menos de una hora y sin evidencia de lesión en neuroimagen. A diferencia del infarto cerebral, que produce un déficit neurológico que persiste más de 24 horas y en el que se evidencia lesión en neuroimagen indicando la presencia de necrosis tisular¹.

El tiempo es por tanto un factor crítico en la atención del ictus agudo, de manera que, cuanto más precoz sea la atención especializada, mayor posibilidad de ofrecer un tratamiento efectivo y de conseguir la máxima recuperación funcional. Por tanto, el ictus es una urgencia médica, bien caracterizada por la premisa “Time is Brain”, que requiere una intervención diagnóstica y terapéutica inmediata.

Actualmente, el único tratamiento aprobado que permite la restauración del flujo arterial y la reperfusión tisular del tejido isquémico en pacientes con ictus isquémico agudo es la trombolisis intravenosa.

1.1.1. Epidemiología

El ictus constituye en los países desarrollados la tercera causa de muerte y la primera de discapacidad en los adultos. En España supone, por entidades específicas, la primera causa de mortalidad en la mujer y la segunda en el hombre, además de ser la primera causa médica de discapacidad permanente en la edad adulta²⁻³, y la segunda de demencia⁴⁻⁵. Aproximadamente la tercera parte de los pacientes que sobreviven a un ictus sufren secuelas importantes que les limitan en sus actividades de la vida diaria²⁻³.

Por tanto, su morbimortalidad no sólo ocasiona sufrimiento a los pacientes y a sus familiares, sino que además influye de manera significativa en la economía de la

sociedad. Esta patología consume aproximadamente el 3-4% de los recursos de los sistemas públicos de salud⁶.

Su frecuencia presenta un incremento progresivo, de hecho datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS)⁷ ya preveían un incremento de un 27% en su incidencia entre los años 2000 y 2025. En España, con una incidencia de 200 nuevos casos por cada 100.000 habitantes, causa aproximadamente 110.000 ingresos hospitalarios⁶.

Los datos sobre la prevalencia en España en diversos estudio han mostrado prevalencias de un 8,5% en población urbana y rural de más de 20 años y un 4% en población rural de más de 65 años⁸⁻⁹.

Los datos nacionales de la encuesta de morbilidad hospitalaria⁵ demuestran que se ha producido un incremento constante de pacientes ingresados por ictus.

Todos estos datos son más alarmantes si tenemos en cuenta la tendencia de la pirámide poblacional. Con el aumento de la esperanza de vida y el creciente envejecimiento poblacional, la proporción de habitantes en riesgo de ictus se incrementará en los próximos años por lo que se prevé un incremento de la incidencia y prevalencia del ictus.

Es por ello que el desarrollo y aplicación de medidas terapéuticas en la fase aguda del ictus y en prevención primaria y secundaria se consideran factores esenciales para minimizar los devastadores efectos que produce esta enfermedad.

1.1.2. Etiopatogenia del ictus isquémico cerebral

La oclusión arterial que ocasiona la isquemia cerebral se puede producir por distintos mecanismos, lo que permite diferenciar cinco grandes grupos etiológicos:

aterotrombóticos, cardioembólicos, lacunares, de causa poco frecuente y criptogénicos o indeterminados¹⁰⁻¹¹.

El ictus aterotrombótico se produce por la patología arterial originada por depósitos de colesterol en forma de ateromas, que provoca una estenosis o engrosamiento de la pared y por tanto, una disminución del diámetro luminal de la arteria (ya sea en territorio carotídeo, intracraneal o vertebrobasilar). El ictus aterotrombótico, que constituye aproximadamente el 20% de los ictus isquémicos, se define por la presencia de una estenosis mayor del 50% o una oclusión arteriosclerótica en la arteria responsable de la irrigación del parénquima encefálico afecto, ya sea a nivel de troncos supraaórticos (TSA) o intracraneal^{10, 12}. También se consideran aterotrombóticos aquellos ictus ocasionados por una estenosis menor del 50% en la arteria cerebral media (ACM), cerebral posterior (ACP) o basilar (AB) siempre que el paciente asocie más de dos factores de riesgo vascular cerebral (edad mayor de 50 años, hipertensión arterial, diabetes mellitus, tabaquismo o hipercolesterolemia)^{11, 13}. Fisiopatológicamente, la causa del ictus puede deberse a un mecanismo hemodinámico por crecimiento intraluminal de la placa o embólico arterio-arterial por rotura o fragmentación de la placa¹⁴. El crecimiento progresivo de la placa aterosclerótica va provocando una disminución del calibre vascular, o estenosis, que a partir de una reducción del 50% ya provoca cambios hemodinámicos en el flujo arterial¹². Sin embargo, para que se llegue a provocar una disminución del aporte de flujo tan importante que ocasione la isquemia cerebral es necesaria la presencia de una estenosis de más del 90% del calibre. Además, si este crecimiento es lentamente progresivo se suele compensar mediante el desarrollo de la circulación colateral, y solamente provocará clínica en situaciones de compromiso hemodinámico, como hipotensión arterial o bajo gasto cardiaco. En otras ocasiones, una placa se puede complicar por la

aparición de una hemorragia en su interior o bien por la aparición de una ulceración superficial. Esto puede dar lugar a un embolismo arterio-arterial con una oclusión vascular distal¹⁴⁻¹⁵ u ocasionar el crecimiento brusco de la placa que podría conllevar la oclusión de la arteria en la que está localizada¹⁶.

En cuanto a los vasos intracraneales, se estima que hasta el 10% de los ictus en nuestro medio se producen por arteriosclerosis intracraneal¹⁷. El mecanismo es similar a los de vasos supraaórticos añadiéndose además el mecanismo por obstrucción de la salida de ramas perforantes llevando a un infarto similar a un infarto lacunar o enfermedad de rama¹⁸.

Otra etiología aterotrombótica con una prevalencia relevante en el ictus isquémico agudo mediante un mecanismo atero-embólico es la ateromatosis aórtica complicada que podría suponer la causa de hasta el 10- 20% de los ictus isquémicos¹⁹.

Los ictus cardioembólicos constituyen aproximadamente el 25% de todos los ictus isquémicos. La patología cardíaca que con mayor frecuencia ocasiona un ictus isquémico es la fibrilación auricular (FA), ya sea crónica o paroxística. Otras causas de ictus cardioembólicos son: estenosis mitral reumática, prótesis aórtica o mitral, endocarditis, trombo o tumor intracardiaco, enfermedad del nodo sinusal, aneurisma ventricular izquierdo, hipocinesia cardíaca global, infarto agudo de miocardio (menos de tres meses) o discinesia postinfarto, entre las más frecuentes^{10, 13, 20}. La mayoría de las veces los embolismos de origen cardíaco se producen por situaciones de estasis sanguínea a nivel de las cavidades cardíacas, lo que origina la formación de un trombo en su interior. Otras veces, el material embólico cardíaco proviene de vegetaciones valvulares, infecciosas o no, u otras causas más raras como la fragmentación de tumores cardíacos con la diseminación embólica consiguiente. También se consideran cardioembólicos los ictus que se producen en situaciones de embolismo paradójico, por

trombos situados a nivel del sistema venoso sistémico que pasan a la circulación arterial a través de un cortocircuito o shunt derecha-izquierda, como el producido por el foramen oval permeable (FOP) o las comunicaciones interauriculares o interventriculares²⁰.

Los infartos lacunares suponen aproximadamente el 20% de los ictus isquémicos ²¹. Se caracterizan desde el punto de vista anatomopatológico por la formación de una laguna, es decir, un infarto no superior a 15 milímetros de diámetro, en el territorio de las arterias perforantes lenticuloestriadas, tálamogeniculadas, tálamoperforantes o perforantes pontinas. Fisiopatológicamente, el mecanismo de producción de estos infartos cerebrales puede ser múltiple. Se piensa que en la mayoría de los casos la causa es la alteración arterial trombótica, por formación de placas de microateroma in situ, o la arterioesclerosis o lipohialinosis, que es el engrosamiento concéntrico progresivo de la pared arterial hasta su obstrucción de forma aguda o subaguda que origina la sintomatología ictal típica conocida como síndromes lacunares²¹. También es posible un mecanismo embólico, ya sea por material procedente del corazón o por embolismo arterio-arteriales, o por causas menos frecuentes como trastornos hemodinámicos o vasoespasmos²². La edad, la diabetes mellitus (DM) y sobre todo la hipertensión arterial (HTA) son los factores de riesgo asociados a la enfermedad de pequeño vaso.

Otro subgrupo de ictus isquémicos es el producido por las causas inhabituales de ictus y suponen el 10% de ellos. Engloban diversos trastornos que afectan a los vasos cerebrales intracraneales como trastornos sistémicos (conectivopatías, infección, neoplasia, síndrome mieloproliferativo, alteraciones metabólicas, de la coagulación...), la disección arterial, displasia fibromuscular, malformaciones arteriovenosas, trombosis venosa cerebral, vasculitis o migraña, entre otras¹³.

Por último, aproximadamente en el 20% de los infartos isquémicos restantes, no se puede determinar la causa y son definidos como ictus de causa indeterminada o criptogénicos¹³. Dentro de estos, se engloban los ictus en los que coexisten 2 o más posibles etiologías¹⁹, aquellos en los que el estudio realizado es incompleto o insuficiente para determinar la etiología y aquellos en los que a pesar de un estudio etiológico completo no se puede determinar la causa del ictus¹².

Los infartos isquémicos también se pueden clasificar basándose en la localización o topografía vascular. De esta manera, se distingue el Infarto de territorio carotideo o anterior y el infarto de territorio vertebrobasilar o posterior. Se describe también, el Infarto en territorio frontera, debido a un descenso de la perfusión sanguínea arterial en una zona territorial limítrofe entre dos arterias principales¹³.

Por último una clasificación sindrómica sencilla y ampliamente difundida es la del Oxfordshire Community Stroke Project (OCSP)²³⁻²⁴, propuesta en 1991. Esta clasificación, que utiliza exclusivamente criterios clínicos, ha definido cuatro síndromes neurovasculares que permite la clasificación del infarto cerebral en cuatro grupos: Infartos totales de la circulación anterior (TACI), Infartos parciales de la circulación anterior (PACI), Infartos lacunares (LACI) e Infartos de la circulación posterior (POCI).

La búsqueda de la etiología y el mecanismo patogénico del ictus es la base para poder seleccionar la mejor estrategia de prevención secundaria.

1.2. ULTRASONOGRAFÍA EN EL ICTUS ISQUÉMICO AGUDO

El primer uso de los ultrasonidos para el diagnóstico de patología neurológica fue en 1942, cuando el neurólogo Karl Theo Dussik intentó visualizar tumores intracraneales mediante ultrasonografía. Posteriormente, en 1960, llegó de la mano de Sotomura la aplicación de los ultrasonidos para la visualización morfológica de las

estructuras vasculares y del efecto Doppler para la evaluación de los flujos intravasculares y la patología de la pared arterial. El desarrollo de estas técnicas ha supuesto un gran avance en la Neurología vascular.

1.2.1. Principios básicos de la Ultrasonografía

La ecografía es un método diagnóstico que utiliza la energía mecánica de las ondas de ultrasonidos y su interacción con la materia. Las imágenes se obtienen tras procesar la información procedente de los haces de ultrasonidos (ecos) reflejados por las estructuras corporales que atraviesan. Los haces de ultrasonido son emitidos a frecuencias constantes, y mediante un procesamiento informático, los cambios de la intensidad en los pulsos de ultrasonido recibidos se codifican en una escala de grises, lo que da lugar a la imagen en modo B. Esta técnica nos permite el estudio morfológico de las estructuras estáticas, que en el caso de la neurología vascular supone la visualización de la pared vascular en las arterias extracraneales y la identificación de su patología aterosclerótica²⁵. A nivel intracraneal, nos permite la visualización de estructuras parenquimatosas.

Las técnicas de velocimetría Doppler codifican la imagen ultrasonográfica basándose en el cambio de frecuencias que se produce cuando un haz de ultrasonidos se refleja sobre un elemento móvil, como son los hematíes en el torrente sanguíneo, y se representa como curvas frecuencia-tiempo. La magnitud de esta diferencia o salto de frecuencias es dependiente de la velocidad del cuerpo móvil en cuestión y del ángulo existente entre las direcciones del objeto en movimiento y el haz de ultrasonidos. Este principio, enunciado por el físico Christian Doppler, permite estudiar de forma no invasiva la velocidad del flujo sanguíneo en una arteria determinada. Por tanto, mientras el modo B nos proporciona la información sobre la pared arterial, el estudio

ultrasonográfico complementa esta información mediante la evaluación del flujo arterial. Así, del fenómeno Doppler se obtienen los otros dos modos más frecuentemente utilizados en neurosonología vascular: el Doppler-color y la espectrometría o velocimetría Doppler.

El flujo arterial sigue las leyes de la Dinámica de fluidos, por las que en condiciones de flujo laminar y presión arterial constantes, la velocidad del flujo depende del radio de la sección arterial. La aplicación clínica en condiciones reales ha demostrado que la reducción del diámetro arterial o estenosis produce un cambio hemodinámico cuando supera el 50% del calibre inicial, y que una vez superada la reducción del 75% de diámetro, cambios muy ligeros del calibre del vaso conllevan aceleraciones muy marcadas del flujo. De hecho, en estenosis arteriales importantes la alteración hemodinámica conlleva no sólo un aumento de la velocidad, sino también la alteración del flujo laminar normal. La representación velocimétrica del flujo laminar origina una curva de flujo en la que la mayoría de los elementos móviles se sitúan en la porción de mayor velocidad del espectro. Las estenosis importantes provocan la pérdida de este flujo laminar, originando un ensanchamiento del espectro, al aparecer más elementos móviles de baja frecuencia en la sístole cardiaca. Si la estenosis es grave, tienen lugar los fenómenos de turbulencia, en los que las partículas del flujo se mueven de manera totalmente caótica, y originan una imagen típica en las curvas de velocimetría. Cuando la estenosis alcanza porcentajes mayores del 90% el flujo intraarterial es tan escaso que ocasiona una disminución de la velocidad que se puede identificar por la velocimetría Doppler, y finalmente con la oclusión arterial, desaparece el flujo sanguíneo detectable²⁵⁻²⁶.

El patrón oro para el estudio neurovascular es la angiografía por sustracción digital, dado que es una técnica que proporciona información sobre la patología de la

pared vascular con un alto grado de definición y además aporta información sobre la circulación colateral²⁷. No obstante, al tratarse de una técnica invasiva con una morbimortalidad no despreciable²⁸, su finalidad puramente diagnóstica está siendo relegada por otras técnicas como son la angiografía por resonancia magnética (angio-RM) o la angiotomografía computerizada (angio-TC)²⁹. A diferencia de las anteriores, el estudio neurovascular por ultrasonidos es una técnica dinámica y continua que permite la evaluación del árbol vascular de manera no invasiva y a la cabecera del paciente, que en ocasiones permite el diagnóstico etiológico precoz³⁰, y que además presenta una buena correlación con la prueba gold standard³¹.

Esta técnica no está exenta de limitaciones ya que es operador dependiente y además depende de que exista una correcta ventana ósea para los ultrasonidos (hasta un 20% de las ventanas transtemporal y transoccipital son inadecuadas)³². Si bien, ambas limitaciones pueden ser, en la mayoría de los casos, subsanadas mediante un entrenamiento adecuado y el empleo de eco-contrastes potenciadores.

La aplicación de ultrasonidos en el ictus isquémico agudo no solo tiene utilidad en el diagnóstico etiopatogénico si no que permite la identificación de la oclusión arterial intracraneal si existe, y la monitorización del flujo intracraneal tras el tratamiento trombolítico en la fase aguda del ictus, permitiendo determinar el pronóstico del ictus en las primeras seis horas³³.

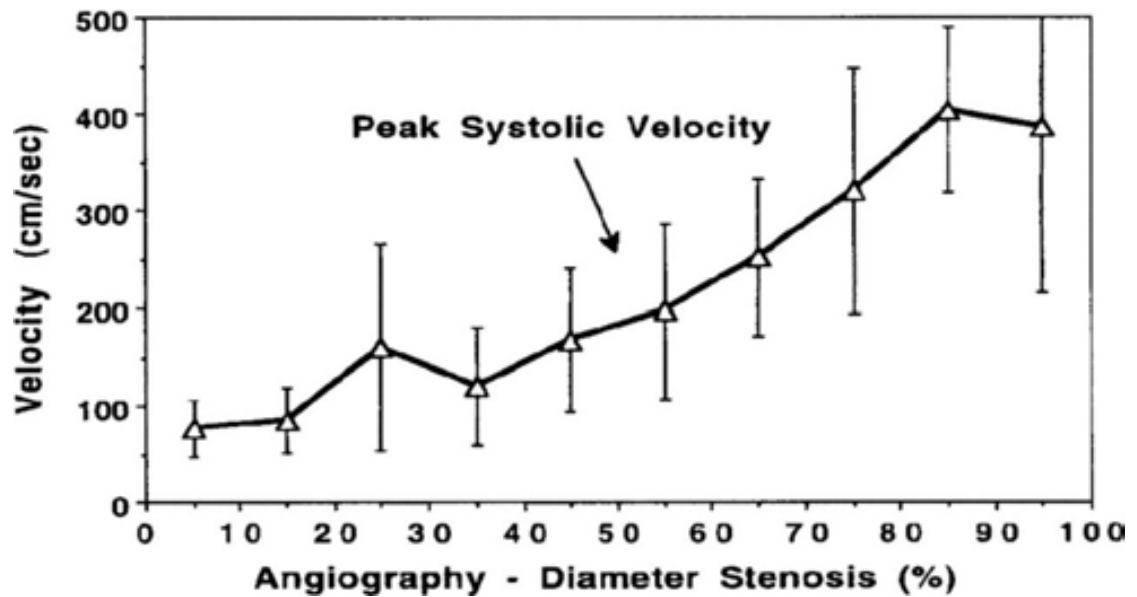
Pero no todas sus utilidades son en el marco del diagnóstico, también tiene utilidades terapéuticas, potenciando el efecto de la trombolisis endovenosa mediante una insonación continuada del territorio vascular afecto, lo que aumenta la frecuencia y precocidad de la reperfusión tisular ya que favorece la disolución del trombo intraarterial³⁴⁻³⁵.

1.2.2. Doppler continuo y eco-Doppler de troncos supraaórticos

La exploración ultrasonográfica de los TSA se puede realizar mediante velocimetría por Doppler continuo o por eco-Doppler. El Doppler continuo de TSA se basa en un transductor que posee dos cristales piezoeléctricos, de forma que emite y recibe constantemente ondas de ultrasonidos. Así, se obtiene una imagen de velocimetría espectral aislada, pero suficiente para valorar si existen alteraciones del flujo sanguíneo. En el eco-Doppler o Dúplex la velocimetría se obtiene a partir de una sonda de Doppler pulsado, en la cual el mismo cristal piezoeléctrico emite y recibe los ultrasonidos consecutivamente. El Duplex añade a la velocimetría Doppler la información morfológica de la pared arterial, lo que elimina algunas de las dificultades inherentes al examen con Doppler continuo, ya que con la imagen en modo B se obtiene información de la morfología, ecogenicidad y estructura de la placa de ateroma, lo que mejora la identificación y caracterización de la patología vascular y sobre todo incrementa la fiabilidad del diagnóstico^{25, 36}.

La gradación de la estenosis en neurosonología se basa en la velocimetría Doppler, y como se ha comentado previamente en esta tesis, utiliza la ecografía en modo B y el Doppler-color como técnicas de apoyo diagnóstico. Hay múltiples estudios publicados con el objeto de estandarizar los parámetros espectrales para valorar el grado de estenosis³⁷⁻⁴⁰. En el año 2003 la Sociedad de Radiólogos en Ultrasonografía estableció la velocidad pico sistólica (VPS) como el parámetro más concordante con la arteriografía para el diagnóstico de la patología aterosclerótica en la arteria carótida interna (ACI)^{28, 41} (Figura 1). Así varios estudios han demostrado que, aunque el Duplex tiende a sobreestimar la estenosis, la concordancia global con la arteriografía es de aproximadamente el 70%, y se incrementa hasta un 96% en estenosis $\geq 70\%$ ⁴¹.

Figura 1. Concordancia de la VPS con la arteriografía en las estenosis ACI extracraneal



Adaptada de E.G. Grant et al. Radiology, 2003⁴².

En esta Conferencia se establecieron también parámetros adicionales, que deben ser utilizados en situaciones hemodinámicas en las que la VPS pueda estar alterada por causas inherentes a la estenosis carotídea, como son situaciones de alto/bajo gasto cardíaco, velocidades elevadas en la arteria carótida común (ACC) o estenosis carotídea contralateral de alto grado. También son útiles en aquellos casos en que exista discrepancia entre la imagen en modo B y la VPS por velocimetría Doppler. Los parámetros adicionales mencionados son la velocidad diastólica final (VDF) y la relación de la VPS de la ACI y la ACC (ratio ACI/ACC) (Tabla 1).

Tabla 1. Parámetros diagnósticos de la estenosis carotídea por Doppler troncos supraaórticos

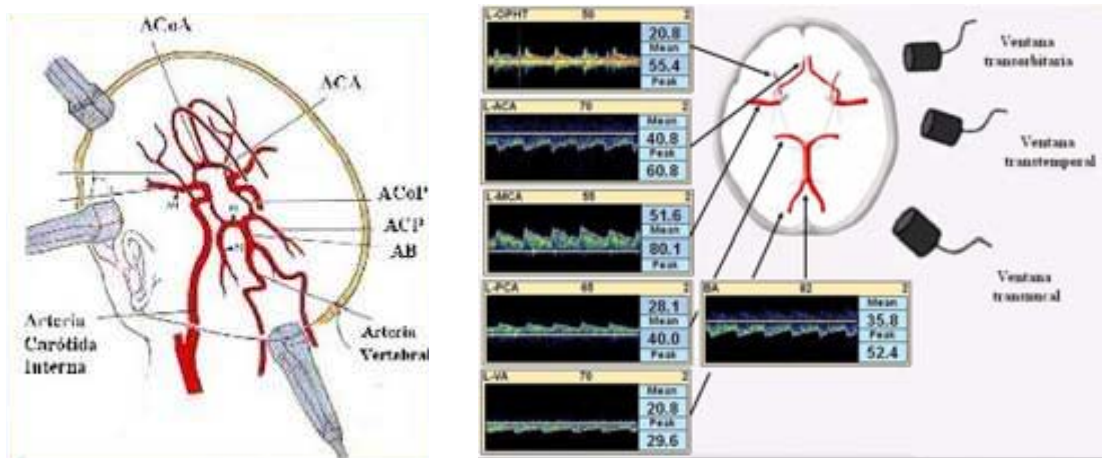
Degree of Stenosis (%)	Primary Parameters		Additional Parameters	
	ICA PSV (cm/sec)	Plaque Estimate (%)*	ICA/CCA PSV Ratio	ICA EDV (cm/sec)
Normal	<125	None	<2.0	<40
<50	<125	<50	<2.0	<40
50–69	125–230	≥50	2.0–4.0	40–100
≥70 but less than near occlusion	>230	≥50	>4.0	>100
Near occlusion	High, low, or undetectable	Visible	Variable	Variable
Total occlusion	Undetectable	Visible, no detectable lumen	Not applicable	Not applicable

Adaptada de E.G. Grant et al. Radiology, 2003⁴²

1.2.3. Doppler transcraneal

Gracias al desarrollo del Doppler pulsado, en 1982 Aaslid, Markwalder y Nomes publicaron el primer estudio de Doppler transcraneal (DTC) en individuos sanos y establecieron las bases de la práctica exploratoria. La identificación de las diferentes señales acústicas en las arterias del Polígono de Willis depende de la ventana acústica explorada, la profundidad de insonación, la dirección y velocidad del flujo y de la respuesta a las maniobras de compresión de las arterias extracraneales⁴³ (Figura 2).

Figura 2: Identificación de las arterias intracraneales por Doppler transcraneal



El DTC nos permite el diagnóstico de oclusión arterial, así como la detección y evaluación de estenosis en las grandes arterias intracraneales, la valoración de la reserva hemodinámica cerebral, el diagnóstico y seguimiento del vasoespaso en la hemorragia subaracnoidea (HSA), la monitorización indirecta de la presión intracraneal, el diagnóstico de muerte cerebral y otras múltiples aplicaciones^{26, 28} (Tabla 2). Sin embargo, donde probablemente tenga un papel más importante es en la fase aguda del ictus, donde nos permite detectar de forma rápida y no invasiva el estado de la circulación cerebral a la cabecera del enfermo, y monitorizar de forma continua el flujo intracraneal tras el tratamiento trombolítico, ofreciendo una información en tiempo real de la respuesta al tratamiento⁴⁴ que puede aportar una información práctica a la hora de la toma de decisiones terapéuticas⁴⁵⁻⁴⁷.

Tabla 2. Recomendaciones para el estudio neurovascular mediante ultrasonidos²⁸

Indicación	Técnica	Nivel de evidencia	Grado de recomendación
Comunicación derecha-izquierda	DTC con contraste salino con Valsalva	II	A
Oclusiones/estenosis arteriales intracraneales	DTC	III	C
	Du TC	II-IV	B
Infarto cerebral agudo	Estudio precoz DTC ordinario	II-III	B
	Du TC (estudio vascular)	II-IV	B
Estenosis extracraneales	DTC ordinario	II-III	C
	Test de vasorreactividad	II-III	B
	Detección de microembolias	II-IV	B
Monitorización de intervenciones o técnicas	Endarterectomía	II-III	B
	Angioplastia	II-IV	B
	Cirugía con circulación extracorpórea	II-III	B-C
	Trombolisis cerebral	II	B
	HSA espontánea: vasoespasmo	I-II	A
	HSA traumática	I-II	B
	Aumento de PIC y muerte cerebral	II	A
Hemorragia intracerebral	DuTC (estudio de parénquima)	III-IV	C

Adaptada de Guía para el diagnóstico y tratamiento del ictus. SEN 2006²⁸







1.2.4. Doppler transcraneal en la fase aguda del ictus

El diagnóstico de oclusión arterial por DTC presenta una sensibilidad y especificidad superior al 90% comparado con la angiografía convencional⁴⁸⁻⁴⁹. Zanette y cols. describieron por primera vez en 1995 los patrones de oclusión en la ACM. Estos autores definieron oclusión proximal como la ausencia de flujo o la presencia de mínimo flujo residual en la ACM, a una profundidad de insonación entre 45-65 mm cuando se realiza la exploración por vía transtemporal. La presencia de una asimetría en la velocidad del flujo superior al 21% entre ambas ACM evaluadas a la misma profundidad indicaría la presencia de una oclusión distal. Posteriormente, Burgin y cols.

refinaron estos criterios de forma que reflejaran mejor el fenómeno dinámico de la recanalización arterial durante la trombolisis, y así establecieron la escala Thrombolysis In Brain Ischemia (TIBI)⁴⁹⁻⁵⁰.

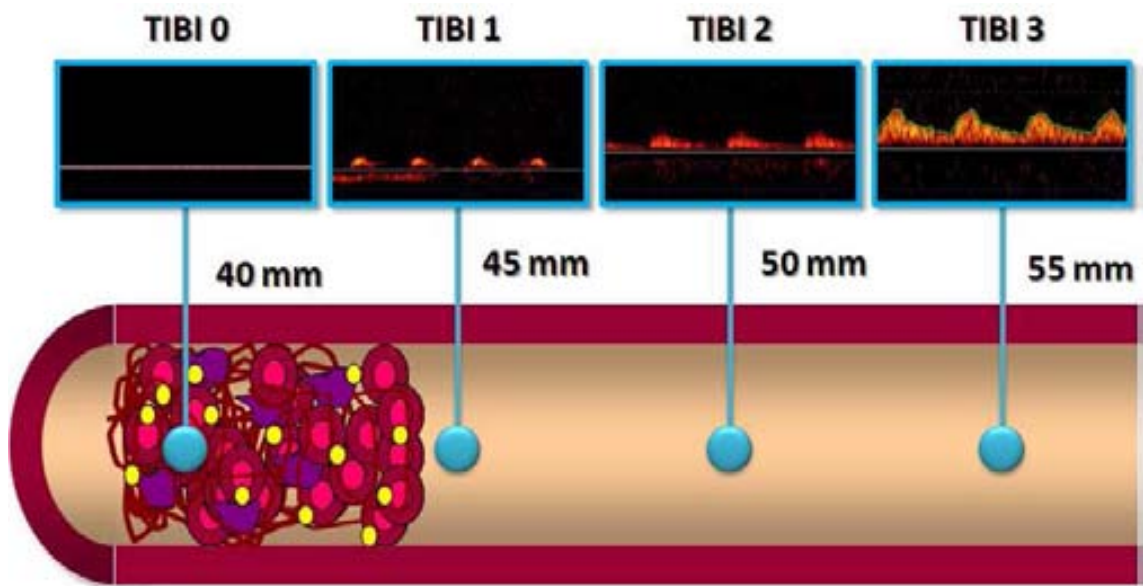
La escala de evaluación de flujo TIBI describe 6 patrones basándose en la onda de flujo que se produce tras la oclusión vascular en función de la profundidad de la insonación, es decir, según la relación relativa entre el segmento arterial insonado y la localización de la oclusión (Figura 3). Así, a medida que el punto de insonación se va aproximando al trombo, menor es la cantidad de flujo detectada y el grado en la escala TIBI, hasta alcanzar la zona exacta de oclusión arterial, en la que no se detecta flujo y se define como TIBI 0. Según la escala TIBI, una oclusión proximal de la ACM se define por la presencia de un patrón TIBI 0 o TIBI 1 a 45-65mm de profundidad. Si a la misma profundidad se detecta un TIBI 2 o 3, el paciente presenta una oclusión distal⁴⁹ (Figura 4).

Figura 3. Patrones descritos en la escala de evaluación de flujo TIBI

	TIBI 0: señal ausente	OCCLUSIÓN
	TIBI 1: espículas sistólicas de duración y velocidad variables. No señal diastólica	
	TIBI 2: aceleración sistólica aplanada, velocidad diastólica positiva e índice de pulsatilidad <1,2	NO OCCLUSIÓN
	TIBI 3: aceleración sistólica normal, velocidad diastólica positiva, velocidades medias < 30% respecto al lado contralateral	
	TIBI 4: velocidad media >30% respecto al lado contralateral y signos de turbulencia ó > 80 cm/seg de velocidad media	
	TIBI 5: señal comparable al lado contralateral o lado sano	

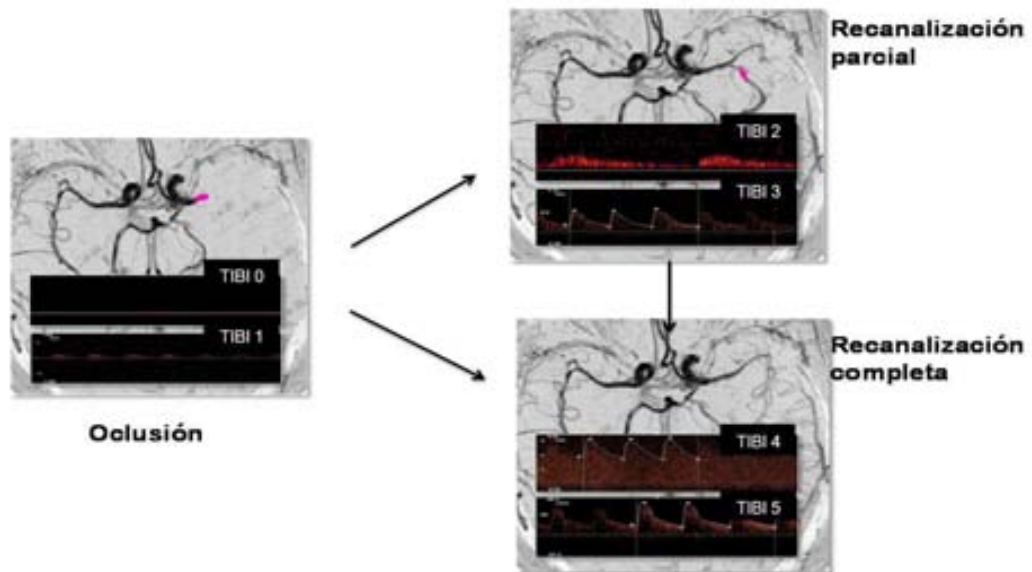
Adaptada de Demchuk et al. Stroke 2001⁴⁹.

Figura 4. Escala TIBI (diagnóstico y localización de la oclusión): patrón de flujo en función de la distancia relativa del trombo al segmento arterial insonado.



La escala TIBI también nos permite la monitorización de la recanalización, ya que nos puede mostrar un fenómeno dinámico, así el paso de un TIBI 0-1 a 2-3 se considera como una recanalización parcial; si en cambio se alcanza un TIBI 4-5 se trata de una recanalización completa⁴⁹⁻⁵⁰ (Figura 5).

Figura 5. Escala TIBI para el diagnóstico de la recanalización



Por otro lado, debemos tener en cuenta que la localización de la oclusión arterial constituye un buen indicador del tamaño del trombo y por tanto, de la respuesta a la trombolisis endovenosa⁵¹. Así, se ha visto que el 45% de los pacientes con una oclusión distal de la ACM alcanzan una recanalización completa. En cambio, la recanalización arterial solo se consigue en el 33% de las oclusiones proximales de la ACM y en un 11% de las oclusiones de la arteria carótida interna intracraneal (oclusiones en T)⁵².

Como se ha comentado previamente en esta tesis, una de las principales ventajas del DTC es que permite la evaluación dinámica del estado arterial durante la trombolisis a la misma cabecera del enfermo, de forma simultánea a la exploración neurológica y al resto de procedimientos diagnósticos y terapéuticos realizados durante la trombolisis. Esto ha permitido su uso como una herramienta de monitorización de respuesta al tratamiento pudiendo detectarse la recanalización arterial en el mismo

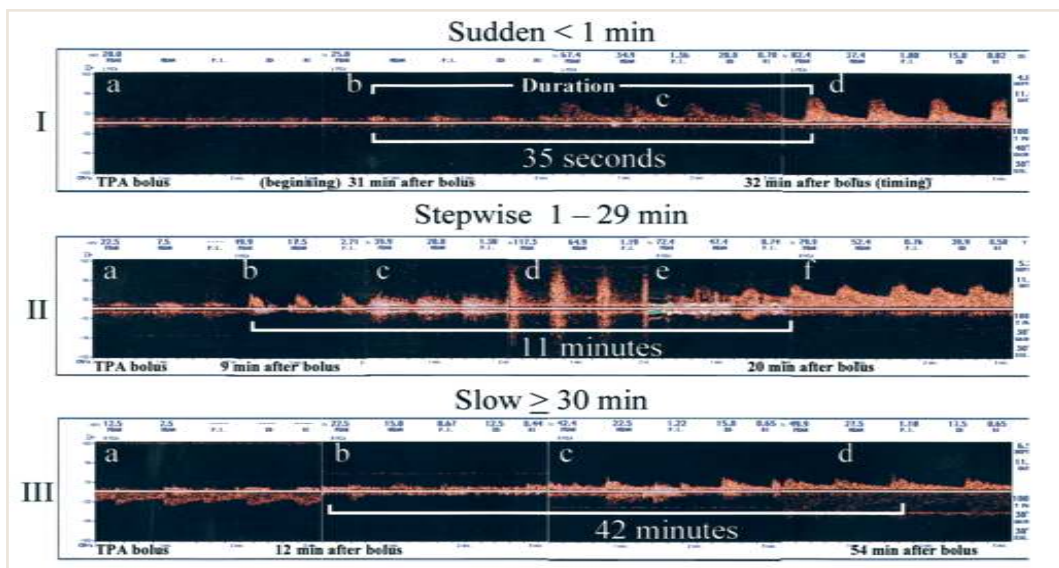
instante en que se produce⁴⁴. La recanalización tiene un impacto fundamental en el curso clínico precoz y pronóstico funcional a largo plazo de los pacientes que reciben tratamiento trombolítico endovenoso. Se ha visto que la mayoría de las recanalizaciones arteriales ocurren en la primera hora tras la administración del bolus del activador recombinante tisular del plasminógeno (rt-PA), y aunque las recanalizaciones tardías suponen también una mejoría clínica para el paciente, existe una relación inversa entre el tiempo hasta la recanalización completa y la mejoría a las 24 horas^{46, 53}. Gracias a esta información el DTC nos permite identificar a aquellos pacientes que no experimentan una recanalización precoz y que podrían beneficiarse de estrategias de reperfusión más agresivas como la trombólisis intraarterial⁵³.

Además de informarnos del perfil temporal exacto de la recanalización, el DTC nos permite conocer el grado máximo de recanalización (parcial o completa) que se alcanza^{46, 53}. La recanalización parcial conlleva la disolución incompleta del trombo y probablemente su desplazamiento distalmente en la arteria, lo que permite la reperfusión de una parte del tejido isquémico inicial, y una posible mejoría clínica asociada. Por otro lado, una recanalización completa dentro de las 6 primeras horas tras el inicio de los síntomas produce una mejoría clínica evidente en un 65% de los pacientes en el momento de la recanalización, y en un 18% de los casos más tardíamente^{33, 53-54}.

La velocidad con que se produce la recanalización arterial también influye en la respuesta clínica al tratamiento trombolítico. En el año 2001, Alexandrov y cols. establecieron los patrones de recanalización (Figura 6): “sudden” o súbito, definido como una abrupta normalización del flujo arterial en menos de 1 minuto desde el inicio de la recanalización hasta la recanalización completa; “stepwise” o escalonado, cuando se produce progresivamente en menos de 30 minutos y “slow” o lento, que se define por

la normalización del flujo en más de 30 minutos. La recanalización súbita se asocia a una recuperación espectacular del déficit neurológico precozmente (descenso superior a 10 puntos en la National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS)) y un excelente pronóstico funcional⁵⁵.

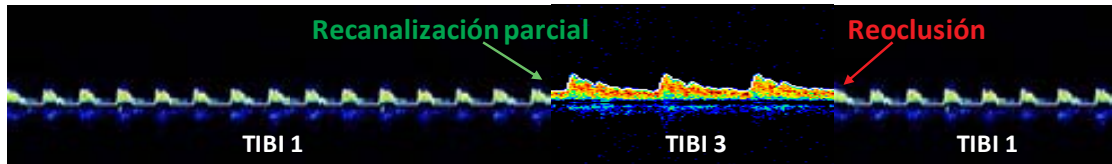
Figura 6. Patrones de recanalización



Adaptada de Alexandrov et al. Circulation, 2001⁵⁵.

El DTC, dado que permite una monitorización continua y evaluación dinámica, es la mejor herramienta para el diagnóstico precoz de la reoclusión arterial. Ésta se define ultrasonográficamente como un empeoramiento en el patrón de flujo superior a 1 grado en la escala TIBI, tras una recanalización previamente documentada⁵⁶⁻⁵⁷ (Figura 7).

Figura 7. Ejemplo patrón de reoclusión tras una recanalización parcial previamente objetivada



Adaptada de Alexandrov et al. Cerebrovasc ultrasound in stroke prevention and treatment, 2004.

Además, la monitorización continua con DTC no solo tiene utilidad diagnóstica, si nó también terapéutica, potenciando el efecto de la trombolisis endovenosa mediante la insonación continuada del territorio vascular afecto, que aumenta la frecuencia y precocidad de la reperusión tisular, lo que se conoce como sonotrombolisis³⁴. El mecanismo exacto por el que los ultrasonidos favorecen la recanalización arterial es desconocido. Sin embargo, se piensa que fundamentalmente es debido a los efectos mecánicos de los ultrasonidos; la cavitación acústica, o formación y destrucción de microburbujas de aire en un medio líquido, que conlleva la generación de corrientes de flujo de alta velocidad en la zona insonada, y la disgregación reversible de las fibras de fibrina durante la insonación⁵⁹⁻⁶⁰. Ambos procesos favorecen la penetración de rt-PA en el trombo. Además, la ruptura de polímeros de fibrina en la superficie del trombo generada por la insonación continua, aumenta las zonas de unión a fibrina expuestas a rt-PA, promoviendo así la disolución del coágulo sanguíneo⁶¹. Todos estos mecanismos teóricos han conllevado la aplicación clínica en pacientes con ictus agudo, lo que ha permitido demostrar la capacidad de la monitorización continua con DTC convencional durante 2 horas para incrementar y acelerar la recanalización arterial sin provocar efectos secundarios³⁴. Una potencial limitación de la sonotrombolisis es que requiere la aplicación de ultrasonidos por personal entrenado en

realizar DTC. Para incrementar la difusión de este prometedor tratamiento se ha desarrollado un dispositivo explorador- independiente que actualmente se encuentra en estudio en el ensayo clínico Clotbust-ER (Combined Lysis of Thrombus with Ultrasound and Systemic Tissue Plasminogen Activator (tpa) for Emergent Revascularization in Acute Ischemic Stroke).

Por último, los ecocontrastes son sustancias constituidas por microburbujas con una cápsula lipídica, que contiene aire o gases pesados, y son capaces de aumentar la diferencia de impedancia acústica entre el flujo sanguíneo y los tejidos adyacentes, con lo que mejora la visualización vascular⁶². Además, aplicados en pacientes que reciben monitorización continua por DTC, constituyen un núcleo para la cavitación acústica, y pueden mejorar la eficacia de la sonotrombolisis⁶³⁻⁶⁵.

1.3. TRATAMIENTOS DE REPERFUSIÓN EN LA FASE AGUDA DEL ICTUS

Con la llegada de las terapias de reperfusión sistémicas y endovasculares, el tratamiento y manejo del ictus isquémico agudo ha cobrado un papel fundamental, convirtiéndose en una verdadera urgencia médica. El tratamiento agudo persigue conseguir la reperfusión precoz del tejido cerebral, y con ello evitar o reducir el crecimiento de la lesión isquémica. El tiempo es, por tanto, un factor crítico en la atención del ictus agudo, de manera que, cuanto más precoz sea la atención especializada, mayor posibilidad de ofrecer un tratamiento efectivo y de conseguir la máxima recuperación funcional.

1.3.1. Trombolisis endovenosa

El tratamiento trombolítico con rt- PA por vía endovenosa (ev) persigue la lisis del trombo y la restauración del flujo cerebral en la zona isquémica y es actualmente el único tratamiento farmacológico que ha demostrado un beneficio clínico en el ictus isquémico agudo.

Los primeros ensayos clínicos con trombolíticos en el infarto isquémico cerebral comenzaron en la década de 1960, analizando diferentes tipos de fibrinolíticos con resultados variables⁶⁶. En 1992 Mori y cols. publicaron un estudio piloto en el que se observaba un mayor porcentaje de recanalización tras la administración de rt- PA ev dentro de las seis primeras horas del inicio de los síntomas, dos o tres veces superior al placebo⁶⁷. Con la base de estos estudios preliminares, en la década de 1990 se realizaron los grandes ensayos clínicos que han llevado a la aprobación de la trombolisis ev para el ictus isquémico agudo en la mayoría de países del primer mundo.

Los ensayos clínicos randomizados controlados con placebo NINDS I y II (National Institute of Neurological Disorders and Stroke)⁶⁸⁻⁶⁹ mostraron que el tratamiento con rt- PA ev en las primeras 3 horas se asociaba a una mayor probabilidad de buena evolución clínica (ausencia de discapacidad o discapacidad mínima) en relación a placebo (31-50% vs 20-38%) a los tres meses. La mortalidad en ambos grupos fue similar, aunque en el grupo de pacientes que recibió tratamiento fibrinolítico se observó un porcentaje de transformación hemorrágica intracraneal sintomática (HIS) significativamente superior (6,7% vs 0,6%). Tras la publicación de estos estudios el tratamiento trombolítico fue aprobado en 1996 por la Food and Drug Administration (FDA) en pacientes con ictus isquémico agudo de menos de 3 horas de evolución⁶⁶.

En Europa, se llevó a cabo el ensayo clínico multicéntrico ECASS I (European Cooperative Acute Stroke Study)⁷⁰. Intentó demostrar la eficacia del tratamiento trombolítico con rt-PA iv a dosis de 1.1 mg/kg en ictus isquémico de menos de 6 horas de evolución, que no tuvieran más de un tercio del territorio de la ACM con signos precoces de infarto isquémico en la tomografía computerizada (TC) cerebral. El objetivo primario del estudio (ausencia o mínima discapacidad a los 3 meses) no se consiguió en el grupo tratado, aunque sí los objetivos secundarios de mejoría clínica precoz y menor estancia hospitalaria, además de demostrar una tendencia a mejor pronóstico funcional en aquellos pacientes tratados en las 3 primeras horas del inicio de la sintomatología. El porcentaje de HIS y mortalidad fue significativamente superior en el grupo que recibió rt-PA, aunque en un análisis posterior del estudio destacó el gran porcentaje de violaciones de protocolo, y el peor pronóstico vital y funcional en este subgrupo de pacientes. Por ello, se diseñó el ECASS II⁷¹ donde se ampliaba de nuevo la ventana a 6 horas, pero en esta ocasión se eligió la dosis de 0.9mg/kg, y se realizó un entrenamiento para la valoración de TC en todos los centros con el objetivo de reducir el porcentaje de violaciones de protocolo. A pesar de ello, el ensayo nuevamente fue negativo en el objetivo primario de discapacidad mínima o ausente (escala de Rankin modificada (mRS) ≤ 1), con un pronóstico funcional además mucho mejor del esperado en el grupo placebo. Un análisis post-hoc del estudio mostró un porcentaje significativamente superior de pacientes con independencia funcional (mRS ≤ 2) en el grupo tratamiento.

El ATLANTIS (Alteplase Thrombolysis for Acute Noninterventional Therapy in Ischemic Stroke)⁷²⁻⁷³ fue un ensayo clínico posterior, nuevamente diseñado para demostrar el beneficio del rt-PA dentro de las 6 primeras horas desde el inicio de los síntomas. Adoptó un protocolo similar al del NINDS, pero añadiendo el límite de lesión

mayor de un tercio en la ACM de los ensayos ECASS. Durante su ejecución fue necesario reducir la ventana terapéutica a 5 horas por un aumento significativo de HIS. Además, fue detenido precozmente por un análisis interno que mostraba una ausencia de beneficio en el grupo rt- PA.

Aunque todos estos estudios, como ya hemos comentado, mostraron resultados no satisfactorios en los pacientes tratados con menos de 6 horas⁶⁶, un meta-análisis posterior demostró la disminución del porcentaje de muerte y dependencia funcional en pacientes que reciben tratamiento trombolítico endovenoso en las 3 primeras horas tras el inicio de los síntomas⁷⁴.

La aprobación en Europa estuvo condicionada por el registro SITS-MOST (Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke- Monitoring Study), que evaluó, según las regulaciones de la Unión Europea, la seguridad y eficacia del tratamiento trombolítico endovenoso con rt- PA en la práctica clínica habitual⁷⁵.

A partir de estos resultados, el tratamiento fibrinolítico se ha ido progresivamente implementando como “standard of care” de la práctica clínica habitual. Pero debido a la estrecha ventana terapéutica (3 horas) y a que según algunos estudios solo hasta un 15% de los pacientes llegaban en menos de 3 horas⁷⁶, surgieron nuevos ensayos clínicos con el propósito de ampliar la ventana terapéutica del tratamiento fibrinolítico endovenoso.

Un análisis agrupado de datos individuales de los principales estudios randomizados con inclusión de pacientes hasta 6 horas demostró, que el beneficio de rt- PA decrece a medida que aumenta el tiempo desde el inicio de los síntomas hasta su administración, perdiendo su efecto a partir de las 4 horas y media⁷⁷. En el año 2008, el estudio ECASS III demostró que el rt- PA administrado entre 3 y 4.5 horas ofrece

también una mayor probabilidad de buen pronóstico respecto al placebo (52.4% vs 45,2%), a expensas de un mayor riesgo de HIS (2.4% vs 0.2%) sin asociarse a mayor mortalidad (7.7% vs 8.4%)⁷⁸. El estudio ECASS III, apoyado por los datos del registro SITS-ISTR (Safe implementation of Thrombolysis in Stroke- International Stroke Thrombolysis Register) que incluyó también pacientes tratados dentro de las 4.5 horas⁷⁹, motivó la modificación de las recomendaciones de las guías de tratamiento del ictus de la AHA/ASA (American Heart Association/ American Stroke Association)⁸⁰ y ESO (European Stroke Organization), que actualmente recomiendan el tratamiento con rt- PA en los pacientes con ictus isquémicos hasta las 4 horas y media desde el inicio de los síntomas.

Por último, existen otros tratamientos fibrinolíticos sistémicos que han sido objeto o se encuentran en investigación y estudio como la tenecteplasa y la desmoteplasa. Ambos intentan demostrar una mayor eficacia y seguridad que el rt- PA, y además en el caso específico de la desmoteplasa prolongar la ventana terapéutica del tratamiento fibrinolítico endovenoso⁸¹. Sin embargo, hasta hoy, el rt- PA sigue siendo el único tratamiento aprobado para la fibrinólisis sistémica en la fase aguda del ictus isquémico.

1.3.1.1. Limitaciones del tratamiento trombolítico

El tratamiento trombolítico ev potencia la actividad fibrinolítica intrínseca del organismo, favoreciendo la disolución del trombo y la recanalización arterial, con lo que se consigue la reperusión precoz del tejido isquémico y se evita la lesión cerebral irreversible. Gracias a ello, el paciente se beneficia de una reducción significativa del déficit neurológico a corto plazo y de un mejor pronóstico funcional^{46-47, 55}.

Sin embargo, la trombolisis ev tiene una serie de limitaciones que ocasionan su infrautilización en la práctica clínica habitual.

Probablemente una de las principales limitaciones es la estrecha ventana terapéutica. El hecho de contar solo con 4.5 horas desde el inicio de tratamiento supone una gran limitación para la difusión del tratamiento a los pacientes con ictus agudo. Largas series han mostrado que solo un 15% de pacientes llega en ventana terapéutica para recibir tratamiento fibrinolítico ev⁷⁶.

Por otro lado, un porcentaje importante de los pacientes en ventana terapéutica temporal presentan contraindicaciones para el tratamiento trombolítico ev. El riesgo de las complicaciones hemorrágicas del rt- PA crea una serie limitaciones para recibir el tratamiento, sobre todo en pacientes con discrasias sanguíneas, tratamientos anticoagulantes, cirugía mayor reciente o predisposición para algún tipo de complicación hemorrágica grave que convierte a pacientes en no candidatos de tratamiento fibrinolítico. De hecho, una revisión retrospectiva del Clevelan Clinic Health System ha mostrado que solo el 18% de los pacientes que llegan con 3 horas terminan recibiendo rt- PA⁷⁶.

La complicación más temida del tratamiento trombolítico, y que probablemente haya tenido una gran influencia en que su uso no esté ampliamente extendido en la práctica clínica, es la transformación hemorrágica⁸². Es la complicación más frecuente del tratamiento fibrinolítico ev y ocurre en aproximadamente un 20% de los pacientes. Sin embargo, es importante tener en cuenta que existen diferentes tipos de transformaciones hemorrágicas. Así, desde el punto de vista clínico, las transformaciones hemorrágicas pueden ser sintomáticas (un 5% aproximadamente) o asintomáticas. Por otra parte, radiológicamente se distinguen los infartos hemorrágicos

(IH) y los hematomas parenquimatosos (HP) que asocian evoluciones muy diferentes, y probablemente tengan una base fisiopatológica distinta ^{70, 83-84}

Además de las complicaciones hemorrágicas inherentes del tratamiento fibrinolítico, diversos estudios han mostrado que el rt-PA podría tener no solo un efecto sobre la recanalización sino también cierto efecto permeabilizador sobre la barrera hematoencefálica (BHE) y citotoxicidad que podría influir en el pronóstico clínico⁸⁵.

Por otra parte, no todos los pacientes que reciben tratamiento fibrinolítico endovenoso consiguen un beneficio clínico secundario. En pacientes con oclusión intracraneal de gran vaso, el porcentaje de recanalización arterial es bajo. Estudios previos han mostrado que en oclusiones de la ACI intracraneal y la ACM proximal los rangos de recanalización se encuentran sobre 10 y 30% respectivamente, sugiriendo una mejor respuesta en oclusiones distales ^{34, 86}.

Otra limitación importante es la posibilidad de la recanalización fútil, que consiste en la ausencia de mejoría clínica incluso en pacientes con recanalización arterial precoz y sin complicaciones. Por ello, se han determinado otros factores que pueden favorecer un pronóstico funcional adverso, como son la gravedad inicial del ictus, la presencia de signos radiológicos de lesión isquémica establecida importante previa al tratamiento trombolítico y factores como la hiperglucemia, o las cifras de tensión arterial excesivamente elevadas o disminuidas durante el tratamiento ^{52, 87-88}

Por último comentar el fenómeno de la reoclusión. La reoclusión arterial en el ictus se basa en un concepto angiográfico heredado de la trombolisis en el infarto agudo de miocardio (IAM), e implica una nueva oclusión en una arteria previamente recanalizada. La reoclusión es un acontecimiento frecuente en el contexto de la

trombolisis ev, que conlleva un empeoramiento clínico en la mitad de los pacientes y un peor pronóstico funcional. Es posible que la reoclusión sea un fenómeno más frecuente aún de lo que se sospechaba y que en muchas ocasiones pase desapercibido, al producirse antes del inicio de la monitorización vascular u ocasionar cambios de flujo sutiles que no puedan ser detectados por DTC ^{56, 89}.

1.3.1.2. Predictores de resistencia a la recanalización

El objetivo de la trombolisis ev en el ictus agudo es la disolución del trombo que está obstruyendo una arteria, y la reperfusión del parénquima cerebral irrigado por dicha arteria, para evitar la necrosis tisular. Para que esta reperfusión sea eficaz es necesario que ocurra precozmente, ya que el tejido cerebral es sumamente sensible a la isquemia.

Sin embargo, la recanalización arterial precoz y completa en la trombolisis ev sólo se consigue en un 30-40% de los pacientes tratados, y su ausencia se ha relacionado con una peor evolución clínica a corto plazo y un mal pronóstico funcional^{52, 54}. Se han identificado múltiples factores que se asocian con la falta de recanalización, que en general atañen al potencial fibrinolítico intrínseco del individuo, al tamaño y composición del trombo, a factores hemodinámicos que influyen en la presión de perfusión del rt-PA, y a factores como el subtipo etiológico del ictus^{54, 90-94}.

La administración de fármacos trombolíticos tiene como objetivo potenciar la fibrinólisis intrínseca del organismo para favorecer la destrucción del trombo. La fibrinólisis es una compleja sucesión de reacciones entre moléculas activadores e inhibidores que culmina con la degradación de la fibrina. La interacción de todas estas moléculas influye en la respuesta al tratamiento con rt-PA^{91, 93}. Además de las

moléculas directamente implicadas en esta cascada, existen otros factores que pueden influir en el proceso fibrinolítico.

Uno de ellos, es la hiperglucemia, que no sólo es deletérea para el tejido isquémico potencialmente viable, sino que también es capaz de inhibir la fibrinólisis intrínseca y por lo tanto dificultar la recanalización arterial⁹⁵⁻⁹⁶.

Múltiples estudios clínicos han demostrado que la localización del trombo es un factor determinante de la respuesta a la trombolisis en oclusiones agudas en el territorio carotideo intracraneal. Así, se ha visto que sólo un 25% de los pacientes con una oclusión proximal de la ACM recanalizan, y lo que es todavía peor, sólo un 10% de los que tienen una oclusión de la carótida interna intracraneal (oclusión en T). Probablemente, la localización de la oclusión es un marcador del tamaño del trombo; los trombos con mayor volumen se localizan más proximales en el árbol arterial y son más resistentes a la lisis enzimática^{51, 92, 97}.

Además la composición física y biomolecular del trombo probablemente sea un factor fundamental en la respuesta a la fibrinólisis. Los trombos formados en situaciones de estasis sanguínea, como en las cavidades cardíacas, son más ricos en fibrina que los constituidos en zonas de turbulencia arterial sobre una lesión arterioesclerótica de base, y ambas circunstancias parecen conllevar una respuesta diferente^{92, 98}.

Por otra parte, factores hemodinámicos podrían influir en la respuesta al tratamiento trombolítico ev. Para que el rt-PA sea efectivo es necesario que llegue en cantidad suficiente a la región donde se localiza el trombo y que penetre en su interior. Así, factores como la presión arterial o el gasto cardíaco pueden influir en la presión de perfusión del fibrinolítico e influir en la respuesta al tratamiento⁹⁹⁻¹⁰⁰.

En el contexto anteriormente expuesto, tiene especial importancia las oclusiones en tándem, caracterizadas por la presencia de una estenosis grave u oclusión de la ACI extracraneal y la oclusión distal en la ACM o la ACI intracraneal ipsilateral, que provoca el 17-30% de los ictus isquémicos agudos^{15, 101}. Si bien en los pacientes con oclusión en tándem la gravedad del ictus previa al tratamiento trombolítico puede ser similar a la de los que presentan una oclusión aislada de la ACM, la evolución clínica es peor en este subgrupo de pacientes y la recanalización sólo se consigue en un 30% a los 3 días¹⁰². En este contexto, factores estructurales y de composición del trombo se asocian a factores hemodinámicos relacionados con la escasa presión de perfusión del rt-PA, la circulación colateral y fenómenos de estasis sanguíneo en la región postestenótica.

El ensayo NINDS mostró la eficacia del tratamiento trombolítico endovenoso en todos los subtipos etiológicos de ictus; sin embargo, es importante resaltar que la información sobre la etología del ictus se basó en los datos conocidos previamente al inicio del tratamiento trombolítico, sin que se realizara un estudio neurovascular exhaustivo⁶⁸. Estudios posteriores han remarcado la diferencia de la eficacia rt-PA endovenoso en función de la causa, de forma que el ictus aterotrombótico ha mostrado una peor respuesta clínica y un menor porcentaje de recanalización arterial^{30, 103}.

1.3.2. Tratamiento endovascular

Los esfuerzos terapéuticos en la fase aguda del ictus isquémico van dirigidos a conseguir una recanalización arterial temprana, ya que éste es un factor que ha demostrado una fuerte asociación con la recuperación clínica.

Hasta el día de hoy, el único tratamiento en fase aguda del ictus isquémico aceptado es el rt-PA ev (clase I nivel de evidencia A)¹⁰⁴; sin embargo, como se ha mencionado

previamente, la trombolisis ev presenta una serie de limitaciones. En los pacientes con ictus agudo con oclusión de gran vaso que no alcanzan una recanalización arterial tras el tratamiento con rt-PA o en los que está contraindicado, el tratamiento endovascular podría ser una alternativa terapéutica efectiva y segura.

Aunque es una técnica mucho más compleja e invasiva, teóricamente se podrían suponer ciertas ventajas de la terapia endovascular sobre la trombolisis sistémica o ev por la directa acción de un trombolítico farmacológico, permitiendo administrar una mayor concentración de fármaco en el lugar del trombo y evitar los efectos secundarios sistémicos, o la utilización de dispositivos de trombectomía mecánica directamente sobre el trombo. El tratamiento endovascular conlleva una mayor probabilidad de recanalización y menor de complicaciones hemorrágicas sistémicas. Además, ofrece el beneficio añadido de la trombolisis mecánica, que es una opción terapéutica cuando existe alguna contraindicación a los fármacos trombolíticos por discrasias sanguínea, cirugía reciente, tratamiento anticoagulante¹⁰⁵⁻¹¹⁴...

A pesar de lo anteriormente expuesto, el papel del tratamiento endovascular en la fase aguda del ictus isquémico es aun limitado en muchos centros y continúa siendo objeto de debate y controversia ante la falta de evidencia clara. Por eso, actualmente, se encuentran en desarrollo ensayos clínicos con la intención de demostrar evidencia de su eficacia y seguridad.

El tratamiento endovascular puede ser de rescate, también conocido como “bridging”, o primario (según se haya realizado trombolisis ev previa o no). Además, como se ha expuesto anteriormente, el tratamiento endovascular comprende la trombolisis intraarterial (consiste en la cateterización del vaso ocluido y la administración de un agente fibrinolítico endovascular in situ sobre el trombo) y/o el

tratamiento trombolítico mecánico (a través de la disrupción mecánica con catéter o el uso de dispositivos especiales de captura del trombo)¹⁰⁴.

El estudio PROACT (The Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism trial)¹¹⁵, en 1999, analizó el beneficio de la trombolisis farmacológica intraarterial con urokinasa dentro de las primeras 6 horas en pacientes con oclusión de la arteria cerebral media, y demostró mayores tasas de recanalización (57.7%) y recuperación clínica respecto al grupo control¹⁰⁵.

En los últimos años, se han ido desarrollando dispositivos mecánicos específicos de captura y disolución del trombo con un incremento progresivo de la tasa de recanalización hasta el 80-90%. Estos procedimientos endovasculares mecánicos han desplazado la trombolisis intraarterial farmacológica, dado que permiten una recanalización más rápida y efectiva^{106-107, 110, 113-114}. De hecho, la terapia endovascular se está implementando de forma universal, tras la aprobación de los dispositivos de trombectomía mecánica por la FDA y la inclusión como recomendación en las guías de tratamiento del ictus de la AHA/ASA y ESO. Sin embargo, como se ha comentado previamente, hasta el momento no existe evidencia científica basada en estudios randomizados que demuestren su eficacia.

Los primeros ensayos clínicos del tratamiento endovascular mecánico, fueron realizados para evaluar la seguridad y eficacia de los dispositivos. Así, el primer ensayo clínico fue el MERCI (Mechanical Embolus Removal in Cerebral Ischemia) trial¹¹⁶, que fue un estudio prospectivo de un solo brazo diseñado para establecer la seguridad y eficacia de dicho dispositivo. Se observó una buena evolución clínica más frecuente en el grupo con recanalización que en el grupo no recanalizador (46% vs. 10%) y la mortalidad fue significativamente menor (32% vs. 54%).

Subsecuentemente, el Multi-MERCI trial fue un estudio multicéntrico de un solo brazo con el objetivo de explorar la eficacia y seguridad en pacientes con fallo del rt-PA y ganar experiencia con el dispositivo. Nuevamente se demostró un alto porcentaje de recanalización (57.3% y 69.5%). Los resultados de buena evolución clínica por mRS a los 90 días (49% vs. 10%) y mortalidad (25% vs. 52%) fueron mejores en el grupo de recanalización que en aquellos que no recanalizaron.

Otro dispositivo estudiado dentro de ensayos no randomizados de un solo brazo fue el Penumbra®, evaluado en el Penumbra Pivotal Stroke Trial¹⁰⁷ que mostró un porcentaje de recanalización del 81.5% pero sólo una evolución favorable (definida como mRS ≤ 2) en el 25% de los pacientes.

Más recientemente, una nueva generación de dispositivos de captura de trombo, los stents no implantables (stent retriever) han sido estudiados en dos ensayos clínicos randomizados de dos brazos comparativos con el MERCI® retriever. The SWIFT trial (Solitaire with Intention for Thrombectomy)¹¹³ comparó la recanalización del MERCI® y el SOLITAIRE® en pacientes con ictus isquémico. El TREVO II trial (Thrombectomy REvascularization of large Vessel Occlusion in acute ischemic stroke)¹¹⁴ utilizó el dispositivo TREVO® (stent no implantable) en comparación con el MERCI®. Ambos stent-retriever han mostrado tasas de recanalización mayores a los dispositivos previos y están siendo actualmente utilizados en ensayos clínicos randomizados.

A pesar de tasas de recanalización superiores al 80%, varios estudios randomizados recientemente publicados no han conseguido demostrar el beneficio de la terapia endovascular de reperusión en el ictus isquémico agudo. El estudio IMS III (Intervetional Managment Stroke) comparó el tratamiento endovascular de rescate tras rt-PA ev vs la fibrinólisis ev aislada¹¹⁷. A pesar de una mayor tasa de recanalización en

los pacientes sometidos a terapia endovascular, la evolución clínica fue similar en los dos grupos. Sin embargo, un subanálisis del estudio sugiere que puede existir un beneficio cuando el tratamiento de revascularización se comienza de forma precoz.

El estudio SYNTHESIS expanded¹¹⁸ fue diseñado con la intención de evaluar la superioridad del tratamiento endovascular (mediante rt-PA intraarterial, disrupción mecánica o dispositivos endovasculares) frente al tratamiento con rt-PA ev dentro de las primeras 4,5 horas desde el inicio de los síntomas. El estudio no mostró diferencias respecto al pronóstico funcional a los 3 meses, evaluado mediante la mRS, entre ambos grupos, concluyéndose por tanto que el efecto de ambas terapias era similar.

Finalmente, el estudio MR RESCUE comparó la trombectomía mecánica endovascular frente al mejor tratamiento médico en pacientes con ictus de menos de 8 horas de evolución, sin poder demostrar tampoco el beneficio de la terapia endovascular¹¹⁹.

Los resultados de los últimos ensayos clínicos comentados han dejado, por una parte, cierto estado de escepticismo sobre la eficacia del tratamiento endovascular en la fase aguda del ictus isquémico. Sin embargo, la conclusión de estos estudios sugiere que a pesar de que la recanalización arterial es básica para la recuperación clínica, y aunque la terapia endovascular permite una mayor tasa de recanalización, el impacto clínico depende en gran parte del tiempo transcurrido hasta la recanalización. El uso de fármacos trombolíticos o dispositivos de trombectomía de última generación que permitan mayores tasas de recanalización y, sobre todo, en tiempos más precoces, podrían mejorar el impacto de la terapia endovascular. Además, una mejor definición del perfil del paciente que pueda beneficiarse del tratamiento endovascular, mediante la determinación de oclusión de un gran vaso accesible a tratamiento endovascular, la presencia de tejido rescatable y de un déficit neurológico importante, asociado a una

infraestructura y logística adecuada tendría un papel relevante en el pronóstico de estos pacientes¹²⁰. Finalmente, el tiempo sigue corriendo en contra, y por ello, nuevos ensayos clínicos randomizados son necesarios¹²¹.

1.4. PRONÓSTICO Y EVOLUCIÓN

Predecir el pronóstico y evolución de los pacientes en la fase aguda del ictus resulta complicado, dadas las numerosas variables que intervienen tanto previas al tratamiento como durante y tras el mismo.

Por ello, en el siguiente apartado se realizará un repaso de las principales variables pronósticas que posteriormente serán evaluadas en la presente tesis.

1.4.1. Déficit neurológico basal

Varios estudios clínicos han mostrado el impacto del déficit neurológico inicial, evaluado mediante el uso de la escala NIHSS basal, como una variable independiente de pronóstico funcional del tratamiento trombolítico ev¹²²⁻¹²³.

La escala NIHSS es un importante predictor de la presencia de oclusión intracraneal, y se utiliza para seleccionar pacientes candidatos a procedimientos de reperfusión endovascular.

Sin embargo, respecto al tratamiento fibrinolítico ev, los límites clásicos de NIHSS >4 utilizados para indicar el tratamiento fibrinolítico están siendo revisados en los últimos años. Actualmente la tendencia es determinar el grado de discapacidad que representaría el déficit para el paciente y con ello decidir el tratamiento de reperfusión, independientemente de la NIHSS basal. Estos cambios se han originado por los resultados de varios estudios clínicos que han mostrado la dudosa benignidad de los

etiquetados como ictus menor en base a la escala NIHSS basal^{116, 124}, el relativo bajo riesgo de HIS en los ictus menor, y a la experiencia del uso de fibrinolíticos sistémicos.

1.4.2. Localización de la oclusión

La oclusión aguda de un gran vaso intracraneal está asociada a un pobre pronóstico clínico si se deja a su evolución natural, sobre todo en el caso de las oclusiones proximales de la circulación anterior^{51-52, 54}.

Como ya se ha comentado anteriormente, la tasa de recanalización tras el tratamiento con rt-PA ev en las oclusiones proximales alcanza sólo a un 10-30% (ACI terminal y segmento M1 de ACM) siendo algo mayor en oclusiones distales³⁴.

La influencia de la localización de la oclusión en relación a otras variables clínicas es objetivo de estudio en la presente tesis.

1.4.3. Recanalización

La recanalización es uno de los factores independientes de evolución clínica más importantes en la fase aguda del ictus isquémico por una oclusión de un gran vaso cerebral^{52, 54}.

Tanto para la terapia de reperfusión sistémica como endovascular es un marcador que permite evaluar la eficacia del tratamiento. Varios estudios han mostrado el valor pronóstico de la recanalización, de forma que a medida que aumenta el tiempo a la recanalización existe una pérdida de efectividad y un aumento en el riesgo de complicaciones hemorrágicas.

El impacto variable de la recanalización en función de otros factores pronósticos es evaluado en la presente tesis.

1.4.4. Tiempo

El tiempo desde el inicio de síntomas, es sin duda uno de los determinantes principales a la hora de decidir estrategias o tratamientos en un paciente con ictus isquémico. Como bien enuncia “Time is brain”, cuanto mayor tiempo de isquemia ha transcurrido menor probabilidad de recuperación clínica y respuesta al tratamiento de reperfusión existiría.

Así, podemos afirmar que la importancia del tiempo en el ictus isquémico se fundamenta principalmente en dos motivos.

En primer lugar, la evolución natural que sigue el daño cerebral. El tejido cerebral es muy sensible a la isquemia, por lo que si no se consigue una rápida restauración del flujo sanguíneo, se produce la muerte progresiva de las células hipoperfundidas, y una lesión estructural irreversible denominada infarto cerebral. El tamaño de la lesión irreversible es mayor cuanto mayor es el tiempo desde el inicio de los síntomas.

Por otro lado, existe una estrecha ventana terapéutica para el tratamiento trombolítico. Actualmente, el único tratamiento aceptado que permite la restauración del flujo arterial y la reperfusión tisular del tejido isquémico en pacientes con ictus isquémico agudo es el rt- PA ev, que se puede administrar hasta las 4,5 horas del inicio de los síntomas. Esto es debido a una disminución de la eficacia clínica consecuentemente con la progresión de la lesión isquémica, y a un incremento del riesgo de transformación hemorrágica debido a la mayor friabilidad del tejido infartado. Un efecto añadido potencialmente deletéreo para la eficacia de la trombolisis ev, como sería la pérdida de la capacidad trombolítica del rt- PA a medida que pasa el tiempo, es uno de los objetivos de la presente tesis.

2. OBJETIVOS

Los objetivos principales de la presente Tesis Doctoral son:

1. Investigar el impacto del tiempo-a-tratamiento trombolítico endovenoso sobre el pronóstico funcional en función de la gravedad inicial del ictus en los pacientes con ictus isquémico agudo.
2. Identificar los predictores clínicos de buen pronóstico funcional en relación a la severidad del ictus en los pacientes con ictus isquémico agudo tratados con rt-PA.
3. Determinar la existencia de diferentes “ventanas de tratamiento” fibrinolítico endovenoso en función de la gravedad basal de ictus.
4. Evaluar el impacto del tiempo-a-tratamiento fibrinolítico endovenoso sobre la probabilidad de recanalización en pacientes con ictus isquémico agudo y oclusión arterial.
5. Determinar los predictores clínicos de recanalización en función de la localización de la oclusión arterial.
6. Identificar la existencia de “ventanas de tratamiento” fibrinolítico endovenoso respecto a la recanalización en función de la localización de la oclusión arterial.

3. METODOLOGÍA

3.1. MATERIAL Y MÉTODOS

La metodología de ambos estudios fue similar, por lo que la expondremos conjuntamente en los siguientes apartados.

3.2. SELECCIÓN DE PACIENTES

Ambos estudios consisten en un análisis retrospectivo de una cohorte prospectiva y consecutiva de los pacientes que acudieron al servicio de Urgencias del Hospital Universitario Vall d'Hebron (HUVH) con un ictus isquémico agudo y recibieron tratamiento fibrinolítico con rt- PA ev. El periodo de inclusión del primer trabajo fue de marzo 2001 a septiembre 2012 y del segundo trabajo de marzo de 2001 a diciembre 2012.

El tiempo de evolución del ictus se determinó en función de la última vez que el paciente fue visto asintomático (sin síntomas neurológicos focales).

Todos los pacientes recibieron tratamiento ev con rt- PA durante las 4.5 primeras horas desde el inicio de los síntomas, en una dosis estándar de 0.9mg/kg según los criterios aprobados por la European Summary of Product Characteristics. En el segundo trabajo además se incluyeron aquellos pacientes con inicio entre las 4.5-6 horas tras haber sido seleccionados con una RMN craneal urgente según un protocolo local aprobado por el comité ético del HUVH.

Fueron considerados criterios de exclusión de ambos estudios el inicio indeterminado de la sintomatología, incluyendo los pacientes con ictus del despertar, y el tratamiento de reperfusión endovascular. Además se excluyeron del primer trabajo los pacientes que presentaban una puntuación en el mRS basal mayor o igual a 3 y del

segundo trabajo aquellos que presentaban una oclusión de territorio posterior (a nivel de arteria basilar o vertebral) o ausencia de oclusión de gran vaso intracraneal.

Siguiendo los criterios de inclusión y exclusión anteriormente expuestos, finalmente un total de 514 pacientes y 508 pacientes fueron respectivamente incluidos en cada trabajo.

3.3. VARIABLES CLÍNICAS

Se realizó una historia clínica detallada de los pacientes donde se recogieron las principales variables clínicas estudiadas que fueron la edad, el sexo, hábitos tóxicos (tabaquismo), principales factores de riesgo vascular (HTA, DM y dislipemia), y el tratamiento farmacológico previo (antihipertensivos, antidiabéticos, estatinas, antiagregantes y anticoagulantes).

La evaluación inicial realizada a todos los pacientes incluía un examen neurológico estándar mediante la escala clínica NIHSS por neurólogos certificados¹²⁵, una analítica sanguínea urgente, un electrocardiograma y la determinación de las constantes vitales que incluían la temperatura corporal axilar, tensión arterial sistólica y diastólica y glucemia capilar basal.

Se registró el tiempo-al-tratamiento fibrinolítico endovenoso, más conocido con el término anglosajón “time-to-treatment”, definido como el tiempo desde el inicio de los síntomas neurológicos focales al bolus de rt- PA. La influencia del tiempo-a-tratamiento fue evaluada mediante un análisis secuencial cada 30 minutos desde el inicio de los síntomas, definiéndose los diferentes grupos: tiempo-a-tratamiento30, tiempo-a-tratamiento60, tiempo-a-tratamiento90 y así sucesivamente.

Los pacientes del primer trabajo fueron categorizados según la severidad del ictus en tres grupos: ictus menor (NIHSS ≤ 8), moderado (NIHSS 9-15) o severo (NIHSS ≥ 16), en función de la puntuación en la escala NIHSS a la llegada.

Se definió mejoría o empeoramiento clínico precoz a la aparición de un decremento o incremento en 4 o más puntos de la escala NIHSS durante las primeras 24 horas respecto al NIHSS basal. La evaluación funcional se realizó a los 3 meses mediante el mRS¹²⁶.

En el primer estudio, la variable de eficacia principal fue clínica: la independencia funcional.

3.4. ESTUDIOS DE NEUROIMAGEN

En todos los pacientes se realizó una prueba de neuroimagen (TC craneal simple o RM cerebral multiparamétrica) según protocolo estándar de nuestro centro, antes del tratamiento trombolítico para descartar la presencia de una lesión isquémica mayor a un tercio del territorio de la ACM o cualquier otro tipo de lesión (hemorragia intracraneal, lesión ocupante de espacio,...) que contraindicara el tratamiento fibrinolítico. El protocolo estándar utilizado en nuestro centro consiste en la realización de un TC craneal simple a todo paciente que consulta por cuadro compatible con ictus agudo de menos de 4.5 horas de evolución. En el caso de pacientes con inicio indeterminado o de más de 4.5 horas se realizaría un estudio multiparamétrico con RM cerebral. En aquellos pacientes en los que se realizó RM cerebral, cuando la lesión isquémica en la secuencia de difusión (DWI) era menor de un tercio del territorio de la ACM, no existía lesión en FLAIR y había una discordancia o “mismatch” $>20\%$ entre la secuencias de DWI y PWI, el paciente fue considerado candidato a tratamiento fibrinolítico con rt-PA ev.

Se realizó a las 24-36 horas, o antes en caso de empeoramiento clínico, un nuevo TC craneal de control. La presencia de edema o transformación hemorrágica se definió según los criterios de los estudios ECASS⁷⁰. Si la transformación hemorrágica se acompañaba de deterioro neurológico ≥ 4 puntos en la escala NIHSS, se clasificó como HIS.

3.5. ESTUDIO ULTRASONOGRÁFICO

A todos los pacientes incluidos en el estudio se les realizó un Doppler transcraneal previo al inicio del tratamiento fibrinolítico. El estudio se realizó mediante equipos de 1 canal con una sonda de 2 MHz (TCD 100 mol/L, Spencer Technologies, y DWL Multidop x4) para determinar la presencia y localización de la oclusión. El examen fue repetido una hora después del bolus de rt-PA para valorar la recanalización.

La presencia y localización de la oclusión arterial se definió mediante la escala de flujo TIBI. Una oclusión proximal se definió por la ausencia de flujo o presencia de una señal de flujo mínimo (TIBI 0 o 1), en la ACM a una profundidad entre 45 y 65 mm, acompañada de la presencia de diversión de flujo en la arteria cerebral anterior (ACA) y/o posterior (ACP) ipsilateral. El diagnóstico de oclusión distal se basó en la detección de un flujo amortiguado o disminuido (TIBI 2 o 3) en la ACM a la misma profundidad, con una velocidad $< 30\%$ de la misma arteria en el hemisferio contralateral, y signos de diversión de flujo en las arterias vecinas¹²⁷⁻¹²⁸.

En el segundo estudio los pacientes fueron categorizados en función de la localización de la oclusión en dos grupos: pacientes con oclusión proximal y oclusión distal.

La recanalización parcial fue diagnosticada cuando se objetivaba una mejoría en el flujo arterial si previamente se había demostrado la ausencia de flujo o este era

mínimo. Si la velocidad del flujo mejoraba hasta la normalidad o quedaba un flujo estenótico (TIBI 4 o 5), se diagnosticó de recanalización completa. Si no se objetivaban cambios en el patrón de flujo, se consideraba ausencia de recanalización.

El segundo estudio considera como variable principal de eficacia la recanalización, tanto parcial como completa.

3.6. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El análisis estadístico fue realizado utilizando el paquete estadístico SPSS 17.0. Las variables categóricas se presentan como porcentajes, mientras que las continuas son presentadas como medias y desviaciones estandares si están distribuidas normalmente o como medianas y rangos intercuartílicos si no siguen una distribución normal.

La significación estadística para diferencias intergrupo se evaluó mediante los tests Chi cuadrado de Pearson o exacto de Fisher para variables categóricas, o mediante los tests t de Student o U de Mann-Whitney para variables continuas. Para estudiar correlaciones entre variables continuas se utilizó el coeficiente de correlación de Spearman. En el primer estudio, el punto de cada variable explicativa que mejor predijo la variable explicada, en este caso el pronóstico funcional, se estableció mediante la utilización de curvas ROC.

La influencia del tiempo-a-tratamiento fue evaluado mediante un análisis secuencial cada 30 minutos desde el inicio del ictus, para definir los diferentes grupos: tiempo-a-tratamiento30, tiempo-a-tratamiento60, tiempo-a-tratamiento90 y así sucesivamente.

Para determinar los factores que pudieran ser considerados predictores independientes de buena respuesta se realizó un análisis multivariante de regresión

logística. Éste se ajustó para variables confusoras en función de los resultados del análisis univariante. Las variables con un valor de p menor a 0.1 en el análisis univariante fueron incluidas en el modelo multivariante. Los resultados de la regresión logística se presentan como odds ratio (OR) e intervalos de confianza del 95%. Un valor de p menor a 0.05 fue considerado significativo para todos los tests.

4. COPIA DE LAS PUBLICACIONES

**4.1. BASELINE NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH STROKE SCALE-
ADJUSTED TIME WINDOW FOR INTRAVENOUS TISSUE- TYPE
PLASMINOGEN ACTIVATOR IN ACUTE ISCHEMIC STROKE.**

Stroke 2014; 45: 1059- 1063.

Baseline National Institutes of Health Stroke Scale–Adjusted Time Window for Intravenous Tissue-Type Plasminogen Activator in Acute Ischemic Stroke

Marián Muchada, MD; Marta Rubiera, MD, PhD; David Rodriguez-Luna, MD, PhD; Jorge Pagola, MD, PhD; Alan Flores, MD; Julia Kallas, MD; Estela Sanjuan, RN; Pilar Meler, RN; Jose Alvarez-Sabin, MD, PhD; Marc Ribo, MD, PhD; Carlos A. Molina, MD, PhD

Background and Purpose—The effect of tissue-type plasminogen activator on functional outcome decreases progressively over time. However, given the differential pattern of arterial occlusion, stroke severity, and speed of ischemic lesion growth among candidates for reperfusion, the time window should be adjusted accordingly. We aimed to identify the impact of time-to-treatment according to stroke severity on functional outcome in patients with acute ischemic stroke.

Methods—We included 581 consecutive patients treated with alteplase according to the European Summary of Product Characteristics criteria. Patients were categorized according to National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) severity in mild NIHSS (≤ 8), moderate NIHSS (9–15), and severe stroke NIHSS (≥ 16). We sequentially analyzed time-to-treatment to achieve favorable outcome (modified Rankin Scale ≤ 2 at 3 months).

Results—Overall, 19.8% had mild, 30.3% had moderate, and 49.9% had severe stroke. Favorable outcome occurred in 79.1%, 60.8%, and 26.2%, respectively. In patients with mild stroke, younger age (odds ratio [OR], 0.88; 95% confidence intervals [CI], 0.8–0.95), no previous history of stroke (OR, 0.16; 95% CI [0.039–0.65]), and no proximal occlusion (OR, 0.183; 95% CI [0.038–0.89]) independently predicted favorable outcome. In patients with moderate stroke, age (OR, 0.95; 95% CI [0.92–0.98]), no proximal occlusion (OR, 0.362; 95% CI [0.17–0.75]), and time-to-treatment before 120 minutes (OR, 2.70; 95% CI [1.14–6.38]) emerged as independent predictors of favorable outcome. In patients with severe stroke, younger age (OR, 0.96; 95% CI [0.94–0.99]), lower previous modified Rankin Scale (OR, 0.42; 95% CI [0.21–0.82]), and absence of proximal occlusion (OR, 0.48; 95% CI [0.25–0.94]) appeared as independent predictors.

Conclusions—The impact of time-to-treatment on favorable outcome varies widely depending on baseline stroke severity. The window for favorable outcome was ≤ 120 min for moderate strokes. However, time-to-treatment seemed unrelated to functional outcome in mild and severe stroke. (*Stroke*. 2014;45:00-00.)

Key Words: stroke ■ thrombolytic therapy ■ time-to-treatment ■ tissue-type plasminogen activator

Stroke is one of the leading causes of death and a major cause of disability in adults.¹ Since 2008, thrombolysis treatment with alteplase (tissue-type plasminogen activator [tPA]) < 4.5 hour in acute stroke has been the only approved treatment and is associated with improved outcome in acute ischemic stroke.^{2–5} Initially, studies as National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS) and European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS) I and II have demonstrated the safety of intravenous thrombolysis during the first 3 hours since stroke symptoms onset.⁶ Moreover, meta-analysis of randomized controlled trials, including the ECASS III trial have shown decreasing benefit over time.³ Although safety and functional outcomes are less favorable beyond 3 hours, the wider time window until 4.5 hours also offers an opportunity from some patients.^{7–11}

Several factors have been shown to be outcome predictors after thrombolysis including baseline stroke severity age,

diabetes mellitus, location of intracranial artery occlusion and extend changes on baseline CT scan.^{12–17} Although the beneficial effect of IV tPA decreases progressively over time, the effects of time-to-treatment on short- and long-term outcome may vary widely depending on baseline stroke severity. Therefore, baseline National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) score adjustment would further refine the influence of time-to-treatment on stroke outcome.

Therefore, we aimed to investigate the impact of the time-to-treatment according to stroke severity on functional outcome in patients with acute ischemic stroke.

Subjects and Methods

Study Population

We prospectively evaluated consecutive patients with acute ischemic stroke treated with IV tPA from March 2001 to September 2012. Of a

Received December 1, 2013; accepted January 31, 2014.

From the Stroke Unit, Department of Neurology, Vall d'Hebron University Hospital, Vall d'Hebron Research Institute, Departament de Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona, Spain.

Guest Editor for this article was Donna M. Ferriero, MD, MS.

Correspondence to Carlos A. Molina, MD, PhD, Stroke Unit, Department of Neurology, Vall d'Hebron University Hospital, Vall d'Hebron Research Institute, Departament de Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona, Psg Vall d'Hebron, 119–129, Barcelona 08035, Spain. E-mail cmolina@vhebron.net

© 2014 American Heart Association, Inc.

Stroke is available at <http://stroke.ahajournals.org>

DOI: 10.1161/STROKEAHA.113.004307

total of 794 patients, we excluded those who underwent endovascular treatment (n=154) and those with initial modified Rankin Scale (mRS) ≥ 3 (n=59). Finally, 581 consecutive patients evaluated and treated according to the criteria of the European Summary of Product Characteristics for tPA treatment until 4.5 hours were included in the analysis.

Clinical Assessment

Clinical demographic data were prospectively collected from our database. All patients underwent a standard neurological examination, electrocardiography, blood pressure, and serum glucose levels at admission. Time-to-treatment, defined as time from symptoms onset to tPA bolus, was recorded.

Stroke severity at baseline was assessed with the NIHSS score by certified neurologist.¹⁸ Patients were categorized according to the stroke severity into 3 groups: mild stroke, when the NIHSS score was ≤ 8 (n=114 patients); moderate stroke when the NIHSS score was from 9 to 15 (n=162); and severe stroke when the NIHSS score was ≥ 16 (n=238). Trichotomization of the NIHSS score in mild (≤ 8 points), moderate (9–15 points), and severe (≥ 16 points) was based on the sliding trichotomy approach for the adjustment of outcomes according to baseline stroke severity. All the investigators involved in the clinical assessment were certificated by the National Stroke Association for the use of the NIHSS.

Functional outcome was evaluated at 3 months by the mRS score. Favorable outcome was defined as mRS ≤ 2 .

Transcranial Doppler Ultrasound Protocol

All patients underwent a transcranial Doppler (TCD) to assess the site of vessel occlusion. All the TCD studies were performed by an attending stroke neurologist with extensive experience and certified on TCD in acute stroke, all of whom have considerable experience in performing sonographic studies.

A standard set of diagnostic criteria was applied to diagnose arterial occlusion. Proximal medium cerebral artery (MCA) occlusion was defined as the absence of flow or the presence of minimal flow signal throughout the MCA at an insonation depth between 45 and 65 mm accompanied by flow diversion in the ipsilateral anterior cerebral artery and posterior cerebral artery, according to the Thrombolysis In Brain Ischemia grading system.¹⁹ Distal MCA occlusion was defined as blunted or dampened signals (Thrombolysis In Brain Ischemia 2 or 3) in the symptomatic artery with $<30\%$ flow than the contralateral MCA and flow diversion signs in ipsilateral neighboring arteries. These patterns of occlusion and recanalization on TCD have shown sensitivity and specificity values of $>90\%$ against conventional angiography.¹⁹ Location of basilar artery occlusion and residual flow signals were determined by the presence of abnormal flow signals also using the Thrombolysis In Brain Ischemia grades.

Recanalization was assessed 1 hour after tPA bolus by TCD. Partial recanalization on TCD was diagnosed when blunted or dampened signals appeared in a previously demonstrated absent or minimal flow. If velocity improved to normal or elevated values (normal or stenotic signals), complete recanalization was diagnosed.^{20–22} No change in the abnormal waveforms indicated that no recanalization had occurred.

CT Scan Protocol

On admission, patients underwent a CT scan within the first 4.5 hours after stroke onset. CT scans were assessed for the presence of early parenchymal ischemic changes (to rule out lesions more than one third of the MCA territory) and the hyperdense MCA or internal carotid artery sign. At 24 hours, a control CT was performed to rule out hemorrhagic transformation.

Statistical Analysis

Descriptive and frequency statistical analyses were obtained using IBM SPSS version 17.0 software. The categorical variables are presented as absolute values and percentages, and the continuous variables are presented as mean \pm standard deviation if normally distributed or median [interquartile intervals] if not normally distributed.

Statistical significance for intergroup differences was assessed by Pearson χ^2 or Fisher exact test for categorical variables and by Student *t* or Mann–Whitney *U* test for continuous variables. Receiver-operating characteristic (ROC) curves were configured to establish different cutoff points of each continuous variable that optimally predicted favorable outcome.

The influence of time-to-treatment was evaluated by sequential analysis every 30 minutes from stroke onset, defining different groups: time-to-treatment 30, time-to-treatment 60, time-to-treatment 90, and so on. ROC curves were also configured to establish the sensitivity and specificity of each time-to-treatment on long-term outcome.

Multivariable logistic regression analyses were performed for each group to determine factors that could be considered as independent predictors of favorable outcome.

Variables showing $P<0.1$ in univariate analysis were included in the multivariate model. A probability value of <0.05 was considered significant for all tests.

Results

The main baseline characteristics of the series are summarized in Table 1. A total of 581 patients were included. Mean age of the series was 72.30 ± 12.34 years, and 284 patients (48.9%) were women. Median baseline NIHSS score was 15 [range 10–20]. According to stroke severity, the groups were categorized as 115 (19.8%) patients with mild stroke, 176 (30.3%) patients with moderate stroke, and 290 (49.9%) patients with severe stroke. Proximal arterial occlusion (T and proximal MCA occlusion) was seen in 291 (53.5%) and distal in 196 (36%) patients. Mean time from symptoms to IV tPA was 168.79 ± 79.32 minutes. A good outcome at 3 months was achieved in 274 patients (47.2%).

The number of patients treated per time interval from stroke onset were 2, 11, 61, 101, 110, 104, 67, 47, 44, and 33 patients in 0 to 30, 31 to 60, 61 to 90, 91 to 120, 121 to 150, 151 to 180, 181 to 210, 211 to 240, 241 to 270, and >270 minutes groups, respectively. Although time-to-treatment of the series did not predict favorable outcome in the entire cohort ($P=0.507$), after sequential analysis every 30 minutes from onset, time-to-treatment ≤ 120 was significantly associated with favorable outcome ($P=0.040$) with sensitivity 61% and specificity 72%.

The following variables were associated with favorable outcome: younger age ($P<0.001$), lower previous mRS ($P<0.001$), female sex ($P=0.056$), no history of hypertension ($P=0.024$) or diabetes mellitus ($P=0.079$), lack of atrial fibrillation ($P=0.001$), absence of old ischemic lesions or earlier changes on baseline CT scan ($P=0.039$ and $P=0.002$, respectively), distal occlusion on TCD ($P<0.001$) and absence of T occlusion ($P<0.001$). From all those variables, in the logistic regression model, previous mRS 0 to 1 (OR, 0.59; 95% CI [0.41–0.84]; $P=0.004$), younger age (OR, 0.95; 95% CI [0.93–0.96]; $P<0.001$), absence of proximal occlusion (OR, 0.18; 95% CI [0.121–0.273]; $P<0.001$), and time-to-treatment before 120 minutes (OR, 1.575; 95% CI [1.02–2.43]; $P=0.040$) emerged as independent predictors of good outcome of the global series.

Mild Stroke

From one hundred and fifteen patients with mild stroke, 40% were women, with a mean age 68.12 ± 13.33 years. NIHSS score on admission was 6 [5–8] points and the time-to-treatment was 171.98 ± 88 minutes. At 3 months, 79.1%

Table 1. Baseline Clinical Characteristics and Potential Baseline Factors Associated With Favorable or Unfavorable Outcome in All Patients With Stroke

	All Patients		P Value
	Unfavorable Outcome (n=307)	Favorable Outcome (n=274)	
Age, y	75.91±10.69	68.25±12.83	<0.001*
Sex (female)	162 (52.8)	122 (44.5)	0.056
Hypertension	211 (69.2)	161 (59.2)	0.024
Diabetes mellitus	82 (26.8)	56 (20.4)	0.079
Atrial fibrillation	116 (38.2)	70 (25.5)	0.001
Old CT lesions	50 (16.7)	29 (10.7)	0.039
Earlier parenchymal changes	64 (26.3)	30 (14.2)	0.002
Proximal occlusion	194 (69.8)	97 (36.5)	<0.001*
T occlusion	46 (18.5)	8 (3.5)	<0.001*
Baseline NIHSS	18 [14–21]	11 [8–16]	<0.001
Time-to-treatment, min	170.69±72.52	166.32±86.41	0.507
Time-to-treatment ≤120	82 (26.7)	93 (34.1)	0.057*
Hemorrhagic transformation	86 (29.2)	55 (20.1)	<0.001
SICH	32 (10.8)	5 (1.8)	<0.001

Data are expressed as n (%), mean±SD, or median [interquartile interval]. Variables included in the multivariable model (P<0.1). CT indicates computerized tomography; NIHSS, National Institutes of Health Stroke Scale; and SICH, symptomatic intracranial hemorrhage.

*Independent predictor of favorable outcome in multivariate analysis.

of patients achieved a good clinical outcome. Proximal occlusion was observed in 16 (15%) patients, distal in 67 (63.2%), and in 13 (12.3%) patients the baseline TCD was normal; 68.8%, 86.6%, and 84.6% of patients with proximal, distal, and normal TCD, respectively, achieved a good clinical outcome.

Among patients with mild stroke time-to-treatment did not predict favorable outcome (P=0.895), even after the sequential analysis every 30-minute from symptom onset.

Variables associated with a good outcome in mild strokes are shown in Table 2. Younger age (P<0.001), better previous mRS (P=0.002), no history of stroke (P=0.012), absence

Table 2. Baseline Clinical Characteristics and Potential Baseline Factors Associated With Favorable or Unfavorable Outcome in Patients With Mild, Moderate, and Severe Stroke

	Patients With Mild Stroke			Patients With Moderate Stroke			Patients With Severe Stroke		
	Unfavorable Outcome (n=24)	Favorable Outcome (n=91)	P Value	Unfavorable Outcome (n=69)	Favorable Outcome (n=107)	P Value	Unfavorable Outcome (n=214)	Favorable Outcome (n=76)	P Value
Age, y	77±8.9	65.78±13.34	<0.001*	75.33±9.23	70±12.09	0.002*	75.97±11.32	68.78±12.91	<0.001*
Sex (female)	13 (54.2)	33 (36.3)	0.159	29 (42)	55 (51.4)	0.279	120 (56.1)	34 (44.2)	0.108
Hypertension	18 (75)	48 (53.9)	0.101	50 (72.5)	68 (63.6)	0.252	143 (67.5)	31 (40.8)	0.337
Diabetes mellitus	8 (33.3)	15 (16.5)	0.086	26 (37.7)	25 (23.4)	0.061	48 (22.5)	16 (21.1)	0.873
Atrial fibrillation	6 (25)	19 (20.9)	0.781	24 (34.8)	26 (24.3)	0.171	86 (40.8)	25 (32.9)	0.272
Old CT lesions	6 (25)	9 (9.9)	0.082	9 (13.8)	12 (11.3)	0.638	35 (16.7)	8 (10.7)	0.261
Earlier parenchymal changes	2 (9.1)	8 (11.3)	0.775	16 (32.7)	12 (14.5)	0.016	46 (26.7)	10 (17.2)	0.161
Proximal occlusion	5 (26.3)	12 (12.6)	0.043*	30 (50)	34 (32.1)	0.031*	159 (79.9)	52 (71.2)	0.141*
T occlusion	1 (4.8)	0 (0)	0.198*	9 (15.5)	3 (3.4)	0.013	36 (21.2)	1 (8.6)	0.031*
Baseline NIHSS	7 [6–8]	6 [5–8]	0.112	12 [11–14]	11 [10–13]	0.017	20 [18–22]	18.5 [17–20]	0.024
Time-to-treatment, min	174.13±79.47	171.42±91.21	0.895	191.28±87.62	160.91±73.09	0.014*	163.67±65.07	167.75±97.68	0.684
Hemorrhagic transformation	4 (19)	13 (14.3)	0.058	21 (31.3)	22 (20.6)	0.037	61 (29.5)	20 (26.3)	0.029
SICH	3 (14.3)	1 (1.1)	0.003	8 (12.1)	4 (3.7)	0.060	21 (10.1)	0 (0)	0.004

Data are expressed as n (%), mean±SD, or median [interquartile interval]. Variables included in the multivariable model (P<0.1). CT indicates computerized tomography; NIHSS, National Institutes of Health Stroke Scale; and SICH, symptomatic intracranial hemorrhage.

*Independent predictor of favorable outcome in multivariate analysis.

of old lesions in baseline CT scan ($P=0.082$), and no proximal occlusion ($P=0.043$) were significantly associated with favorable outcome. After adjusting for representative variables (age, mRS previous, history of stroke, presence of old lesions in baseline CT, and proximal occlusion) younger age (OR, 0.88; 95% CI [0.81–0.95]; $P=0.001$), no previous history of stroke (OR, 0.16; 95% CI [0.039–0.65]; $P=0.010$), and absence of proximal occlusion (OR, 0.183; 95% CI [0.038–0.89]; $P=0.035$) appeared as independent predictors of favorable outcome.

Moderate Stroke

A total of 176 patients were included in this group, of which 47.7% were women. The mean age was 72.10 ± 11.38 years. Median NIHSS score on admission was 12 (10–13), and mean time from stroke onset to start of treatment was 172.88 ± 80.28 minutes; 61% of them presented favorable outcome. Proximal occlusion was observed in 64 (38.6%) patients, distal in 79 (47.6%), and in 13 (7.8%) patients the baseline TCD was normal; 52.6%, 68.6%, and 66.7% of patients with proximal, distal, and normal TCD, respectively, achieved a good clinical outcome.

In patients with moderate stroke, there was a significant association between time-to-treatment and functional outcome ($P=0.014$), and a significant trend was between time-to-treatment ≤ 120 minutes and favorable outcome ($P=0.066$).

Although younger age ($P=0.002$), absence of diabetes mellitus ($P=0.061$), absence of T occlusion ($P=0.013$), absence of initial changes on baseline CT scan ($P=0.016$), and time-to-treatment before 120 minutes ($P=0.066$) were related to favorable outcome in univariate analysis (Table 1), in the multivariate analysis, only age (OR, 0.95; 95% CI [0.92–0.98]; $P=0.003$), no proximal occlusion (OR, 0.362; 95% CI [0.17–0.75]; $P=0.006$), and treatment before 120 minutes (OR, 2.70; 95% CI [1.14–6.38]; $P=0.024$) emerged as independent predictors of favorable outcome.

Severe Stroke

A total of 290 patients had severe stroke. Most of them were women (53.1%). The mean age was 74.08 ± 12.15 years, and the median NIHSS score on admission was 20 [18–21]. The mean time-to-treatment was 164.74 ± 74.84 minutes. We observed that 26.2% had favorable outcome. Proximal occlusion was observed in 211 (77.6%) patients, distal in 50 (18.4%), and in 2 (0.7%) patients the baseline TCD was normal; 24.1%, 45.9%, and 0% of patients with proximal, distal, and normal TCD, respectively, achieved a good clinical outcome.

In patients with severe stroke, time-to-treatment was not associated with favorable outcome ($P=0.684$).

As shown in Table 2, younger age ($P<0.001$), better previous mRS ($P=0.006$), female sex ($P=0.108$), and absence of T occlusion ($P=0.031$) were related to favorable outcome. Multivariate analysis including these variables showed that younger age (OR, 0.96; 95% CI [0.94–0.99]; $P=0.001$), lower previous mRS (OR, 0.42; 95% CI [0.21–0.82]; $P=0.011$), and absence of proximal occlusion (OR, 0.48; 95% CI [0.25–0.94]; $P=0.032$) were an independent predictor of favorable outcome in patients with severe stroke.

Discussion

The time-dependent effect of thrombolysis with IV tPA on stroke outcome has been consistently demonstrated in meta-analysis of randomized trials.^{2,3} Moreover, several factors have been demonstrated to predict good outcome after IV tPA including milder baseline stroke severity, absence of history of diabetes mellitus, small size and distal location of arterial occlusion, normal CT scan, and normal pretreatment blood pressure.^{5,12,13,15–17}

The present study demonstrates that favorable outcomes vary according to the time from stroke onset to treatment initiation depending on the stroke severity. In patients with mild stroke, time-to-treatment was unrelated to long-term outcome, which may be explained by the high rate of spontaneous recanalization and the inherent favorable outcome in this group of patient, regardless treatment. Conversely, younger age, history of previous stroke, and absence of proximal occlusion emerged as independent predictors of favorable outcome.

Similarly, in patients with severe stroke, there was no association between time-to-treatment and favorable outcome. As expected, this group of patients showed the worse clinical outcome; only 26.2% achieved good favorable outcome. Although the potential lytic resistance of large clot burden may explain in part this observation, we cannot rule out a type II error given the small number of severe strokes achieving good prognosis, which may preclude any association with time-to-treatment. Among patients with severe stroke, younger age was the only independent predictor of favorable outcome.

In contrast, there was a clear time-dependency of IV tPA treatment and long-term outcome in the subgroup of patients with moderate stroke. A cutoff point of 120 minutes emerged as the best predictor for good functional evolution in patients with moderate stroke. This group of patients represents those who, based on baseline characteristics, exhibit a more uncertain prognosis where time-dependency is greater. Moreover, age and absence of proximal occlusion emerged as a strong independent predictor of favorable outcome in all stroke-severity groups. Although no association was found between time-to-treatment and functional outcome in patients with mild or severe stroke, stroke physicians should continue aiming to administer tPA as fast as possible and reduce time-to-treatment.

The impact of time-to-treatment on outcome after thrombolysis mainly depends on factors including the pattern of arterial occlusion, efficacy of collateral circulation, and size of irreversible ischemia. Compared with mild strokes, patients with severe stroke are more likely to have proximal intracranial artery occlusion, lesser degree of collateral flow supply and greater extent of early ischemic changes on CT at the time of tPA administration, leading to a lesser degree of clinical improvement, larger infarct size, and worse long-term outcome. Conversely, mild strokes represent those with distal or even no arterial occlusion, more favorable collateral pattern and good outcome even in cases of no or delayed recanalization. In the subgroup of patients with moderate strokes, good collaterals would ameliorate clinical severity in patients with proximal occlusions and as well as poor collaterals would worsen clinical deficit in patients with distal occlusion. Therefore, noninvasive vascular and tissue evaluation including collateral

circulation may further refine the predictive accuracy of time-to-treatment on stroke outcome and improve patient stratification in acute reperfusion trials in stroke.

Conclusions

The impact of time-to-treatment on favorable outcome varies widely depending on baseline stroke severity. The window for favorable outcome was ≤ 120 minutes for moderate strokes. However, time-to-treatment seemed unrelated to functional outcome in mild and severe stroke, probably because of the stronger influence of stroke severity on favorable and unfavorable outcomes, respectively.

Disclosures

Drs Rodriguez-Luna and Flores hold a "Rio Hortega" research training contract from the Carlos III Health Institute (Spanish Ministry of Science and Innovation) and the Vall d'Hebron Research Institute. The other authors report no conflicts.

References

- Zhang Y, Chapman AM, Plested M, Jackson D, Purroy F. The incidence, prevalence, and mortality of stroke in France, Germany, Italy, Spain, the UK and the US: a literature review. *Stroke Res Treat*. 2012;2012:436125.
- Hill MD, Kenney C, Dzialowski I, Boulanger JM, Demchuk AM, Barber PA, et al; Calgary Stroke Program. Tissue Window in Stroke Thrombolysis study (TWIST): a safety study. *Can J Neurol Sci*. 2013;40:17–20.
- Lees KR, Bluhmki E, von Kummer R, Brott TG, Toni D, Grotta JC, et al; ECASS, ATLANTIS, NINDS and EPITHET rt-PA Study Group. Time to treatment with intravenous alteplase and outcome in stroke: an updated pooled analysis of ECASS, ATLANTIS, NINDS, and EPITHET trials. *Lancet*. 2010;375:1695–1703.
- Hacke W, Donnan G, Fieschi C, Kaste M, von Kummer R, Broderick JP, et al; ATLANTIS Trials Investigators; ECASS Trials Investigators; NINDS rt-PA Study Group Investigators. Association of outcome with early stroke treatment: pooled analysis of ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-PA stroke trials. *Lancet*. 2004;363:768–774.
- Mishra NK, Lyden P, Grotta JC, Lees KR; VISTA Collaborators. Thrombolysis is associated with consistent functional improvement across baseline stroke severity: a comparison of outcomes in patients from the Virtual International Stroke Trials Archive (VISTA). *Stroke*. 2010;41:2612–2617.
- Hacke W, Kaste M, Fieschi C, Toni D, Lesaffre E, von Kummer R, et al. Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke. The European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS). *JAMA*. 1995;274:1017–1025.
- 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 ischaemic stroke (ECASS II). Second European-Australasian Acute Stroke Study Investigators. *Lancet*. 1998;352:1245–1251.
- Bluhmki E, Chamorro A, Dávalos A, Machnig T, Sauce C, Wahlgren N, et al. Stroke treatment with alteplase given 3.0–4.5 h after onset of acute ischaemic stroke (ECASS III): additional outcomes and subgroup analysis of a randomised controlled trial. *Lancet Neurol*. 2009;8:1095–1102.
- Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, Brozman M, Dávalos A, Guidetti D, et al; ECASS Investigators. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2008;359:1317–1329.
- Ahmed N, Wahlgren N, Grond M, Hennerici M, Lees KR, Mikulik R, et al; SITS investigators. Implementation and outcome of thrombolysis with alteplase 3–4.5 h after an acute stroke: an updated analysis from SITS-ISTR. *Lancet Neurol*. 2010;9:866–874.
- Ogata T, Christensen S, Nagakane Y, Ma H, Campbell BC, Churilov L, et al; EPITHET and DEFUSE Investigators. The effects of alteplase 3 to 6 hours after stroke in the EPITHET-DEFUSE combined dataset: post hoc case-control study. *Stroke*. 2013;44:87–93.
- Christou I, Alexandrov AV, Burgin WS, Wojner AW, Felberg RA, Malkoff M, et al. Timing of recanalization after tissue plasminogen activator therapy determined by transcranial Doppler correlates with clinical recovery from ischemic stroke. *Stroke*. 2000;31:1812–1816.
- Mishra NK, Ahmed N, Andersen G, Egido JA, Lindsberg PJ, Ringleb PA, et al; VISTA collaborators; SITS collaborators. Thrombolysis in very elderly people: controlled comparison of SITS International Stroke Thrombolysis Registry and Virtual International Stroke Trials Archive. *BMJ*. 2010;341:c6046.
- Martins SC, Friedrich MA, Brondani R, de Almeida AG, de Araújo MD, Chaves ML, et al. Thrombolytic therapy for acute stroke in the elderly: an emergent condition in developing countries. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2011;20:459–464.
- Rubiera M, Ribo M, Delgado-Mederos R, Santamarina E, Delgado P, Montaner J, et al. Tandem internal carotid artery/middle cerebral artery occlusion: an independent predictor of poor outcome after systemic thrombolysis. *Stroke*. 2006;37:2301–2305.
- Arenillas JF, Ispuerto L, Millán M, Escudero D, Pérez de la Ossa N, Dorado L, et al. Metabolic syndrome and resistance to IV thrombolysis in middle cerebral artery ischemic stroke. *Neurology*. 2008;71:190–195.
- Paliwal PR, Ahmad A, Shen L, Yeo LL, Loh PK, Ng KW, et al. Persistence of hyperdense middle cerebral artery sign on follow-up CT scan after intravenous thrombolysis is associated with poor outcome. *Cerebrovasc Dis*. 2012;33:446–452.
- Lyden P, Brott T, Tilley B, Welch KM, Mascha EJ, Levine S, et al. Improved reliability of the NIH Stroke Scale using video training. NINDS TPA Stroke Study Group. *Stroke*. 1994;25:2220–2226.
- Tsvigoulis G, Sharma VK, Lao AY, Malkoff MD, Alexandrov AV. Validation of transcranial Doppler with computed tomography angiography in acute cerebral ischemia. *Stroke*. 2007;38:1245–1249.
- Tsvigoulis G, Sharma VK, Hoover SL, Lao AY, Ardelt AA, Malkoff MD, et al. Applications and advantages of power motion-mode Doppler in acute posterior circulation cerebral ischemia. *Stroke*. 2008;39:1197–1204.
- Tsvigoulis G, Ribo M, Rubiera M, Vasdekis SN, Barlinn K, Athanasiadis D, et al. Real-time validation of transcranial Doppler criteria in assessing recanalization during intra-arterial procedures for acute ischemic stroke: an international, multicenter study. *Stroke*. 2013;44:394–400.
- Burgin WS, Malkoff M, Felberg RA, Demchuk AM, Christou I, Grotta JC, et al. Transcranial Doppler ultrasound criteria for recanalization after thrombolysis for middle cerebral artery stroke. *Stroke*. 2000;31:1128–1132.

**4.2. IMPACT OF TIME TO TREATMENT ON TISSUE- TYPE
PLASMINOGEN ACTIVATOR- INDUCED RECANALIZATION IN ACUTE
ISCHEMIC STROKE.**

Stroke 2014 (aceptado en Junio 2014, pendiente de publicación).

Original Contribution

Impact of Time to Treatment on Tissue-Type Plasminogen Activator–Induced Recanalization in Acute Ischemic Stroke

AQ1

AQ2

Marián Muchada, MD; David Rodriguez-Luna, MD, PhD; Jorge Pagola, MD, PhD;
 Alan Flores, MD; Estela Sanjuan, RN; Pilar Meler, RN; Sandra Boned, MD;
 Jose Alvarez-Sabin, MD, PhD; Marc Ribo, MD, PhD; Carlos A. Molina, MD, PhD;
 Marta Rubiera, MD, PhD

AQ5

Background and Purpose—Although tissue-type plasminogen activator (tPA) efficacy depends on time, it is unknown whether its effect on recanalization is time dependent. Information about likelihood of successful recanalization as a function of time to treatment may improve patient selection for advanced reperfusion strategies. We aimed to identify the impact of time to treatment on tPA-induced recanalization in patients with acute ischemic stroke.

Methods—Consecutive patients with intracranial acute occlusion treated with intravenous tPA underwent TCD examination before and 1 hour after tPA administration. Patients were categorized according to occlusion localization in proximal and distal occlusion. Sequential analysis of recanalization according to time to treatment was performed for every 30-minute cutoff point.

AQ7

Results—Overall (n=508), 54.3% had proximal and 45.7% had distal occlusion. Median time to treatment was 171.4±61.9 minutes, and 5.9% were treated >270 minutes. Recanalization occurred in 36.1% of patients. There was no linear association between time to treatment and time to recanalization, but sequential analysis showed that patients treated >270 minutes had a lower recanalization rate. Lower National Institutes of Health Stroke Scale score on admission (odds ratio [OR], 0.305; 95% confidence interval [CI], 0.1–0.933) and time to treatment ≤270 minutes (OR, 0.995; 95% CI, 0.99–0.999) emerged as independent predictors of recanalization. In patients with proximal occlusion, 41.8% recanalized. Time to treatment >90 minutes was associated with lower recanalization rate. However, only younger age (OR, 0.975; 95% CI, 0.952–0.999) and lower baseline National Institutes of Health Stroke Scale score (OR, 0.921; 95% CI, 0.855–0.993) independently predicted recanalization. In distal occlusion patients, male sex was the only independent predictor of recanalization (OR, 0.416; 95% CI, 0.195–0.887). None recanalized >270 minutes.

Conclusions—The effect of tPA on recanalization may decrease over time. Treatment >270 minutes predicted lack of recanalization, especially in distal occlusions. (*Stroke*. 2014;45:00-00.)

AQ8

Key Words: stroke ■ time-to-treatment ■ tissue plasminogen activator

Since 1994, thrombolysis treatment with alteplase (tissue-type plasminogen activator [tPA]) before 3 hours in acute stroke has been the only therapy approved for this disease, and it is associated with improved functional outcome in acute ischemic stroke.¹⁻⁴ Initially, studies such as NINDS and ECASS I and II have demonstrated the safety of intravenous thrombolysis during the first 3 hours since stroke symptoms onset.⁵⁻⁷ Afterward, studies such as ECASS III and SIST-ISTR have demonstrated that safety and functional outcomes are less favorable after 3 hours, but the wider time window till 4.5 hours also offers an opportunity for some patients.^{8,9}

AQ9

AQ10

Early artery reopening has been recognized as a surrogate marker of good outcome after tPA therapy.^{10,11} However, recanalization is achieved in only 30% to 40% of patients, and <50% of them become independent at long term.^{12,13}

There is evidence that recanalization after intravenous tPA is influenced by several factors, including size and location of arterial occlusion, atrial fibrillation, and diabetes mellitus.¹⁴⁻¹⁶ Although the efficacy on functional outcome of thrombolytic treatment depends on time, it is not clear whether the effect of intravenous tPA on recanalization is also time dependent.

Therefore, we aimed to identify the impact of time to treatment on tPA-related recanalization in patients with acute ischemic stroke.

Subjects and Methods

Study Population

We prospectively evaluated consecutive patients with acute ischemic stroke treated with intravenous tPA from March 2001 to December 2012. We include 508 consecutive patients with a transcranial

Received May 22, 2014; final revision received June 13, 2014; accepted June 25, 2014.

From the Stroke Unit, Department of Neurology, Vall d'Hebron University Hospital; Vall d'Hebron Research Institute, Barcelona, Spain; and Departament de Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain.

AQ6

Guest Editor for this article was Emmanuel Touzé, PhD.

Correspondence to Marta Rubiera MD, PhD, Stroke Unit, Department of Neurology, Vall d'Hebron University Hospital, Vall d'Hebron Research Institute, Departament de Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona, Ps. Vall d'Hebron, 119–129, 08035 Barcelona, Spain. E-mail mrubifu@hotmail.com

© 2014 American Heart Association, Inc.

Stroke is available at <http://stroke.ahajournals.org>

DOI: 10.1161/STROKEAHA.114.006222

AQ16

Table 1. Baseline Clinical Characteristics and Potential Baseline Factors Associated With Recanalization

	All Patients (n=508)	Recanalization		P Value
		Yes (n=155)	No (n=276)	
Age, y	73±12.2	70.7±12.76	73.11±11.75	0.05*
Sex (male)	260 (51.2)	89 (57.4)	137 (49.6)	0.12
Hypertension	309 (61.2)	89 (57.8)	165 (60.2)	0.56
Diabetes mellitus	117 (23.1)	30 (19.5)	65 (23.6)	0.34
Atrial fibrillation	202 (39.8)	63 (40.9)	107 (38.8)	0.71
Baseline NIHSS score	16 (10–19)	16 (12–19)	16 (10–19.75)	0.37
Time to treatment	171.4±61.9	160±59	165±62.95	0.15
Onset treatment ≤90	38 (7.9)	15 (10)	18 (6.8)	0.26
Onset treatment ≤270	447 (94.1)	146 (97.3)	243 (92)	0.03*

Data are expressed as n (%), mean±SD, or median (interquartile interval).

NIHSS indicates National Institutes of Health Stroke Scale.

*Variables included in the multivariable model ($P<0.1$)

AQ17

Doppler with proved middle cerebral artery (MCA) occlusion treated according to the criteria of the European Summary of Product Characteristics for tPA treatment until 4.5 hours. Patients with 4.5 to 6 hours from symptoms onset were treated with intravenous tPA and included in the study after selection by emergent MRI, according to a local protocol approved by the local ethics committee. Patients with unknown symptoms onset or wake-up stroke and those with posterior circulation occlusion (BA or vertebral artery occlusion) or those who underwent endovascular treatment were excluded from the analysis.

AQ11

Clinical Assessment

All patients underwent a standard neurological examination, electrocardiography, blood pressure, and serum glucose levels at admission.

Time to treatment, defined as time from symptoms onset to tPA bolus, was recorded. The influence of time to treatment was evaluated by sequential analysis every 30 minutes from stroke onset, defining different groups: time-to-treatment30, time-to-treatment60, time-to-treatment90, and so on.

Stroke severity at baseline was assessed with the National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) score by a certified neurologist.¹⁷ Early clinical improvement or deterioration were defined by a decrease or increase ≥ 4 points on the NIHSS score at 24 hours, respectively. Functional outcome was evaluated by the modified Rankin scale at 3 months, and patients were considered independent if their modified Rankin Scale was ≤ 2 .

Transcranial Doppler Ultrasound Protocol

A standard TCD examination was performed before tPA administration using 1-channel 2-MHz equipment (TCD 100 mol/L, Spencer Technologies, and DWL Multidop x4) to assess the presence and location site of vessel occlusion. The examination was repeated 1 hour post-thrombolysis for assessment of vessel recanalization.

Proximal MCA occlusion was defined as the absence of flow or the presence of minimal flow signal throughout the MCA at an insonation depth between 45 and 65 mm accompanied by flow diversion in the ipsilateral anterior cerebral artery and posterior cerebral artery, according to the Thrombolysis In Brain Ischemia grading system (grade 0–1).¹³

Distal MCA occlusion was defined as blunted or dampened signals (Thrombolysis In Brain Ischemia grade 2–3) in the symptomatic artery with $<30\%$ flow than the contralateral MCA and flow diversion signs in ipsilateral neighboring arteries.¹³

AQ12

Patients were categorized according to the occlusion location into 2 groups: proximal occlusion (n=276) and distal occlusion group (n=232).

Partial recanalization on TCD was diagnosed when blunted or dampened signals appeared in a previously demonstrated absent or minimal flow. If velocity improved to normal or elevated values (normal or stenotic signals), complete recanalization was diagnosed.¹⁸ We considered recanalization when complete or partial recanalization

AQ13

was achieved. No change in the abnormal waveforms indicated that no recanalization had occurred.

Neuroimaging Protocol

On admission, patients underwent a computed tomographic scan within the first 4.5 hours after stroke onset. Computed tomographic scans were assessed for the presence of early parenchymal ischemic changes (to rule out lesions more than one third of the MCA territory). In patients with symptoms onset between 4.5 and 6 hours, an emergent multimodal MRI was performed. When the ischemic lesion on diffusion-weighted imaging was less than one third of the MCA territory without lesion on FLAIR, and a demonstration of an intracranial occlusion on MRI with mismatch $>20\%$ between diffusion-weighted imaging and perfusion-weighted imaging was detected, the patient received intravenous tPA.

AQ14

At 24 hours, a control computed tomography was performed to rule out hemorrhagic transformation.

Statistical Analysis

Descriptive and frequency statistical analyses were obtained using IBM SPSS 17.0 software. The categorical variables are presented

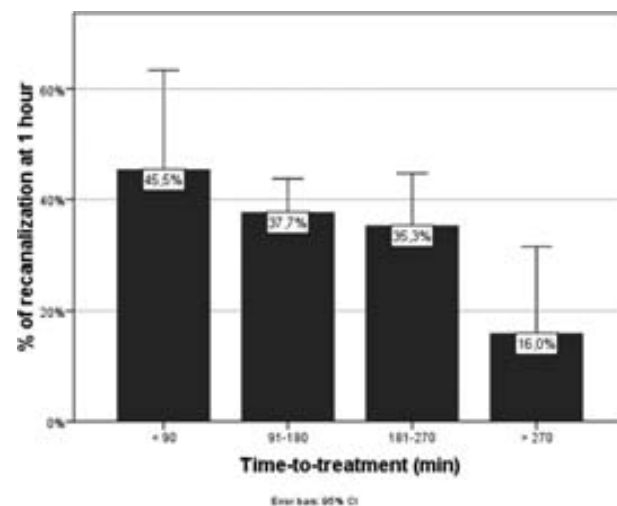


Figure 1. Bars that show the percentage of recanalization 1 hour after tissue-type plasminogen activator according to <90 - (n=37), 91- to 180- (n=283), 181- to 270- (n=127), and >270 -minute (n=28) time-to-treatment groups in all patients. CI indicates confidence interval.

AQ23

Table 2. Variables Independently Related to Recanalization by Multiple Logistic Regression Analyses in All, Proximal, and Distal Occlusion Patients

	All Patients			Proximal Occlusion			Distal Occlusion		
	OR	95% CI	P Value	OR	95% CI	P Value	OR	95% CI	P Value
Age, y	0.98	0.966–1.002	0.084	0.975	0.952–0.999	0.039*	0.416	0.195–0.887	0.023*
Sex (male)	1.308	0.839–2.037	0.236	1.020	0.566–1.836	0.945	2.55	1.178–5.526	0.018*
Hyperglycemia	1.025	0.984–1.069	0.235	0.994	0.988–1.001	0.076	0.997	0.989–1.004	0.377
Baseline NIHSS score	0.305	0.1–0.933	0.037*	0.921	0.855–0.993	0.033*	1.065	0.992–1.143	0.083
Onset treatment \leq 270	0.995	0.99–0.999	0.030*	0.605	0.154–2.375	0.471	NA	NA	NA

CI indicates confidence interval; NA, not applicable; NIHSS, National Institutes of Health Stroke Scale; and OR, odds ratio.

*Variables included in the multivariable model ($P < 0.1$)

as absolute values and percentages, and the continuous variables are presented as mean \pm SD if normally distributed or median (interquartile range) if not normally distributed.

Statistical significance for intergroup differences was assessed by Pearson χ^2 or Fisher exact test for categorical variables and by Student *t* or Mann–Whitney *U* test for continuous variables. Receiver operating characteristic curves were configured to establish different cutoff points of each continuous variable that optimally predicted favorable outcome.

The influence of time to treatment was evaluated by sequential analysis every 30 minutes from stroke onset, defining different groups: time-to-treatment30, time-to-treatment60, time-to-treatment90, and so on. Figures show a simplified representation of the sequential analysis by 90-minute intervals to simplify the representation of the most relevant cutoff points in the sequential analysis.

Multivariable logistic regression analyses were performed for each group to determine factors that could be considered as independent predictors of favorable outcome.

Variables showing $P < 0.1$ in univariate analysis were included in the multivariate model. A *P* value of < 0.05 was considered significant for all tests.

Results

The main baseline characteristics of the series are summarized in Table 1. Five hundred eight patients were finally included. Mean age of the series was 73.03 \pm 12.21 years, and 248 (48.8%) patients were women. Median baseline NIHSS score was 16 (interquartile range, 10–19). Mean time from symptoms to intravenous tPA was 171.4 \pm 61.9 minutes, and 28 (5.9%) of all patients were treated after 270 minutes. The time to treatment has been similar along the 7-year period of our study. Recanalization occurred in 155 (36.1%) patients of all treated patients. Early clinical improvement was observed in 258 (51.2%) patients. A good outcome at 3 months was achieved in 197 (45.6%) patients.

On baseline TCD, 276 (54.3%) patients had proximal occlusion, and 232 (45.7%) patients showed distal occlusion. There were no significant differences in baseline clinical characteristics according to time.

We could not find a linear association between time to treatment and recanalization, but the sequential analysis every 30 minutes from onset showed that patients treated after 270 minutes had a lower recanalization rate. Figure 1 shows a simplified representation of the sequential analysis with the most relevant cutoff points.

The variables associated with recanalization in this series were younger age ($P = 0.046$), normal glycemia ($P = 0.017$), and time to treatment before 270 minutes ($P = 0.032$).

After adjusting for representative variables (age, sex, NIHSS score on admission, hyperglycemia, and time to treatment \geq 270 minutes) in the regression logistic model, higher NIHSS score on admission (odds ratio [OR], 0.305; 95% confidence interval [CI], 0.1–0.933; $P = 0.037$) and time to treatment \geq 270 minutes (OR, 0.995; 95% CI, 0.99–0.999; $P = 0.030$) emerged as independent predictors of lack of recanalization in the global series (Table 2).

Proximal Occlusion

From 276 patients with proximal occlusion, 53.3% were women, with a mean age of 72.82 \pm 12.65 years. Median NIHSS score on admission was 18 (interquartile range, 15–21) and the mean time from onset to treatment was 170.29 \pm 59 minutes. Recanalization was observed in 41.8% of them.

Although time to treatment did not predict recanalization in these patients ($P = 0.368$), the cutoff point time to treatment > 90 minutes showed a trend toward lower recanalization in the univariate analysis ($P = 0.1$; Figure 2).

Variables associated with recanalization in proximal occlusion patients are shown in Table 3. After adjusting for representative variables, younger age (OR, 0.975; 95% CI, 0.952–0.999; $P = 0.039$) and lower NIHSS score on admission

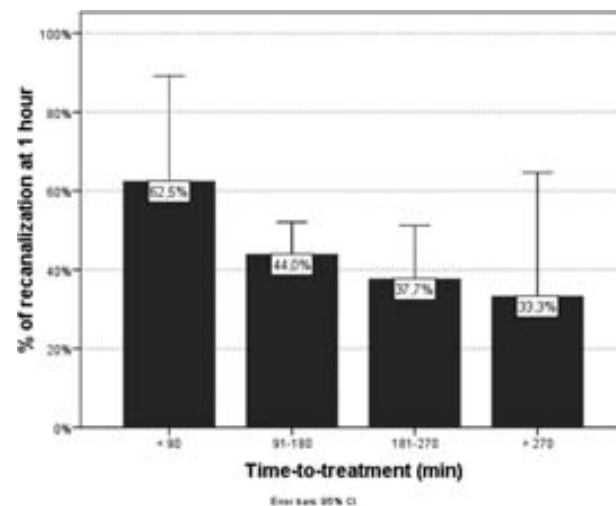


Figure 2. Bars that show the percentage of recanalization 1 hour after tissue-type plasminogen activator according to < 90 - ($n = 18$), 91- to 180- ($n = 160$), 181- to 270- ($n = 63$), and > 270 -minute ($n = 13$) time-to-treatment groups in patients with proximal occlusion. CI indicates confidence interval.

T2

F2

AQ18
T3T1
AQ15

F1

Table 3. Potential Baseline Factors Associated With Recanalization in Proximal and Distal Occlusions

	Proximal Occlusion (n=276)			Distal Occlusion (n=232)		
	Recanalization (n=102)	No Recanalization (n=142)	P Value	Recanalization (n=53)	No Recanalization (n=133)	P Value
Age, y	69.4±13.35	74.21±11.47	0.003*	73.19±11.27	71.92±12	0.53
Sex (male)	53 (52)	67 (47.2)	0.46	36 (67.9)	70 (52.6)	0.05*
Hypertension	54 (52.9)	84 (59.6)	0.3	35 (67.3)	81 (61.4)	0.49
Diabetes mellitus	19 (18.6)	32 (22.7)	0.44	11 (21.2)	32 (24.1)	0.66
Atrial fibrillation	44 (43.1)	61 (43)	0.98	19 (36.5)	46 (34.6)	0.83
Baseline NIHSS score	17 (14–19.25)	18 (16–21)	0.02*	13 (8–15.5)	10 (7.50–15.50)	0.17
Time to treatment	160±59.82	165±56.86	0.36	162.14±57.85	164±68.83	0.26
Onset treatment ≤90	10 (10)	6 (4.6)	0.1	5 (10)	12 (9.1)	0.78
Onset treatment ≤270	96 (96)	123 (93.9)	0.47	50 (100)	119 (90.2)	0.02*

Data are expressed as n (%), mean±SD, or median (interquartile interval).

NIHSS indicates National Institutes of Health Stroke Scale.

*Variables included in the multivariable model ($P<0.1$)

(OR, 0.921; 95% CI, 0.855–0.993; $P=0.033$) appeared as independent predictors of recanalization.

Distal Occlusion

Two hundred thirty-two patients were included in this group (Table 3), and 43.5% were women. The mean age was 73.28±11.69 years. Median NIHSS score on admission was 11 (interquartile range, 8–15) and mean time from stroke onset to start of treatment was 172.67±65 minutes. Recanalization was detected in 28.6% of them. No recanalization after 270 minutes was detected in this group of patients.

In patients with distal occlusion, time to treatment was not associated with recanalization ($P=0.368$), but there was a trend toward lower recanalization in the >270 minutes cutoff point ($P=0.081$; Figure 3).

Only male sex (OR, 0.416; 95% CI, 0.195–0.887; $P=0.023$) emerged as independent predictor of recanalization in the logistic regression analysis.

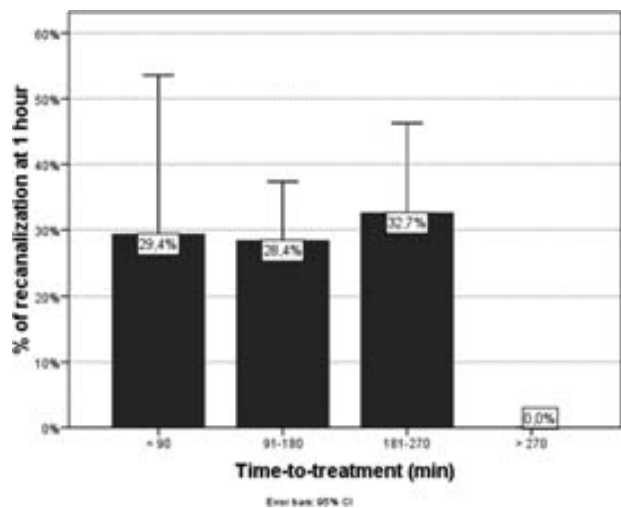


Figure 3. Bars that show the percentage of recanalization 1 hour after tissue-type plasminogen activator according to <90- (n=19), 91- to 180- (n=123), 181- to 270- (n=64), and >270-minute (n=15) time-to-treatment groups in patients with distal occlusion. CI indicates confidence interval.

Discussion

Recanalization has consistently demonstrated to be an independent predictor of good functional outcome in the literature.^{10,11} Several factors have been shown to affect the success of tPA-induced recanalization.^{14–16} In line with previous reports,¹⁹ we observed that hyperglycemia, older age, and female sex predicted lack of recanalization in our patients. Although longer time to treatment has been classically associated with poor functional outcome independent of the vessel status,²⁰ the link between time to treatment and recanalization has not been properly explored in prospective cohorts of patients treated with intravenous tPA.

In the present study, we were unable to demonstrate a linear association between time to treatment and recanalization; however, the sequential analysis each 30 minutes from onset showed that the effect of tPA on recanalization decreases with time. In the global series, the cutoff point >270 minutes emerged as independent predictor of lack of recanalization. Moreover, in distal occlusions, no patient recanalized after 270 minutes. In patients with proximal occlusion, numerically, every 30-minute delay in time to treatment was associated with reduction in recanalization.

Differences between proximal and distal occlusions on tPA-related recanalization have been detected in our study. It is well known that location of intracranial occlusions shows different response to intravenous thrombolysis.^{21,22} Proximal occlusions represent larger clot burden, which may represent the ideal model to test the decreased efficacy of tPA over time. Even as early as after 90 minutes, there was a trend toward a lower recanalization rate in this group of patients.

The results of this study raise the question of the convenience of extending the time window for intravenous tPA, that is, with multimodal neuroimaging techniques. As the efficacy in terms of recanalization decreases over time, more advanced reperfusion strategies should be explored. After 270 minutes, more intensive lytic therapies could be more efficient (ie, ultrasound-enhanced thrombolysis). Furthermore, in patients with proximal occlusions, the loss of tPA efficacy after 90 minutes favors the idea of the need of

more aggressive reperfusion strategies such as endovascular reperfusion therapies.

The potential mechanism of this loss of efficacy of tPA on recanalization is not clear. We hypothesize that there is a negative selection of patients over time. Late treated patients may have more old, complex, and organized thrombo that have been shown to be more resistant to thrombolysis. Conversely, early treated patients may exhibit fresh, more simple, and less organized clots that have shown to be more prone to be dissolved even by the intrinsic fibrinolysis system.

We also have found an interesting association between NIHSS score at baseline and recanalization, already previously reported.²³ However, this was not the aim of our study and confounder factors may have influence on this association. Nevertheless, our hypothesis is that in each group, lower baseline NIHSS score could indicate less clot burden and therefore higher probability of recanalization. More studies are necessary to confirm this association.

Our study has some limitations. This is a retrospective study of a prospective database. Although the majority of our patients received intravenous treatment according to the criteria of the European Summary of Product Characteristics for Alteplase, 61 (5.9%) cases received intravenous tPA after 270 minutes, and this may have influenced the results because of the association of tPA and time to treatment. In this group of patients, we found a lower recanalization rate but this result should be considered cautiously because of the small sample size. Several other factors have been associated with recanalization, such as clot origin, size, location, and composition. We did not focus on these variables specifically in the study, and they may have influence our results. Furthermore, recanalization and reperfusion may have a different impact on clinical outcomes, but we aimed to evaluate the recanalization rate. Different techniques, such as MRI or computed tomography-perfusion would probably differentiate between these 2 phenomena, but were not performed routinely in our patients.

Conclusions

The effect of tPA on recanalization may decrease over time. In our series, treatment after 270 minutes predicted a lack of recanalization, especially in distal occlusions. In proximal occlusions, we observed a trend toward lower recanalization in patients treated after 90 minutes. Our findings suggest that beyond 270 minutes, intravenous fibrinolysis may be insufficient, and therefore, more aggressive therapies could be explored. In proximal occlusions, these intensive therapies may be more efficient even after 90 minutes.

Disclosures

Dr Flores holds a Rio Hortega research training contract from the Carlos III Health Institute (Spanish Ministry of Science and Innovation) and the Vall d'Hebron Research Institute. The other authors report no conflicts.

References

- Hill MD, Kenney C, Dzialowski I, Boulanger JM, Demchuk AM, Barber PA, et al; Calgary Stroke Program. Tissue Window in Stroke

Thrombolysis study (TWIST): a safety study. *Can J Neurol Sci.* 2013;40:17–20.

- Lees KR, Bluhmki E, von Kummer R, Brott TG, Toni D, Grotta JC, et al; ECASS, ATLANTIS, NINDS and EPITHET rt-PA Study Group. Time to treatment with intravenous alteplase and outcome in stroke: an updated pooled analysis of ECASS, ATLANTIS, NINDS, and EPITHET trials. *Lancet.* 2010;375:1695–1703.
- Hacke W, Donnan G, Fieschi C, Kaste M, von Kummer R, Broderick JP, et al; ATLANTIS Trials Investigators; ECASS Trials Investigators; NINDS rt-PA Study Group Investigators. Association of outcome with early stroke treatment: pooled analysis of ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-PA stroke trials. *Lancet.* 2004;363:768–774.
- Mishra NK, Lyden P, Grotta JC, Lees KR; VISTA Collaborators. Thrombolysis is associated with consistent functional improvement across baseline stroke severity: a comparison of outcomes in patients from the Virtual International Stroke Trials Archive (VISTA). *Stroke.* 2010;41:2612–2617.
- Hacke W, Kaste M, Fieschi C, Toni D, Lesaffre E, von Kummer R, et al. Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke. The European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS). *JAMA.* 1995;274:1017–1025.
- 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 ischaemic stroke (ECASS II). Second European-Australasian Acute Stroke Study Investigators. *Lancet.* 1998;352:1245–1251.
- The 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.
- Bluhmki E, Chamorro A, Dávalos A, Machnig T, Sauce C, Wahlgren N, et al. Stroke treatment with alteplase given 3.0–4.5 h after onset of acute ischaemic stroke (ECASS III): additional outcomes and subgroup analysis of a randomised controlled trial. *Lancet Neurol.* 2009;8:1095–1102.
- Wahlgren N, Ahmed N, Dávalos A, Hacke W, Millán M, Muir K, et al; SITS investigators. Thrombolysis with alteplase 3–4.5 h after acute ischaemic stroke (SITS-ISTR): an observational study. *Lancet.* 2008;372:1303–1309.
- Kim YS, Garami Z, Mikulik R, Molina CA, Alexandrov AV; CLOTBUST Collaborators. Early recanalization rates and clinical outcomes in patients with tandem internal carotid artery/middle cerebral artery occlusion and isolated middle cerebral artery occlusion. *Stroke.* 2005;36:869–871.
- Molina CA, Alexandrov AV, Demchuk AM, Saqqur M, Uchino K, Alvarez-Sabín J; CLOTBUST Investigators. Improving the predictive accuracy of recanalization on stroke outcome in patients treated with tissue plasminogen activator. *Stroke.* 2004;35:151–156.
- Alexandrov AV. Ultrasound identification and lysis of clots. *Stroke.* 2004;35(11 suppl 1):2722–2725.
- Demchuk AM, Burgin WS, Christou I, Felberg RA, Barber PA, Hill MD, et al. Thrombolysis in brain ischemia (TIBI) transcranial Doppler flow grades predict clinical severity, early recovery, and mortality in patients treated with intravenous tissue plasminogen activator. *Stroke.* 2001;32:89–93.
- Tandberg Askevold E, Naess H, Thomassen L. Predictors for recanalization after intravenous thrombolysis in acute ischemic stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2007;16:21–24.
- Zangerle A, Kiechl S, Spiegel M, Furtner M, Knoflach M, Werner P, et al. Recanalization after thrombolysis in stroke patients: predictors and prognostic implications. *Neurology.* 2007;68:39–44.
- Molina CA, Montaner J, Arenillas JF, Ribo M, Rubiera M, Alvarez-Sabín J. Differential pattern of tissue plasminogen activator-induced proximal middle cerebral artery recanalization among stroke subtypes. *Stroke.* 2004;35:486–490.
- Lyden P, Brott T, Tilley B, Welch KM, Mascha EJ, Levine S, et al. Improved reliability of the NIH Stroke Scale using video training. NINDS TPA Stroke Study Group. *Stroke.* 1994;25:2220–2226.
- Burgin WS, Malkoff M, Felberg RA, Demchuk AM, Christou I, Grotta JC, et al. Transcranial doppler ultrasound criteria for recanalization after thrombolysis for middle cerebral artery stroke. *Stroke.* 2000;31:1128–1132.
- Alvarez-Sabín J, Molina CA, Montaner J, Arenillas JF, Huertas R, Ribo M, et al. Effects of admission hyperglycemia on stroke outcome in reperfused tissue plasminogen activator-treated patients. *Stroke.* 2003;34:1235–1241.

AQ19

AQ20

AQ21

AQ22

6 Stroke September 2014

20. Marler JR, Tilley BC, Lu M, Brott TG, Lyden PC, Grotta JC, et al. Early stroke treatment associated with better outcome: the NINDS rt-PA stroke study. *Neurology*. 2000;55:1649–1655.
21. Rubiera M, Ribo M, Delgado-Mederos R, Santamarina E, Delgado P, Montaner J, et al. Tandem internal carotid artery/middle cerebral artery occlusion: an independent predictor of poor outcome after systemic thrombolysis. *Stroke*. 2006;37:2301–2305.
22. Mendonça N, Rodriguez-Luna D, Rubiera M, Boned-Riera S, Ribo M, Pagola J, et al. Predictors of tissue-type plasminogen activator nonresponders according to location of vessel occlusion. *Stroke*. 2012;43:417–421.
23. Apoil M, Turc G, Tisserand M, Calvet D, Naggara O, Domigo V, et al. Clinical and magnetic resonance imaging predictors of very early neurological response to intravenous thrombolysis in patients with middle cerebral artery occlusion. *J Am Heart Assoc*. 2013;2:e000511.

5. SÍNTESIS DE RESULTADOS Y DISCUSIÓN

5.1. INVESTIGAR EL IMPACTO DEL TIEMPO-A-TRATAMIENTO TROMBOLÍTICO ENDOVENOSOS SOBRE EL PRONÓSTICO FUNCIONAL EN FUNCIÓN DE LA GRAVEDAD INICIAL DEL ICTUS ISQUÉMICO AGUDO

El efecto tiempo-dependiente de la fibrinólisis con rt-PA ev sobre la evolución clínica ha sido demostrado de forma consistente en múltiples meta-análisis randomizados^{77, 129}.

Por otro lado, múltiples factores se han descrito asociados a una evolución favorable tras el tratamiento con rt-PA ev, entre los que se encuentran ausencia de antecedentes de DM, la presencia de una oclusión distal y TC craneal inicial sin alteraciones¹³⁰. Además, varios estudios han evaluado el impacto del déficit neurológico inicial que, mediante la escala NIHSS basal, constituye también una variable independiente de pronóstico funcional^{82, 123, 131}.

En el primer estudio se observa como el pronóstico funcional a los tres meses varía en función del tiempo-a-tratamiento, dependiendo de la gravedad inicial del ictus. Así, encontramos que el menor tiempo-a-tratamiento se asocia con un mejor pronóstico funcional en los pacientes con ictus moderado, mientras que en los pacientes con ictus menor y severo no encontramos dicha asociación.

5.2. PREDICTORES CLÍNICOS DE BUEN PRONÓSTICO FUNCIONAL EN RELACIÓN A LA SEVERIDAD DEL ICTUS EN LOS PACIENTES TRATADOS CON rt-PA.

Globalmente, los factores asociados con el pronóstico funcional en nuestra serie fueron (Tabla 3):

- Menor edad

- Situación sociofuncional previa (mRS)
- Antecedentes de ictus
- Presencia de lesiones antiguas en TC craneal
- Oclusión proximal
- Tiempo-a-tratamiento \leq 120 minutos

Tabla 3. Características clínicas basales y factores potencialmente asociados con un pronóstico favorable o desfavorable en los pacientes con ictus isquémico agudo tratados con rt- PA ev.

	TODOS LOS PACIENTES		
	PRONÓSTICO DESFAVORABLE	PRONÓSTICO FAVORABLE	<i>P</i>
	(n=307)	(n=274)	
Edad, años	75,91±10,69	68,25±12,83	<0,001*
Sexo (femenino)	162 (52,8)	122 (44,5)	0,056
Hipertensión	211 (69,2)	161 (59,2)	0,024
Diabetes Mellitus	82 (26,8)	56 (20,4)	0,079
Fibrilación Auricular	116 (38,2)	70 (25,5)	0,001
Antiguas lesiones TC	50 (16,7)	29 (10,7)	0,039
Cambios parenquimatosos precoces	64 (26,3)	30 (14,2)	0,002
Oclusión proximal	194 (69,8)	97 (36,5)	<0,001*
Oclusión en Tandem	46 (18,5)	8 (3,5)	<0,001*
NIHSS basal	18 [14-21]	11 [8-16]	<0,001
Tiempo-a-tratamiento, min	170,69±72,52	166,32±86,41	0,507
Tiempo-a-tratamiento \leq 120, min	82 (26,7)	93 (34,1)	0,057*
Transformación hemorrágica	86 (29,2)	55 (20,1)	<0,001
HIS	32 (10,8)	5 (1,8)	<0,001

*Predictores independientes de buen pronóstico

De todos estos factores, emergieron como predictores independientes de pronóstico funcional en el análisis multivariante la edad menor (OR 0,95; IC 95% 0,93-0,96; $p < 0,001$) y la ausencia de oclusión proximal (OR 0,18; IC 95% 0,121-0,273; $p < 0,001$).

Tras el análisis univariante por subgrupos de gravedad de ictus y realizando un análisis multivariante posterior con las variables asociadas (Tabla 4), encontramos que los predictores clínicos de buen pronóstico funcional fueron en los pacientes con ictus menor la ausencia de antecedentes de ictus previos. En el grupo de pacientes con ictus moderado el tratamiento-a-tratamiento durante los primeros 120 minutos desde el inicio de los síntomas, emergió como predictor independiente de buen pronóstico funcional. Finalmente, en los pacientes con ictus severo una buena situación sociofuncional previa, definida por el mRS basal, predijo un mejor pronóstico funcional.

Tabla 4. Características clínicas basales y factores potencialmente asociados con un favorable o desfavorable pronóstico funcional en pacientes con ictus menor, moderado y severo

	ICTUS MINOR			ICTUS MODERADO			ICTUS SEVERO		
	Pronóstico desfavorable (n=24)	Pronóstico favorable (n=91)	P	Pronóstico desfavorable (n=69)	Pronóstico favorable (n=107)	P	Pronóstico desfavorable (n=214)	Pronóstico favorable (n=76)	P
Edad, años	77±8,9	65,78±13,34	<0,001*	75,33±9,23	70±12,09	0,002*	75,97±11,32	68,78±12,91	<0,001*
Sexo (femenino)	13 (54,2)	33 (36,3)	0,159	29 (42)	55 (51,4)	0,279	120 (56,1)	34 (44,2)	0,108
Hipertensión	18 (75)	48 (53,9)	0,101	50 (72,5)	68 (63,6)	0,252	143 (67,5)	31 (40,8)	0,337
Diabetes Mellitus	8 (33,3)	15 (16,5)	0,086	26 (37,7)	25 (23,4)	0,061	48 (22,5)	16 (21,1)	0,873
Fibrilación Auricular	6 (25)	19 (20,9)	0,781	24 (34,8)	26 (24,3)	0,171	86 (40,8)	25 (32,9)	0,272
Antiguas lesiones TC	6 (25)	9 (9,9)	0,082	9 (13,8)	12 (11,3)	0,638	35 (16,7)	8 (10,7)	0,261
Cambios parenquimatosos precoces	2 (9,1)	8 (11,3)	0,775	16 (32,7)	12 (14,5)	0,016	46 (26,7)	10 (17,2)	0,161
Oclusión proximal	5 (26,3)	12 (12,6)	0,043*	30 (50)	34 (32,1)	0,031*	159 (79,9)	52 (71,2)	0,141*
Oclusión en Tandem	1 (4,8)	0 (0)	0,198*	9 (15,5)	3 (3,4)	0,013	36 (21,2)	1 (8,6)	0,031*
NIHSS basal	7 [6-8]	6 [5-8]	0,112	12 [11-14]	11 [10-13]	0,017	20 [18-22]	18,5 [17-20]	0,024
Tiempo-a-tratamiento, min	174,13±79,47	171,42±91,21	0,895	191,28±87,62	160,91±73,09	0,014*	163,67±65,07	167,75±97,68	0,684
Transformación hemorrágica	4 (19)	13 (14,3)	0,058	21 (31,3)	22 (20,6)	0,037	61 (29,5)	20 (26,3)	0,029

*Predictores independientes de buen pronóstico

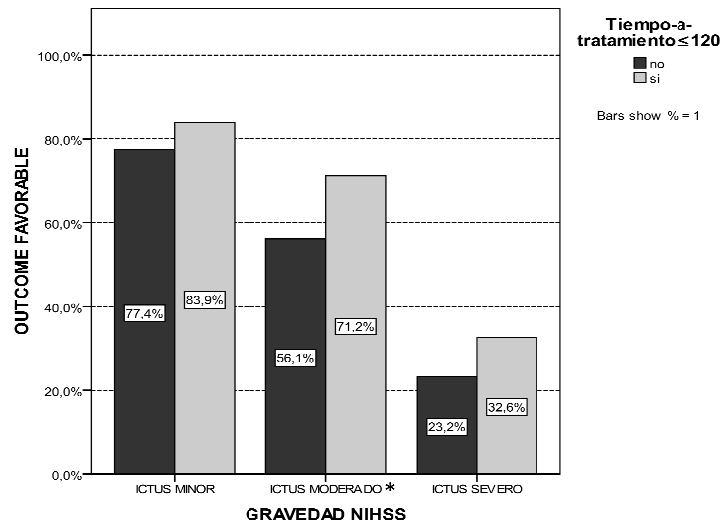
Así, si bien nuestro trabajo aporta información del papel que el tiempo-a-tratamiento tiene sobre el pronóstico funcional en función de la gravedad del ictus, también muestra datos consistentes con estudios anteriores como son que la edad y ausencia de oclusión proximal son predictores independientes de buena evolución clínica en los pacientes que han recibido tratamiento fibrinolítico ev.

5.3. DETERMINAR LA EXISTENCIA DE DIFERENTES “VENTANAS DE TRATAMIENTO” FIBRINOLÍTICO ENDOVENOSO EN FUNCIÓN DE LA GRAVEDAD BASAL DEL ICTUS.

En nuestro primer estudio encontramos que tras el análisis secuencial realizado cada 30 minutos, el tiempo-a-tratamiento ≤ 120 minutos estaba significativamente asociado con un pronóstico favorable ($p < 0.04$) al analizar el grupo total de pacientes.

Posteriormente subdividimos la serie pacientes en función de la severidad del ictus en tres grupos: ictus menor con 115 pacientes (19.8%), ictus moderado con 176 pacientes (30.3%), e ictus severo con 290 pacientes (49.9%). Realizamos de nuevo el análisis secuencial cada 30 minutos en cada grupo y, si bien el tiempo-a-tratamiento no predice mejor pronóstico funcional en los pacientes con ictus menor e ictus severo, en los pacientes con ictus moderado sí que existe una asociación significativa entre el tiempo-a-tratamiento y el pronóstico funcional. Así, el tiempo-a-tratamiento menor o igual a 120 minutos predijo de forma independiente (OR 1,575; IC 95% 1,02-2,43, $p = 0.040$) un buen pronóstico funcional en pacientes con ictus moderado (Figura 8).

Figura 8. Impacto del tiempo-a-tratamiento ≤ 120 minutos sobre el pronóstico funcional según la severidad del ictus.



5.4. DISCUSIÓN E IMPLICACIONES

Nuestro primer estudio demuestra que el pronóstico favorable puede variar según el tiempo-a-tratamiento en función de la gravedad inicial del ictus.

En los pacientes con ictus minor, el tiempo-a-tratamiento no se relaciona de forma significativa con el pronóstico funcional. Esto se podría explicar por la alta probabilidad de recanalización espontánea e inherente buen pronóstico asociado a este grupo de pacientes independientemente del tratamiento. En cambio, la edad menor, la ausencia de antecedentes de ictus y de oclusión proximal son los factores que emergen como predictores independientes de evolución favorable.

Algo similar es lo observado en los pacientes con ictus severo, de forma que no encontramos asociación estadísticamente significativa entre el tiempo-a-tratamiento y el

pronóstico funcional. Como era de esperar, este grupo de pacientes mostró el peor pronóstico funcional, de hecho sólo el 26.2% de los pacientes presentó una evolución favorable. Aunque esto se podría explicar por la potencial resistencia a la trombolisis característica de los trombos que suelen presentar estos pacientes, no podemos descartar la existencia de un error tipo II dado el bajo número de pacientes que presentaron buena evolución en este grupo y que podría enmascarar cualquier tipo de asociación con el tiempo-a-tratamiento.

Sin embargo, si que se demuestra una clara dependencia temporal en el subgrupo de pacientes con ictus moderado que reciben tratamiento fibrinolítico ev. El punto de corte de tiempo-a-tratamiento ≤ 120 minutos emerge como predictor independiente de buen pronóstico funcional en los pacientes con ictus isquémico moderado. Este grupo de pacientes representa aquellos, en los que basándonos en las características basales el pronóstico es más incierto, por ello esta asociación con el tiempo es fundamental.

El impacto del tiempo-a-tratamiento en el pronóstico funcional tras la trombolisis ev depende de múltiples factores, como ya se ha expuesto previamente en esta tesis. Podríamos destacar la localización de la oclusión arterial, la eficacia de la circulación colateral y el tamaño de la lesión isquémica irreversible. Así, si comparamos con los pacientes con ictus menor, los pacientes con ictus severo presentan con mayor probabilidad una oclusión proximal, un menor grado de circulación colateral y cambios isquémicos precoces en el TC basal más importantes. Esto conlleva un menor grado de mejoría clínica, un mayor tamaño de lesión isquémica y un peor pronóstico funcional a los 3 meses. En cambio, los pacientes con ictus menor, representan aquellos en los que existe más probablemente una oclusión distal o incluso ausencia de oclusión, una buena circulación colateral y un buen pronóstico funcional incluso en los casos en

los que no existe recanalización o ésta es tardía. En el subgrupo de pacientes con ictus moderado la existencia de buena circulación colateral podría disminuir el impacto de las oclusiones proximales.

A pesar de los hallazgos anteriormente expuestos, y a pesar de la ausencia de asociación entre el tiempo-a-tratamiento y el pronóstico funcional en los pacientes con ictus menor y severo, el tratamiento trombolítico endovenoso debería administrarse siempre tan pronto como sea posible, intentando siempre conseguir el menor tiempo-a-tratamiento. Además la detección precoz de aquellos pacientes con menos probabilidades de respuesta favorable al rt- PA podría permitir una estratificación precoz del paciente y el establecimiento temprano de medidas más agresivas que pudieran ayudar a una mejor evolución.

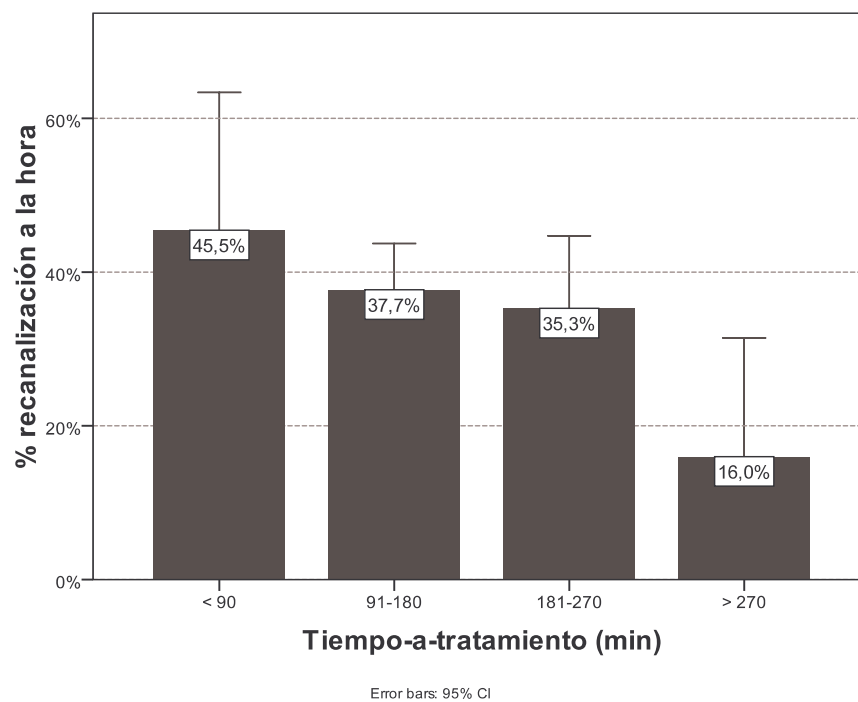
5.5. EVALUAR EL IMPACTO DEL TIEMPO-A-TRATAMIENTO SOBRE LA PROBABILIDAD DE RECANALIZACIÓN EN PACIENTES CON ICTUS ISQUEMICO AGUDO Y OCLUSIÓN ARTERIAL.

La recanalización ha demostrado predecir de forma independiente una buena evolución clínica en los pacientes con ictus isquémico agudo^{52, 101}. A su vez, se ha visto que cuanto mayor es el tiempo desde el inicio de los síntomas al tratamiento peor pronóstico funcional presentan, independientemente del estado del vaso. Sin embargo, la asociación entre el tiempo-a-tratamiento y la recanalización asociada al tratamiento fibrinolítico *ev* “*per se*” no ha sido valorada.

En nuestro segundo estudio, no se ha podido demostrar una asociación lineal estadísticamente significativa entre el tiempo-a-tratamiento y la recanalización. Sin embargo, al realizar un análisis secuencial cada 30 minutos, hemos observado que la probabilidad de recanalización en pacientes tratados con rt- PA *ev* decrecía con el

tiempo. De esta forma hemos visto que, en el conjunto de todos los pacientes evaluados, el tiempo-a-tratamiento ≥ 270 minutos se asociaba con una menor probabilidad de recanalización de forma independiente (Figura 9).

Figura 9. Porcentaje de recanalización, en el grupo de todos los pacientes, a la hora post-tratamiento con rt-PA en los diferentes grupos de tiempo-a-tratamiento ≤ 90 min, 91-180 min y 181-270 min, respectivamente.



5.6. DETERMINAR PREDICTORES CLÍNICOS DE RECANALIZACIÓN EN FUNCIÓN DE LA LOCALIZACIÓN DE LA OCLUSIÓN.

Como ya se ha comentado previamente en esta tesis, el objetivo de la trombolisis ev en el ictus isquémico agudo es la disolución del trombo que está

obstruyendo una arteria, y la reperfusión del parénquima cerebral irrigado por dicha arteria para evitar la necrosis tisular.

Sin embargo, la recanalización arterial completa y precoz tras la trombolisis ev solo se consigue en un 30-40% de los pacientes tratados. Múltiples factores se han relacionado con la recanalización¹³²⁻¹³³.

Los factores asociados en nuestra serie con una menor probabilidad de recanalización fueron (Tabla5):

- Mayor edad
- Sexo (mujer)
- Mayor gravedad del ictus inicial (según escala NIHSS)
- Hiperglucemia
- Tiempo-a-tratamiento ≥ 270 minutos

Tabla 5. Características clínicas basales y factores potencialmente asociados con la recanalización

	TODOS LOS PACIENTES (n=508)	Recanalización		P
		Sí (n=155)	No (n=276)	
Edad, años	73±12,2	70,7±12,76	73,11±11,75	0,05*
Sexo (masculino)	260 (51,2)	89 (57,4)	137 (49,6)	0,12
Hipertensión	309 (61,2)	89 (57,8)	165 (60,2)	0,56
Diabetes Mellitus	117 (23,1)	30 (19,5)	65 (23,6)	0,34
Fibrilación auricular	202 (39,8)	63 (40,9)	107 (38,8)	0,71
NIHSS basal	16 (10-19)	16(12-19)	16(10-19,75)	0,37
Tiempo-a-tratamiento, min	171,4±61,9	160±59	165±62, 95	0,15
Tiempo-a-tratamiento ≤ 90 , min	38 (7,9)	15 (10)	18 (6,8)	0,26
Tiempo-a-tratamiento ≤ 270 ,min	447 (94,1)	146 (97,3)	243 (92)	0,03*

*Predictores independientes de buen pronóstico

En el estudio multivariante observamos que, en línea con estudios previos, mayor edad, mayor puntuación NIHSS basal, y el sexo femenino emergieron como predictores independientes de ausencia de recanalización. También detectamos que el tiempo-a-tratamiento ≤ 270 minutos predecía de forma independiente la recanalización.

Tras el análisis univariante por subgrupos de localización de la oclusión, realizamos un análisis multivariante con las variables asociadas (Tabla 6) y encontramos que los predictores clínicos independientes de mayor probabilidad de recanalización fueron en los pacientes con oclusión proximal la edad menor (OR 0,975; 95% IC 0,952-0,999; $p < 0,039$) y la baja puntuación en la NIHSS basal (OR 0,921; 95% IC 0,855-0,993; $p < 0,033$). En los pacientes con oclusión distal solo el sexo masculino emergió como predictor independiente de recanalización (OR 0,416; 95% IC 0,195-0,887; $p < 0,023$).

Tabla 6. Factores potencialmente asociados con la recanalización en pacientes con oclusión proximal y distal

	OCLUSIÓN PROXIMAL (n=276)			OCLUSIÓN DISTAL (n=232)		
	Sí (n=102)	No (n=142)	P	Sí (n=53)	No (n=133)	P
Edad, años	69,4±13,35	74,21±11,47	0,003*	73,19±11,27	71,92±12	0,53
Sexo (masculino)	53 (52)	67 (47,2)	0,46	36 (67,9)	70 (52,6)	0,05*
Hipertensión	54 (52,9)	84 (59,6)	0,3	35 (67,3)	81 (61,4)	0,49
Diabetes Mellitus	19 (18,6)	32 (22,7)	0,44	11 (21,2)	32 (24,1)	0,66
Fibrilación auricular	44 (43,1)	61 (43)	0,98	19 (36,5)	46 (34,6)	0,83
NIHSS basal	17(14-19,25)	18(16-21)	0,02*	13(8-15,5)	10(7,5-15,5)	0,17
Tiempo-a-tratamiento,min	160±59,82	165±56,86	0,36	162,14±57,85	164±68,83	0,26
Tiempo-a-tratamiento ≤90	10 (10)	6 (4,6)	0,1	5 (10)	12 (9,1)	0,78
Tiempo-a-tratamiento ≤270	96 (96)	123 (93,9)	0,47	50 (100)	119 (90,2)	0,02*

*Predictores independientes de buen pronóstico

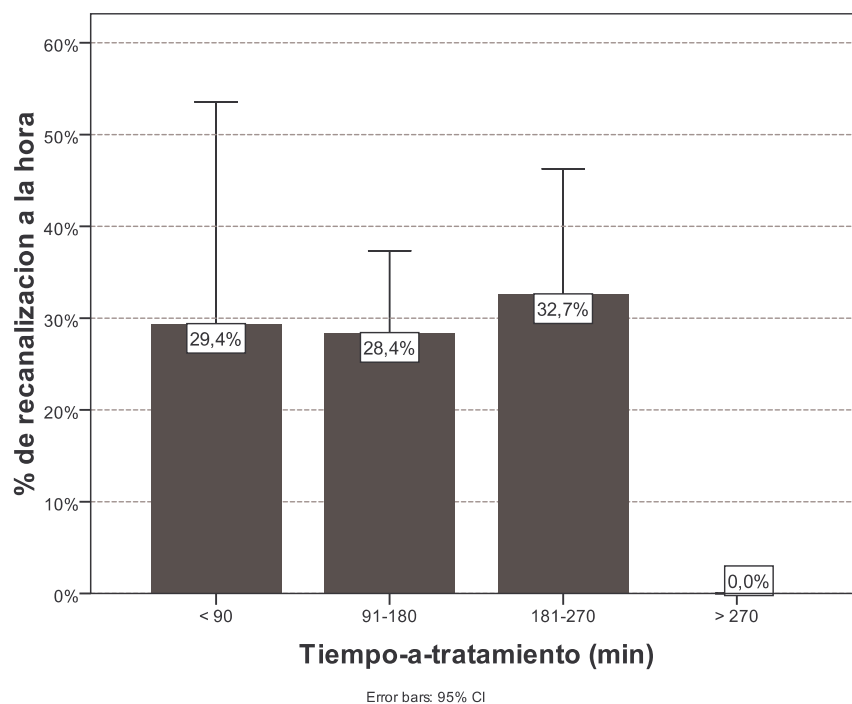
5.7. IDENTIFICAR LA EXISTENCIA DE “VENTANAS DE TRATAMIENTO” FIBRINOLÍTICO ENDOVENOSO RESPECTO A LA RECANALIZACIÓN EN FUNCIÓN DE LA LOCALIZACIÓN DE LA OCLUSIÓN ARTERIAL.

Globalmente, como ya se ha mencionado en esta tesis, el tratamiento antes de los 270 minutos predijo de forma independiente la recanalización arterial.

Al realizar el análisis subdividiendo a los pacientes en oclusiones proximales y distales según el DTC, no detectamos asociación estadísticamente significativa entre el

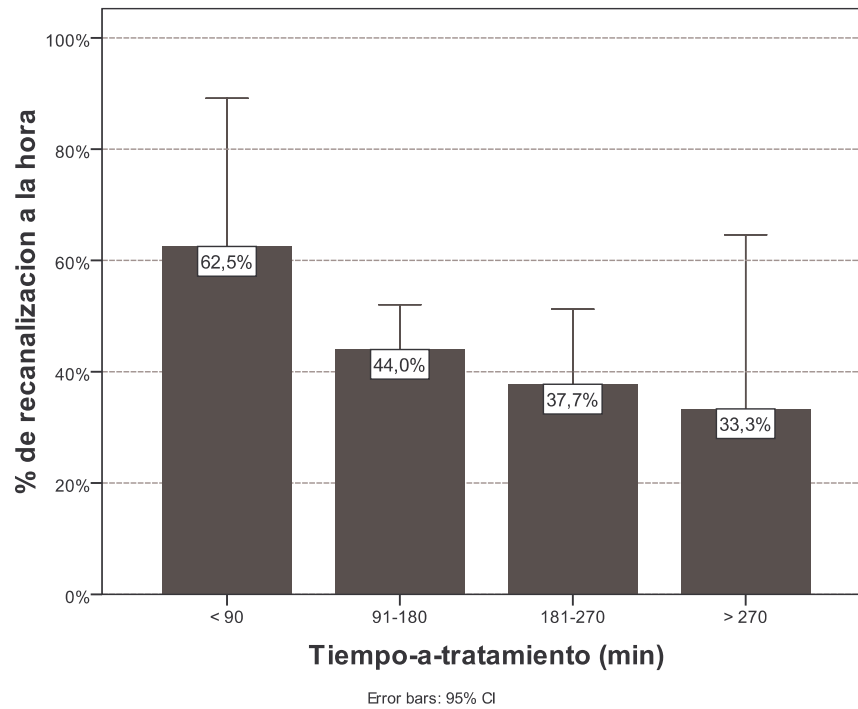
tiempo-a-tratamiento y recanalización. Si observamos que en los pacientes con una oclusión distal, ningún paciente recanalizó una vez transcurridos 270 minutos desde el inicio de los síntomas hasta el tratamiento ($p=0.081$) (Figura 10).

Figura 10. Porcentaje de recanalización, en el grupo los pacientes con oclusión distal, a la hora post-tratamiento con rt- PA en los diferentes grupos de tiempo-a-tratamiento ≤ 90 min, 91-180 min y 181-270 min, respectivamente



En los pacientes con oclusión proximal, si bien la asociación no resultó significativa, observamos que cada 30 minutos de retraso en el tiempo-a-tratamiento, se asociaba con una reducción en la recanalización. Esta disminución en la probabilidad de recanalización ya se observa a partir de los 90 minutos desde el inicio de los síntomas ($p=0.1$) (Figura 11).

Figura 11. Porcentaje de recanalización, en el grupo de los pacientes con oclusión proximal, a la hora post-tratamiento con rt- PA en los diferentes grupos de tiempo-a-tratamiento \leq 90min, 91-180 min y 181-270 min, respectivamente



5.8. DISCUSIÓN E IMPLICACIONES

La recanalización ha demostrado ser un importante predictor de buen pronóstico funcional^{52, 101}. Múltiples factores se asocian con la recanalización tras el tratamiento con rt- PA ev^{30, 132}. Así, en línea con trabajos anteriores hemos demostrado que en nuestra serie, la hiperglicemia, la edad mayor y el sexo femenino predicen ausencia de recanalización arterial. Aunque un mayor tiempo-a-tratamiento ha sido asociado a un pronóstico desfavorable independientemente de la situación del vaso¹³⁴, la asociación entre el tiempo-a-tratamiento y la recanalización no había sido evaluada en los pacientes tratados con rt- PA endovenoso.

En nuestro estudio, no hemos podido demostrar una asociación lineal estadísticamente significativa entre el tiempo-a-tratamiento y la recanalización, aunque como ya se ha comentado previamente, tras el análisis secuencial sí se ha observado que el efecto del rt-PA sobre la recanalización disminuye con el tiempo. Así, el punto de corte de tiempo-a-tratamiento > 270 minutos emerge como predictor independiente de ausencia de recanalización. Es más, en los pacientes con oclusión distal ningún paciente recanaliza por encima de los 270 minutos.

Diferencias en términos de recanalización tras el tratamiento fibrinolítico en los pacientes con oclusión proximal y distal han sido objetivadas en nuestro estudio. Es bien conocida la diferente respuesta al tratamiento trombolítico en función de la localización de la oclusión^{94, 135}.

Probablemente, la localización de la oclusión es un marcador del tamaño del trombo; los trombos con mayor volumen se localizan más proximales en el árbol arterial y son más resistentes a la lisis enzimática^{51, 92, 97}. Esto podría explicar las diferencias entre las “ventanas terapéuticas” encontradas entre los pacientes con oclusión proximal y distal.

El mecanismo potencial de esta pérdida de eficacia no está claro. Nuestra hipótesis se basa en que existe una “selección negativa” de los pacientes con el tiempo. Probablemente los pacientes tratados más tardíamente son aquellos con un trombo más complejo y organizado, que han demostrado ser más resistentes a la trombolisis. Por el contrario, los pacientes tratados más precozmente, presentaban probablemente un trombo más fresco, simple y menos organizado, que ha demostrado ser más propenso a disolverse, incluso bajo los efectos de sistema fibrinolítico intrínseco.

Los resultados de este estudio inciden sobre la repetida pregunta de la conveniencia de aumentar la “ventana terapéutica” para el tratamiento con rt- PA mediante técnicas de neuroimagen multimodal. Según nuestros hallazgos, dado que la eficacia en términos de recanalización disminuye con el tiempo, diferentes terapias de reperfusión (como nuevos fibrinolíticos o los tratamientos endovasculares) deberían ser exploradas. De hecho, de acuerdo con los resultados anteriores, estas medidas más agresivas son probablemente necesarias a los 270 minutos del inicio de los síntomas, e incluso en los pacientes con oclusión proximal podrían estar justificadas antes, tras los 90 primeros minutos, para conseguir la recanalización.

6. CONCLUSIONES

En los pacientes con ictus isquémico agudo que reciben tratamiento fibrinolítico endovenoso:

1. El impacto del tiempo-a-tratamiento en la evolución clínica del ictus tras el tratamiento ev con rt- PA varía en función de la gravedad inicial del ictus. Sólo en pacientes con ictus moderado el mayor tiempo-a-tratamiento implica un peor pronóstico funcional.
2. La edad menor y la ausencia de oclusión proximal, son predictores independientes de buen pronóstico funcional en todos los grupos de pacientes analizados. En los pacientes con ictus menor la ausencia de antecedentes de ictus previos, en los pacientes con ictus moderado el tratamiento-a-tratamiento antes de los 120 minutos desde el inicio de los síntomas, y en los pacientes con ictus severo una buena situación sociofuncional previa, predicen de forma independiente un mejor pronóstico funcional a los 3 meses.
3. En los ictus moderados, recibir el tratamiento en los primeros 120 minutos desde el inicio de los síntomas está asociado con un pronóstico favorable. En ictus menor y severos no se ha podido identificar una “ventana terapéutica” capaz de predecir mejor pronóstico funcional.
4. El efecto del rt- PA sobre la probabilidad de recanalización disminuye progresivamente con el tiempo. El tiempo-a-tratamiento ≥ 270 minutos, se asocia de forma independiente con menor probabilidad de recanalización.

5. La mayor edad, mayor puntuación NIHSS basal, y el sexo femenino emergieron como predictores independientes de ausencia de recanalización en el global de la serie. En ictus con oclusión proximal la edad menor y la baja puntuación en el NIHSS basal y en ictus con oclusión distal sólo el sexo masculino predijeron de forma independiente la recanalización arterial.

6. El tratamiento después de los 270 minutos desde el inicio de los síntomas predice menor probabilidad de recanalización en ictus con oclusión distal. En pacientes con oclusión proximal se observa una tendencia a menor recanalización en los pacientes tratados después de los 90 minutos.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Albers, G.W., et al. Transient ischemic attack--proposal for a new definition. *N Engl J Med.* 2002;347:1713-6.
2. Bonita, R. Epidemiology of stroke. *Lancet.* 1992;339:342-4.
3. Heuschmann, P.U., et al. Incidence of stroke in Europe at the beginning of the 21st century. *Stroke.* 2009;40:1557-63.
4. Lloyd-Jones, D., et al. Heart disease and stroke statistics--2009 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation.* 2009;119:480-6.
5. Estadística, I.N.d. Defunciones según la causa de muerte 2008 (consultada el 1 de diciembre de 2013). Disponible en: <http://www.ine.es>.
6. Estrategia en Ictus del Sistema Nacional de Salud. Sanidad 2009. Ministerio de Sanidad y Política Social (consultada el 20 de enero de 2014). Disponible en: <http://www.msc.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/docs/EstrategiaIctusSNS.pdf>.
7. Mathers CD, S.C., Fat DM, Rao C, Inoue M, Tomijima N, et al. Global Burden of Disease 2000: version 2 methods and results. Discussion paper nº 50. Organización Mundial de la Salud. Disponible en: <http://www.who.int/healthinfo/paper50.pdf>.
8. Lopez-Pousa, S., J. Vilalta, and J. Llinas. [Prevalence of cerebrovascular disease in Spain: a study in a rural area of Girona]. *Rev Neurol.* 1995;23:1081-6.
9. Diaz-Guzman, J., et al. [Incidence of strokes in Spain: the Iberictus study. Data from the pilot study]. *Rev Neurol.* 2009;48:61-5.

10. Adams, H.P., Jr., 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.
11. Arboix, A., J. Alvarez-Sabin, and L. Soler. [Stroke. Classification and diagnostic criteria. Ad hoc Editorial Committee of the Task Force on Cerebrovascular Diseases of SEN]. *Neurologia*. 1998;13 Suppl 3:3-10.
12. Fuentes, B., et al. Guidelines for the preventive treatment of ischaemic stroke and TIA (I). Update on risk factors and life style. *Neurologia*. 2012;27:560-74.
13. Arboix, A.e.a. Ictus: Tipos Etiológicos y Criterios Diagnósticos. Guías Oficiales de la Sociedad Española de Neurología. Guía para el diagnóstico y tratamiento del ictus. Comité ad hoc del Grupo de Estudio de Enfermedades Cerebrovasculares de la SEN.2006. Barcelona: Prous Science. 1ª Ed.
14. Kang, D.W., et al. Lesion patterns and mechanism of ischemia in internal carotid artery disease: a diffusion-weighted imaging study. *Arch Neurol*. 2002;59:1577-82.
15. El-Mitwalli, A., et al. Clinical and sonographic patterns of tandem internal carotid artery/middle cerebral artery occlusion in tissue plasminogen activator-treated patients. *Stroke*. 2002;33:99-102.
16. Fuster, V., et al. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes (2). *N Engl J Med*. 1992;326:310-8.
17. Arenillas, J.F., et al. Progression and clinical recurrence of symptomatic middle cerebral artery stenosis: a long-term follow-up transcranial Doppler ultrasound study. *Stroke*. 2001;32:2898-904.

18. Holmstedt, C.A., T.N. Turan, and M.I. Chimowitz. Atherosclerotic intracranial arterial stenosis: risk factors, diagnosis, and treatment. *Lancet Neurol.* 2013;12:1106-14.
19. Amarenco, P., et al. Atherosclerotic disease of the aortic arch and the risk of ischemic stroke. *N Engl J Med.* 1994;331:1474-9.
20. Martí Vilalta, J. *Enfermedades vasculares cerebrales.* 2004. Barcelona: Prous Science. 2ª ed.
21. Pantoni, L. Cerebral small vessel disease: from pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges. *Lancet Neurol.* 2010;9:689-701.
22. Arboix, A. and J.L. Martí-Vilalta. New concepts in lacunar stroke etiology: the constellation of small-vessel arterial disease. *Cerebrovasc Dis.* 2004;17 Suppl 1:58-62.
23. Bamford, J., et al. Classification and natural history of clinically identifiable subtypes of cerebral infarction. *Lancet.* 1991;337:1521-6.
24. Mead, G.E., et al. How well does the Oxfordshire community stroke project classification predict the site and size of the infarct on brain imaging? *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2000;68:558-62.
25. Bartels, E. *Color- Coded Duplex Ultrasonography of the Cerebral Vessels. Atlas and Manual.* 1999. Stuttgart: Schattauer. 1º ed.
26. Molina, C., Alvarez- Sabín, J. *Manual Doppler Transcranial.* 2000. Madrid: Aula Médica Ediciones. 1º Ed.
27. Derdeyn, C.P. Conventional angiography remains an important tool for measurement of carotid arterial stenosis. *Radiology.* 2005;235:711-2; author reply 712-3.

28. Alvarez- Sabín, J., et al. . Guía para la utilización de métodos y técnicas diagnósticas en el ictus. Guías oficiales de la sociedad española de Neurología. Guía para el diagnóstico y tratamiento del ictus. Comieté ad hoc del Grupo de Estudio de Enfermedades Cerebrovasculares de la SEN. 2006. Barcelona:Prous Science. 1ª Ed.
29. Nonent, M., et al. Concordance rate differences of 3 noninvasive imaging techniques to measure carotid stenosis in clinical routine practice: results of the CARMEDAS multicenter study. *Stroke*. 2004;35:682-6.
30. Molina, C.A., et al. Differential pattern of tissue plasminogen activator-induced proximal middle cerebral artery recanalization among stroke subtypes. *Stroke*. 2004;35:486-90.
31. Buskens, E., et al. Imaging of carotid arteries in symptomatic patients: cost-effectiveness of diagnostic strategies. *Radiology*. 2004;233:101-12.
32. Demchuk, A.M., M. Saqqur, and A.V. Alexandrov. Transcranial Doppler in acute stroke. *Neuroimaging Clin N Am*. 2005;15:473-80, ix.
33. Wardlaw, J.M., et al. Non-invasive imaging compared with intra-arterial angiography in the diagnosis of symptomatic carotid stenosis: a meta-analysis. *Lancet*. 2006;367:1503-12.
34. Alexandrov, A.V., et al. Ultrasound-enhanced systemic thrombolysis for acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2004;351:2170-8.
35. Daffertshofer, M. and M. Hennerici. Ultrasound in the treatment of ischaemic stroke. *Lancet Neurol*. 2003;2:283-90.
36. Strandness, D.E., Jr., et al. Vascular laboratory utilization and payment: report of the Ad Hoc Committee of the Western Vascular Society. *J Vasc Surg*. 1992;16:163-70.

37. Moneta, G.L., et al. Correlation of North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET) angiographic definition of 70% to 99% internal carotid artery stenosis with duplex scanning. *J Vasc Surg.* 1993;17:152-7; discussion 157-9.
38. MRC European Carotid Surgery Trial: interim results for symptomatic patients with severe (70-99%) or with mild (0-29%) carotid stenosis. European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group. *Lancet.* 1991;337:1235-43.
39. Moneta, G.L., et al. Screening for asymptomatic internal carotid artery stenosis: duplex criteria for discriminating 60% to 99% stenosis. *J Vasc Surg.* 1995;21:989-94.
40. Strandness, D.E., Jr. Extracranial arterial disease. Duplex, scanning in vascular disorders. 1993. New York: Raven Press.
41. Sabeti, S., et al. Quantification of internal carotid artery stenosis with duplex US: comparative analysis of different flow velocity criteria. *Radiology.* 2004;232:431-9.
42. Grant, E.G., et al. Carotid artery stenosis: gray-scale and Doppler US diagnosis--Society of Radiologists in Ultrasound Consensus Conference. *Radiology.* 2003;229:340-6.
43. Aaslid, R., T.M. Markwalder, and H. Nornes. Noninvasive transcranial Doppler ultrasound recording of flow velocity in basal cerebral arteries. *J Neurosurg.* 1982;57:769-74.
44. Kaps, M. and A. Link. Transcranial sonographic monitoring during thrombolytic therapy. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1998;19:758-60.
45. Kaps, M., et al. Transcranial Doppler ultrasound findings in middle cerebral artery occlusion. *Stroke.* 1990;21:532-7.

46. Christou, I., et al. Timing of recanalization after tissue plasminogen activator therapy determined by transcranial doppler correlates with clinical recovery from ischemic stroke. *Stroke*. 2000;31:1812-6.
47. Molina, C.A., et al. Time course of tissue plasminogen activator-induced recanalization in acute cardioembolic stroke: a case-control study. *Stroke*. 2001;32:2821-7.
48. Zanette, E.M., et al. Spontaneous middle cerebral artery reperfusion in ischemic stroke. A follow-up study with transcranial Doppler. *Stroke*. 1995;26:430-3.
49. Demchuk, A.M., et al. Thrombolysis in brain ischemia (TIBI) transcranial Doppler flow grades predict clinical severity, early recovery, and mortality in patients treated with intravenous tissue plasminogen activator. *Stroke*. 2001;32:89-93.
50. Burgin, W.S., et al. Transcranial doppler ultrasound criteria for recanalization after thrombolysis for middle cerebral artery stroke. *Stroke*. 2000;31:1128-32.
51. Saqqur, M., et al. Site of arterial occlusion identified by transcranial Doppler predicts the response to intravenous thrombolysis for stroke. *Stroke*. 2007;38:948-54.
52. Molina, C.A., et al. Improving the predictive accuracy of recanalization on stroke outcome in patients treated with tissue plasminogen activator. *Stroke*. 2004;35:151-6.
53. Ribo, M., et al. Temporal profile of recanalization after intravenous tissue plasminogen activator: selecting patients for rescue reperfusion techniques. *Stroke*. 2006;37:1000-4.

54. Alexandrov, A.V., et al. Ischemic stunning of the brain: early recanalization without immediate clinical improvement in acute ischemic stroke. *Stroke*. 2004;35:449-52.
55. Alexandrov, A.V., et al. Speed of intracranial clot lysis with intravenous tissue plasminogen activator therapy: sonographic classification and short-term improvement. *Circulation*. 2001;103:2897-902.
56. Alexandrov, A.V. and J.C. Grotta. Arterial reocclusion in stroke patients treated with intravenous tissue plasminogen activator. *Neurology*. 2002;59:862-7.
57. Rubiera, M., et al. Predictors of early arterial reocclusion after tissue plasminogen activator-induced recanalization in acute ischemic stroke. *Stroke*. 2005;36:1452-6.
58. Alexandrov, A.V. *Cerebrovascular ultrasound in stroke prevention and treatment*. 2011. Wiley- Blackwell.
59. Tachibana, K. and S. Tachibana. Albumin microbubble echo-contrast material as an enhancer for ultrasound accelerated thrombolysis. *Circulation*. 1995;92:1148-50.
60. Braaten, J.V., R.A. Goss, and C.W. Francis. Ultrasound reversibly disaggregates fibrin fibers. *Thromb Haemost*. 1997;78:1063-8.
61. Siddiqi, F., et al. Binding of tissue-plasminogen activator to fibrin: effect of ultrasound. *Blood*. 1998;91:2019-25.
62. Calliada, F., et al. Ultrasound contrast agents: basic principles. *Eur J Radiol*. 1998;27 Suppl 2:S157-60.
63. Holland, C.K. and R.E. Apfel. Thresholds for transient cavitation produced by pulsed ultrasound in a controlled nuclei environment. *J Acoust Soc Am*. 1990;88:2059-69.

64. Cintas, P., et al. Enhancement of enzymatic fibrinolysis with 2-MHz ultrasound and microbubbles. *J Thromb Haemost.* 2004;2:1163-6.
65. Molina, C.A., et al. Microbubble administration accelerates clot lysis during continuous 2-MHz ultrasound monitoring in stroke patients treated with intravenous tissue plasminogen activator. *Stroke.* 2006;37:425-9.
66. Higashida, R.T., et al. Trial design and reporting standards for intra-arterial cerebral thrombolysis for acute ischemic stroke. *Stroke.* 2003;34:e109-37.
67. Mori, E., et al. Intravenous recombinant tissue plasminogen activator in acute carotid artery territory stroke. *Neurology.* 1992;42:976-82.
68. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. *N Engl J Med.* 1995;333:1581-7.
69. Friedman, H.S. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med.* 1996;334:1405; author reply 1406.
70. Hacke, W., et al. Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke. The European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS). *JAMA.* 1995;274:1017-25.
71. Hacke, W., et al. Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS II). Second European-Australasian Acute Stroke Study Investigators. *Lancet.* 1998;352:1245-51.
72. Clark, W.M., et al. Recombinant tissue-type plasminogen activator (Alteplase) for ischemic stroke 3 to 5 hours after symptom onset. The ATLANTIS Study: a randomized controlled trial. Alteplase Thrombolysis for Acute Noninterventional Therapy in Ischemic Stroke. *JAMA.* 1999;282:2019-26.

73. Clark, W.M., et al. The rtPA (alteplase) 0- to 6-hour acute stroke trial, part A (A0276g) : results of a double-blind, placebo-controlled, multicenter study. Thrombolytic therapy in acute ischemic stroke study investigators. *Stroke*. 2000;31:811-6.
74. Wardlaw, J.M., et al. Thrombolysis for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;CD000213.
75. Wahlgren, N., et al. Thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke in the Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study (SITS-MOST): an observational study. *Lancet*. 2007;369:275-82.
76. Katzan, I.L., et al. Quality improvement and tissue-type plasminogen activator for acute ischemic stroke: a Cleveland update. *Stroke*. 2003;34:799-800.
77. Lees, K.R., et al. Time to treatment with intravenous alteplase and outcome in stroke: an updated pooled analysis of ECASS, ATLANTIS, NINDS, and EPITHET trials. *Lancet*. 2010;375:1695-703.
78. Hacke, W., et al. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2008;359:1317-29.
79. Wahlgren, N., et al. Thrombolysis with alteplase 3-4.5 h after acute ischaemic stroke (SITS-ISTR): an observational study. *Lancet*. 2008;372:1303-9.
80. Del Zoppo, G.J., et al. Expansion of the time window for treatment of acute ischemic stroke with intravenous tissue plasminogen activator: a science advisory from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2009;40:2945-8.
81. Parsons, M., et al. A randomized trial of tenecteplase versus alteplase for acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2012;366:1099-107.

82. Heuschmann, P.U., et al. Frequency of thrombolytic therapy in patients with acute ischemic stroke and the risk of in-hospital mortality: the German Stroke Registers Study Group. *Stroke*. 2003;34:1106-13.
83. Ribo, M., et al. Admission fibrinolytic profile is associated with symptomatic hemorrhagic transformation in stroke patients treated with tissue plasminogen activator. *Stroke*. 2004;35:2123-7.
84. Molina, C.A., et al. Thrombolysis-related hemorrhagic infarction: a marker of early reperfusion, reduced infarct size, and improved outcome in patients with proximal middle cerebral artery occlusion. *Stroke*. 2002;33:1551-6.
85. Yepes, M., et al. Tissue-type plasminogen activator in the ischemic brain: more than a thrombolytic. *Trends Neurosci*. 2009;32:48-55.
86. Wolpert, S.M., et al. Neuroradiologic evaluation of patients with acute stroke treated with recombinant tissue plasminogen activator. The rt-PA Acute Stroke Study Group. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1993;14:3-13.
87. Demchuk, A.M., et al. Predictors of good outcome after intravenous tPA for acute ischemic stroke. *Neurology*. 2001;57:474-80.
88. Barber, P.A., et al. 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.
89. Heo, J.H., et al. Immediate reocclusion following a successful thrombolysis in acute stroke: a pilot study. *Neurology*. 2003;60:1684-7.
90. Anand, S. and S.L. Diamond. Computer simulation of systemic circulation and clot lysis dynamics during thrombolytic therapy that accounts for inner clot transport and reaction. *Circulation*. 1996;94:763-74.

91. Montaner, J., et al. Thrombin-activable fibrinolysis inhibitor levels in the acute phase of ischemic stroke. *Stroke*. 2003;34:1038-40.
92. Alvarez-Sabin, J., et al. Temporal profile of matrix metalloproteinases and their inhibitors after spontaneous intracerebral hemorrhage: relationship to clinical and radiological outcome. *Stroke*. 2004;35:1316-22.
93. Ribo, M., et al. Admission fibrinolytic profile predicts clot lysis resistance in stroke patients treated with tissue plasminogen activator. *Thromb Haemost*. 2004;91:1146-51.
94. Mendonca, N., et al. Predictors of tissue-type plasminogen activator nonresponders according to location of vessel occlusion. *Stroke*. 2012;43:417-21.
95. Ribo, M., et al. Acute hyperglycemia state is associated with lower tPA-induced recanalization rates in stroke patients. *Stroke*. 2005;36:1705-9.
96. Alvarez-Sabin, J., et al. Effects of admission hyperglycemia on stroke outcome in reperfused tissue plasminogen activator--treated patients. *Stroke*. 2003;34:1235-41.
97. Christou, I., et al. Intravenous tissue plasminogen activator and flow improvement in acute ischemic stroke patients with internal carotid artery occlusion. *Journal of Neuroimaging*. 2002;12:119-123.
98. Wu, J.H., K. Siddiqui, and S.L. Diamond. Transport Phenomena and Clot Dissolving Therapy - an Experimental Investigation of Diffusion-Controlled and Permeation-Enhanced Fibrinolysis. *Thrombosis and Haemostasis*. 1994;72:105-112.
99. Blinc, A. and C.W. Francis. Transport processes in fibrinolysis and fibrinolytic therapy. *Thromb Haemost*. 1996;76:481-91.

100. Eames, P.J., et al. Acute stroke hypertension: current and future management. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2005;3:405-12.
101. Kim, Y.S., et al. Early recanalization rates and clinical outcomes in patients with tandem internal carotid artery/middle cerebral artery occlusion and isolated middle cerebral artery occlusion. *Stroke.* 2005;36:869-71.
102. Linfante, I., et al. Clinical and vascular outcome in internal carotid artery versus middle cerebral artery occlusions after intravenous tissue plasminogen activator. *Stroke.* 2002;33:2066-71.
103. Trouillas, P., et al. Thrombolysis with intravenous rtPA in a series of 100 cases of acute carotid territory stroke: determination of etiological, topographic, and radiological outcome factors. *Stroke.* 1998;29:2529-40.
104. Jauch, E.C., et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2013;44:870-947.
105. del Zoppo, G.J., et al. PROACT: a phase II randomized trial of recombinant pro-urokinase by direct arterial delivery in acute middle cerebral artery stroke. PROACT Investigators. *Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism.* *Stroke.* 1998;29:4-11.
106. Smith, W.S., et al. Mechanical thrombectomy for acute ischemic stroke: final results of the Multi MERCI trial. *Stroke.* 2008;39:1205-12.
107. The penumbra pivotal stroke trial: safety and effectiveness of a new generation of mechanical devices for clot removal in intracranial large vessel occlusive disease. *Stroke.* 2009;40:2761-8.

108. Lee, M., K.S. Hong, and J.L. Saver. Efficacy of intra-arterial fibrinolysis for acute ischemic stroke: meta-analysis of randomized controlled trials. *Stroke*. 2010;41:932-7.
109. Jovin, T.G., 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.
110. Davalos, A., et al. Retrospective multicenter study of Solitaire FR for revascularization in the treatment of acute ischemic stroke. *Stroke*. 2012;43:2699-705.
111. Galimanis, A., et al. Endovascular therapy of 623 patients with anterior circulation stroke. *Stroke*. 2012;43:1052-7.
112. Hassan, A.E., et al. National trends in utilization and outcomes of endovascular treatment of acute ischemic stroke patients in the mechanical thrombectomy era. *Stroke*. 2012;43:3012-7.
113. Saver, J.L., et al. Solitaire flow restoration device versus the Merci Retriever in patients with acute ischaemic stroke (SWIFT): a randomised, parallel-group, non-inferiority trial. *Lancet*. 2012;380:1241-9.
114. Nogueira, R.G., et al. Trevo versus Merci retrievers for thrombectomy revascularisation of large vessel occlusions in acute ischaemic stroke (TREVO 2): a randomised trial. *Lancet*. 2012;380:1231-40.
115. Furlan, A., et al. Intra-arterial prourokinase for acute ischemic stroke. The PROACT II study: a randomized controlled trial. *Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism*. *JAMA*. 1999;282:2003-11.

116. Smith, E.E., et al. Poor outcomes in patients who do not receive intravenous tissue plasminogen activator because of mild or improving ischemic stroke. *Stroke*. 2005;36:2497-9.
117. Broderick, J.P., et al. Endovascular therapy after intravenous t-PA versus t-PA alone for stroke. *N Engl J Med*. 2013;368:893-903.
118. Ciccone, A., et al. Endovascular treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2013;368:904-13.
119. Kidwell, C.S., et al. A trial of imaging selection and endovascular treatment for ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2013;368:914-23.
120. Nogueira, R.G., R. Gupta, and A. Davalos. IMS-III and SYNTHESIS Expansion trials of endovascular therapy in acute ischemic stroke: how can we improve? *Stroke*. 2013;44:3272-4.
121. Molina, C.A., et al. REVASCAT: a randomized trial of revascularization with SOLITAIRE FR(R) device vs. best medical therapy in the treatment of acute stroke due to anterior circulation large vessel occlusion presenting within eight-hours of symptom onset. *Int J Stroke*. 2013;
122. Kasner, S.E. Clinical interpretation and use of stroke scales. *Lancet Neurol*. 2006;5:603-12.
123. Meyer, B.C. and P.D. Lyden. The modified National Institutes of Health Stroke Scale: its time has come. *Int J Stroke*. 2009;4:267-73.
124. Nedeltchev, K., et al. Outcome of stroke with mild or rapidly improving symptoms. *Stroke*. 2007;38:2531-5.
125. Lyden, P., et al. Improved reliability of the NIH Stroke Scale using video training. NINDS TPA Stroke Study Group. *Stroke*. 1994;25:2220-6.

126. Wilson, J.T., et al. Improving the assessment of outcomes in stroke: use of a structured interview to assign grades on the modified Rankin Scale. *Stroke*. 2002;33:2243-6.
127. Demchuk, A.M., et al. Specific transcranial Doppler flow findings related to the presence and site of arterial occlusion. *Stroke*. 2000;31:140-6.
128. Demchuk, A.M., et al. Accuracy and criteria for localizing arterial occlusion with transcranial Doppler. *J Neuroimaging*. 2000;10:1-12.
129. Hill, M.D., et al. Tissue Window in Stroke Thrombolysis study (TWIST): a safety study. *Can J Neurol Sci*. 2013;40:17-20.
130. Mishra, N.K., et al. Thrombolysis is associated with consistent functional improvement across baseline stroke severity: a comparison of outcomes in patients from the Virtual International Stroke Trials Archive (VISTA). *Stroke*. 2010;41:2612-7.
131. Huang, Y.H., et al. Factors influencing clinical outcomes of acute ischemic stroke treated with intravenous recombinant tissue plasminogen activator. *Chin Med J (Engl)*. 2013;126:4685-90.
132. Tandberg Askevold, E., H. Naess, and L. Thomassen. Predictors for recanalization after intravenous thrombolysis in acute ischemic stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2007;16:21-4.
133. Zangerle, A., et al. Recanalization after thrombolysis in stroke patients: predictors and prognostic implications. *Neurology*. 2007;68:39-44.
134. Marler, J.R., et al. Early stroke treatment associated with better outcome: the NINDS rt-PA stroke study. *Neurology*. 2000;55:1649-55.

135. Rubiera, M., et al. Tandem internal carotid artery/middle cerebral artery occlusion: an independent predictor of poor outcome after systemic thrombolysis. *Stroke*. 2006;37:2301-5.
136. Brott, T., et al. Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale. *Stroke*. 1989;20:864-70.
137. Montaner, J. and J. Alvarez-Sabin. [NIH stroke scale and its adaptation to Spanish]. *Neurologia*. 2006;21:192-202.
138. Rankin, J. Cerebral vascular accidents in patients over the age of 60. II. Prognosis. *Scott Med J*. 1957;2:200-15.

8. ANEXOS

8.1. ESCALAS

8.1.1. Escala de ictus del National Institute of Health (NIHSS)¹³⁶⁻¹³⁷.

Versión española simplificada de la NIHSS con algunas “ayudas” para pasarla en español.

1a. Nivel de conciencia

0. Alerta
1. Somnoliento
2. Estuporoso
3. Coma

1b. Preguntas LOC

0. Responde ambas correctamente
1. Responde una correctamente
2. Incorrecto

1c. Órdenes LOC

0. Realiza ambas correctamente
1. Realiza una correctamente
2. Incorrecto

2. Mirada

0. Normal
1. Parálisis parcial de la mirada
2. Desviación óculocefálica

3. Campos visuales

0. Sin déficits campimétricos
1. Cuadratanopsia
2. Hemianopsia homónima
3. Hemianopsia homónima bilateral, ceguera

4. Parálisis facial

0. Movimientos normales y simétricos
1. Paresia ligera
2. Parálisis parcial
3. Parálisis completa

5. Motor. Brazo (5a. Izquierdo, 5b. Derecho)

0. No claudica
1. Claudica
2. Algún esfuerzo contra gravedad
3. Sin esfuerzo contra gravedad
4. Ningún movimiento

6. Motor. Pierna (6ª. Izquierda, 6b. Derecha)

0. No claudica
1. Claudica
2. Algún esfuerzo contra gravedad
3. Sin esfuerzo contra gravedad
4. Ningún movimiento

7. Ataxia de miembros

0. Ausente
1. Presente en una extremidad
2. Presente en dos extremidades

8. Sensibilidad

0. Normal
1. Hipoestesia ligera a moderada
2. Hipoestesia severa o anestesia

9. Lenguaje

0. Normal
1. Afasia ligera a moderada
2. Afasia severa
3. Afasia global o mutismo

10. Disartria

0. Articulación normal
1. Disartria ligera a moderada
2. Disartria severa o anartria

11. Extinción e inatención (negligencia)

0. Normal
1. Parcial (sólo una modalidad afecta)
2. Completa (más de una modalidad)

8.1.2. Escala de Rankin modificada (mRS)^{126, 138}

0. Asintomático
1. Discapacidad no significativa pese a la existencia de síntomas: capaz de llevar a cabo todas las tareas y actividades habituales.
2. Discapacidad ligera: incapaz de llevar a cabo todas sus actividades habituales previas, pero es capaz de realizar sus necesidades personales sin ayuda.
3. Discapacidad moderada: requiere alguna ayuda, pero es capaz de caminar sin ayuda de otra persona.
4. Discapacidad moderadamente severa: incapaz de caminar y de atender sus necesidades personales sin ayuda.
5. Discapacidad severa: confinamiento a la cama, incontinencia, requerimiento de cuidados y atenciones constantes.
6. Muerte.

8.1.3. Escala TIBI⁴⁹

0. Señal ausente.
1. Espículas sistólicas de duración y velocidad variables. No señal diastólica.
2. Aceleración sistólica aplanada, velocidad diastólica positiva e índice de pulsatilidad <1,2.
3. Aceleración sistólica normal, velocidad diastólica positiva, velocidades medias <30% respecto al lado contralateral.
4. Velocidad media >30% respecto al lado contralateral y signos de turbulencia o >80cm/seg de velocidad media.
5. Señal comparable al lado contralateral o lado sano.

8.2. ÍNDICE DE FIGURAS Y TABLAS

8.2.1. Índice de figuras:

Figura 1. Concordancia de la VPS con la arteriografía en las estenosis de ACI extracraneal.....	20
Figura 2. Identificación de las arterias intracraneales por DTC.....	22
Figura 3. Parametros descritos en la escala de flujo TIBI.....	24
Figura 4. Escala TIBI para el diagnóstico y localización de la oclusión.....	25
Figura 5. Escala TIBI para el diagnóstico de la recanalización.....	26
Figura 6. Patrones de recanalización definidos por Alexandrov y cols.....	28
Figura 7. Ejemplo de patrón de reclusión tras una recanalización parcial previamente objetivada.....	29
Figura 8. Impacto del tiempo-a-tratamiento ≤ 120 sobre el pronóstico funcional según la severidad del ictus.....	76
Figura 9. Porcentaje de recanalización, en el grupo de todos los pacientes, a la hora post-tratamiento con rt- PA en los diferentes grupos de tiempo-a-tratamiento ≤ 90 min, 91-180 min y 181-270 min, respectivamente.....	79
Figura 10. Porcentaje de recanalización, en el grupo los pacientes con oclusión proximal, a la hora post-tratamiento con rt- PA en los diferentes grupos de tiempo-a-tratamiento ≤ 90 min, 91-180 min y 181-270 min, respectivamente.....	83

Figura 11. Porcentaje de recanalización, en el grupo los pacientes con oclusión distal, a la hora post-tratamiento con rt- PA en los diferentes grupos de tiempo-a-tratamiento ≤ 90 min, 91-180 min y 181-270 min, respectivamente..... 84

8.2.2. Índice de tablas

Tabla 1. Parámetros diagnósticos de la estenosis carotídea por DTSA.....	21
Tabla 2. Recomendaciones para el estudio neurovascular mediante ultrasonidos..	23
Tabla 3. Características clínicas basales y factores potencialmente asociados con un pronóstico favorable o desfavorable en los pacientes con ictus isquémico agudo tratados con rt- PA ev.....	72
Tabla 4. Características clínicas basales y factores potencialmente asociados con un favorable o desfavorable pronóstico funcional en pacientes con ictus menor, moderado y severo.....	74
Tabla 5. Características clínicas basales y factores potencialmente asociados con la recanalización.....	80
Tabla 6. Factores potencialmente asociados con la recanalización en pacientes con oclusion proximal y distal.....	82

8.3. ACRÓNIMOS Y ABREVIACIONES

AB	Arteria basilar
ACA	Arteria cerebral anterior.
ACC	Arteria carótida común.
ACI	Arteria carótida interna.
ACM	Arteria cerebral media.
ACP	Arteria cerebral posterior.
AHA	Del inglés, <i>American Heart Association</i>
AIT	Ataque isquémico transitorio
angioTC	Angiografía por Tomografía Computarizada
angioRM	Angiografía por Resonancia Magnética
ASA	Del inglés, <i>American Stroke Association</i>
ATLANTIS	Del inglés, <i>Alteplase Thrombolysis for Acute Noninterventional Therapy in Ischemic Stroke</i>
CLOTBUST-ER	Del inglés, <i>Combined Lysis of Thrombus with Ultrasound and Systemic Tissue Plasminogen Activator (tpa) for Emergent Revascularization</i>
DM	Diabetes mellitus
DTC	Doppler transcraneal
DTSA	Doppler troncos supraaórticos
DWI	Del inglés, <i>Diffusion Weighted Imaging (Imagen ponderada en difusión)</i>
ECASS	Del inglés, <i>European Cooperative Acute Stroke Study</i>
ESO	Del inglés, <i>European Stroke Organisation</i>
ev	Endovenoso

FA	Fibrilación Auricular
FDA	Del inglés, <i>Food and and Drug Administration</i>
FOP	Foramen oval permeable
IH	Infarto hemorrágico
HIS	Hemorragia intracraneal sintomática
HSA	Hemorragia subaracnoidea
HTA	Hipertensión arterial
HUVH	Hospital Universitario Vall d'Hebrón
IAM	Infarto agudo de miocardio
IMS	Del inglés, <i>Interventional Managment of Stroke</i>
LACI	Del inglés, lacunar anterior cerebral infarction (infarto lacunar de la circulación anterior)
MERCI	Del inglés, <i>Mechanical Embolus Removal in Cerebral Ischemia</i>
MR RESCUE	Del inglés, <i>Mechanical Retrieval and Recanalization of Stroke Closts Using Embolectomy</i>
mRS	Escala de Rankin Modificada (<i>modified Rankin Scale</i>)
NIHSS	Del inglés, <i>National Institutes of Health Stroke Scale</i>
NINDS	Del inglés, <i>National Institute of Neurological Disorders and Stroke</i>
OCPS	Del inglés, <i>Oxfordshire Community Stroke Project</i>
OR	Del inglés, <i>Odds Ratio</i>
<i>p</i>	Probabilidad
PACI	Del inglés, partial anterior cerebral infarction (infarto parcial de la circulación anterior)
HP	Hematoma Parenquimatoso

POCI	Del inglés, posterior cerebral infarction (infarto de la circulación posterior)
PROACT	Del inglés, <i>Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism</i>
PWI	Del inglés, <i>Perfusion weighted imaging</i> (Imagen ponderada en perfusión)
RM	Resonancia Magnética
rt- PA	Activador tisular del plasminógeno (<i>recombinant tisular plasminogen activator</i>)
SITS- ISTR	Del inglés, <i>Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-International Stroke Thrombolysis Register</i>
SITS-MOST	Del inglés, <i>Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study</i>
SPSS	Del inglés, <i>Statistical Package for the Social Sciences</i>
SWIFT	Del inglés, <i>Solitaire With Intention for Thrombectomy</i>
SYNTHESIS	Del inglés, <i>Randomized Controlled Trial on Intra-arterial Versus Intravenous Thrombolysis in Acute Ischemic Stroke.</i>
TACI	Del inglés, total anterior cerebral infarction (infarto total de la circulación anterior)
TC	Tomografía computarizada
TIBI	Del inglés, <i>Thrombolysis In Brain Ischemia</i>
TREVO	Del inglés, <i>Thrombectomy REvascularization of large Vessel Occlusion</i>
TSA	Troncos supraaórticos
VPS	Velocidad pico sistólica
VDF	Velocidad diastólica final