

**PREDICTORES DE REOCLUSIÓN PRECOZ Y  
RESISTENCIA A LA RECANALIZACIÓN EN EL  
TRATAMIENTO TROMBOLÍTICO ENDOVENOSO  
DEL ICTUS ISQUÉMICO**

**PREDICTORES DE REOCLUSIÓN PRECOZ Y  
RESISTENCIA A LA RECANALIZACIÓN EN EL  
TRATAMIENTO TROMBOLÍTICO ENDOVENOSO  
DEL ICTUS ISQUÉMICO**

**Tesis defendida por**

***Marta A. Rubiera del Fueyo***

**Para aspirar al grado de**

**Doctora en Medicina**

**Directores: *Dr. José Álvarez-Sabín***

***Dr. Carlos A. Molina***

**Universitat Autònoma de Barcelona**

**Departament de Medicina**

**2006**

*“La dicha de la vida consiste en tener siempre algo que hacer, alguien a  
quién amar y alguna cosa que esperar”*

*T. Chalmers*

A mis padres, abuelos, hermana, amigos...

A quienes me ayudan a buscar sentido a la vida cuando me cuesta encontrarlo...

## **PREFACIO**

Cuando tenía 6 años mi tío-abuelo tuvo una embolia cerebral. Cuando íbamos a visitarlo me resultaba extraño, sobrecogedor, verlo inmovilizado en una cama, sin poder comunicarse, y hablando continuamente en un lenguaje que no tenía ningún sentido. Siempre me preguntaba porqué no le daban un papel para escribir lo que quería decir, si es que no podía hablar. Entonces me dijeron que tampoco podía leer ni escribir, y aquello me resultó mas increíble todavía... ¿cómo se podía vivir así? Y así vivió durante 12 años.

Después, mientras estudiaba Neurología en la Facultad de Medicina iba entendiendo poco a poco los síntomas de mi tío, y asumiendo más todavía la injusticia de la enfermedad que había transformado a un hombre activo, independiente y divertido en lo que fue los últimos años de su vida. Porque eso es sobre todo el ictus, una enfermedad injusta, que puede hacer que en un segundo cambie toda la existencia de una persona y de la gente que la rodea.

No es que desde la Facultad supiera que quería dedicarme al ictus, ni siquiera tenía claro que quisiera ser neuróloga. Toda la Medicina es fascinante. Sin embargo, a medida que iba adentrándome más en este estudio, me di cuenta que probablemente la Neurología es aún más interesante porque es la materia más misteriosa, desconocida, desafiante... Y aunque para muchos el ictus no tiene nada de filosófico, es “una arteria que se tapa”, el poder saber cómo, dónde y sobre todo, por qué y cómo puedo tratarlo, o mejor, evitarlo, es uno de los desafíos de la ciencia. Y el poder mejorar la vida de las personas sí que es filosófico.

Supongo que todo esto lo pienso y lo siento por haber crecido en el seno de un Servicio de Neurología y una Unidad Neurovascular únicas, no por los medios, sino por las personas. El Dr. Álvarez-Sabín, que creó la Unidad a partir de la nada, y después el Dr. Molina, y todos los que les han seguido, han conseguido que el entusiasmo y la tenacidad tengan más valor que cualquier otra cosa. Tengo el orgullo de contar con ellos como tutores de mi Tesis.

Finalmente, es incontable el número de personas sin las que esta Tesis no sería posible. No querría olvidarme de nadie, así que no nombraré a nadie, excepto al Dr. Carlos Molina, que me ha enseñado todo lo que sé del Doppler transcraneal, y ha tenido más confianza en mí de la que yo he tenido nunca. Gracias a todos.

# INDICE

Dedicatoria .....	2
Prefacio .....	3
Índice .....	5
1. Introducción .....	8
1.1 Ictus isquémico .....	9
1.1.1 Epidemiología .....	10
1.1.2 Etiopatogenia .....	11
1.2 Ultrasonografía en la fase aguda del ictus isquémico .....	15
1.2.1 Principios básicos de ultrasonografía .....	15
1.2.2 Doppler continuo y eco-Doppler de troncos supraaórticos ...	17
1.2.3 Doppler transcraneal .....	23
1.2.4 Doppler transcraneal en la fase aguda del ictus .....	25

1.3	Tratamiento trombolítico del ictus isquémico .....	31
1.3.1	De los ensayos a la práctica clínica habitual .....	31
1.3.2	Limitaciones del tratamiento trombolítico .....	34
1.3.3	Complicaciones de la trombolisis endovenosa .....	35
	1.3.3.1 Transformación hemorrágica .....	36
	1.3.3.2 Reoclusión arterial .....	39
1.3.4	Predictores de resistencia a recanalización .....	44
2.	Objetivos .....	48
3.	Métodos .....	50
3.1	Selección de pacientes .....	51
3.2	Variables clínicas .....	52
3.3	Estudios de neuroimagen .....	53
3.4	Estudio ultrasonográfico .....	54
	3.4.1 Eco-Doppler troncos supraaórticos .....	54
	3.4.2 Doppler transcraneal .....	55
	3.4.3 Monitorización continua con Doppler transcraneal .....	57
3.5	Esquema del protocolo de ambos estudios .....	58

4. Copia de las publicaciones .....	59
4.1 <b>Predictors of early arterial reocclusion after tissue plasminogen activator induced-recanalization in acute ischemic stroke. <i>Stroke</i>, 2005; 36:1452-1456</b>	
4.2 <b>Tandem internal carotid artery/middle cerebral artery occlusion. An independent predictor of poor outcome after systemic thrombolysis. <i>Stroke</i>, 2006; 37:2301-2305</b>	
5. Síntesis de resultados y discusión .....	60
5.1 Reoclusión arterial: frecuencia y repercusión .....	61
5.2 Predictores de reoclusión en el ictus agudo .....	62
5.2.1 Gravedad del ictus al ingreso .....	62
5.2.2 Oclusión en tandem carótida/media (oTCM) .....	63
5.3 oTCM como marcador de mala respuesta al tratamiento trombolítico endovenoso .....	66
5.4 Predictores de falta de recanalización .....	67
5.5 Impacto de la localización de la oclusión intracraneal en pacientes con oTCM .....	69
6. Conclusiones .....	71
7. Bibliografía .....	73



# **1. INTRODUCCIÓN**

## 1.1 Ictus isquémico

El término ictus procede del latín *ictus-us*, y significa “golpe”, lo que expresa el carácter súbito del proceso que define. El ictus consiste en una alteración brusca en una zona del parénquima encefálico ocasionada por la disminución súbita del aporte sanguíneo a dicha zona, tratándose entonces de un ictus isquémico, o a la extravasación de sangre debida a la rotura vascular, hablándose en este caso de ictus hemorrágico. El diagnóstico de ictus viene dado por unas manifestaciones clínicas, en general deficitarias, que se producen por la disfunción de las células localizadas en el área afecta. El tejido cerebral es muy sensible a isquemia, por lo que si no se consigue rápidamente la restauración del flujo sanguíneo, se produce la muerte progresiva de las células hipoperfundidas, y una lesión estructural irreversible denominada infarto cerebral.

Actualmente, el único tratamiento aceptado que permite la restauración del flujo arterial y la reperfusión tisular del tejido isquémico en pacientes con ictus agudo es la trombolisis intravenosa. En esta tesis nos centraremos en los factores que pueden influir en la respuesta al tratamiento trombólítico del ictus agudo, con la esperanza de que el mayor conocimiento de dichos factores nos permita mejorar las estrategias terapéuticas y evitar la destrucción del parénquima cerebral.

### **1.1.1 Epidemiología**

El ictus es uno de los problemas sanitarios más acuciantes de la sociedad occidental. La incidencia anual de ictus es de entre 150-200 casos por cada 100,000 habitantes, con una prevalencia de entre 500 y 600 casos por 100,000, que en la población mayor de 69 años se incrementa hasta un 6-7%. Esto implica que en España se producen más de 80,000 nuevos ictus al año y que unas 300,000 personas de la población actual padecerán un ictus a lo largo de su vida. El ictus constituye la primera causa de mortalidad por entidades específicas, representando el 11,5% del total de fallecimientos en nuestro país. Además, representa la primera causa de incapacidad física en las personas adultas y consume un importante porcentaje del gasto sanitario (Medrano Alberto, Boix Martinez et al. 2006).

Todas estas cifras son aún más alarmantes si tenemos en cuenta la tendencia de la pirámide poblacional en España, y en los países desarrollados en general. Con el aumento de la esperanza de vida y el envejecimiento de la población, la proporción de habitantes con mayor riesgo de ictus se incrementará progresivamente en los próximos años, por lo que el potenciar la investigación en la profilaxis y tratamiento de enfermedades cerebrovasculares debería ser un objetivo fundamental de nuestra política sanitaria.

### 1.1.1 Etiopatogenia

El 85% de los ictus son isquémicos. La oclusión arterial que ocasiona la isquemia cerebral se puede producir por distintos mecanismos. Clásicamente, se pueden diferenciar cinco grandes grupos etiológicos: cardioembólicos, aterotrombóticos, lacunares, por causas poco frecuentes e ictus criptogénicos o de etiología indeterminada (Adams, Bendixen et al. 1993; SEN 2006).

El ictus aterotrombótico 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 los troncos supraaórticos o intracraneal (Adams, Bendixen et al. 1993). También se consideran como aterotrombóticos aquellos ictus ocasionados por una estenosis <50% en la arteria cerebral media, cerebral posterior o basilar que se asocian a más de 2 factores de riesgo vascular cerebral (edad >50 años, hipertensión arterial, diabetes mellitas, tabaquismo o hipercolesterolemia) (SEN 2006). Aunque se estima que el 8-10% de los ictus en nuestro medio son consecuencia de la arteriosclerosis intracraneal (Arenillas, Molina et al. 2001), la mayoría de los estudios realizados en la actualidad se centran en la ateromatosis de troncos supraaórticos, y sobre todo en la enfermedad carotídea extracraneal, que supone la causa de casi el 20% de todos los ictus isquémicos. Fisiopatológicamente, 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 arterial. 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 circulación colateral, y solamente provocará clínica en situaciones de compromiso hemodinámico, como hipotensión arterial o bajo gasto cardiaco.

La mayoría de las veces, en cambio, la aparición de un ictus se relaciona con la “complicación” de la placa aterotrombótica. Una placa se puede complicar por la aparición de una hemorragia en su interior, lo que ocasiona su crecimiento brusco, y podría conllevar la oclusión de la arteria en la que está localizada; esto podría explicar oclusiones en arterias de mediano calibre, pero es poco probable en la ateromatosis carotídea o de las grandes arterias intracraneales. En las arterias de gran calibre se cree que lo más frecuente es la complicación por la aparición de una ulceración superficial, lo que puede ocasionar una trombosis sobre dicha placa; este es por ejemplo, el mecanismo más común en la aterotrombosis coronaria (Fuster, Badimon et al. 1992). A nivel carotídeo o intracraneal los estudios anatomopatológicos han demostrado que en la mayoría de ocasiones la placa aterosclerótica complicada se fragmenta y da lugar a un embolismo arterio-arterial con una oclusión vascular distal (El-Mitwalli, Saad et al. 2002; Kang, Chu et al. 2002). Cuando la arteriosclerosis se localiza en la arteria carótida interna extracraneal y la oclusión distal en la arteria cerebral media o la arteria carótida intracraneal ipsilateral se produce la llamada oclusión en *tandem*, que provoca el 17-30% de los ictus isquémicos agudos (El-Mitwalli, Saad et al. 2002; Kim, Garami et al. 2005).

Los ictus cardioembólicos constituyen aproximadamente el 25% de todos los ictus isquémicos. La patología cardiaca que con mayor frecuencia ocasiona un ictus isquémico es la fibrilación auricular, ya sea crónica o paroxística. Otras causas de ictus

cardioembólico son la presencia de una zona hipo- o acinética anterior o antero-septal secundaria a un infarto agudo de miocardio en los 6 meses previos al ictus o la presencia de una fuente de alto riesgo embólico en el estudio ecocardiográfico (Adams, Bendixen et al. 1993; Martí Vilalta 2004). La mayoría de las veces, los embolismos de origen cardiaco se producen por situaciones de estasis sanguíneo a nivel de las cavidades cardiacas, lo que origina la formación de un trombo en su interior. Otras veces, el material embólico cardiaco proviene de vegetaciones valvulares, infecciosas o no, u otras causas más raras como la fragmentación de tumores cardiacos 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 o las comunicaciones interaurículo o interventriculares (Martí Vilalta 2004).

Los infartos lacunares son aquellos que 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. El mecanismo producción de estos infartos cerebrales es 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 bien por lipohialinosis o arterioloesclerosis, que es el engrosamiento concéntrico de la pared arterial hasta su obstrucción secundaria a la hipertensión arterial crónica. También es posible un mecanismo embólico, ya sea por material procedente del corazón o por embolismos arterio-arteriales, o por causas menos frecuentes como trastornos

hemodinámicos o vasoespasmo (Arboix and Martí-Vilalta 2004). Los infartos lacunares constituyen aproximadamente el 15-20% de todos los ictus isquémicos.

Otro subgrupo de ictus isquémicos es el que engloba las causas inhabituales de ictus, como son la disección arterial, arteriopatías infecciosas o no infecciosas, arteriopatías no inflamatorias o estados protrombóticos. En conjunto, constituyen el 5-10% de las causas de infarto isquémico cerebral.

Por último, aproximadamente el 20% de los infartos isquémicos cerebrales son definidos como ictus de causa indeterminada. Dentro de ellos se engloban los ictus en los que coexisten 2 o más posibles etiologías, aquellos en los que el estudio realizado es incompleto o insuficiente para determinar la etiología del ictus y finalmente un subgrupo de pacientes en los que a pesar de un estudio etiológico exhaustivo no se puede determinar la causa del ictus, y son definidos como ictus criptogénicos (SEN 2006).

La búsqueda de la etiología y el mecanismo patogénico del ictus es un reto que en Neurología se afronta cada día, y no sólo es un desafío diagnóstico, sino que también plantea una gran incertidumbre sobre la mejor estrategia de prevención secundaria de esta devastadora enfermedad.

## **1.2 Ultrasonografía en el ictus isquémico agudo**

La aplicación de los ultrasonidos en Medicina comenzó a realizarse a principios del siglo pasado, utilizando la capacidad de calentamiento generada por los ultrasonidos con objetivos terapéuticos. El primer uso de los ultrasonidos para el diagnóstico se realizó en la década de 1940, cuando el neurólogo austriaco Karl Theo Dussik intentó visualizar tumores intracraneales mediante ultrasonografía (Dussik 1942). Posteriormente, 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, nos ha proporcionado una técnica diagnóstica fundamental en la Neurología vascular en la actualidad.

### **1.2.1 Principios básicos de ultrasonografía**

La ecografía se basa en la reflexión de los haces de ultrasonido (eco) en la interfase de las diferentes superficies e irregularidades. Al emitir haces de ultrasonido a frecuencias constantes, y mediante un procesamiento informático, los cambios de 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, y en el caso de la patología neurovascular, es fundamental para la visualización de la pared vascular en las arterias extracraneales y la identificación de patología aterosclerótica a este nivel (Bartels 1999).

Sin embargo, aunque la imagen en modo B nos proporciona información sobre la pared arterial, el estudio ultrasonográfico de la patología vascular, tanto a nivel de



troncos supraaórticos como transcraneal se basa en las alteraciones del flujo arterial, que son las que realmente se pueden correlacionar con la imagen por arteriografía convencional. Las técnicas de velocimetría Doppler y Doppler-color codifican la imagen ultrasonográfica basándose en el cambio o *salto* de frecuencias que se produce cuando un haz de ultrasonidos se refleja sobre un elemento móvil, como son los hematíes en el torrente sanguíneo. 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*, nos permite conocer de forma no invasiva la velocidad del flujo sanguíneo en una arteria determinada.

El flujo arterial sigue las leyes de la Dinámica de fluidos, por las que en condiciones de flujo laminar y presión arterial constante, 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. Además, 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 conforma una curva de flujo en la que la mayoría de los elementos móviles se sitúan en la porción “envolvente” o 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 detectable (Bartels 1999; Molina 2000).

En el ictus isquémico agudo, el Doppler continuo o Eco-Doppler de troncos supraaórticos (TSA) y el Doppler transcraneal (DTC) nos proporcionan información sobre la etiología del ictus de forma rápida, en tiempo real y a la cabecera del enfermo. Además, recientemente se ha demostrado que la aplicación de ultrasonidos en el ictus isquémico no sólo tiene utilidad diagnóstica, sino también terapéutica, ya que favorece la disolución del trombo intraarterial (Daffertshofer and Hennerici 2003; Alexandrov, Molina et al. 2004). Los artículos en los que se basa esta tesis utilizan la ultrasonografía como una técnica diagnóstica fundamental en el ictus agudo, por lo que a continuación se expondrán sucintamente los principios del Doppler/Duplex de TSA y transcraneal.

### **1.2.2 Doppler continuo y Eco-Doppler de Troncos supraaórticos**

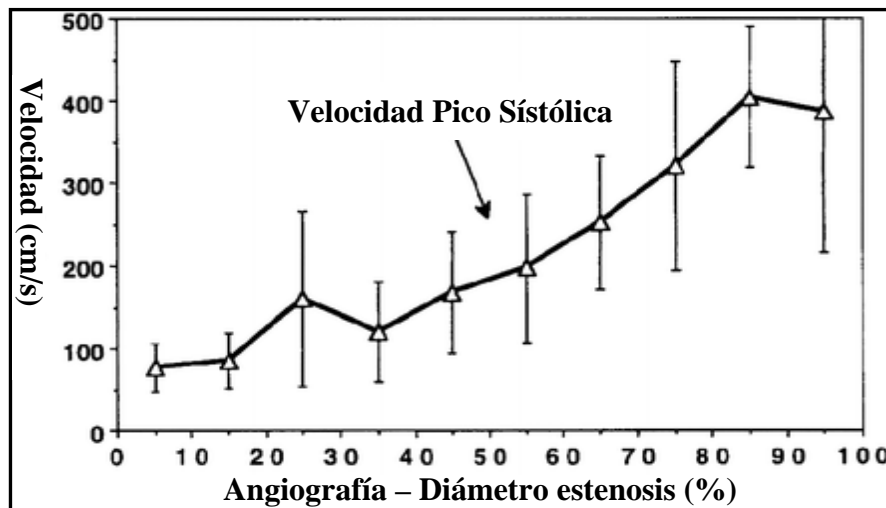
Clásicamente, el estudio de la patología aterosclerótica de troncos supraaórticos se ha realizado mediante arteriografía convencional. Esta técnica, gracias a la inyección intraarterial de una sustancia radioopaca, identifica patología en los troncos supraaórticos desde su origen en la aorta hasta el nivel intracraneal, permite un alto grado de definición de la pared vascular, y nos da información sobre la circulación colateral, por lo que continúa siendo el patrón oro para el estudio neurovascular (Derdeyn 2005). Sin embargo, es una técnica invasiva, compleja y que conlleva riesgos

para el paciente, por lo que en los últimos años está siendo sustituida por exploraciones no invasivas como la angiografía por resonancia magnética (angio-RM) o la angiografía tomografía computerizada (angio-TC) (Nonent, Serfaty et al. 2004). Por otra parte, el estudio ultrasonográfico de los TSA también es una técnica no invasiva, con una buena correlación con la arteriografía convencional (Buskens, Nederkoorn et al. 2004), y que además, a diferencia de la angio- RM o la angio-TC, permite la exploración arterial en la misma habitación del enfermo, lo que en el ictus agudo supone la posibilidad del diagnóstico etiológico precoz, antes incluso del inicio del tratamiento trombolítico (Molina, Montaner et al. 2004).

La exploración ultrasonográfica de los TSA se puede realizar mediante velocimetría por Doppler continuo o Eco-Doppler. El Doppler continuo de TSA se basa en un transductor que posee dos cristales piezo-eléctricos, 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 un punto concreto del árbol arterial. El Eco-Doppler o Duplex de TSA añade a la velocimetría Doppler la información morfológica de la pared arterial, facilita la identificación y caracterización de las placas de ateroma y sobre todo incrementa la fiabilidad del diagnóstico de oclusión carotídea o vertebral (Bartels 1999). Dado que los artículos que conforman esta tesis se centran en las oclusiones de la arteria cerebral media (ACM), la exposición sobre la técnica ultrasonográfica de TSA se limitará a la patología de la arteria carótida interna (ACI) extracraneal.

Como ya se ha mencionado previamente, la gradación de las estenosis en neurosonología se basa en la velocimetría Doppler, y sólo utiliza la ecografía en modo

B y el Doppler color como técnicas de apoyo diagnóstico. A diferencia del Doppler continuo, en los sistemas de Eco-Doppler o Duplex la velocimetría se obtiene a partir de una sonda de Doppler pulsado, en la cual el mismo cristal piezo-eléctrico emite y recibe los ultrasonidos consecutivamente. Aunque existe bastante controversia sobre qué criterios son los más eficaces para determinar la gravedad de las estenosis carotídeas, en el año 2003 la Sociedad de Radiólogos en Ultrasonografía estableció la velocidad pico sistólica como el parámetro más concordante con la arteriografía para el diagnóstico de la patología aterosclerótica en la ACI (figura 1) (Grant, Benson et al. 2003; SEN 2006). Así, varios estudios ultrasonográficos han demostrado que, aunque el Duplex tiende a sobreestimar las estenosis, la concordancia global con la arteriografía es de aproximadamente el 70%, y se incrementa hasta un 96% en estenosis  $\geq 70\%$  de reducción de diámetro (Sabeti, Schillinger et al. 2004).



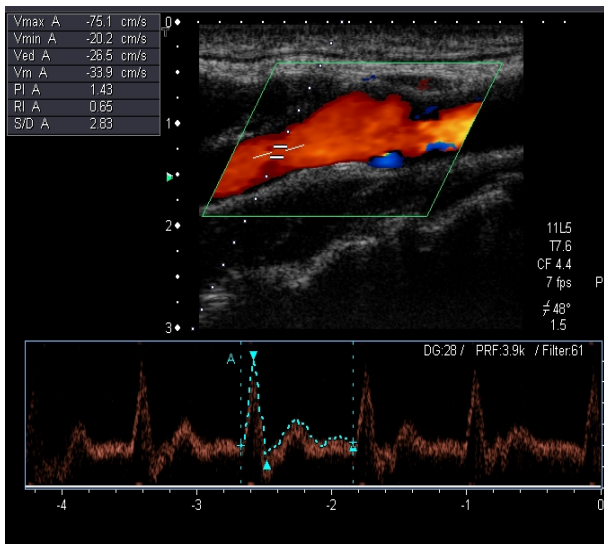
**Figura 1:** Concordancia de la VPS con al arteriografía en las estenosis de ACI extracraneal. (Cortesía E.G. Grant, C.B Benson et al. *Radiology*, 2003)

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 diferentes a la estenosis carotídea, como son situaciones de alto/bajo gasto cardiaco, 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 entre la VPS de la ACI y la ACC (ratio ACI/ACC) (Tabla 1) (Figura 2).

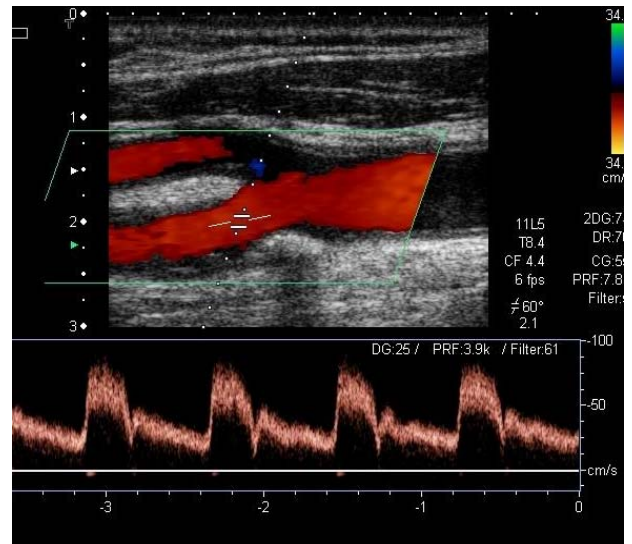
Grado de estenosis	Parámetros primarios		Parámetros adicionales	
	VPS (cm/s)	Estimación placa	Ratio ACI/ACC	ACI VDF (cm/s)
Normal	< 125	Ninguna	< 2.0	< 40
< 50%	< 125	< 50%	< 2.0	< 40
50 – 69%	125 - 230	≥ 50%	2.0 – 4.0	40 – 100
≥ 70%	> 230	≥ 50%	> 4.0	> 100
Preoclusiva	Alta, baja o Indetectable	Visible	Variable	Variable
Oclusión	Indetectable	No flujo	Inaplicable	Inaplicable

**Tabla 1:** Parámetros diagnósticos de estenosis carotídea por Duplex TSA

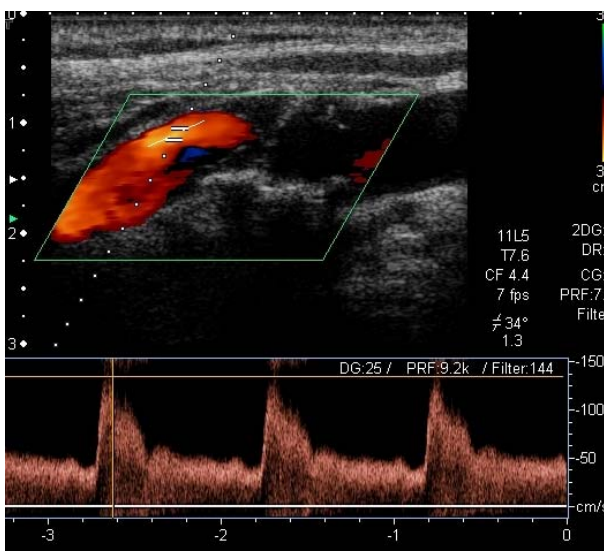
El Eco-Doppler de TSA también permite el diagnóstico de oclusión carotídea, aunque en este caso la sensibilidad disminuye hasta un 85-90%. Para intentar mejorar la fiabilidad de la oclusión por Duplex se puede realizar la exploración con *Power Doppler*. En esta técnica, la codificación del color no depende de la dirección del flujo como en el Doppler color convencional, por lo que es capaz de distinguir los flujos residuales de las estenosis preoclusivas de una oclusión real. Un paso adelante es el desarrollo del *B-flow*, que es una técnica de reciente aparición, independiente del efecto Doppler, y que realiza una sustracción digital de los píxel en movimiento a partir de la imagen en modo B, y podría aumentar la sensibilidad del Duplex para las estenosis preoclusivas hasta casi el 100% (Jung, Kubale et al. 2006). Otra posibilidad es la administración de ecocontrastes endovenosos, que son sustancias compuestas por microburbujas de aire o de diferentes gases pesados, que incrementan la diferencia de impedancia acústica entre la sangre y los tejidos, mejorando pues la visualización vascular (Droste, Jurgens et al. 1999).



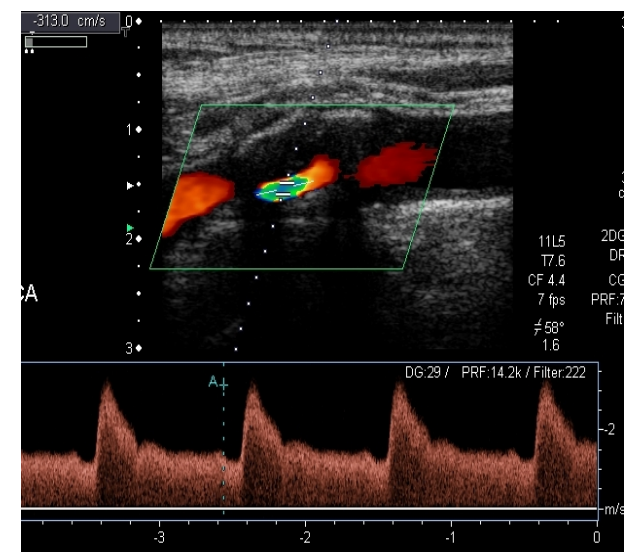
a) ACI normal



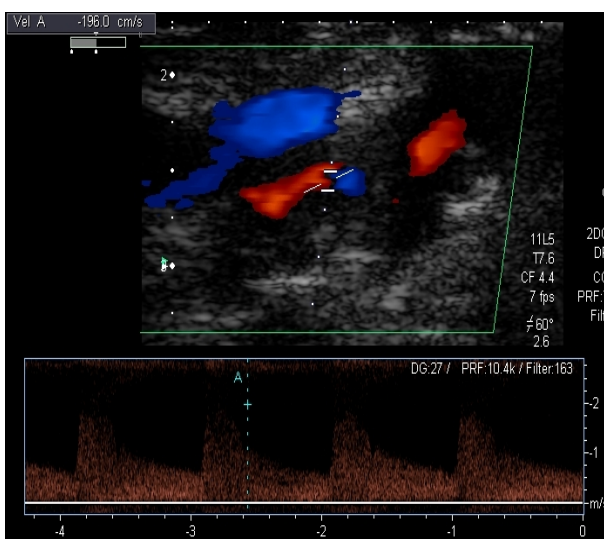
b) Estenosis < 50%



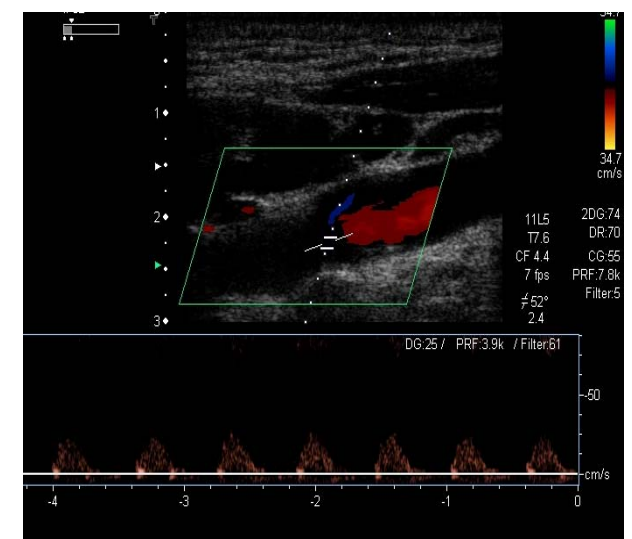
c) Estenosis 50-69%



d) Estenosis > 70%



e) Estenosis neoclusiva

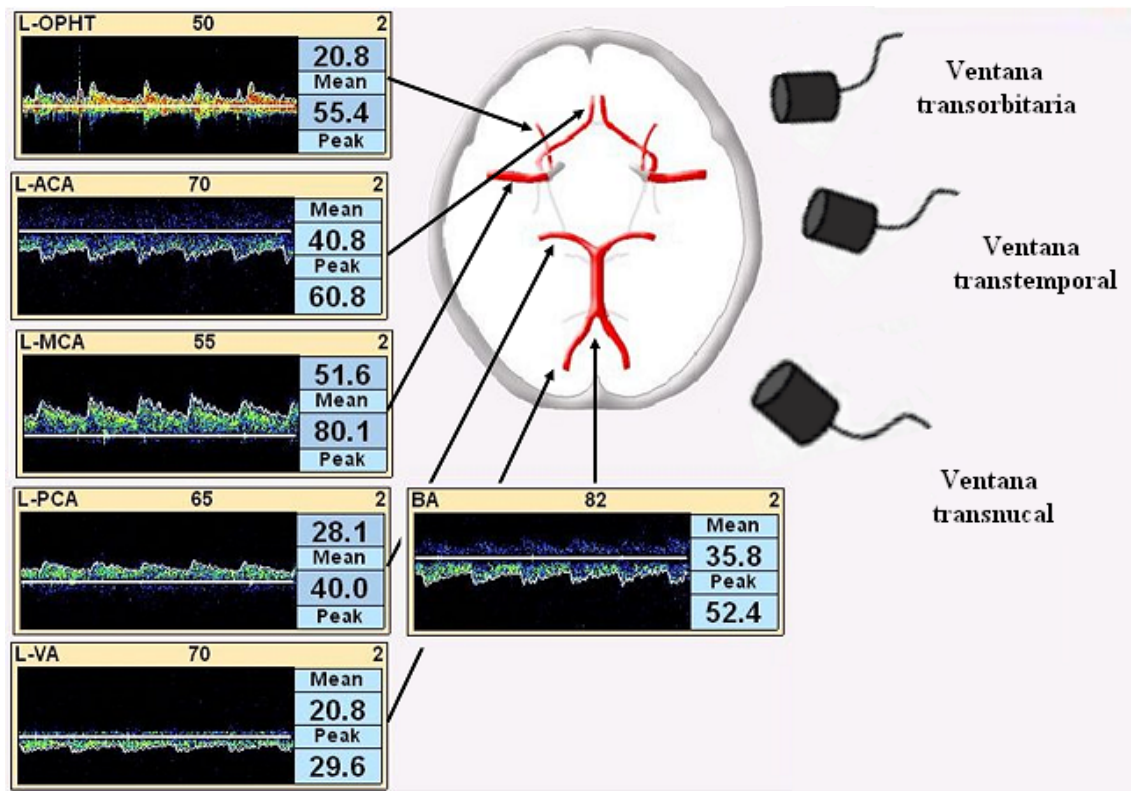


f) Oclusión

**Figura 2:** Diferentes grados de estenosis (a-e) y oclusión carotídea (f) diagnosticados por Duplex TSA

### 1.2.3 Doppler transcraneal

A diferencia del Doppler continuo, el Doppler pulsado se basa en un transductor formado por dos cristales piezo-eléctricos, uno emisor y otro receptor, que emite *pulsos* de ultrasonidos, lo que permite registrar la velocidad y dirección del flujos a diferentes profundidades. Gracias al desarrollo de esta técnica ultrasonográfica, en 1982 Aaslid, Markwalder y Nornes publicaron el primer estudio de Doppler transcraneal (DTC) en individuos sanos y establecieron las bases de la práctica exploratoria que todavía se utilizan en la actualidad. La identificación de las diferentes señales acústicas con las arterias del círculo de Willis dependía de la zona del cráneo donde se colocaba la sonda (ventana acústica), de la inclinación de la sonda, del trazado del segmento arterial y de la respuesta a las maniobras de compresión de las arterias extracraneales (Figura 3) (Aaslid, Markwalder et al. 1982).



**Figura 3:** Identificación de las arterias intracraneales por DTC



El estudio por DTC nos permite la detección de estenosis en las grandes arterias intracraneales, la valoración de la reserva hemodinámica cerebral, el diagnóstico y seguimiento del vasoespasmo en las hemorragias subaracnoideas, la monitorización indirecta de la presión intracraneal, el diagnóstico de muerte cerebral y otras múltiples aplicaciones (Tabla 2) (Molina 2000; SEN 2006). 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 la respuesta al tratamiento trombolítico (Kaps, Damian et al. 1990; Demchuk, Christou et al. 2000; Molina, Montaner et al. 2001).

1. Diagnóstico de oclusiones arterial agudas intracraneales
2. Valoración de estenosis intracraneales (vasos del polígono de Willis, arterias vertebrales y arteria basilar)
3. Monitorización de la recanalización arterial espontánea o tras tratamiento trombolítico
4. Detección de microembolias
5. Valoración de la reserva hemodinámica cerebral
6. Detección de comunicación o *shunt* derecha-izquierda
7. Detección y seguimiento del vasoespasmo
8. Valoración hemodinámica de malformaciones arteriovenosas
9. Diagnóstico y seguimiento de las trombosis de senos venosos cerebrales
10. Monitorización indirecta de la presión intracraneal
11. Diagnóstico de muerte encefálica
12. Monitorización no invasiva de procedimiento endovasculares (angioplastias, embolectomías, etc.)

**Tabla 2:** Indicaciones del estudio Doppler transcraneal

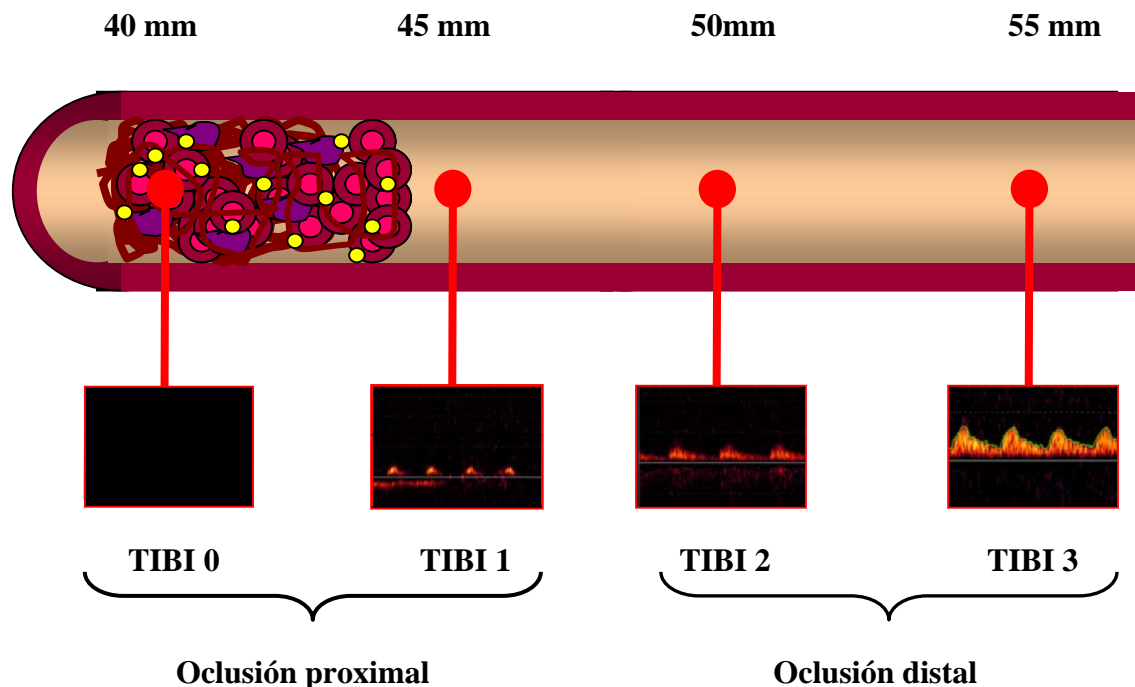
### **1.2.4 Doppler transcraneal en la fase aguda del ictus**

El diagnóstico de oclusión arterial por Doppler transcraneal presenta una sensibilidad y especificidad superior al 90% comparado con la angiografía convencional (Zanette, Roberti et al. 1995; Demchuk, Burgin et al. 2001). Zanette y cols. describieron por primera vez en 1995 los patrones de oclusión en la arteria cerebral media (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 y 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 TIBI (*Thrombolysis In Brain Ischemia*) (Burgin, Malkoff et al. 2000; Demchuk, Burgin et al. 2001), en concordancia con la gradación angiográfica TIMI (*Thrombolysis In Myocardial Infarction*) surgida para evaluar el grado de recanalización arterial tras la trombolisis en el infarto agudo de miocardio (Ganz 1985).

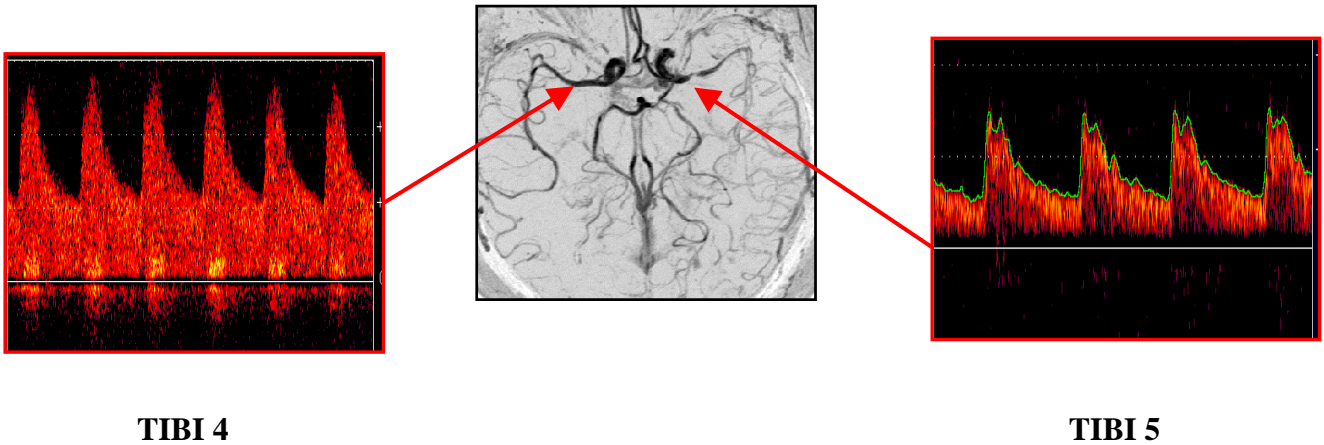
La escala de evaluación de flujo TIBI se basa en la relación relativa entre el segmento arterial insonado y la localización de la oclusión. Así, a medida que el punto de insonación se va aproximando al trombo, menor es la cantidad de flujo detectada y el grado en la escala TIBI, hasta alcanzar la zona exacta de oclusión arterial, en la que no se detecta flujo y se define como TIBI 0 (Figura 4.1) (Demchuk, Burgin et al. 2001).

Según la escala TIBI, una oclusión proximal de la ACM se define por la presencia de un TIBI 0 o 1 a 45-65 mm de profundidad. Si a la misma profundidad se detecta un TIBI 2 o 3, el paciente presenta una oclusión distal. 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 completa (Burgin, Malkoff et al. 2000; Demchuk, Burgin et al. 2001) (Figura 4.2).

La localización de la oclusión arterial constituye un buen indicador del tamaño del trombo y de la respuesta a la trombolisis endovenosa. 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 sólo 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) (Molina, Alexandrov et al. 2004).



**Figura 4.1:** Escala TIBI (oclusión): patrón de flujo en función de la distancia relativa del trombo al segmento arterial insonado



**Figura 4.2:** Escala TIBI (recanalización): TIBI 4 o patrón estenótico a la izquierda en trombos parcialmente recanalizados, y TIBI 5 o flujo normal a la derecha.

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. El desarrollo de unos sistemas de fijación de las sondas de DTC que permiten una insonación continua a una determinada profundidad e inclinación, han favorecido su uso como herramienta de monitorización vascular durante la trombolisis pudiendo detectarse la recanalización arterial en el mismo instante en que se produce. Esto 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 se producen en la primera hora tras la administración del bolus de rt-PA, y aunque las recanalizaciones tardías suponen también una mejoría clínica para el paciente, existe una relación inversa entre el grado de mejoría tras 24 horas y el tiempo hasta la recanalización completa (Christou, Alexandrov et al. 2000; Ribo, Alvarez-Sabin et al. 2006). 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 trombolisis intraarterial (Ribo, Alvarez-Sabin et al. 2006).

Además de informarnos sobre el perfil temporal exacto de la recanalización, el DTC nos permite conocer el grado máximo de recanalización (parcial o completa) que se alcanza tras el tratamiento trombolítico (Christou, Alexandrov et al. 2000; Ribo, Alvarez-Sabin et al. 2006). La recanalización parcial conlleva la disolución incompleta del trombo y probablemente su desplazamiento distalmente en arteria, lo que permite la reperfusión de una parte del tejido isquémico inicial. A pesar de ello, recientemente se ha demostrado que la recanalización parcial no conlleva una evolución clínica precoz favorable. En cambio, una recanalización completa dentro de las 5 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 (Alexandrov, Hall et al. 2004; Ribo, Alvarez-Sabin et al. 2006).

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 “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 patrón “slow” o lento, que se define por la normalización del flujo en más de 30 minutos. La recanalización súbita se asocia con una recuperación espectacular del déficit neurológico precozmente

(decremento superior a 10 puntos en la escala NIHSS) y un excelente pronóstico funcional (Alexandrov, Burgin et al. 2001).

Por otra parte, el DTC es la mejor herramienta para el diagnóstico *in vivo* de la reoclusión arterial, que se define sonográficamente como un empeoramiento en el patrón de flujo superior a 1 grado en la escala TIBI, tras una recanalización previamente documentada (Alexandrov and Grotta 2002; Rubiera, Alvarez-Sabin et al. 2005). Dado que el estudio de la reoclusión en el ictus agudo es uno de los objetivos de la presente Tesis, nos centraremos más adelante en este tema.

La monitorización continua con DTC ha mostrado su eficacia no sólo como herramienta diagnóstica, sino también terapéutica. Los ultrasonidos favorecen la penetración del activador tisular del plasminógeno recombinado (rt-PA) dentro del trombo por dos mecanismos: 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 producción de disgregación reversible de las fibras de fibrina durante la insonación (Tachibana and Tachibana 1995; Braaten, Goss et al. 1997). Además, la insonación continua provoca la ruptura de polímeros de fibrina en la superficie del trombo, con lo que aumentan las zonas de unión a fibrina expuestas al rt-PA, promoviendo así la disolución del coágulo sanguíneo (Siddiqi, Odriljin et al. 1998). Todos estos mecanismos teóricos han conllevado la aplicación clínica en pacientes con ictus agudo, y recientemente se ha demostrado la capacidad de la monitorización continua con DTC convencional durante 2 horas para incrementar y acelerar la recanalización arterial sin provocar efectos secundarios (Alexandrov, Molina et al. 2004).

Por otra parte, 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 vascular (Calliada, Campani et al. 1998). Además, aplicados en pacientes que reciben monitorización continua por DTC, constituyen un núcleo para la cavitación acústica, y pueden mejorar la eficacia de la sonotrombolisis (Holland and Apfel 1990; Cintas, Nguyen et al. 2004; Molina, Ribo et al. 2006). Para los estudios que constituyen la base de esta Tesis sólo se han utilizado los ecocontrastes con objetivos diagnósticos en aquellos pacientes que presentaban una ventana temporal insuficiente para diagnosticar con fiabilidad la oclusión arterial, pero es un campo de investigación muy prometedor que se está desarrollando en la actualidad.

## **1.3 Tratamiento trombolítico en la fase aguda del ictus isquémico**

El tratamiento trombolítico ha marcado un punto de inflexión en Neurología respecto al manejo del ictus en su fase aguda. La administración del rt-PA dentro de las tres primeras horas del inicio de los síntomas permite reperfundir de manera precoz el tejido cerebral, y con ello evitar o reducir el crecimiento de la lesión isquémica establecida.

### **1.3.1 De los ensayos a la práctica clínica habitual**

Los primeros ensayos clínicos con trombolíticos en el infarto isquémico cerebral comenzaron en la década de 1960, analizando diferentes tipos de fármacos fibrinolíticos con resultados variables (Higashida, Furlan et al. 2003). En 1992 Mori y cols. publicaron un estudio piloto en el que la administración de rt-PA endovenoso dentro de las 6 primeras horas del inicio de los síntomas conllevaba un porcentaje de recanalización arterial dos o tres veces superior al placebo (Mori, Yoneda et al. 1992). 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 endovenosa para el ictus isquémico agudo en la mayoría de los países del primer mundo.

Los ensayos NINDS (*National Institute of Neurological Disorders and Stroke*) I y II fueron dos ensayos clínicos randomizados, controlados con placebo, que demostraron un 30% más de probabilidad de ausencia de discapacidad o discapacidad



mínima a los tres meses, en los pacientes tratados con 0.9 mg/kg de rt-PA en las 3 horas siguientes al inicio de los síntomas (NEJM, 1995). La mortalidad fue similar en ambos grupos, y aunque se observó un porcentaje de transformación hemorrágica intracraneal sintomática (HIS) significativamente superior en el grupo tratado con rt-PA, gracias a estos dos ensayos la FDA (*Food and Drug Administration*) aprobó en 1996 el uso del tratamiento trombolítico endovenoso para pacientes con un ictus isquémico agudo de menos de 3 horas de evolución (Higashida, Furlan et al. 2003).

Paralelamente, en Europa se llevó a cabo el ensayo clínico multicéntrico ECASS-I (*European Cooperative Acute Stroke Study*) (Hacke, Kaste et al. 1995), que intentó mostrar la eficacia del tratamiento con 1.1 mg/kg de rt-PA endovenoso en ictus 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, que fue la ausencia o mínima discapacidad a los 3 meses, no se consiguió en el grupo tratado con rt-PA, 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 los síntomas. El porcentaje de HIS y mortalidad fue significativamente superior en el grupo tratado con 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-II (Hacke, Kaste et al. 1998) de nuevo con una ventana terapéutica de 6 horas, en el que se adoptó la dosis del estudio NINDS de 0.9 mg/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)  $\leq 1$ ), aunque con un pronóstico funcional 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  $\leq 2$ ) en el grupo tratado con rt-PA.

El ATLANTIS (Clark, Wissman et al. 1999; Clark, Albers et al. 2000) fue un ensayo clínico posterior, nuevamente diseñado para demostrar el beneficio del rt-PA en las 6 primeras horas del 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 las HIS; además, cuando el ensayo llevaba un 63% del reclutamiento fue detenido por un análisis interno que mostró una ausencia de beneficio clínico en el grupo del rt-PA. Sin embargo, el análisis de los pacientes incluidos con menos de 3 horas de clínica mostró un incremento significativo de un 35% de pacientes con escala de ictus del *National Institute of Health* (NIHSS) menor o igual a 1.

Un meta-análisis de todos estos estudios ha demostrado 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 síntomas (Wardlaw, Zoppo et al. 2003). A pesar de ello, el uso en la práctica clínica habitual todavía es muy limitado y menos del 4% de los pacientes con ictus son tratados dentro de la ventana temporal. Además de la demora en el inicio del tratamiento trombolítico, otra de las limitaciones en su uso es el temor a las complicaciones hemorrágicas que

puede ocasionar el tratamiento trombolítico. Así, en Europa la aprobación de la trombolisis endovenosa es todavía provisional y está condicionada a los resultados de eficacia y seguridad del registro SITS-MOST (*Safe implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study*), que es un estudio observacional en fase IV llevado a cabo en múltiples hospitales de toda Europa (SITS; Toni, Lorenzano et al. 2006).

### **1.3.2 Limitaciones del tratamiento trombolítico**

El tratamiento trombolítico endovenoso 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 (Christou, Alexandrov et al. 2000; Alexandrov, Burgin et al. 2001; Molina, Montaner et al. 2001).

Sin embargo, la trombolisis endovenosa tiene una serie de limitaciones que ocasionan su infrautilización en la práctica clínica habitual. Probablemente la principal limitación es el escaso porcentaje de pacientes con un ictus agudo que se benefician del tratamiento trombolítico debido a que son atendidos fuera de la ventana terapéutica; se calcula que sólo 1 a 3% de pacientes con un ictus isquémico pueden recibir tratamiento con rt-PA endovenoso por esta causa. La búsqueda de estrategias diagnósticas que permita la selección de pacientes que se beneficiarían de la trombolisis endovenosa después de la ventana de 3 horas convencional está siendo objetivo de múltiples

estudios en los últimos años (Schellinger, Fiebach et al. 2001; Molina and Saver 2005; Ribo, Alvarez-Sabin et al. 2006).

Por otra parte y desgraciadamente, aunque el paciente pueda ser tratado con rt-PA endovenoso dentro de las 3 horas del inicio de los síntomas, en menos del 50% de los casos alcanzará independencia funcional a los 3 meses. Las principales causas de esta mala respuesta al tratamiento trombolítico son las complicaciones del tratamiento y la ausencia de recanalización arterial.

Sin embargo, incluso en pacientes con recanalización arterial precoz y sin complicaciones, se han determinado otros factores que pueden influir en el 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 (Barber, Demchuk et al. 2000; Demchuk, Tanne et al. 2001; Molina, Alexandrov et al. 2004). A la hora de realizar un estudio sobre eficacia del tratamiento trombolítico endovenoso, es imprescindible el ajuste en función de estos factores de confusión, que pueden enmascarar los resultados.

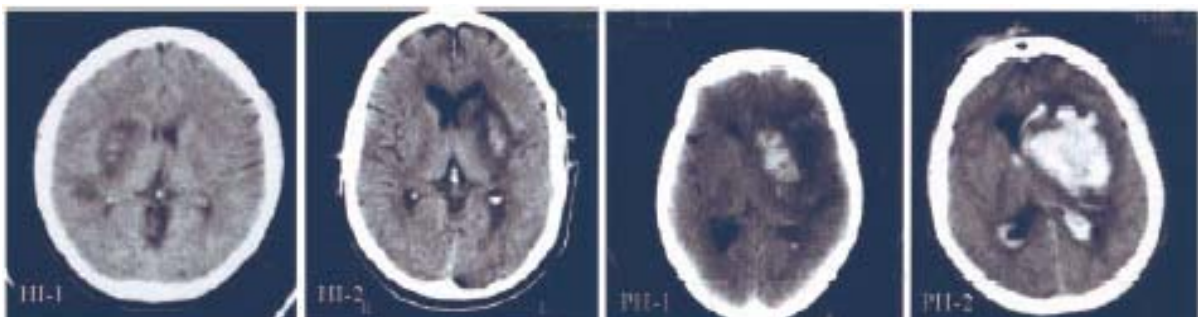
### **1.3.2 Complicaciones de la trombolisis endovenosa**

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 hemorrágica sintomática (Heuschmann, Berger et

al. 2003). Sin embargo, otra complicación de la trombolisis, más frecuente aún, pero que ha pasado prácticamente desapercibida hasta el uso del DTC como práctica diagnóstica habitual, es la reoclusión arterial, en cuyo estudio está centrado el primer artículo de esta Tesis.

### 1.3.2.1 Transformación hemorrágica

La complicación más frecuente del tratamiento fibrinolítico del ictus es la aparición de una transformación hemorrágica cerebral en la zona afectada, que ocurre en aproximadamente un 20% de los pacientes. Sin embargo, es importante tener en cuenta que no todos los tipos de transformaciones hemorrágicas son similares; desde el punto de vista clínico, las transformaciones hemorrágicas pueden ser sintomáticas o asintomáticas. Por otra parte, radiológicamente se distinguen los infartos hemorrágicos (HI) y los hematomas parenquimatosos (PH) que asocian evoluciones muy diferentes, y probablemente tengan una base fisiopatológica distinta (Hacke, Kaste et al. 1995; Molina, Alvarez-Sabin et al. 2002; Ribo, Montaner et al. 2004) (Figura 5).



**Figura 5:** Clasificación de las transformaciones hemorrágicas del tratamiento trombolítico según los criterios del estudio ECASS en infarto hemorrágico (HI-1 y HI-2), y hematoma parenquimatoso (PH-1 y PH-2).

Según la definición ECASS, los HI son pequeños piqueteados hemáticos que se producen en el seno de la región isquémica afecta y no producen efecto de masa. En los diferentes ensayos clínicos de la trombolisis endovenosa se ha visto que la aparición de HI no se relaciona con el tratamiento con rt-PA, y es independiente de la coagulopatía relacionada con el fibrinógeno precoz que se observa en algunos pacientes tras la administración del fibrinolítico. Por ello, se piensa que el HI podría ser una consecuencia de la lesión isquémica *per se* y de una posible vasculopatía isquémica en el territorio hipoperfundido. Por otra parte, se ha visto que el HI en pacientes tratados con rt-PA es más frecuente en casos con recanalización arterial precoz, y se podría asociar a una vasculopatía por reperfusión en un parénquima todavía viable, ya que su aparición conlleva una buena evolución clínica a corto y largo plazo (Hacke, Kaste et al. 1995; Molina, Montaner et al. 2001; Molina, Alvarez-Sabin et al. 2002; Trouillas, Derex et al. 2004; Trouillas and von Kummer 2006).

En cambio, los PH son grandes colecciones hemáticas, que pueden sobrepasar los límites del tejido isquémico, y provocan efecto de masa. A diferencia de los HI, los PH son más frecuentes en los ensayos clínicos en los pacientes tratados con rt-PA, su riesgo se incrementa con las dosis crecientes de tratamiento trombolítico y aparecen con mayor frecuencia en los grupos de pacientes con violaciones de protocolo. Los PH se relacionan estadísticamente con la coagulopatía inducida por rt-PA que se produce por su falta de especificidad para la fibrina y ocasiona la degradación del fibrinógeno circulante, lo que conlleva el incremento de los productos de degradación del fibrinógeno 2 horas tras la administración del trombolítico. Todos estos datos parecen determinar una relación causal entre el fármaco fibrinolítico y los PH, por lo que se

piensa que el desarrollo de nuevos fibrinolíticos como la Desmoteplasa, más específicos para la fibrina podrían reducir el riesgo de PH. Así, en el estudio DIAS (*Desmoteplase in Acute ischemic stroke*), el porcentaje de PH fue prácticamente similar en pacientes tratados con el trombolítico y en el grupo placebo. Por otra parte, en pacientes tratados con rt-PA a dosis convencionales, los PH se asocian con recanalización arterial tardía, y probablemente reperfusión sobre un lecho vascular friable, y en general conllevan un mal pronóstico clínico y en muchas ocasiones el fallecimiento del paciente (Berger, Fiorelli et al. 2001; Molina, Montaner et al. 2001; Molina, Alvarez-Sabin et al. 2002; Trouillas, Derex et al. 2004; Hacke, Albers et al. 2005; Trouillas and von Kummer 2006).

Clínicamente, la hemorragia intracraneal *sintomática* (HIS) es un fenómeno que aparece entre un 6-10% de los pacientes tratados con rt-PA endovenoso según las series, y conlleva un empeoramiento neurológico simultáneo a la aparición del hematoma intracraneal (1995; Hacke, Kaste et al. 1998; Berger, Fiorelli et al. 2001). En la mayoría de los ensayos clínicos de la trombolisis endovenosa se utiliza la HIS como marcador de mala respuesta a rt-PA, dado que excluye las transformaciones hemorrágicas tras tratamiento trombolítico que no tienen repercusión clínica. Sin embargo su uso es bastante controvertido porque conlleva que cualquier empeoramiento neurológico que coincida con la identificación de una hemorragia intracraneal en la neuroimagen se atribuye a dicha hemorragia, sea ésta del tipo que sea. Probablemente el empeoramiento neurológico no sea siempre atribuible a la hemorragia, especialmente en los casos de HI, que globalmente no conllevan una peor evolución clínica (Trouillas and von Kummer 2006).

A pesar de ello, la definición de HIS en los diferentes ensayos clínicos ha permitido la identificación de múltiples factores probablemente relacionados con esta temida complicación del tratamiento trombolítico. Se han determinado factores clínicos, como la gravedad basal del ictus o la edad del paciente; radiológicos, como la extensión de la lesión isquémica basal en la TC o la RM cerebral; serológicos, como niveles elevados de glucemia o de los inhibidores intrínsecos de la fibrinólisis; y hemodinámicos como la recanalización vascular tardía (1995; Demchuk, Morgenstern et al. 1999; Larrue, von Kummer et al. 2001; Molina, Alvarez-Sabin et al. 2002; Selim, Fink et al. 2002; Ribo, Montaner et al. 2004). Sin embargo, la capacidad de predecir la aparición de una HIS, que podría conllevar una selección más adecuada de los pacientes o la adopción de medidas terapéuticas alternativas es todavía una cuenta pendiente hoy en día, en la que se centra una gran parte de la investigación neurovascular actual.

### **1.3.2.2 Reoclusión arterial**

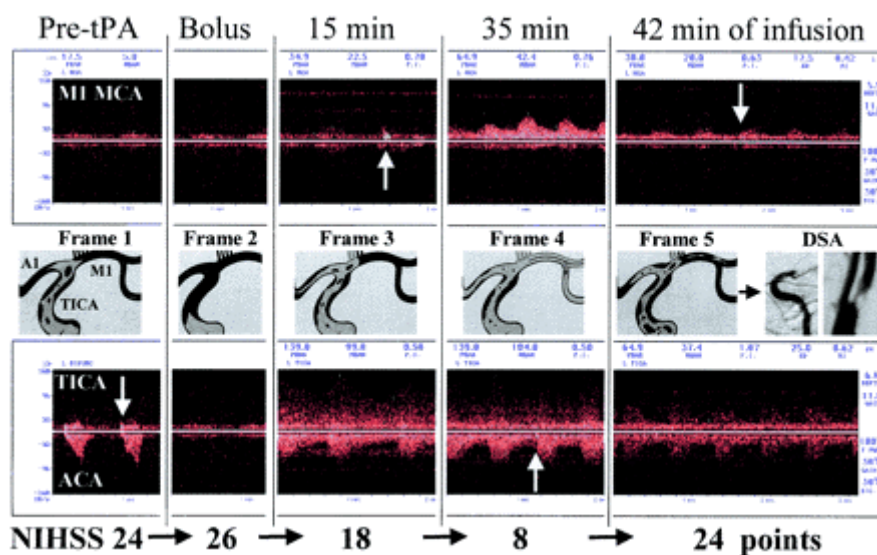
La reoclusión arterial en el ictus se basa en un concepto angiográfico heredado de la trombolisis en el infarto agudo de miocardio (IAM), e implica una nueva oclusión en una arteria previamente recanalizada. La reoclusión precoz en el IAM se produce en un 5-14% de los pacientes durante las primeras horas o días del evento coronario agudo y conlleva un aumento significativo del riesgo de insuficiencia cardíaca y mayor porcentaje de mortalidad. Además, a nivel coronario se reconoce también la reoclusión tardía, que ocurre en el primer año tras el tratamiento trombolítico, y afecta a casi un 30% de los pacientes con IAM (Ohman, Califf et al. 1990; Sitges, Bosch et al. 1998).



En cambio, la frecuencia e impacto clínico de la reoclusión arterial en el ictus agudo eran hasta hace muy poco tiempo desconocidos, debido probablemente a la falta de información del estado vascular durante el tratamiento trombolítico. Dado que la mejoría clínica tras el tratamiento trombolítico se atribuye a la recanalización arterial y la reperfusión precoz del tejido isquémico, es lógico pensar que la reoclusión conlleve un empeoramiento clínico en el ictus agudo. Así, la primera aproximación a la reoclusión en el ictus proviene del concepto del deterioro tras mejoría clínica (DFI: *deterioration following improvement*) que se evaluó en los pacientes del ensayo NINDS. El DFI se definió como un empeoramiento clínico en 2 o más puntos en la escala NIHSS tras una mejoría inicial, en circunstancias en que se descartaban otras posibles causas de empeoramiento (como hipotensión arterial o edema cerebral), y una TC craneal descartaba la presencia de una transformación hemorrágica sintomática. Teniendo en cuenta que en el NINDS no se realizó un estudio angiográfico para detectar oclusión arterial y no se podía pues diagnosticar tampoco la reoclusión, se postuló que el DFI podría ser un marcador subrogado de la reoclusión tras una recanalización previa. El DFI se identificó en un 14% de pacientes tratados con rt-PA y un 13% de pacientes del grupo placebo, lo que sugería un impacto escaso de la reoclusión en el ictus agudo, dado que si se suponía que los pacientes que recibían rt-PA recanalizaban más, también deberían padecer más reoclusión (Alexandrov, Felberg et al. 2000; Grotta, Welch et al. 2001). Sin embargo, esta aproximación hipotética a un concepto vascular como la reoclusión arterial llevó a una investigación más profunda del proceso, y a resultados completamente diferentes.

En el año 2002, durante la monitorización con DTC de un paciente tratado con rt-PA por una oclusión de la arteria carótida intracraneal, Alexandrov y cols.,

demonstraron por primera vez la aparición de un DFI coincidiendo con una reoclusión arterial (Burgin and Alexandrov 2001) (Figura 5).



**Figura 5:** Reoclusión arterial tras recanalización de la arteria carótida intracraneal en paciente tratado con rt-PA endovenoso. (Cortesía W.S Burgin y A.V. Alexandrov, *Neurology*, 2001)

Posteriormente se ha demostrado que la reoclusión en el ictus agudo es un fenómeno mucho más frecuente de lo que se esperaba inicialmente, tanto en trombolisis endovenosa como intraarterial. En un estudio de 29 pacientes tratados con trombolisis combinada (endovenosa e intraarterial consecutivamente) se demostró la presencia de reoclusión en 4 (22%) de los 18 pacientes en los que se había conseguido una recanalización arterial inicial, aunque en 3 pacientes dicha recanalización había sido parcial. El momento exacto de la reoclusión sólo se pudo detectar en un paciente, en que ocurrió tras 2 minutos de la recanalización arterial, y en los 3 pacientes restantes se produjo dentro de los 20 minutos posteriores a la recanalización. Los pacientes que presentaron una reoclusión fueron tratados con Acicximab, un inhibidor de la

glicoproteína IIb-IIIa de las plaquetas, con recanalización completa posterior en todos los casos (Heo, Lee et al. 2003).

Respecto a la trombolisis endovenosa, en un estudio reciente en 60 pacientes con una oclusión aguda de la ACM tratados con rt-PA endovenoso, el porcentaje de reoclusión fue del 34%. En aproximadamente la mitad de los casos la reoclusión conllevó un empeoramiento clínico, y la mortalidad intrahospitalaria de los pacientes que experimentaron reoclusión fue significativamente mayor que la de aquellos en los que se consiguió una recanalización mantenida en el tiempo. Además, los pacientes con reoclusión tenían un pronóstico funcional peor que los pacientes con recanalización estable, aunque significativamente mejor que aquellos pacientes que no recanalizaron durante tras el tratamiento trombolítico (Alexandrov and Grotta 2002).

En el estudio anterior, la reoclusión fue un fenómeno precoz tras el tratamiento trombolítico, del mismo modo que en la trombolisis intraarterial, e incluso aparecía en ocasiones previamente al inicio de la administración del bolus de rt-PA. Esto sugiere que la formación y disolución del trombo es un proceso dinámico que probablemente sea detectable sólo de forma parcial con las técnicas de las que disponemos hoy en día. Así, 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 o ocasionar cambios de flujo sutiles que no puedan ser detectados por DTC (Alexandrov and Grotta 2002; Heo, Lee et al. 2003).

La reoclusión ocurría más frecuentemente en pacientes con una recanalización parcial, al igual que en el estudio con trombolisis intraarterial citado con anterioridad.

Probablemente, la persistencia de material trombótico que se deriva de la recanalización parcial constituye un lecho para la re-trombosis, hecho que ya se había demostrado previamente en el infarto agudo de miocardio, donde la reoclusión ocurre con frecuencia sobre una arteria con una estenosis residual. Se piensa que el trombo residual sería capaz de activar al factor de von Willebrand, que mediaría la adhesión y activación plaquetaria, que de por sí ya está estimulada por el propio rt-PA, el cual tiene un efecto pro-trombótico al promover la producción de plasmina y la activación de la trombina, que a su vez media la activación de las plaquetas al transformar el fibrinógeno en fibrina. Estudios previos en el IAM han demostrado que la reoclusión es más frecuente en situaciones de mayor activación plaquetaria. Además, el hecho de que un fármaco antiagregante como el Aciximab fuera capaz de resolver la reoclusión sugiere que la adhesión y activación de las plaquetas probablemente juegue un papel fundamental en la reoclusión arterial (Ohman, Califf et al. 1990; Alexandrov and Grotta 2002; Heo, Lee et al. 2003).

Así pues, se sabe que la reoclusión es un acontecimiento frecuente en el contexto de la trombolisis endovenosa, que conlleva un empeoramiento clínico en la mitad de los pacientes y un peor pronóstico funcional. Sin embargo, no existe información sobre los factores que pueden predisponer a la aparición de la reoclusión arterial, y consideramos que este conocimiento es fundamental para el desarrollo de estrategias profilácticas que nos ayuden a prevenir esta importante complicación del tratamiento trombolítico.

### 1.3.3 Predictores de resistencia a recanalización

El objetivo de la trombolisis endovenosa 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... “*Time is brain*”.

Por desgracia, la recanalización arterial precoz y completa en la trombolisis endovenosa 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 (Molina, Montaner et al. 2001; Alexandrov, Molina et al. 2004). 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 con un mecanismo menos lineal como el subtipo etiológico del ictus (Anand and Diamond 1996; Montaner, Ribo et al. 2003; Alexandrov 2004; Alvarez-Sabin, Delgado et al. 2004; Ribo, Montaner et al. 2004).

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 activadoras e inhibidoras que culmina con la degradación de la fibrina, y la interacción de todas estas moléculas influye en la respuesta al tratamiento con rt-PA (Montaner, Ribo et al. 2003; Ribo, Montaner et al. 2004). Además de las moléculas directamente implicadas en esta

cascada, existen otros factores que pueden influir en el proceso fibrinolítico. Uno de ellos, cuya relevancia es cada vez más evidente porque afecta a casi el 50% de los pacientes con un ictus agudo, 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 arterial (Alvarez-Sabin, Molina et al. 2003; Ribo, Molina et al. 2005).

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 carotídeo 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 trombo; los trombos con mayor volumen se localizan más proximalmente en el árbol arterial y son más resistentes a la lisis enzimática (Christou, Felberg et al. 2002; Alvarez-Sabin, Delgado et al. 2004). 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 sanguíneo, como en las cavidades cardíacas, son más ricos en fibrina que los constituidos en zonas de turbulencia arterial sobre una lesión arteriosclerótica de base, y ambas circunstancias parecen conllevar una respuesta diferente a la trombolisis (Wu, Siddiqui et al. 1994; Alvarez-Sabin, Delgado et al. 2004).

Para que el rt-PA sea efectivo es necesario que llegue en cantidad suficiente a la región donde se localiza el trombo; además, debe penetrar en el interior del trombo y no

actuar sólo en superficie. Factores como la presión arterial o el gasto cardiaco pueden influir en la presión de perfusión del fibrinolítico e influir en la respuesta al tratamiento (Blinc and Francis 1996; Eames, Mistri et al. 2005). Por otra parte, la efectividad de la sonotrombolisis se basa en parte en la capacidad de los ultrasonidos de crear microcorrientes de plasma alrededor del trombo, con lo que probablemente mejore la perfusión del rt-PA a su alrededor (Tachibana and Tachibana 1995; Alexandrov, Molina et al. 2004). El uso de los ecocontrastes, actuando como núcleos para la cavitación acústica, provocaría una mejor penetración del trombolítico en el coágulo sanguíneo, y así favorecería la disolución del mismo (Holland and Apfel 1990; Molina, Ribo et al. 2006).

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 etiología del ictus se basó en los datos conocidos previamente al inicio del tratamiento trombolítico, sin que se realizara un estudio neurovascular exhaustivo (NEJM, 1995). Estudios posteriores han remarcado la diferencia de la eficacia rt-PA endovenoso en función de la causa del ictus; en ellos, el ictus aterotrombótico ha mostrado una peor respuesta clínica y un menor porcentaje de recanalización arterial (Trouillas, Nighoghossian et al. 1998; Molina, Montaner et al. 2004).

La oclusión en tandem carótida/media (oTCM) se define por la presencia de una estenosis mayor o igual al 70% o una oclusión en la arteria carótida extracraneal asociada a una oclusión aguda de la ACM o la arteria carótida interna intracraneal ipsilateral. Si bien en los pacientes con oTCM la gravedad del ictus previa al

tratamiento trombolítico es 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 días (Linfante, Llinas et al. 2002). 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. Además, la localización de la oclusión intracraneal podría modificar el impacto de todos estos factores adversos.

Dado que aproximadamente un 20% de los pacientes que reciben rt-PA endovenoso presentan una oclusión en tandem, el estudio de los factores que influyen en su escasa respuesta al tratamiento podría ayudar a detectar aquellos con un peor perfil pronóstico, que probablemente se beneficiarían de estrategias terapéuticas más agresivas. Este es, pues, el principal objetivo del segundo estudio que conforma la base de esta Tesis.



## **2. OBJETIVOS**

## **Los objetivos principales de la presente Tesis Doctoral son:**

1. Determinar los factores clínicos y hemodinámicos predictores de reoclusión arterial tras el tratamiento trombolítico endovenoso en pacientes con ictus isquémico agudo
2. Investigar el impacto de la reoclusión sobre la evolución clínica precoz y el pronóstico a largo plazo
3. Identificar predictores clínicos y hemodinámicos de resistencia a la recanalización arterial en la trombolisis endovenosa
4. Evaluar el impacto de la localización de la oclusión intracraneal en la respuesta a la trombolisis en pacientes con oclusión en tandem carótida/media

### **3. MÉTODOS**

### 3.1 Selección de pacientes

En ambos trabajos se evaluó prospectiva y consecutivamente pacientes que acudieron al servicio de Urgencias del Hospital Universitario Vall d'Hebron con un ictus isquémico agudo no lacunar de menos de 3 horas de evolución, por lo que ambos protocolos metodológicos son similares. El tiempo de evolución se determinó desde que el paciente fue visto por última vez sin síntomas neurológicos focales. En aproximadamente un 91-96% de los pacientes se realizó un estudio ultrasonográfico de troncos supraaórticos y un Doppler transcraneal (DTC), y de todos ellos se excluyeron los pacientes que presentaron:

- Ausencia de oclusión de la ACM (DTC normal u oclusión en otra arteria intracraneal)
- Ventana temporal acústica insuficiente
- Tratamiento previo con anticoagulantes
- Mejoría clínica espontánea
- Signos precoces de infarto isquémico cerebral >33% del territorio de la ACM

Finalmente, en el primer estudio se incluyó a 142 y en el segundo a 221 pacientes con una oclusión aguda de la ACM de menos de 3 horas de evolución tratados con rt-PA endovenoso en una dosis estándar de 0.9 mg/kg.

A todos los pacientes se les realizó una exploración neurológica completa, un estudio de neuroimagen (TC o RM cerebral), un electrocardiograma (ECG) y un análisis

sanguíneo incluyendo hemograma, estudio de coagulación y bioquímica, previamente al inicio del tratamiento trombolítico endovenoso.

## **3.2 Variables clínicas**

Se realizó una historia clínica detallada de todos los pacientes, incluyendo específicamente historia previa de ictus antiguos, factores de riesgo vascular y tratamientos farmacológicos previos al ictus agudo.

Con el fin de establecer el mecanismo fisiopatogénico del ictus se realizó una batería de exploraciones complementarias que incluyó un estudio de fuentes embólicas cardiacas con ecocardiograma y Holter-ECG, y en los casos en que el Neurólogo lo consideró necesario, un estudio especial de trombofilia. En aquellos pacientes en los que el Duplex TSA mostró una estenosis grave u oclusión de la arteria carótida interna extracraneal se hizo un estudio angiográfico por RM cerebral para confirmar la patología. Con la información obtenida de estas pruebas y los datos de neuroimagen, se establecieron los siguientes subgrupos diagnósticos: ictus cardioembólicos, ictus aterotrombóticos e ictus de causa indeterminada según los criterios de la clasificación TOAST (Adams, Bendixen et al. 1993).

La afectación neurológica se valoró mediante la escala clínica NIHSS (*National Institute of Health Stroke Scale*) que se determinó de forma basal previamente a la administración del bolus de rt-PA, y se repitió tras 1, 2 y 24 horas del inicio del tratamiento (Brott, Haley et al. 1992). Se definió mejoría o empeoramiento clínico a la

aparición de un decremento o incremento en 4 o más puntos de la escala NIHSS durante las primeras 24 horas tras el ictus.

La situación funcional se evaluó a los 3 meses mediante la escala de Rankin modificada (mRS), considerando al paciente independiente para las actividades básicas de la vida diaria si su puntuación era igual o inferior a 2 puntos (NEJM, 1988).

### **3.3 Estudios de neuroimagen**

En todos los pacientes se realizó una prueba de neuroimagen (TC craneal o RM cerebral multiparamétrica) según un protocolo estándar de nuestro centro ya descrito previamente (Rovira, Orellana et al. 2004), antes del tratamiento trombolítico para descartar la presencia de una hemorragia intracraneal o una lesión isquémica mayor a un tercio del territorio de la ACM.

Tras 24 a 36 horas, o antes en el caso de un empeoramiento clínico, se practicó una nueva TC craneal. La presencia de edema o transformación hemorrágica intracraneal se definió según los criterios de los estudios ECASS (Hacke, Kaste et al. 1995), ya descritos previamente. Si la transformación hemorrágica se acompañaba de un incremento en  $\geq 4$  de la escala NIHSS, se clasificó la hemorragia como sintomática (HIS).

## **3.4 Estudio ultrasonográfico**

A todos los pacientes incluidos en el estudio se les realizó un Eco-Doppler o Duplex TSA y un DTC previo al inicio del tratamiento trombolítico, además de una monitorización continua con DTC para valorar la recanalización y reoclusión arterial durante 2 horas tras el bolus de rt-PA. Una nueva exploración con DTC se practicó ante todo deterioro neurológico que se produjera entre las 2 y 24 horas tras el tratamiento trombolítico.

### **3.4.1 Eco-Doppler de troncos supraórticos**

Antes del inicio del tratamiento trombolítico, se realizó en todos los pacientes un estudio de Eco-Doppler o Duplex TSA (sonda lineal de 5 a 10 MHz, Applio-80, Toshiba) para valorar la presencia de patología carotídea extracraneal. El diagnóstico de estenosis carotídea y la valoración de su gravedad se basó en los parámetros de velocidad pico sistólica y velocidad final diastólica (VPS y VFD, respectivamente). Se definió una estenosis  $\geq 70\%$  cuando la VPS alcanzaba  $>230$  cm/s y la VFD  $\geq 100$  cm/s, y una oclusión completa si no se detectaba flujo en la arteria carótida interna extracraneal (Grant, Benson et al. 2003).

### 3.4.2 Doppler transcraneal

Se realizó un estudio completo por DTC a todos los pacientes incluidos en el estudio a su llegada a urgencias mediante un equipo de 1 canal con una sonda de 2 MHz (TCD 100M, Spencer Technologies, o DWL Multidop x 4).

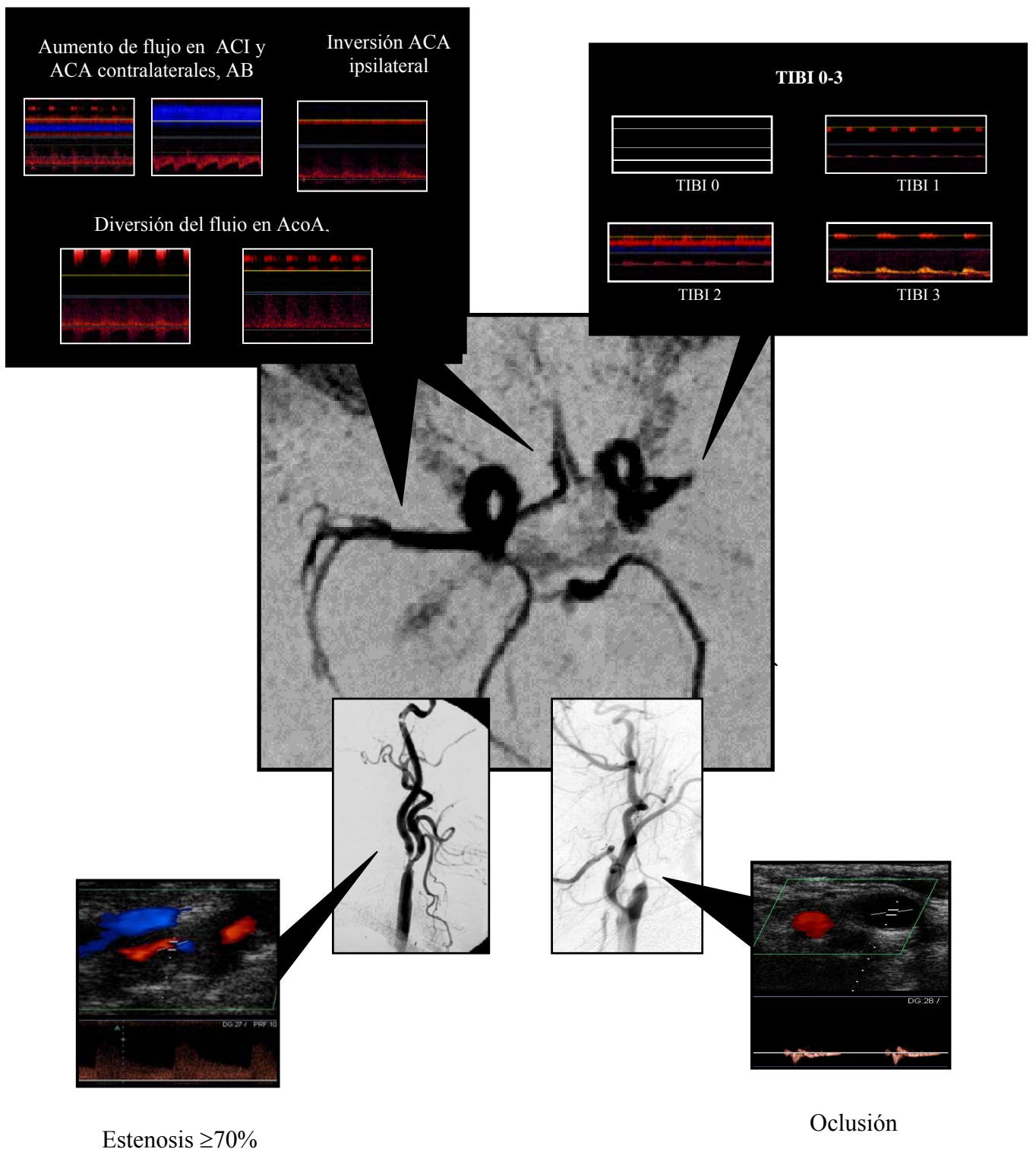
La presencia y localización de la oclusión arterial se determinó mediante la escala de flujo TIBI (*Thrombolysis in Brain Ischemia*). Una oclusión proximal se definió por la ausencia de flujo o presencia de una señal de flujo mínimo (TIBI 0 o 1) en la ACM a una profundidad entre 45 y 65 mm, acompañada 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 vecinas (Demchuk, Christou et al. 2000).

La oclusión en tandem carótida/media (oTCM) se definió, según criterios publicados previamente, por la presencia de una estenosis  $\geq 70\%$  o una oclusión en la arteria carótida interna extracraneal asociada a un patrón de oclusión intracraneal en la ACM ipsilateral (TIBI 0 a 3) con diversión de flujo, signos de flujo colateral (aceleración de las arterias comunicantes anterior y/o posterior, inversión de flujo en la ACA ipsilateral o arteria oftálmica) e incremento compensador de la velocidad  $\geq 20\%$  en las arterias del hemisferio contralateral o sistema vértebrobasilar (Figura 6) (El-Mitwalli, Saad et al. 2002).



Circulación colateral

Oclusión intracraneal



**Figura 6:** Diagnóstico neurosonológico de oclusión en tandem carótida/media

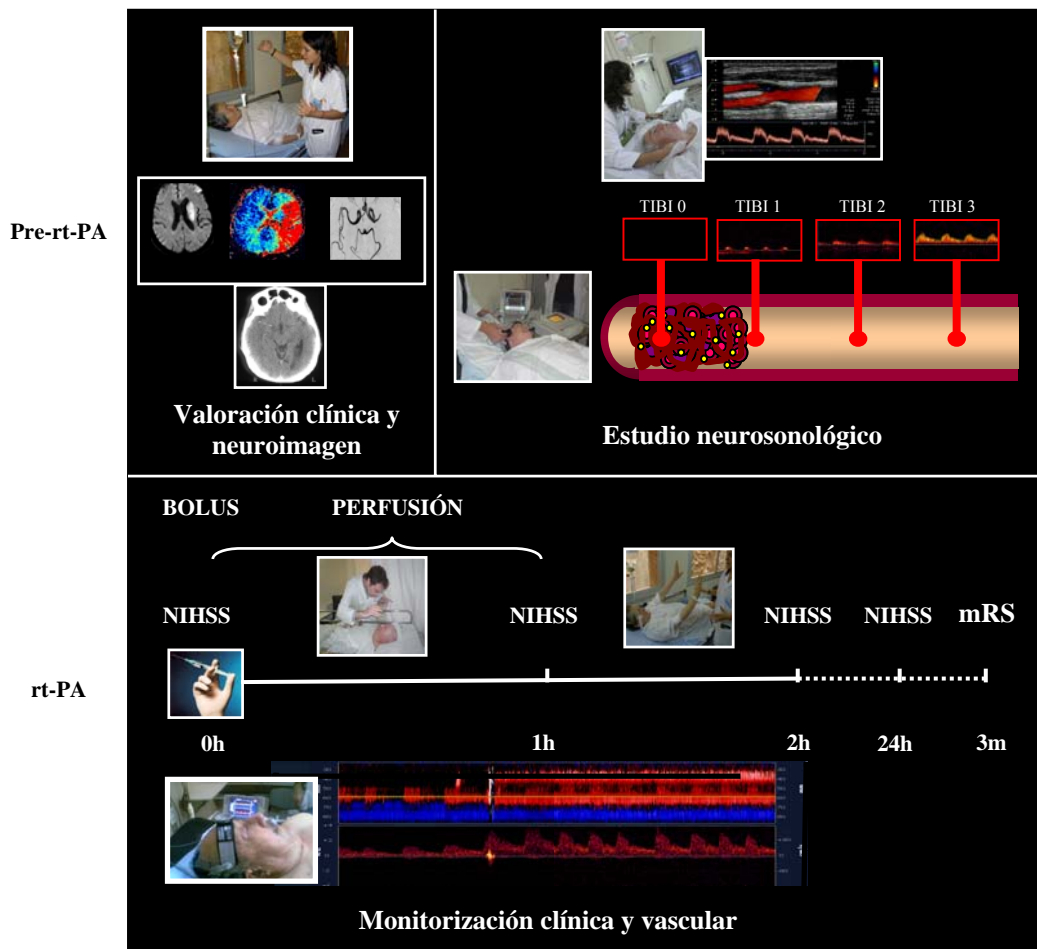
### **3.4.3 Monitorización continua por Doppler transcraneal**

Una vez detectada la localización de la oclusión arterial, se utilizaron unas bandas de fijación de sonda especiales diseñadas para este fin, que mantienen el ángulo y la profundidad de insonación constantes (Banda de fijación 500 Spencer Technologies o Banda metálica de fijación DWL), para realizar una monitorización continua del estado de la arteria afecta durante la perfusión de rt-PA y una hora después. El mismo explorador determinó los cambios del flujo arterial mediante la visualización directa y en tiempo real del monitor de DTC. Además, después de las 2 horas de monitorización, se repitió el DTC en el caso de aparecer un empeoramiento clínico durante las 24 horas posteriores al inicio del ictus.

Se definió recanalización parcial como la aparición de un flujo amortiguado o disminuido (TIBI 2 o 3) en una arteria que presentaba inicialmente flujo ausente o mínimo (TIBI 0 o 1). La mejoría del flujo hasta alcanzar un patrón estenótico o normal (TIBI 4 o 5) se consideró como recanalización completa. La velocidad de disolución del trombo se categorizó en súbita (cuando el paso de flujo oclusivo a recanalización se producía de forma brusca), escalonada (si la recanalización se producía progresivamente en menos de 30 minutos) y lenta (si la disolución del trombo tardaba en producirse  $\geq 30$  minutos). Cuando no se produjo un cambio de flujo arterial durante la monitorización se consideró como ausencia de recanalización (Burgin, Malkoff et al. 2000; Alexandrov, Burgin et al. 2001).

La reoclusión arterial se definió por un empeoramiento del flujo arterial mayor de 1 grado TIBI en una arteria previamente recanalizada. Si este decremento de la graduación TIBI se acompañaba también de un empeoramiento clínico  $\geq 4$  puntos en la escala NIHSS, la reoclusión fue considerada como sintomática (Alexandrov and Grotta 2002).

### 3.5 Esquema del protocolo de ambos estudios



## **4. COPIA DE LAS PUBLICACIONES**

# Predictors of Early Arterial Reocclusion After Tissue Plasminogen Activator-Induced Recanalization in Acute Ischemic Stroke

Marta Rubiera, MD; José Alvarez-Sabín, MD, PhD; Marc Ribo, MD; Joan Montaner, MD, PhD; Esteban Santamarina, MD; Juan F. Arenillas, MD, PhD; Rafael Huertas, MD; Pilar Delgado, MD; Francisco Purroy, MD; Carlos A. Molina, MD, PhD

**Background and Purpose**—We aimed to determine clinical and hemodynamic predictors of early reocclusion (RO) in stroke patients treated with intravenous tissue plasminogen activator (tPA).

**Methods**—We studied 142 consecutive stroke patients with a documented middle cerebral artery (MCA) occlusion treated with intravenous tPA. All patients underwent carotid ultrasound and transcranial Doppler (TCD) examination before tPA bolus. National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) scores were performed at baseline and serially for <24 hours. TCD monitoring of MCA recanalization (RE) and RO was performed during the first 2 hours after tPA bolus and repeated when clinical deterioration occurred <24 hours after documented RE in absence of intracranial hemorrhage.

**Results**—After 1 hour of tPA administration, RE occurred in 84 (61%) patients (53 partial, 31 complete). Of these, 21 (25%) patients worsened after an initial improvement and 17 (12%) of them showed RO on TCD. RO was identified at a mean time of  $65 \pm 55$  minutes after documented RE. RO was associated ( $P=0.034$ ) with a lower degree of 24-hour NIHSS score improvement than sustained RE, and a higher modified Rankin scale score at 3 months ( $P=0.002$ ). Age older than 75 years ( $P=0.012$ ), previous antiplatelet treatment ( $P=0.048$ ), baseline NIHSS score >16 points ( $P=0.009$ ), higher leukocytes count ( $P=0.042$ ), beginning of RE <60 minutes after tPA bolus ( $P=0.039$ ), and ipsilateral severe carotid stenosis/occlusion ( $P=0.001$ ) were significantly associated with RO. In a logistic regression model, NIHSS score >16 at baseline (odds ratio [OR], 7.1; 95% CI, 1.3 to 32) and severe ipsilateral carotid disease (OR, 13.3; 95% CI, 3.2 to 54) remained as independent predictors of RO.

**Conclusions**—Stroke severity and ipsilateral severe carotid artery disease independently predict RO after tPA-induced MCA RE. (*Stroke*. 2005;36:1452-1456.)

**Key Words:** stroke ■ thrombolysis ■ transcranial Doppler ■ ultrasonography

Thrombolytic therapy has been demonstrated to be effective in acute stroke by dissolving the arterial occlusion and reestablishing tissue perfusion.<sup>1</sup> However, the beneficial effect of tissue plasminogen activator (tPA)-induced recanalization may be eventually hampered by the occurrence of reocclusion (RO). In myocardial infarction, RO has been shown to be a frequent and important complication of thrombolytic therapy, reaching 15% during the in-hospital stay and 30% within the first year after the acute coronary event. In this setting, early RO has been associated with a 2- to 3-fold increased risk of heart failure and mortality,<sup>2</sup> which has prompted the search and development of several preventive and therapeutic strategies.<sup>3</sup>

Early RO has been increasingly recognized as a cause of clinical worsening and poor outcome in stroke patients treated with intravenous tPA. In the National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS)<sup>4</sup> study, 13% of patients experienced an early clinical deterioration after an

initial improvement, which in the absence of intracranial hemorrhage may represent a clinical surrogate of RO.<sup>5</sup> Early RO has been documented on continuous transcranial Doppler (TCD) monitoring in up to 34% of stroke patients, leading to clinical worsening in 14% of cases.<sup>6,7</sup> This proportion of symptomatic RO is higher than the rate of symptomatic intracranial hemorrhage (SICH) observed in most academic stroke centers.<sup>4</sup> Although in the past few years extensive research has been focused on the development of new approaches to improve recanalization rates and on the identification of predictors of SICH, information about factors predisposing to RO in stroke patients is limited. Therefore, we aimed to determine clinical and hemodynamic predictors of early RO in stroke patients treated with intravenous tPA,

## Subjects and Methods

Our target group consisted of patients with acute ischemic stroke admitted within the first 3 hours after symptoms onset. Stroke onset

Received February 16, 2005; final revision received April 6, 2005; accepted April 15, 2005.

From the Neurovascular Unit, Department of Neurology, Hospital Vall d'Hebrón, Universitat Autònoma de Barcelona, Spain.

Correspondence to Carlos A. Molina, MD, PhD, Neurovascular Unit, Department of Neurology, Hospital Vall d'Hebrón, Passeig Vall d'Hebrón 119-129, 08035 Barcelona, Spain.

© 2005 American Heart Association, Inc.

Stroke is available at <http://www.strokeaha.org>

DOI: 10.1161/01.STR.0000170711.43405.81

was defined as the last time the patient was known to be without any neurological deficit. A total of 343 consecutive patients with <3-hour nonlacunar stroke involving the vascular territory of the middle cerebral artery (MCA) were evaluated between May 2002 and November 2004. Of these, 304 (91.1%) underwent urgent carotid ultrasound and TCD examinations. Sixty-six (16%) patients were excluded from the study because of insufficient acoustic temporal window for TCD examination. We excluded patients who exhibited a normal TCD examination on admission (n=27), experienced dramatic spontaneous neurological improvement with very mild neurological deficits (National Institutes of Health Stroke Scale [NIHSS] score <4 points) despite evidence of occlusion on TCD (n=14), who were using anticoagulants (n=32), or showed early signs of infarction >33% of the MCA territory on baseline CT (n=23). Finally, 142 (41.3%) patients with a documented MCA occlusion on TCD who received intravenous tPA in a standard 0.9 mg/kg dose (10% intravenous bolus followed by 90% continuous intravenous infusion during 60 minutes, according to the NINDS<sup>5</sup> protocol) <3 hours after symptom onset were included in the study. Informed consent was obtained from all patients or their next of kin. The study protocol was approved by the local ethics committee.

All patients underwent a standard neurological examination, electrocardiography (ECG), blood chemistry, extracranial carotid ultrasound, and noncontrast CT before treatment. Transthoracic and transesophageal echocardiography and Holter ECG were performed when clinically indicated. All patients with a severe carotid artery stenosis or occlusion on duplex ultrasound also underwent a cervical MR angiography. Carotid artery stenosis was defined a stenosis  $\geq 70\%$  on carotid artery ultrasound. With the use of clinical, radiological, cardiac, and ultrasound test results, each patient was assessed, by an experienced stroke neurologist, according to modified Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST)<sup>8</sup> criteria to determine stroke subtype.

### Clinical Assessment

We assessed clinical stroke severity at baseline and at 24 hours after symptom onset by means of the NIHSS score, which was conducted by a neurologist or a senior neurology resident not involved in sonographic information and who were video-trained and certified for application of the NIHSS.<sup>9</sup> Early neurological deterioration or improvement was defined as an increase or decrease of  $\geq 4$  points on the NIHSS score during 24 hours from baseline assessment.<sup>4</sup> Deterioration after improvement was defined as an increase  $\geq 4$  points on the NIHSS score after an initial improvement.<sup>5</sup> An intracranial hemorrhage was considered as symptomatic (SICH) if the patient had clinical deterioration causing an increase of  $\geq 4$  points on the NIHSS and if the hemorrhage was likely to be the cause of neurological deterioration. Modified Rankin scale<sup>10</sup> was used to assess clinical outcome at 90 days. We defined good outcome as modified Rankin scale score  $\leq 2$ .

### TCD Assessment

A standard TCD examination was performed in the emergency room on admission before tPA administration using 1-channel 2-MHz equipment (TCD 100 mol/L; Spencer Technologies, and DWL Multidop  $\times 4$ ). TCD assessment was performed by 2 certified sonographers with extensive experience in monitoring RE in acute stroke. A standard set of diagnostic criteria was applied to diagnose arterial occlusion. 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 to 65 mm, accompanied by flow diversion in the ipsilateral ACA and PCA, according to the Thrombolysis in Brain Ischemia (TIBI) grading system.<sup>11</sup> In cases of concomitant cervical severe carotid stenosis or carotid occlusion, proximal MCA occlusion was diagnosed when TCD detected no flow or minimal flow (TIBI 0 or 1) on the MCA in the presence of collateral flow signals according to previously published criteria.<sup>12</sup> Distal MCA occlusion was defined as blunted or dampened signals (TIBI 2 or 3) in the symptomatic artery with <30% flow than the contralateral MCA, and flow diversion signs in ipsilateral neighboring arteries.

After the site of MCA occlusion was identified, continuous monitoring of the residual flow signals was performed with a Marc 500 head frame (Spencer Technologies) or DWL metal head frame to maintain tight transducer fixation and a constant angle of insonation. Continuous TCD monitoring of recanalization was conducted during the first 2 hours of tPA bolus (during the hour of tPA administration and another hour after tPA). Changes on TCD in each patient were determined by one rater using direct visual control of monitoring display. An additional TCD examination was performed if a neurological worsening was detected within the 24 hours after stroke onset.

Recanalization (RE) on TCD was diagnosed as partial when blunted or dampened signals appeared in a previously demonstrated absent or minimal flow. Complete recanalization on TCD was diagnosed if the end-diastolic flow velocity improved to normal or elevated values (normal or stenotic signals).<sup>11</sup> The speed of clot lysis during continuous TCD monitoring was categorized into sudden (abrupt appearance of a normal or low-resistance signal), stepwise (gradual flow improvement over 1 to 29 minutes), and slow (flow improvement over  $\geq 30$  minutes) recanalization pattern.<sup>13</sup> No change in the abnormal waveforms indicated that no recanalization had occurred.

RO was defined as a worsening in >1 grade in the TIBI flow grading system after a previously documented RE. RO was considered as symptomatic when a clinical deterioration (increase of  $\geq 4$  points in NIHSS score) occurred at the time of RO on TCD.

### CT Studies

On admission, all patients underwent a CT scan within the first 3 hours after stroke onset, which was repeated after 36 to 48 hours (or earlier when rapid neurological deterioration occurred). The presence of early focal hypodensity or swelling caused by developing infarction on baseline CT was assessed according to European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS) criteria.<sup>14</sup> The presence and type of hemorrhagic transformation were defined according to previously published criteria.<sup>15</sup>

### Statistical Analysis

The analysis was performed with the use of SPSS 9.0 software (SPSS Inc). Statistical significance for intergroup differences were assessed by the 2-tailed Fisher exact test and Pearson  $\chi^2$  test for categorical variables and Student *t* test and Mann-Whitney *U* test and Kruskal-Wallis test for continuous variables. A level of  $P < 0.05$  was accepted as statistically significant.

### Results

A total of 142 patients (72 men and 70 women) with an acute ischemic stroke caused by MCA occlusion treated with intravenous tPA <3 hours of stroke onset were studied. Demographic data, risk factor profile, and baseline clinical findings are shown in the Table. Mean age was  $69.6 \pm 12.2$  years (range, 31 to 87 years). Median NIHSS score on admission was 17 points (interquartile range, 15 to 19 points). The time elapsed between symptom onset and drug administration was  $156.4 \pm 37.4$  minutes (range, 81 to 178 minutes). The door-to-needle time was  $62.1 \pm 24.1$  minutes, ranging from 47 to 109 minutes.

On baseline TCD assessment, proximal MCA occlusion was detected in 84 (59%) patients and distal occlusion in 58 (41%). Emergent carotid artery ultrasound revealed a severe carotid artery stenosis in 14 and a carotid artery occlusion in 13 patients. During the first 2 hours after tPA bolus, MCA recanalization was seen in 84 (61%) patients: 53 (64%) recanalized partially and 31 (36%) did it completely. Ten (11%) patients showed a sudden, 43 (52%) a stepwise, and 31 (37%) a slow pattern of RE during tPA administration. No

**Univariate Analysis of Factors Associated With Symptomatic Reocclusion After tPA-Induced Recanalization**

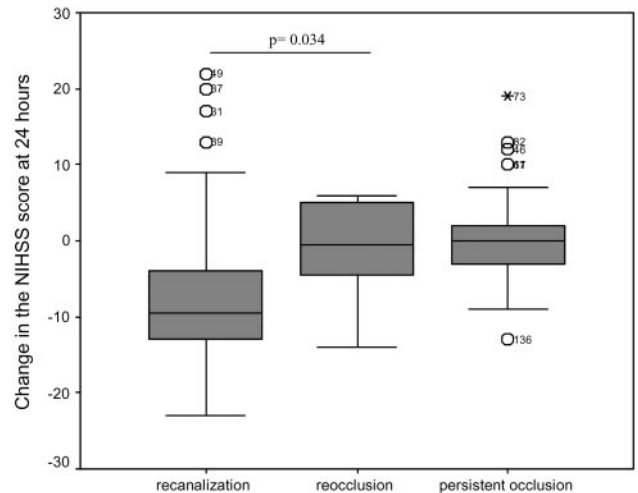
Variables	Reocclusion		P
	Yes, n=15	No, n=127	
Age >75 y	10 (66.7%)	37 (27.8%)	0.012*
Sex, male	9 (60%)	63 (47.3%)	0.42
Hypertension	9 (60%)	53 (39.8%)	0.12
Diabetes mellitus	4 (26.6%)	23 (17.3%)	0.30
Antiplatelet therapy	7 (46.7%)	38 (28.6%)	0.048*
NIHSS >16 points	13 (86.7%)	64 (48.1%)	0.009*
Proximal occlusion	11 (73.3%)	73 (54.9%)	0.089
Time to treatment, min	151±20	162±24	0.34
SBP, mm Hg	163±69	168±46	0.54
DBP, mm Hg	82±9	84±10	0.71
Glucose, mg/dL	153±69	147±20	0.34
Leukocytes count	9.8±1.3	7.0±2.1	0.042*
Platelet count	212±56	224±74	0.23
Fibrinogen	3.1±1.3	3.2±2.1	0.76
INR	1.1±0.3	0.9±0.4	0.67
Partial recanalization	9 (60%)	44 (34.6%)	0.052
Beginning of recanalization <60 min	13 (86.7%)	42 (31.6%)	0.039*
Cardioembolic stroke	3 (20%)	63 (44%)	0.065
Severe ipsilateral carotid artery disease	10 (66%)	17 (13%)	0.001*

DBP indicates diastolic blood pressure; SBP, systolic blood pressure; tPA, tissue plasminogen activator; INR, international normalized ratio.

patient who recanalized in a slow manner did it completely at the end of tPA infusion.

Of 84 patients who recanalized, 53 (63%) showed a sustained neurological improvement during the first 24 hours, 10 (12%) did not improve, and 21 (25%) patients experienced deterioration after improvement. RO on TCD was detected in 17 (20.2%) patients who recanalized during the first 2 hours after tPA bolus (12% of the series). RO occurred in 15 of 21 (71%) deterioration after improvement patients (symptomatic RO), in 2 of 10 (20%) of those who recanalized without clinical improvement, and in no patient who showed a sustained neurological improvement. SICH was seen in 9 (6.3%) of patients. SICH occurred in 5 patients who remained occluded and in 4 patients who recanalized on TCD. Three patients who experienced deterioration after improvement and no patient who reoccluded had SICH.

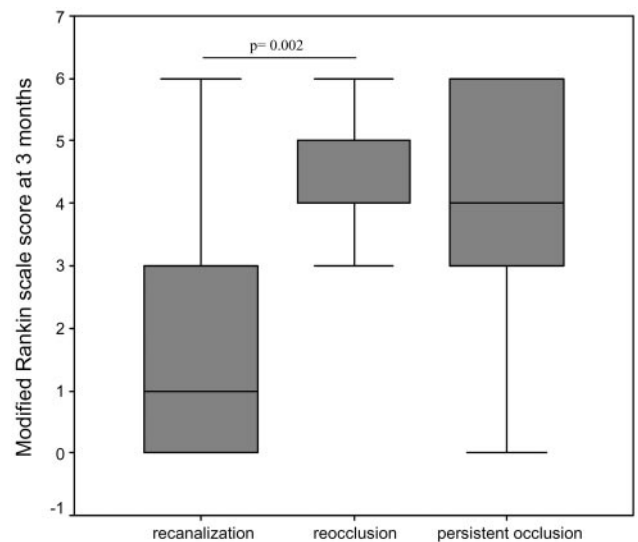
RO occurred at a mean time of 65±55 minutes after tPA bolus (range, 22 to 283 minutes) after tPA bolus and at a mean time of 43±41 minutes (range, 9 to 208 minutes) after documented RE. In 13 cases, RO was detected during 2-hour TCD monitoring, and in 4 patients it was assessed by TCD examination at the time of clinical deterioration during the first 24 hours after stroke onset. Mean time to RO was similar between patients with and without ipsilateral carotid artery disease (68±57 versus 61±58; P=0.56). RO was more frequent after a partial (60%) than after a complete (40%) RE. The occurrence of RO varied according to the speed of clot lysis after tPA bolus. RO was more frequent after stepwise (53%) and slow (40%) RE patterns as compared with sudden (7%) RE.



**Figure 1.** Change of NIHSS score at 24 hours in patients who experienced reocclusion, sustained recanalization, and persistent arterial occlusion.

Patients with RO had more severe stroke at onset (NIHSS >16 at baseline 86.7 versus 48.1%; P=0.009). Patients who experienced RO were treated conservatively without any additional or adjuvant therapy to re-open the re-occluded vessel. At 24 hours after tPA-bolus, RO was associated with a lower degree of NIHSS improvement than patients with a sustained RE (P=0.034); the degree of improvement in RO patients was equivalent to patients that remained occluded (Figure 1). At 3 months, patients with RO and patients with a persistent occlusion had a significant worse long-term outcome than patients with a stable RE (P=0.002; Figure 2).

The relative contribution of different factors associated with RO on univariate analysis is shown in the Table. Age older than 75 years (P=0.012), previous antiplatelet therapy (P=0.048), baseline NIHSS >16 points (P=0.009), high



**Figure 2.** Clinical outcome at 3 months in patients who experienced reocclusion, sustained recanalization, and persistent occlusion. Sustained recanalization was associated with a better long-term outcome compared with reocclusion and persistent arterial occlusion.

leukocyte count ( $P=0.042$ ), beginning of RE <60 minutes after tPA bolus ( $P=0.039$ ), and ipsilateral carotid severe stenosis/occlusion ( $P=0.001$ ) were significantly associated with RO after tPA-induced RE. Of these, baseline NIHSS >16 points (OR, 7.1; 95% CI, 1.3 to 32) and the presence of a severe ipsilateral carotid artery disease (OR, 13.3; 95% CI, 3.2 to 54) remained as independent predictors of RO in a logistic regression model.

### Discussion

The present study demonstrates that early RO with clinical worsening occurs in up to 12% of MCA stroke patients treated with intravenous tPA. Stroke severity on admission and the presence of an ipsilateral severe carotid artery disease independently predict RO in patients treated with intravenous tPA.

In our study, the rate of RO of 12% from all tPA-treated patients and of 17% of those who achieved recanalization. In the NINDS trial,<sup>5</sup> deterioration after improvement was found of 13% of tPA and placebo-treated patients. Early RO has been shown to occur as frequently as in 34% of stroke patients after standard tPA administration leading to clinical worsening in 14% of cases,<sup>7</sup> which is in consonance with our findings. Patients with RO had a worse in-hospital clinical course and a poorer long-term outcome than patients with a sustained RE, and it was similar to patients with a persistent occlusion.

More than half of our patients with RO had a severe stenosis or occlusion in the ipsilateral extracranial carotid artery. Severe carotid disease has been previously associated with a low rate recanalization and poorer clinical outcome.<sup>17</sup> Experimental studies have demonstrated that effective delivery and distribution of tPA into the clot accelerates fibrinolysis and that fibrinolytic rate is dependent on the pressure gradient to which the clot is exposed.<sup>18–20</sup> The presence of an extracranial carotid severe stenosis or occlusion leads to a regional decrease of cerebral perfusion pressure, which may not only hamper MCA clot dissolution but also favor blood stasis, increasing the likelihood of rethrombosis after incomplete recanalization. Furthermore, in vitro and animal models had demonstrated that clots formed under a variety of biochemical and physical conditions exhibit a differential susceptibility to lysis.<sup>18,19,21</sup> In carotid atherothrombosis, the presence of an ipsilateral MCA occlusion usually is related to an artery-to-artery embolism, with a clot proceeding from the carotid plaque.<sup>22</sup> Clots formed in arterial bifurcations had usually been considered as platelet-rich clots.<sup>17</sup> Platelet-rich clots may be not only more resistant to lysis but also more prone to rethrombosis. It is known that the tPA itself promotes thrombosis by stimulating the plasmin production, which activates platelets and transforms prothrombin in its active form. Thrombin has been also demonstrated to mediate platelet activation and to convert fibrinogen to fibrin. The activated-platelets secrete native plasminogen inhibitor 1, which is opposed the intrinsic–fibrinolytic cascade and the administered tPA.<sup>23</sup> The presence of a platelet-rich clot probably enhances these mechanisms, as demonstrated in patients with acute MI in whom an augmented platelet aggregation was a powerful predictor of RO after thrombolysis.<sup>23</sup> Finally, the presence of a severe stenosis or

occlusion in the carotid artery may represent a marker of a diffuse atherosclerotic disease. In this context, the presence of a concomitant in situ atherothrombosis over an underlying MCA plaque (tandem atherosclerotic lesion) may lead to an incomplete RE and eventually to rethrombosis.

Our results are in line with previous studies showing that partial recanalization frequently preceded RO.<sup>7,24</sup> Partial, and probably stepwise or slow, recanalization patterns imply a residual clot, which may provide an adequate surface to fibrinogen deposit promoting RO.

We observed that baseline stroke severity independently predicted early RO after successful recanalization. Stroke severity as measured by means of the NIHSS has been correlated with the location of angiographic MCA occlusion.<sup>16</sup> Thus, stroke severity may represent a clinical surrogate of clot burden. Interestingly, in our study baseline stroke severity was a better predictor of RO than occlusion location on TCD, which may indicate that stroke severity more accurately reflects clot burden than dichotomization of occlusion into proximal or distal on TCD. Large MCA clots are shown to be more resistant to thrombolysis,<sup>16</sup> which may lead to incomplete clot dissolution and greater tendency to RO.

In our study, patients who experienced RO were treated conservatively. However, a rapid initiation of aggressive rescue reperfusion strategies including intraarterial administration of thrombolytics or GP IIb/IIIa antagonists,<sup>24</sup> angioplasty plus stenting, or mechanical clot retrieval may potentially improve the clinical course and outcome of RO.

The present study has limitations. Both frequency and predictors of RO may vary depending on clot burden, location of arterial occlusion, and vascular territory involved. Therefore, because our study was focused on patients with MCA occlusion, our findings should not be extrapolated to patients with stroke involving other vascular territories. Moreover, TCD is an operator-dependent technique and experienced sonographers are required for the assessment of RE and RO. However, although RE and RO may be diagnosed with other noninvasive neurovascular techniques (ie, MRA or CTA), TCD provides rapid, accurate, and real-time information on the dynamic nature of the RE/RO phenomenon in stroke thrombolysis.

In conclusion, admission stroke severity and the presence of a severe extracranial carotid artery disease represent independent predictors of early arterial RO after tPA-induced recanalization. RO associates with worse clinical course and poorer long-term outcome compared with sustained recanalization. Therefore, emergent carotid ultrasound plus TCD may be useful to identify patients at high risk for RO and for selecting alternative or combined reperfusion approaches to prevent RO after arterial recanalization.

### References

1. del Zoppo GJ, Poeck K, Pessin MS, Wolpert SM, Furlan AJ, Ferbert A, Albers MJ, Zivin JA, Weehsler L, Busse O, Greenke R, Brass L, Mohr JP, Feldmann F, Hacke W, Kase CS, Biller J, Gress D, Otis SM. Recombinant tissue plasminogen activator in acute thrombotic and embolic stroke. *Ann Neurol*. 1992;32:78–86.
2. Ohman EM, Califf RM, Topol EJ, Candela R, Abbottsmith C, Ellis S, Sigmon KN, Kereiakes D, George B, Stack R. Consequences of reocclusion after successful reperfusion therapy in acute myocardial infarction. TAMI study group. *Circulation*. 1990;82:781–791.



3. Califf RM. Combination therapy for acute myocardial infarction: fibrinolytic therapy and glycoprotein IIb/IIIa inhibition. *Am Heart J*. 2000;139:S33–S37.
4. 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.
5. Grotta JC, Welch KM, Fagan SC, Lu M, Frankel MR, Brott T, Levine SR, Lyden PD. Clinical deterioration following improvement in the NINDS rt-PA Stroke Trial. *Stroke*. 2001;32:661–668.
6. Burgin WS, Alexandrov AV. Deterioration following improvement with tPA therapy: Carotid thrombosis and reocclusion. *Neurology*. 2001;56:568–570.
7. Alexandrov AV, Grotta JC. Arterial reocclusion in stroke patients treated with intravenous tissue plasminogen activator. *Neurology*. 2002;59:862–867.
8. Albanese MA, Clarcke WR, Adams HP Jr, Woolson RF. Ensuring reliability of outcome measures in multicenter clinical trials of treatments for acute ischemic stroke: the program developed for the Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST). *Stroke*. 1994;25:1746–1751.
9. Lyden P, Brott T, Tilley B, Welch KMA, Mascha EJ, Levine S, Haley EC, Grotta J, Marler J, and the NINDS t-PA Stroke Study Group. Improved reliability of the NIH stroke scale using video training. *Stroke*. 1994;25:2220–2226.
10. Van Swieten JC, Koudstaal PJ, Visser MC, Schouten HJA, van Gijn J. Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. *Stroke*. 1988;19:604–607.
11. Burgin WS, Malkoff M, Demchuk AM, Felberg RA, Christou I, Grotta JC, Alexandrov AV. Transcranial Doppler ultrasound criteria for recanalization after thrombolysis for middle cerebral artery stroke. *Stroke*. 2000;31:1128–1132.
12. El-Mitwalli A, Saad M, Christou I, Malkoff M, Alexandrov AV. Clinical and sonographic pattern of tandem internal carotid artery/middle cerebral artery occlusion in tissue plasminogen activator-treated patients. *Stroke*. 2002;33:99–102.
13. Alexandrov AV, Burgin SW, Demchuk AM, El-Mitwalli A, Grotta JC. Speed of intracranial clot lysis with intravenous tissue plasminogen activator therapy. Sonographic classification and short-term improvement. *Circulation*. 2001;103:2897–2902.
14. Pessin M, del Zoppo G, Estol C. Thrombolytic agents in the treatment of stroke. *Clin Neuropharmacol*. 1990;13:271–289.
15. Larrue V, von Kummer R, del Zoppo G, Bluhmki E. Hemorrhagic transformation in acute ischemic stroke. *Stroke*. 1997;28:957–960.
16. Higashida RT, Furlan AJ. Trial design and reporting standards for intra-arterial thrombolysis for acute ischemic stroke. *Stroke*. 2003;34:e109–e137.
17. Molina CA, Montaner J, Arenillas JF, Ribó M, Rubiera M, Alvarez-Sabín J. Differential pattern of tPA-induced proximal MCA recanalization among stroke subtypes. *Stroke*. 2004;35:486–490.
18. Blinc A, Planinsic G, Keber D, Jarh O, Lahajnar G, Zidansek A, Demsar F. Dependence of blood clot lysis on the mode of transport of urokinase into the clot: a magnetic resonance imaging study in vitro. *Thromb Haemost*. 1991;65:549–552.
19. Blinc A, Keber D, Lahajnar G, Stegnar M, Zidansek A, Demsar F. Lysing patterns of retracted blood clots with diffusion or bulk flow transport of plasma with urokinase into clots: a magnetic resonance imaging study in vitro. *Thromb Haemost*. 1992;68:667–671.
20. Blinc A, Francis CW. Transport processes in fibrinolysis and fibrinolytic therapy. *Thromb Haemost*. 1996;76:481–491.
21. Zidansek A, Blinc A, Lahajmar G, Keber D, Blinc R. Finger-like lysing patterns of blood clots. *Biophys J*. 1995;69:803–809.
22. Kang DW, Chu K, Ko SB, Kwon SJ, Yoon BW, Roh JK. Lesion patterns and mechanism of ischemia in internal carotid artery disease. A diffusion-weighted imaging study. *Arch Neurol*. 2002;59:1577–1582.
23. Nordt TK, Moser M, Kohler B, Ruef J, Peter K, Kubler W, Bode C. Augmented platelet aggregation as predictor of reocclusion after thrombolysis in acute myocardial infarction. *Thromb Haemost*. 1998;80:881–886.
24. Heo JH, Lee KY, Kim SH, Kim DI. Immediate reocclusion following a successful thrombolysis in acute stroke: a pilot study. *Neurology*. 2003;60:1684–1687.

# Tandem Internal Carotid Artery/Middle Cerebral Artery Occlusion

## An Independent Predictor of Poor Outcome After Systemic Thrombolysis

Marta Rubiera, MD; Marc Ribo, MD, PhD; Raquel Delgado-Mederos, MD; Esteban Santamarina, MD; Pilar Delgado, MD; Joan Montaner, MD; José Alvarez-Sabín, MD, PhD; Carlos A. Molina, MD, PhD

**Background and Purpose**—Although tandem internal carotid artery/middle cerebral artery (MCA; TIM) occlusion has been associated with low recanalization rate after IV tissue plasminogen activator (tPA), its independent contribution on stroke outcome remains unknown. Moreover, whether the relative resistance to thrombolysis in tandem lesions varies depending on the location of MCA clot remains uncertain.

**Methods**—Two hundred and twenty-one consecutive stroke patients with an acute MCA occlusion treated with IV tPA were studied. Emergent carotid artery ultrasound and transcranial Doppler (TCD) examinations were performed in all patients before treatment. Recanalization was assessed on TCD at 2 hours of tPA bolus. National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) scores were obtained at baseline and after 24 hours. Modified Rankin Scale score was used to assess outcome at 3 months.

**Results**—Median prebolus NIHSS score was 16 points. On TCD, 156 (71.6%) patients had a proximal and 65 (29.4%) a distal MCA occlusion. TIM occlusion was identified in 44 (19.9%) patients. Eighteen (41.9%) patients with and 123 (69.5%) without TIM lesions achieved an MCA recanalization ( $P=0.01$ ). In a logistic regression model, hyperglycemia  $>140$  mg/dL (odds ratio [OR] 3.3, 95% CI, 1.6 to 6.8) and the presence of TIM occlusion (OR 2.8, 95% CI, 1.1 to 6.9) emerged as independent predictors of absence of recanalization. However, the independent contribution of TIM lesions on poor response to thrombolysis varied depending on the location of MCA occlusion. TIM occlusion independently predicted resistance to thrombolysis in patients with proximal (OR 4.63, 95% CI, 1.79 to 11.96), but not in those with distal MCA occlusion. Patients with TIM occlusion had worse short- ( $P<0.0001$ ) and long-term ( $P<0.0001$ ) clinical outcome.

**Conclusions**—TIM occlusion independently predicts poor outcome after IV thrombolysis. However, its impact varies depending on the location of MCA clot. Therefore, emergent carotid ultrasound plus TCD examinations may improve the selection of patients for more aggressive reperfusion strategies. (*Stroke*. 2006;37:2301-2305.)

**Key Words:** tandem ■ thrombolysis ■ ultrasonography

Intravenous thrombolysis is the only approved treatment in patients with acute ischemic stroke presenting in a narrow time window of  $<3$  hours of symptom onset.<sup>1</sup> However, in the best case-scenario, early complete recanalization is achieved in only 30% to 40% of patients, and  $<50\%$  of treated patients become independent at long-term.<sup>2</sup> Several factors may influence the response to intravenous thrombolysis in terms of recanalization, including time-to-treatment, size and location of arterial occlusion and stroke subtype.<sup>3</sup> Information on early predictors of recanalization resistance may be useful for selecting patients for more aggressive reperfusion strategies.

Previous studies have shown that despite similar stroke severity on admission, patients with tandem cervical internal carotid artery (ICA)/middle cerebral artery (MCA; TIM) occlusion have lower likelihood of MCA recanalization and poorer outcome than those with isolated MCA occlusion.<sup>4-6</sup> In the context of TIM lesions, site of the intracranial artery

occlusion may represent not only a surrogate of clot burden but also may reflect different hemodynamic conditions and exposure to the thrombolytic agent, which may alter the response to systemic thrombolysis.

Therefore, we hypothesized that the relative resistance to thrombolysis in patients with TIM occlusion varies depending on the location of MCA clot. In the present study we sought to investigate clinical and hemodynamic predictors of poor response to systemic thrombolysis and to evaluate whether response to thrombolysis in patients with TIM occlusion differs depending on the location of MCA clot.

### Subjects and Methods

All patients with an acute ischemic stroke admitted in our hospital within the first 6 hours after symptoms onset were prospectively studied. Stroke onset was defined as the last time the patient was known to be without any neurological symptoms. Five-hundred and thirty-three consecutive patients with a  $<6$ -hour nonlacunar ische-

Received March 9, 2006; final revision received April 24, 2006; accepted June 1, 2006.

From the Brain Hemodynamics Lab, Stroke Unit, Department of Neurology, Universitat Autònoma de Barcelona, Hospital Vall d'Hebrón, Barcelona, Spain. Correspondence to Carlos A. Molina, MD, PhD, Brain Hemodynamics Lab, Stroke Unit, Department of Neurology, Hospital Vall d'Hebrón, Passeig Vall d'Hebrón 119-129, 08035 Barcelona, Spain. E-mail [cmolina@vhebron.net](mailto:cmolina@vhebron.net)

© 2006 American Heart Association, Inc.

Stroke is available at <http://www.strokeaha.org>

DOI: 10.1161/01.STR.0000237070.80133.1d

mic stroke involving the vascular territory of the MCA were evaluated between March 2001 and February 2005. Of these, 516 (96.8%) underwent emergent carotid ultrasound (CUS) and transcranial Doppler (TCD) examination. Patients with an insufficient acoustic temporal window, with terminal ICA occlusion on TCD, who were taking anticoagulants, who had a dramatic spontaneous neurological improvement or had an infarction higher than 33% of MCA territory in the CT or MRI were excluded. Finally, 221 (50.3%) patients with an acute MCA occlusion were included in the study and treated with intravenous tissue-type plasminogen activator (IV tPA) in a standard 0.9 mg/kg dose <3 hours of stroke onset. Informed consent was obtained from all patients or their next-of-kin. The study protocol was approved by the local ethics committee.

### Clinical Assessment

All patients underwent a standard neurological examination, ECG, blood chemistry, CUS and noncontrast CT or emergent MRI before treatment. A detailed history of vascular risk factors was obtained from each patient. To establish the stroke etiology, special coagulation tests, echocardiography and ECG-holter were performed when necessary, and a cervical MR angiography was performed when extracranial carotid artery disease was suspected. Finally, patients were classified according to modified Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST)<sup>7</sup> criteria in different stroke subtypes. Large-vessel disease was defined as >50% stenosis or occlusion of the carotid artery ipsilateral to the MCA occlusion in the absence of source of cardiac embolism. Cardioembolic stroke was defined as the presence of atrial fibrillation, myocardial infarction in the past 6 months, or a high-risk source of embolism on echocardiogram according to TOAST<sup>7</sup> criteria. When no etiologic source could be identified, patients were categorized as having a stroke of undetermined etiology.

Stroke severity was assessed by the National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS)<sup>8</sup> score which was performed at baseline and 24 hours after stroke onset. Stroke severity and neurological improvement or worsening was defined as a decrease or increase  $\geq 4$  points in the NIHSS.<sup>1</sup> An intracranial hemorrhage was considered as symptomatic if the patient had clinical deterioration causing an increase of  $\geq 4$  points on the NIHSS and if the hemorrhage was likely to be the cause of neurological deterioration. At the 3-month follow-up, patients were interviewed in the outpatient clinic (90%) or by telephone (10%) to evaluate clinical outcome in terms of level of independence in activities of daily living. If the patients were unable to answer the questions, information was obtained from a relative or caregiver. Favorable outcome at 3 months was defined as modified Rankin Scale score  $\leq 2$ .

### TCD and CUS Protocols

A standard TCD examination was performed in the emergency room on admission before tPA administration using 1-channel 2-MHz equipment (TCD 100 mol/L, Spencer Technologies, and DWL Multidop  $\times 4$ ). A standard set of diagnostic criteria was applied to diagnose arterial occlusion. 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 to 65 mm, accompanied by flow diversion in the ipsilateral anterior cerebral artery and posterior cerebral artery, according to the Thrombolysis in Brain Ischemia (TIBI) grading system.<sup>9</sup> Distal MCA occlusion was defined as blunted or dampened signals (TIBI 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 a sensitivity and specificity values >90% against conventional angiography.<sup>9</sup>

On admission all patients underwent emergent carotid artery ultrasound (5 and 10-MHz linear probes, Aplio-80, Toshiba) examination before tPA administration. The presence and severity of stenosis or occlusion was defined by means of peak systolic velocity and end-diastolic velocity. A severe stenosis ( $\geq 70\%$ ) presented with peak systolic velocity >230 cm/s and end-diastolic velocity  $\geq 100$  cm/s, and a complete occlusion was defined by the absence of flow in the extracranial internal carotid artery.<sup>10</sup>

The presence of TIM occlusion was determined based on previous published criteria.<sup>11</sup> Briefly, in the presence of a stenosis  $\geq 70\%$  or occlusion in the extracranial carotid artery, TIM required an abnormal wave form (TIBI 0 to 3) on the ipsilateral MCA associated to collateral flow signals (anterior and posterior communicating arteries, reverse flow in the ipsilateral anterior cerebral artery and ophthalmic artery), flow diversion signs and compensatory velocity increase ( $\geq 20\%$  increase in the contralateral hemispheric vessels or vertebralbasilar arteries).

After the site of MCA occlusion was identified, continuous monitoring of the residual flow signals was performed with a Marc 500 head frame (Spencer Technologies) or DWL metal head frame to maintain tight transducer fixation and a constant angle of insonation. Continuous TCD monitoring of recanalization was conducted during tPA administration and 1 hour after. Changes on TCD in each patient were determined by a rater using direct visual control of monitoring display. The same rater carried out an additional TCD recording at 2 hours of tPA bolus to assess the degree of recanalization. Again, a new TCD examination was performed if a neurological worsening was detected within the 24 hours after stroke onset.

Recanalization on TCD was diagnosed as partial when blunted or dampened signals appeared in a previously demonstrated absent or minimal flow. Complete recanalization on TCD was diagnosed if the end-diastolic flow velocity improved to normal or elevated values (normal or stenotic signals).<sup>12</sup> No change in the abnormal waveforms indicated that no recanalization had occurred.

Reocclusion (RO) was defined as a worsening in  $\geq 1$  grade in the TIBI flow grading system after a previously documented recanalization. RO was considered as symptomatic when a clinical deterioration (increase of  $\geq 4$  points in NIHSS score) occurred at the time of RO on TCD.

### Imaging Protocol

On admission, all patients underwent a CT scan or a standard multiparametric MRI protocol<sup>13</sup> within the first 3 hours after stroke onset. A CT scan was repeated after 24 to 36 hours or earlier when rapid neurological deterioration occurred. CT scan and MRI exams were reviewed by neuroradiologists with extensive experience in acute stroke, whom were blinded to the clinical and TCD details. Patients with TIM underwent a cervical MRI angiography to confirm the presence and severity of the carotid artery disease.

### Statistical Analysis

The analysis was performed with the use of SPSS 12.0 software (SPSS Inc). Statistical significance for intergroup differences were assessed by the 2-tailed Fisher exact test and Pearson  $\chi^2$  test for categorical variables and Student *t* test and Mann-Whitney *U* test and Kruskal-Wallis test for continuous variables. A level of  $P < 0.05$  was accepted as statistically significant.

### Results

Two-hundred and twenty-one patients (109 men and 112 women) with an acute ischemic stroke attributable to MCA occlusion treated with IV tPA were studied. Demographic data, risk factor profile, and baseline clinical findings are shown in Table 1. Mean age was  $70.5 \pm 11.1$  years (range 24 to 92 years). Median NIHSS score on admission was 16 points (interquartile range 13 to 18 points). Patients with TIM occlusion were more frequently males, younger, smokers, with higher baseline diastolic blood pressure, had more likely proximal occlusion and less frequent atrial fibrillation as compared with those without TIM occlusion. The time elapsed between symptom onset and drug administration was  $150.51 \pm 32$  minutes (range: 60 to 185 minutes). The door-to-needle time was  $59.2 \pm 22.1$  minutes, ranging from 47 to 109 minutes.

One-hundred and nineteen (53.8%) patients were considered to have a cardioembolic stroke, 53 (24%) had a stroke attribut-

**TABLE 1. Demographic Data, Risk Profile and Basal Clinical Findings of the Series**

Variable	iMCA-0, n=177	TIM-0, n=44	<i>P</i>
Age, y	71.1±11.1	66.9±9.7	0.026*
Sex, male	80 (48.8%)	29 (69%)	0.024*
Hypertension	77 (49.7%)	23 (63.9%)	0.088
Diabetes mellitus	32 (20.3%)	9 (25%)	0.335
Smoking habit	19 (13.7%)	12 (41.4%)	0.001*
Dyslipidemia	41 (26.1%)	15 (41.7%)	0.052
Atrial fibrillation	73 (45.9%)	5 (13.5%)	<0.001*
CHD	28 (17.9%)	6 (16.7%)	0.537
Time-to-treatment	148.1±32.8	158.1±29	0.071
Baseline NIHSS	15 (13–18)	16 (14–17)	0.202
Glucose, mg/dL	137.9±48	155±72	0.082
SBP, mm Hg	153.9±23	162.2±24	0.064
DBP, mm Hg	80.3±12.8	87.5±12	0.003*
Platelets count	230.9±80	230.7±111	0.993
Proximal MCA-0	118 (67.1%)	38 (86.4%)	0.008*
ICA stenosis 70%–99%		13 (29.5%)	
ICA occlusion		31 (70.5%)	

iMCA-0 indicates isolated MCA occlusion; TIM-0, tandem ICA/MCA occlusion; CHD, coronary heart disease; SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure.

able to large-vessel disease and 49 (22.1%) patients without identified cause of stroke were regarded as undetermined stroke.

On baseline TCD assessment, proximal MCA occlusion was detected in 156 (70.5%) patients and distal occlusion in 65 (29.5%). TIM occlusion was seen in 44 (19.9%) patients. Among patients with a TIM occlusion, 38 (86.4%) had a proximal and 6 (13.6%) a distal MCA occlusion.

One hundred and forty-one (63.8%) patients recanalized during the first 2 hours of tPA bolus; 91 (41.2%) had a complete and 50 (22.6%) a partial recanalization. The rate of 2-hour recanalization was significantly lower ( $P=0.01$ ) in patients with ( $n=18$ ; 40.9%) compared with those without ( $n=123$ ; 69.5%) TIM lesion. Only 10 (22.7%) patients with a TIM occlusion recanalized completely as compared with 78 (44.1%) in the isolated MCA occlusion group ( $P=0.03$ ).

Factors associated with absence of recanalization on univariate analysis are shown in Table 2. Stroke severity on admission ( $P=0.023$ ), baseline glucose level  $>140$  mg/dL ( $P<0.001$ ) and TIM occlusion ( $P=0.001$ ) were factors significantly associated with a lack of recanalization. In a logistic regression model, only baseline glucose  $>140$  mg/dL (odds ratio [OR] 2.84; 95% CI, 1.1 to 7.1) and TIM occlusion (OR 3.17; 95% CI, 1.5 to 6.5) remained as independent predictors of poor response to systemic thrombolysis.

Moreover, the impact of TIM occlusion on the success of recanalization varied markedly depending on the location of MCA clot. Among all patients with a proximal MCA occlusion, recanalization was significantly ( $P=0.01$ ) less frequently seen in patients with ( $n=14$ , 31.8%) than without ( $n=79$ , 66.9%) TIM occlusion. In this group of patients, baseline glucose  $>140$  mg/dL (OR 2.27; 95% CI, 1 to 5.1), systolic

blood pressure  $>155$  mm Hg (OR 3.36; 95% CI, 1.4 to 8.1) and TIM occlusion (OR 4.63; 95% CI, 1.8 to 11.9) independently predicted poor response to tPA in terms of recanalization. However, in patients with distal MCA occlusions, recanalization rate was not affected by the presence or absence of a TIM lesion (66.7% versus 71.2%, respectively;  $P=0.567$ ). Among patients with distal MCA clot before treatment, only baseline glucose  $>140$  mg/dL (OR 4.28; 95% CI, 1.2 to 15.4) emerged as independent predictor of resistance to thrombolysis in the logistic regression model.

RO was seen in 22 (9.9%) patients. RO was 4-fold more frequent in patients with TIM occlusion ( $n=11$ ; 25%) compared with those with isolated MCA occlusion ( $n=11$ ; 6.2%;  $P<0.001$ ).

Hemorrhagic transformation on CT (symptomatic and asymptomatic) was detected in 57 (25.8%) patients, 13 (29.5%) with and 44 (24.9%) without TIM occlusion ( $P=0.56$ ). Symptomatic intracranial hemorrhage was seen in 5 (0.4%) patients, all of them in the isolated MCA occlusion group.

Figures 1 and 2 illustrate early clinical course and long-term outcome in patients with and without TIM lesion before systemic thrombolysis. Patients with TIM occlusion had worse early clinical course and only 10 (22.7%) patients with TIM versus 101 (57.1%) with isolated MCA occlusion improved  $\geq 4$  points in the NIHSS after 24 hours from tPA treatment ( $P<0.0001$ ; Figure 1). Similarly, after 3 months, only 8 (18.2%) TIM patients were independent (modified Rankin Scale  $\leq 2$ ) versus 84 (47.5%) with isolated MCA occlusion ( $P<0.001$ ).

Thirty-nine (17.6%) patients died, 12 (27.3%) with and 27 (15.2%) without TIM occlusion, but the difference did not reach statistical significance ( $P=0.06$ ).

## Discussion

The present study demonstrates that detection of a TIM occlusion before systemic thrombolysis is associated with a low recanalization rate, high rate of early arterial RO and independently predicts poor clinical outcome. However, the impact of TIM occlusion on thrombolysis response varies depending on the location of MCA clot. TIM occlusion independently predicted poor response to thrombolysis in patients with proximal, but not in those with distal MCA occlusion. Patients with tandem ICA/distal MCA occlusion exhibited similar recanalization rates than patients with an isolated distal MCA occlusion.

Several factors may influence the differential response to thrombolysis among patients with TIM lesions. Experimental studies have demonstrated that effective delivery and distribution of tPA into the clot accelerates fibrinolysis and that fibrinolytic rate is dependent on the pressure gradient to which the clot is exposed.<sup>14</sup> The presence of an extracranial carotid severe stenosis or occlusion leads to a regional decrease of cerebral perfusion pressure, which may not only hamper MCA clot dissolution but also favor blood-stasis, increasing the likelihood of rethrombosis after incomplete recanalization.<sup>15</sup> In carotid atherothrombosis, the presence of an ipsilateral MCA occlusion usually is related to an artery-to-artery embolism, with a platelet-rich lytic-resistant clot proceeding from the carotid plaque.<sup>3</sup> This large prospective study demonstrates that identification of a TIM occlusion independently predicts poor response to IV tPA in terms of

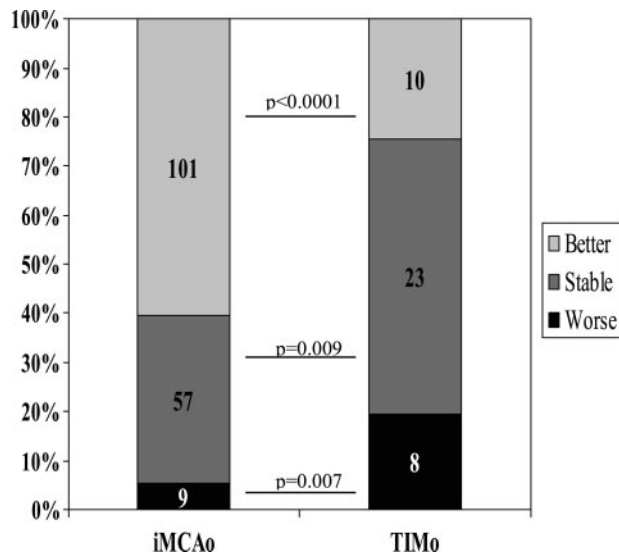
**TABLE 2. Univariate Analysis of Factors Associated With Lack of Recanalization According to the Location of MCA Occlusion**

Variable	All		Proximal MCA Occlusion		Distal MCA Occlusion	
	No RE	RE	No RE	RE	No RE	RE
Age, y	71+10.1	70+11.4	72.6+10.3	69.5+10.9	68.3+9.4	71.1+12.6
Sex (male)	40 (50)	72 (51)	27 (44.3)	46 (48.4)	14 (73.7)	29 (639)
Hypertension	49 (61.2)	66 (47)	38 (62.3)	45 (47.4)	10 (52.6)	23 (50)
Diabetes mellitus	20 (25)	28 (19.8)	15 (24.6)	20 (21.1)	4 (21.1)	8 (17.4)
Smoking habit	21 (26.2)	18 (12.7)	16 (26.2)	10 (10.5)*	3 (15.8)	10 (21.7)
Dyslipidemia	30 (37.5)	36 (25.5)	22 (36.1)	27 (28.4)	6 (31.6)	9 (19.6)
Atrial fibrillation	33 (41.2)	58 (41.1)	23 (37.7)	39 (41.1)	8 (42.1)	21 (45.7)
CHD	14 (17.5)	27 (19.1)	10 (16.4)	18 (18.9)	3 (15.8)	10 (21.7)
Time-to-treat	159.5±47	159.3±51	162.2±47	165.1±53	150.6±48	146.7±41
NIHSS >16	54 (67.5)	68 (48.2)*	48 (78.7)	63 (66.3)	3 (15.8)	6 (13.1)
Glu >140 mg/dl	45 (56.2)	37 (26)*	32 (52.5)	29 (30.5)*	10 (52.6)	9 (19.5)*
SBP, mm Hg	159.5±22	153.7±24	160.2±23	151.2±26*	157.1±22	159.3±21
DBP, mm Hg	82.5±13.3	81.4±12.7	82.1±12.4	10.2±12.6	83.8±16.4	84.3±12.7
Platelets count	230.8±89	227.9±84	229.3±86	228.6±79	236±102	226.4±96
Antiplatelet	43 (53.7)	70 (49.6)	33 (54.1)	45 (47.4)	7 (36.8)	27 (58.7)
TIM-occ	26 (32.5)	18 (12.7)*	24 (39.4)	14 (15.6)*	2 (10.5)	4 (8.7)
ICA stn >70%	7 (8.8)	6 (4.2)	7 (11.4)	4 (4.2)	1 (5.7)	1 (2.2)
ICA occlusion	19 (23)	12 (8.5)	17 (27.8)	10 (10.5)	1 (5.7)	3 (6.6)
Proximal-O	61 (76.2)	93 (65.9)				

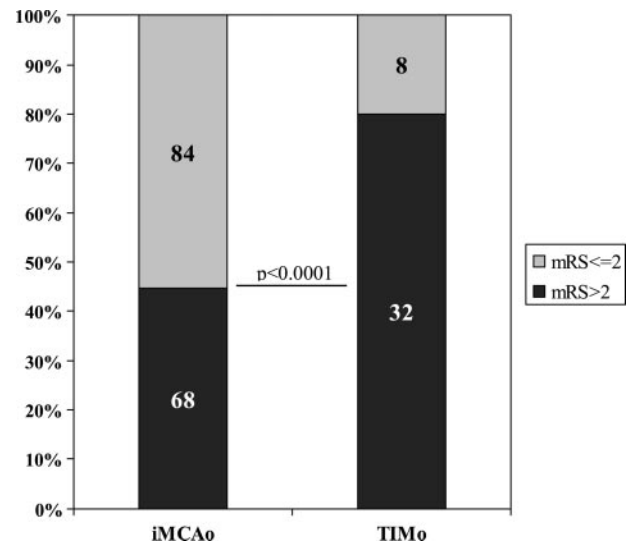
No RE indicates not recanalization; RE, recanalization. Percentages are indicated in parentheses. \* Statistical significance ( $P<0.05$ ).

recanalization. The presence of a TIM occlusion before systemic thrombolysis increased in 2- and 4-fold the probability of persistent occlusion and early RO, respectively. Moreover, the sonographic detection of TIM occlusion was associated with a worse clinical course and poorer long-term outcome and with a trend toward higher mortality compared with patients with isolated MCA occlusion. Therefore, TIM occlusion may represent the worse case-scenario for standard thrombolytic therapy in terms of recanalization and outcome.

In the present study, the presence of a concomitant ipsilateral severe carotid artery disease independently predicted poor response to thrombolysis in patients with proximal, but not in those with distal MCA clot. Patients with tandem ICA/distal MCA occlusion showed similar recanalization rates than patients with an isolated distal MCA occlusion. Several mechanisms different than clot size may explain the better recanalization profile in patients with TIM lesions with distal MCA component. Unlike patients with proximal MCA occlusion, the hemo-



**Figure 1.** Early clinical course in patients with and without TIM occlusion.



**Figure 2.** Long-term outcome after 3 months in patients with and without TIM occlusion.

dynamic impact of a concomitant cervical carotid stenosis or occlusion may be less relevant in distal MCA clots. In patients with tandem ICA/distal MCA occlusion the relative reduction of regional cerebral blood flow in the carotid artery territory may be more effectively compensated via leptomeningeal collateral circulation as compared with patients TIM lesions with a proximal MCA occlusion component.<sup>16</sup> This may result in a higher pressure gradient to which the clot is exposed and a better delivery of tPA to a wider front of recanalization in patients with distal MCA occlusion.

In our study, admission hyperglycemia emerged as a robust predictor of thrombolysis resistance regardless occlusion location. Beside the deleterious effect of high glucose levels on ischemic brain tissue in acute stroke,<sup>17</sup> previous clinical and experimental studies have demonstrated that acute hyperglycemia may hamper the recanalization process through mechanisms including inhibition of plasma fibrinolysis, increasing plasminogen activator inhibitor type-1, and decreasing tPA activity.<sup>18</sup> Our study confirms, in a large number of patients, the role of high glucose levels in delaying reperfusion of the brain in acute stroke by impairing tPA-induced recanalization.<sup>19</sup>

Patients with terminal ICA occlusions (T occlusions) may exhibit larger clots and poorer pattern of collateral blood supply than patients with proximal MCA occlusion. Although patients with T occlusions were not included in this study, sonographic discrimination between proximal MCA occlusion and carotid T occlusion may be in some cases problematic and, therefore, we cannot rule out that some T occlusion patients were regarded as having proximal MCA occlusion. However, this would occur theoretically in both patients with and without TIM occlusions. On the other hand, in our series the number of patients with TIM, in particular those with distal TIM lesions was relatively small. Therefore, our observations require confirmation from a larger study population. Finally, the relative resistance of TIM lesion to lysis may vary depending on the hemodynamic effect of the extracranial ICA stenosis/occlusion. Although in our study recanalization rates were not influenced by whether the extracranial ICA was severely stenosed or occluded, this hypothesis requires further investigation in larger studies. The rate and timing of tPA-induced extracranial carotid artery recanalization is beyond the scope of this study.

In conclusion, TIM occlusion independently predicts poor outcome after IV thrombolysis. However, its impact varies depending on the location of MCA clot. Therefore, a rapid noninvasive neurovascular evaluation may improve the selection of patients for more aggressive rescue reperfusion strategies.

## Disclosures

None.

## References

1. 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.
2. Alexandrov AV. Ultrasound identification and lysis of clots. *Stroke*. 2004;35:2722–2725.
3. Molina CA, Montaner J, Arenillas JF, Ribo M, Rubiera M, Alvarez-Sabin J. Differential pattern of tissue plasminogen activator-induced proximal middle cerebral artery recanalization among stroke subtypes. *Stroke*. 2004;35:486–490.
4. Christou I, Felberg RA, Demchuk AM, Burgin WS, Malkoff M, Grotta JC, Alexandrov AV. Intravenous tissue plasminogen activator and flow improvement in acute ischemic stroke patients with internal carotid artery occlusion. *J Neuroimaging*. 2002;12:119–123.
5. Linfante I, Llinas RH, Selim M, Chaves C, Kumar S, Parker RA, Caplan LR, Schlaug G. Clinical and vascular outcome in internal carotid artery versus middle cerebral artery occlusions after intravenous tissue plasminogen activator. *Stroke*. 2002;33:2066–2071.
6. Kim YS, Garami Z, Mikulik R, Molina CA, Alexandrov AV; for the 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.
7. Albanese MA, Clarke WR, Adams HP Jr, Woolson RF. Ensuring reliability of outcome measures in multicenter clinical trials of treatments for acute ischemic stroke: the program developed for the Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST). *Stroke*. 1994;25:1746–1751.
8. Lyden P, Brott T, Tilley B, Welch KMA, Mascha EJ, Levine S, Haley EC, Grotta J, Marler J; and the NINDS t-PA Stroke Study Group. Improved reliability of the NIH stroke scale using video training. *Stroke*. 1994;25:2220–2226.
9. Demchuk AM, Burgin WS, Christou I, Felberg RA, Barber PA, Hill MD, Alexandrov AV. 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.
10. Grant EG, Benson CB, Moneta GL, Alexandrov AV, Baker JD, Bluth EI, Carroll BA, Eliasziw M, Gocke J, Hertzberg BS, Katanick S, Needleman L, Pellerito J, Polak JF, Rholl KS, Wooster DL, Zierler RE. Carotid artery stenosis: gray-scale and Doppler US diagnosis—Society of Radiologists in Ultrasound Consensus Conference. *Radiology*. 2003;229:340–346.
11. El-Mitwalli A, Saad M, Christou I, Malkoff M, Alexandrov AV. Clinical and sonographic pattern of tandem internal carotid artery/middle cerebral artery occlusion in tissue plasminogen activator-treated patients. *Stroke*. 2002;33:99–102.
12. Burgin WS, Malkoff M, Demchuk AM, Felberg RA, Christou I, Grotta JC, Alexandrov AV. Transcranial Doppler ultrasound criteria for recanalization after thrombolysis for middle cerebral artery stroke. *Stroke*. 2000;31:1128–1132.
13. Rovira A, Orellana P, Alvarez-Sabin J, Arenillas JF, Aymerich X, Grive E, Molina C, Rovira Gols A. Hyperacute ischemic stroke: middle cerebral artery susceptibility sign at echo-planar gradient-echo MR imaging. *Radiology*. 2004;232:466–473.
14. Blinc A, Francis CW. Transport processes in fibrinolysis and fibrinolytic therapy. *Thromb Haemost*. 1996;76:481–491.
15. Rubiera M, Alvarez-Sabin J, Ribo M, Montaner J, Santamarina E, Arenillas JF, Huertas R, Delgado P, Purroy F, Molina CA. Predictors of early arterial reocclusion after tissue plasminogen activator-induced recanalization in acute ischemic stroke. *Stroke*. 2005;36:1452–1456.
16. Liebeskind DS. Collateral Circulation. *Stroke*. 2003;34:2279–2284.
17. Alvarez-Sabin J, Molina CA, Ribo M, Arenillas JF, Montaner J, Huertas R, Santamarina E, Rubiera M. Impact of admission hyperglycemia on stroke outcome after thrombolysis: risk stratification in relation to time to reperfusion. *Stroke*. 2004;35:2493–2498.
18. Pandolfi A, Giaccari A, Cilli C, Alberta MM, Morviducci L, De Filippis EA, Buongiorno A, Pellegrini G, Capani F, Consoli A. Acute hyperglycemia and acute hyperinsulinemia decrease plasma fibrinolytic activity and increase plasminogen activator inhibitor type 1 in the rat. *Acta Diabetol*. 2001;38:71–76.
19. Ribo M, Molina C, Montaner J, Rubiera M, Delgado-Mederos R, Arenillas JF, Quintana M, Alvarez-Sabin J. Acute hyperglycemia state is associated with lower tpa-induced recanalization rates in stroke patients. *Stroke*. 2005;36:1705–1709.

## **5. SÍNTESIS DE LOS RESULTADOS Y DISCUSIÓN**

## 5.1 Reoclusión arterial: frecuencia y repercusión

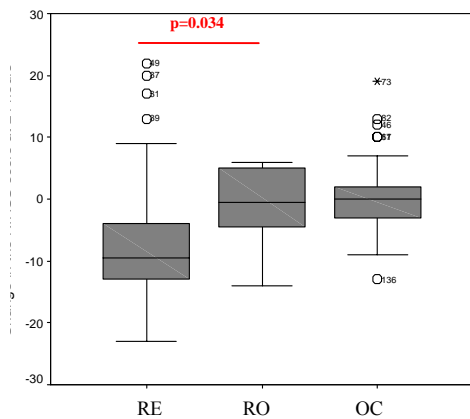
La reoclusión arterial sintomática es un fenómeno frecuente en los pacientes con un ictus agudo; aparece en un 12% de los pacientes de nuestra serie tratados con rt-PA endovenoso, y en un 17% de los que alcanzan una recanalización inicial. Estos datos están en concordancia con los presentados en anteriores trabajos, y también con el porcentaje de DFI reportado en el estudio NINDS (NEJM, 1995). De los pacientes que presentan una reoclusión, en aproximadamente el 50% de los casos ésta se acompaña de un empeoramiento clínico. En el estudio de Alexandrov y cols, en un 34% de pacientes se detectó una reoclusión sonográfica, y en un 14% de los casos fue sintomática (Alexandrov and Grotta 2002).

La reoclusión se presenta precozmente tras la recanalización arterial; aparece después de  $65\pm 55$  minutos del bolus de rt-PA y  $43\pm 41$  minutos de la recanalización sonológicamente documentada. La reoclusión es más frecuente tras una recanalización parcial que completa (60 versus 40%) y varía en función de la velocidad de la recanalización durante la monitorización continua. Así, se produce más frecuentemente tras una recanalización escalonada (53%) o lenta (40%), que tras una súbita (7%).

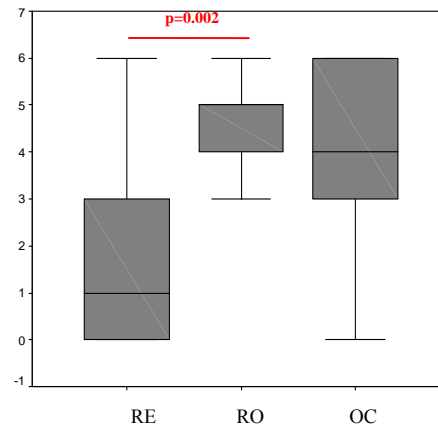
La aparición de una reoclusión conlleva una peor evolución clínica a corto plazo y un mal pronóstico funcional, que es similar al que presentan los pacientes en los que no se consigue recanalización, y significativamente peor a la de aquellos en que la recanalización es estable en el tiempo (Gráfico 1).



Variación en la escala NIHSS a 24 horas



Escala modificada de Rankin a 3 meses



**Gráfico 1:** Impacto clínico de la reoclusión arterial en el tratamiento trombolítico. **1.a:** Evolución clínica precoz. **1.b:** Pronóstico funcional a largo plazo. (RE: recanalización mantenida, RO: reoclusión, OC: oclusión persistente)

## 5.2 Predictores de reoclusión en el ictus agudo

Las únicas variables asociadas de forma independiente con la aparición de la reoclusión arterial tras tratamiento trombolítico fueron la gravedad del ictus al ingreso y la presencia de oclusión en tandem carótida/media (oTCM).

### 5.2.1 Gravedad del ictus al ingreso

En pacientes con una oclusión aguda de la ACM tratados con rt-PA endovenoso, la gravedad del ictus al ingreso, con una puntuación en la escala NIHSS >16 puntos, predice de forma independiente la reoclusión arterial. Estudios previos han demostrado una correlación entre la puntuación de la escala NIHSS y la localización angiográfica de

la oclusión arterial (Higashida, Furlan et al. 2003). Así, una elevada puntuación en la escala NIHSS representa un marcador de un trombo de gran volumen. Las oclusiones proximales de la ACM estarían producidas por trombo-émbolos de mayor tamaño que las distales, y aunque en nuestra serie la reoclusión tiende a ser más frecuente en oclusiones proximales que en las distales, no alcanza significación estadística. Es posible que la escala NIHSS sea un mejor marcador de localización de oclusión que la escala de flujo TIBI, porque esta última establece sólo una dicotomización en proximal y distal, y la oclusión proximal engloba un amplio espectro de profundidades, y con ello, un amplio margen de volúmenes de trombo. Estudios clínicos y experimentales han demostrado que los trombos de mayor tamaño son más resistentes a la trombolisis (Higashida, Furlan et al. 2003), por lo que probablemente se produzca con mayor frecuencia una disolución incompleta del trombo, lo que podría favorecer la retrombosis y consecuentemente la reoclusión.

### **5.2.2 Oclusión en tandem carótida/media (oTCM)**

Además de la gravedad del ictus al ingreso, la presencia de una oclusión en tandem arteria carótida interna / arteria cerebral media predijo independientemente la reoclusión arterial en el tratamiento trombolítico endovenoso, y se detectó en más de la mitad de los pacientes con reoclusión. Probablemente en esta mayor tendencia a la reoclusión influyan factores hemodinámicos, factores relacionados con la composición del trombo y aquellos relacionados con el mecanismo de producción del ictus. Estudios experimentales han demostrado que la trombolisis es eficaz cuando la presión de perfusión del rt-PA es suficiente para conseguir una buena distribución del fármaco alrededor del trombo y una buena penetración en su interior (Blinic and Francis 1996).

La presencia de una estenosis grave o una oclusión de la arteria carótida interna extracraneal conlleva una disminución de la presión de perfusión cerebral y una menor penetración de rt-PA en el interior del trombo, lo cual limitaría su lisis completa, con la consecuente persistencia de material trombótico residual sobre el que puede producirse la retrombosis. Además, la escasez de flujo secundaria a la estenosis u oclusión carotídea produce estasis sanguíneo alrededor del trombo, lo que activaría la cascada de la coagulación, que a su vez promovería aún más la reoclusión.

Como ya se ha mencionado previamente en la Introducción de esta Tesis, se piensa que el embolismo arterio-arterial es el principal mecanismo de producción del ictus agudo en oTCM (Kang, Chu et al. 2002). Los trombos formados en regiones de flujo acelerado como las bifurcaciones arteriales son ricos en plaquetas, a diferencia de los trombos ricos en fibrina que se producen en situaciones de estasis sanguíneo como las cavidades intracardiacas (Molina, Montaner et al. 2004). Estudios previos han demostrado que los trombos plaquetarios son más resistentes a los fármacos trombolíticos y, por lo tanto, tienen tendencia a disolverse parcialmente, y favorecer la reoclusión (Zidansek, Blinc et al. 1995; Blinc and Francis 1996). Además, el rt-PA por sí mismo es un promotor de la trombosis, al estimular la producción de plasmina y la activación plaquetaria, además de inducir la transformación de la pro-trombina en su forma activa que, a su vez, estimula también las plaquetas y transforma el fibrinógeno en fibrina. Las plaquetas activadas secretan el inhibidor del plasminógeno activado (PAI-1), que contrarresta la cascada de la fibrinólisis intrínseca y la provocada por el rt-PA. Así, todos estos procesos probablemente están exacerbados en presencia de trombos predominantemente plaquetarios, como ya se ha demostrado en el infarto

agudo de miocardio, en el que la mayor activación plaquetaria conlleva un alto riesgo de reoclusión (Nordt, Moser et al. 1998).

Finalmente, la presencia de una afectación importante a nivel carotídeo probablemente constituya un marcador de ateromatosis generalizada y, es posible, que la causa de la oclusión intracraneal fuera una trombosis *in situ* o un embolismo arterioarterial asentado sobre una estenosis arteriosclerótica en la ACM ipsilateral; esta estenosis residual tras la trombolisis puede constituir un lecho sobre el que se produzca la retrombosis.

## **Implicaciones**

La reoclusión en la trombolisis endovenosa es un fenómeno cuya frecuencia duplica a la de la hemorragia intracraneal sintomática y, al igual que ésta, conlleva una peor evolución clínica a corto plazo y un mal pronóstico funcional a los 3 meses.

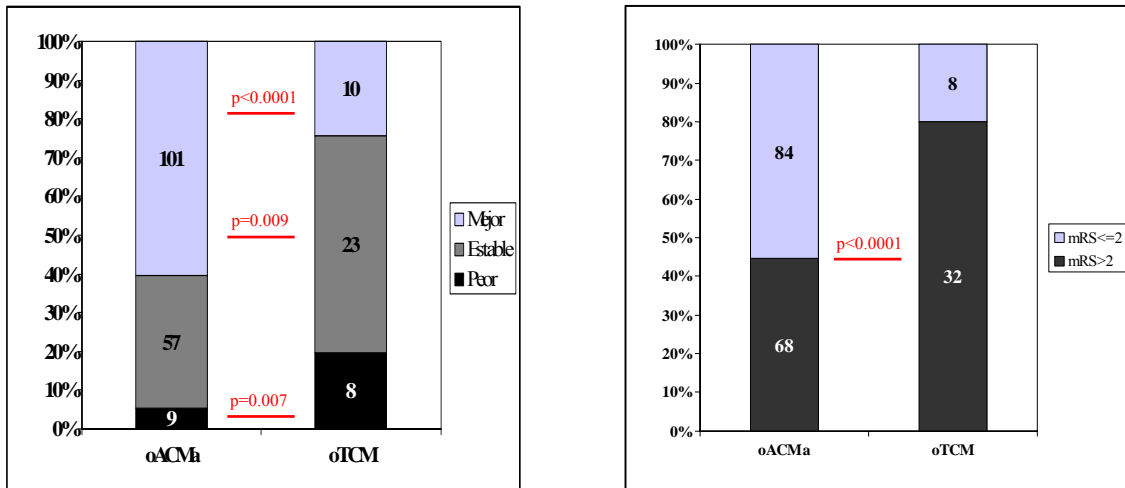
El estudio ultrasonográfico completo carotídeo y transcraneal en pacientes con ictus agudo permitiría la selección de aquellos pacientes con mayor riesgo de reoclusión, sobre los que se podría aplicar estrategias de reperfusión avanzadas o tratamientos combinados con antitrombóticos o antiagregantes con el fin de prevenir esta importante complicación. Además, la monitorización continua con DTC detecta la aparición de la reoclusión en el mismo momento en que ocurre; ello nos debería estimular a la aplicación de medidas terapéuticas agresivas de rescate como la administración intraarterial de trombolíticos o antagonistas de la glicoproteína IIb-IIIa o

la realización de angioplastia con implantación de stent en la arteria reocluida, que podrían evitar las graves consecuencias de la reoclusión (Heo, Lee et al. 2003; Qureshi, Siddiqui et al. 2004).

### **5.3 oTCM como predictor de mal pronóstico funcional tras el tratamiento trombolítico endovenoso**

Como se ha mencionado previamente, la falta de recanalización arterial es una de las principales limitaciones del tratamiento trombolítico endovenoso. En el segundo trabajo que conforma esta Tesis estudiamos la oTCM como marcador de ausencia de respuesta al tratamiento trombolítico endovenoso en términos de recanalización y predictor de mal pronóstico funcional a los 3 meses tras el ictus.

De los 221 pacientes con una oclusión aguda de la ACM tratados con rt-PA endovenoso, 44 (19,9%) presentaban una oTCM. En este subgrupo de pacientes, el porcentaje de la recanalización arterial fue significativamente menor (40,9 versus 69,5%) que en los que presentaban una oclusión aislada de la ACM (oACMa). Sólo un 22% de los pacientes con oTCM recanalizaron completamente, frente a un 44,1% del grupo con oACMa. El riesgo de reoclusión arterial fue 4 veces mayor en aquellos pacientes que presentaron oTCM en comparación con los pacientes con oACMa. Además, este grupo de pacientes tuvo una peor evolución clínica precoz y un mal pronóstico funcional a largo plazo (Gráfico 2), con tendencia a un mayor porcentaje de mortalidad (27,3 versus 15,2%).



**Gráfico 2:** Impacto clínico de oTCM en el tratamiento trombolítico. **2.a:** Evolución clínica precoz. **2.b:** Pronóstico funcional a largo plazo.

## 5.4 Predictores de falta de recanalización

En nuestra serie de pacientes, la glucemia basal >140 mg/dl y la presencia de una oTCM constituyeron los únicos predictores independientes de falta de recanalización arterial.

Como ya se comentó previamente en la Introducción de esta Tesis, el efecto deletéreo de la hiperglucemia en la fase aguda del ictus no sólo está en relación a su impacto sobre el parénquima cerebral, sino también en que inhibe la fibrinólisis intrínseca al incrementar los niveles de inhibidor del plasminógeno activo tipo I, y disminuye la actividad del rt-PA (Alvarez-Sabin, Molina et al. 2003; Ribo, Molina et al. 2005). Los resultados de este segundo trabajo confirmaron, con un mayor número de pacientes, los datos publicados previamente por nuestro grupo, en los que la hiperglucemia al ingreso se asoció con un menor grado de recanalización arterial precoz.

La presencia de oTCM también dificultaba la recanalización arterial a través de diversos mecanismos, muchos de los cuales son similares a los que favorecen la reoclusión arterial en esta misma situación clínica y, que en parte, ya han sido desarrollados en un apartado anterior de esta Discusión.

Hemodinámicamente, la presión de perfusión del rt-PA parece constituir un factor fundamental; en el caso de estenosis graves u oclusiones carotídeas está disminuida, dificultando la disolución del trombo (Blinc and Francis 1996).

La estructura biofísica del trombo también influye en su susceptibilidad al rt-PA. Los trombos ricos en plaquetas, como los formados en zonas de flujo turbulento, son menos susceptibles a la lisis (Zidansek, Blinc et al. 1995; Molina, Montaner et al. 2004). Se piensa que en el ictus aterotrombótico, un trombo formado en la bifurcación carotídea provoca la oclusión de la ACM ipsilateral mediante un mecanismo embólico arterio-arterial. Este tipo de trombo, pues, es más resistente a la acción lítica del rt-PA, que además llega con una presión de perfusión insuficiente, lo que provoca la mala respuesta al tratamiento.

## **5.5 Impacto de la localización de la oclusión intracraneal en pacientes con oTCM**

Aunque la existencia de enfermedad aterotrombótica carotídea importante se presentó como un predictor independiente de falta de recanalización arterial en el tratamiento trombolítico endovenoso, su relevancia depende fundamentalmente de la localización de la oclusión intracraneal. Así, en pacientes con una oclusión proximal en la ACM la oTCM predijo de forma independiente la ausencia de recanalización; en cambio, en el caso de oclusiones distales la presencia de oTCM no influyó en el porcentaje de recanalización, y el único factor asociado con falta de respuesta al rt-PA fue la glucemia >140 mg/dl previa a la administración del tratamiento trombolítico.

La oclusión distal de la ACM estaría producida por un trombo de menor tamaño y por tanto sería más susceptible al rt-PA, por lo que es posible que su composición no fuera tan relevante en este caso (Ribo, Alvarez-Sabin et al. 2006). Sin embargo, probablemente en el impacto de la localización de la oclusión intracraneal predominan sobre todo factores hemodinámicos. Aunque la presión de perfusión del rt-PA está disminuida por la presencia de patología carotídea tanto en oclusiones proximales como distales de la ACM, en estas últimas podría ser compensada parcialmente por la circulación colateral vía leptomeníngea (Liebeskind 2003). El reclutamiento de arterias colaterales leptomeníngeas distales al trombo incrementaría la presión de perfusión del fármaco trombolítico y el área de exposición del coágulo sanguíneo, lo que favorecería la disolución del mismo.



## **Implicaciones**

La falta de recanalización arterial es una de las limitaciones más importantes del tratamiento trombolítico endovenoso. La detección precoz de aquellos pacientes con menos probabilidades de respuesta favorable al rt-PA podría permitir el establecimiento de terapias más agresivas en este subgrupo, como la asociación con fármacos antiagregantes tipo inhibidores de la glicoproteína IIb-IIIa o el tratamiento trombolítico intraarterial.

El estudio ultrasonográfico completo carotídeo y transcraneal previo al tratamiento trombolítico detecta precozmente a los pacientes con oclusión en tandem, que presentan una menor probabilidad de recanalización arterial y un mayor riesgo de reoclusión. Ello debería permitirnos el establecimiento de medidas terapéuticas y profilácticas para combatir estas importantes limitaciones de la fibrinólisis endovenosa en el infarto cerebral.

## **6. CONCLUSIONES**

## **Las conclusiones de la presente Tesis Doctoral son:**

1. La gravedad clínica del ictus al ingreso y la presencia de una estenosis  $\geq 70\%$  u oclusión en la carótida interna extracraneal ipsilateral (oTCM) predicen independientemente la reoclusión arterial en el tratamiento trombolítico endovenoso
2. La reoclusión arterial en la fase aguda del ictus isquémico conlleva una peor evolución clínica precoz y un mal pronóstico funcional a largo plazo en los pacientes tratados con rt-PA endovenoso
3. Las cifras de glucemia al ingreso superiores a 140 mg/dl y la presencia de una oTCM predicen de forma independiente la ausencia de recanalización arterial en la trombolisis endovenosa
4. La localización de la oclusión intracraneal en pacientes con oTCM influye en la respuesta a la trombolisis. En pacientes con oclusión proximal de la ACM la presencia de oTCM predice la ausencia de recanalización, mientras que en las oclusiones distales la hiperglucemia al ingreso es el único predictor de falta de recanalización

## **7. BIBLIOGRAFÍA**

- (1988). "The Dutch TIA trial: protective effects of low-dose aspirin and atenolol in patients with transient ischemic attacks or nondisabling stroke. The Dutch TIA Study Group." *Stroke* **19**(4): 512-7.
- (1995). "Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group." *N Engl J Med* **333**(24): 1581-7.
- Aaslid, R., T. M. Markwalder, et al. (1982). "Noninvasive transcranial Doppler ultrasound recording of flow velocity in basal cerebral arteries." *J Neurosurg* **57**(6): 769-74.
- Adams, H. P., Jr., B. H. Bendixen, et al. (1993). "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* **24**(1): 35-41.
- Alexandrov, A. V. (2004). "Ultrasound identification and lysis of clots." *Stroke* **35**(11 Suppl 1): 2722-5.
- Alexandrov, A. V., W. S. Burgin, et al. (2001). "Speed of intracranial clot lysis with intravenous tissue plasminogen activator therapy: sonographic classification and short-term improvement." *Circulation* **103**(24): 2897-902.
- Alexandrov, A. V., R. A. Felberg, et al. (2000). "Deterioration following spontaneous improvement: sonographic findings in patients with acutely resolving symptoms of cerebral ischemia." *Stroke* **31**(4): 915-9.
- Alexandrov, A. V. and J. C. Grotta (2002). "Arterial reocclusion in stroke patients treated with intravenous tissue plasminogen activator." *Neurology* **59**(6): 862-7.
- Alexandrov, A. V., C. E. Hall, et al. (2004). "Ischemic stunning of the brain: early recanalization without immediate clinical improvement in acute ischemic stroke." *Stroke* **35**(2): 449-52.
- Alexandrov, A. V., C. A. Molina, et al. (2004). "Ultrasound-enhanced systemic thrombolysis for acute ischemic stroke." *N Engl J Med* **351**(21): 2170-8.
- Alvarez-Sabin, J., P. Delgado, et al. (2004). "Temporal profile of matrix metalloproteinases and their inhibitors after spontaneous intracerebral hemorrhage: relationship to clinical and radiological outcome." *Stroke* **35**(6): 1316-22.
- Alvarez-Sabin, J., C. A. Molina, et al. (2003). "Effects of admission hyperglycemia on stroke outcome in reperfused tissue plasminogen activator--treated patients." *Stroke* **34**(5): 1235-41.
- Anand, S. and S. L. Diamond (1996). "Computer simulation of systemic circulation and clot lysis dynamics during thrombolytic therapy that accounts for inner clot transport and reaction." *Circulation* **94**(4): 763-74.
- Arboix, A. and J. L. Martí-Vilalta (2004). "New concepts in lacunar stroke etiology: the constellation of small-vessel arterial disease." *Cerebrovasc Dis* **17** Suppl 1: 58-62.
- Arenillas, J. F., C. A. Molina, et al. (2001). "Progression and clinical recurrence of symptomatic middle cerebral artery stenosis: a long-term follow-up transcranial Doppler ultrasound study." *Stroke* **32**(12): 2898-904.
- Barber, P. A., A. M. Demchuk, et al. (2000). "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* **355**(9216): 1670-4.
- Bartels, E. (1999). *Color-Coded Duplex Ultrasonography of the Cerebral Vessels. Atlas and Manual*. Stuttgart: Schattauer. 1<sup>a</sup> Ed.

- Berger, C., M. Fiorelli, et al. (2001). "Hemorrhagic transformation of ischemic brain tissue: asymptomatic or symptomatic?" *Stroke* **32**(6): 1330-5.
- Blinic, A. and C. W. Francis (1996). "Transport processes in fibrinolysis and fibrinolytic therapy." *Thromb Haemost* **76**(4): 481-91.
- Braaten, J. V., R. A. Goss, et al. (1997). "Ultrasound reversibly disaggregates fibrin fibers." *Thromb Haemost* **78**(3): 1063-8.
- Brott, T. G., E. C. Haley, Jr., et al. (1992). "Urgent therapy for stroke. Part I. Pilot study of tissue plasminogen activator administered within 90 minutes." *Stroke* **23**(5): 632-40.
- Burgin, W. S. and A. V. Alexandrov (2001). "Deterioration following improvement with tPA therapy: carotid thrombosis and reocclusion." *Neurology* **56**(4): 568-70.
- Burgin, W. S., M. Malkoff, et al. (2000). "Transcranial doppler ultrasound criteria for recanalization after thrombolysis for middle cerebral artery stroke." *Stroke* **31**(5): 1128-32.
- Buskens, E., P. J. Nederkoorn, et al. (2004). "Imaging of carotid arteries in symptomatic patients: cost-effectiveness of diagnostic strategies." *Radiology* **233**(1): 101-12.
- Calliada, F., R. Campani, et al. (1998). "Ultrasound contrast agents: basic principles." *Eur J Radiol* **27 Suppl 2**: S157-60.
- Cintas, P., F. Nguyen, et al. (2004). "Enhancement of enzymatic fibrinolysis with 2-MHz ultrasound and microbubbles." *J Thromb Haemost* **2**(7): 1163-6.
- Clark, W. M., G. W. Albers, et al. (2000). "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* **31**(4): 811-6.
- Clark, W. M., S. Wissman, et al. (1999). "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* **282**(21): 2019-26.
- Christou, I., A. V. Alexandrov, et al. (2000). "Timing of recanalization after tissue plasminogen activator therapy determined by transcranial doppler correlates with clinical recovery from ischemic stroke." *Stroke* **31**(8): 1812-6.
- Christou, I., R. A. Felberg, et al. (2002). "Intravenous tissue plasminogen activator and flow improvement in acute ischemic stroke patients with internal carotid artery occlusion." *J Neuroimaging* **12**(2): 119-23.
- Daffertshofer, M. and M. Hennerici (2003). "Ultrasound in the treatment of ischaemic stroke." *Lancet Neurol* **2**(5): 283-90.
- Demchuk, A. M., W. S. Burgin, et al. (2001). "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* **32**(1): 89-93.
- Demchuk, A. M., I. Christou, et al. (2000). "Specific transcranial Doppler flow findings related to the presence and site of arterial occlusion." *Stroke* **31**(1): 140-6.
- Demchuk, A. M., L. B. Morgenstern, et al. (1999). "Serum glucose level and diabetes predict tissue plasminogen activator-related intracerebral hemorrhage in acute ischemic stroke." *Stroke* **30**(1): 34-9.
- Demchuk, A. M., D. Tanne, et al. (2001). "Predictors of good outcome after intravenous tPA for acute ischemic stroke." *Neurology* **57**(3): 474-80.

- Derdeyn, C. P. (2005). "Conventional angiography remains an important tool for measurement of carotid arterial stenosis." Radiology **235**(2): 711-2; author reply 712-3.
- Droste, D. W., R. Jurgens, et al. (1999). "Echocontrast-enhanced ultrasound of extracranial internal carotid artery high-grade stenosis and occlusion." Stroke **30**(11): 2302-6.
- Dussik, K. T. Z. (1942). "Über die möglichkeit hochfrequente mechanische schwingungen als diagnostisches hilfsmittel zu verwerten." Neurol Psychiat **174**: 153.
- Eames, P. J., A. K. Mistri, et al. (2005). "Acute stroke hypertension: current and future management." Expert Rev Cardiovasc Ther **3**(3): 405-12.
- El-Mitwalli, A., M. Saad, et al. (2002). "Clinical and sonographic patterns of tandem internal carotid artery/middle cerebral artery occlusion in tissue plasminogen activator-treated patients." Stroke **33**(1): 99-102.
- Fuster, V., L. Badimon, et al. (1992). "The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes (2)." N Engl J Med **326**(5): 310-8.
- Ganz, W. (1985). "The thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) trial." N Engl J Med **313**(16): 1018.
- Grant, E. G., C. B. Benson, et al. (2003). "Carotid artery stenosis: gray-scale and Doppler US diagnosis--Society of Radiologists in Ultrasound Consensus Conference." Radiology **229**(2): 340-6.
- Grotta, J. C., K. M. Welch, et al. (2001). "Clinical deterioration following improvement in the NINDS rt-PA Stroke Trial." Stroke **32**(3): 661-8.
- Hacke, W., G. Albers, et al. (2005). "The Desmoteplase in Acute Ischemic Stroke Trial (DIAS): a phase II MRI-based 9-hour window acute stroke thrombolysis trial with intravenous desmoteplase." Stroke **36**(1): 66-73.
- Hacke, W., M. Kaste, et al. (1995). "Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke. The European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS)." Jama **274**(13): 1017-25.
- Hacke, W., M. Kaste, et al. (1998). "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 **352**(9136): 1245-51.
- Heo, J. H., K. Y. Lee, et al. (2003). "Immediate reocclusion following a successful thrombolysis in acute stroke: a pilot study." Neurology **60**(10): 1684-7.
- Heuschmann, P. U., K. Berger, et al. (2003). "Frequency of thrombolytic therapy in patients with acute ischemic stroke and the risk of in-hospital mortality: the German Stroke Registers Study Group." Stroke **34**(5): 1106-13.
- Higashida, R. T., A. J. Furlan, et al. (2003). "Trial design and reporting standards for intra-arterial cerebral thrombolysis for acute ischemic stroke." Stroke **34**(8): e109-37.
- Holland, C. K. and R. E. Apfel (1990). "Thresholds for transient cavitation produced by pulsed ultrasound in a controlled nuclei environment." J Acoust Soc Am **88**(5): 2059-69.
- Jung, E. M., R. Kubale, et al. (2006). "Diagnostics and characterization of preocclusive stenoses and occlusions of the internal carotid artery with B-flow." Eur Radiol. **16** (e-pub).
- Kang, D. W., K. Chu, et al. (2002). "Lesion patterns and mechanism of ischemia in internal carotid artery disease: a diffusion-weighted imaging study." Arch Neurol **59**(10): 1577-82.

- Kaps, M., M. S. Damian, et al. (1990). "Transcranial Doppler ultrasound findings in middle cerebral artery occlusion." *Stroke* **21**(4): 532-7.
- Kim, Y. S., Z. Garami, et al. (2005). "Early recanalization rates and clinical outcomes in patients with tandem internal carotid artery/middle cerebral artery occlusion and isolated middle cerebral artery occlusion." *Stroke* **36**(4): 869-71.
- Larrue, V., R. R. von Kummer, et al. (2001). "Risk factors for severe hemorrhagic transformation in ischemic stroke patients treated with recombinant tissue plasminogen activator: a secondary analysis of the European-Australasian Acute Stroke Study (ECASS II)." *Stroke* **32**(2): 438-41.
- Liebeskind, D. S. (2003). "Collateral circulation." *Stroke* **34**(9): 2279-84.
- Linfante, I., R. H. Llinas, et al. (2002). "Clinical and vascular outcome in internal carotid artery versus middle cerebral artery occlusions after intravenous tissue plasminogen activator." *Stroke* **33**(8): 2066-71.
- Marti Vilalta, J. (2004). *Enfermedades vasculares cerebrales*. Barcelona: Prous Science. 2<sup>a</sup> ed.
- Medrano Alberto, M. J., R. Boix Martinez, et al. (2006). "[Incidence and prevalence of ischaemic heart disease and cerebrovascular disease in Spain: a systematic review of the literature]." *Rev Esp Salud Publica* **80**(1): 5-15.
- Molina, C. A., A. V. Alexandrov, et al. (2004). "Improving the predictive accuracy of recanalization on stroke outcome in patients treated with tissue plasminogen activator." *Stroke* **35**(1): 151-6.
- Molina, C. A., J. Alvarez-Sabin, et al. (2002). "Thrombolysis-related hemorrhagic infarction: a marker of early reperfusion, reduced infarct size, and improved outcome in patients with proximal middle cerebral artery occlusion." *Stroke* **33**(6): 1551-6.
- Molina, C. A., J. Montaner, et al. (2001). "Time course of tissue plasminogen activator-induced recanalization in acute cardioembolic stroke: a case-control study." *Stroke* **32**(12): 2821-7.
- Molina, C. A., J. Montaner, et al. (2001). "Timing of spontaneous recanalization and risk of hemorrhagic transformation in acute cardioembolic stroke." *Stroke* **32**(5): 1079-84.
- Molina, C. A., J. Montaner, et al. (2004). "Differential pattern of tissue plasminogen activator-induced proximal middle cerebral artery recanalization among stroke subtypes." *Stroke* **35**(2): 486-90.
- Molina, C. A., M. Ribo, et al. (2006). "Microbubble administration accelerates clot lysis during continuous 2-MHz ultrasound monitoring in stroke patients treated with intravenous tissue plasminogen activator." *Stroke* **37**(2): 425-9.
- Molina, C. A. and J. L. Saver (2005). "Extending reperfusion therapy for acute ischemic stroke: emerging pharmacological, mechanical, and imaging strategies." *Stroke* **36**(10): 2311-20.
- Molina, C. S., J. Álvarez-Sabín, J (2000). *Manual de Doppler Transcraneal*. Madrid: Aula Médica Ediciones. 1<sup>a</sup> Ed.
- Montaner, J., M. Ribo, et al. (2003). "Thrombin-activable fibrinolysis inhibitor levels in the acute phase of ischemic stroke." *Stroke* **34**(4): 1038-40.
- Mori, E., Y. Yoneda, et al. (1992). "Intravenous recombinant tissue plasminogen activator in acute carotid artery territory stroke." *Neurology* **42**(5): 976-82.
- Nonent, M., J. M. Serfaty, et al. (2004). "Concordance rate differences of 3 noninvasive imaging techniques to measure carotid stenosis in clinical routine practice: results of the CARMEDAS multicenter study." *Stroke* **35**(3): 682-6.



- Nordt, T. K., M. Moser, et al. (1998). "Augmented platelet aggregation as predictor of reocclusion after thrombolysis in acute myocardial infarction." Thromb Haemost **80**(6): 881-6.
- Ohman, E. M., R. M. Califf, et al. (1990). "Consequences of reocclusion after successful reperfusion therapy in acute myocardial infarction. TAMI Study Group." Circulation **82**(3): 781-91.
- Qureshi, A. I., A. M. Siddiqui, et al. (2004). "Reocclusion of recanalized arteries during intra-arterial thrombolysis for acute ischemic stroke." AJNR Am J Neuroradiol **25**(2): 322-8.
- Ribo, M., J. Alvarez-Sabin, et al. (2006). "Temporal profile of recanalization after intravenous tissue plasminogen activator: selecting patients for rescue reperfusion techniques." Stroke **37**(4): 1000-4.
- Ribo, M., C. Molina, et al. (2005). "Acute hyperglycemia state is associated with lower tPA-induced recanalization rates in stroke patients." Stroke **36**(8): 1705-9.
- Ribo, M., J. Montaner, et al. (2004). "Admission fibrinolytic profile predicts clot lysis resistance in stroke patients treated with tissue plasminogen activator." Thromb Haemost **91**(6): 1146-51.
- Ribo, M., J. Montaner, et al. (2004). "Admission fibrinolytic profile is associated with symptomatic hemorrhagic transformation in stroke patients treated with tissue plasminogen activator." Stroke **35**(9): 2123-7.
- Rovira, A., P. Orellana, et al. (2004). "Hyperacute ischemic stroke: middle cerebral artery susceptibility sign at echo-planar gradient-echo MR imaging." Radiology **232**(2): 466-73.
- Rubiera, M., J. Alvarez-Sabin, et al. (2005). "Predictors of early arterial reocclusion after tissue plasminogen activator-induced recanalization in acute ischemic stroke." Stroke **36**(7): 1452-6.
- Sabeti, S., M. Schillinger, et al. (2004). "Quantification of internal carotid artery stenosis with duplex US: comparative analysis of different flow velocity criteria." Radiology **232**(2): 431-9.
- Schellinger, P. D., J. B. Fiebach, et al. (2001). "Stroke magnetic resonance imaging within 6 hours after onset of hyperacute cerebral ischemia." Ann Neurol **49**(4): 460-9.
- Selim, M., J. N. Fink, et al. (2002). "Predictors of hemorrhagic transformation after intravenous recombinant tissue plasminogen activator: prognostic value of the initial apparent diffusion coefficient and diffusion-weighted lesion volume." Stroke **33**(8): 2047-52.
- SEN, C. a. h. d. G. d. E. d. E. C. d. I. (2006). Guía para el diagnóstico y tratamiento del ictus. Barcelona.
- Siddiqi, F., T. M. Odrlic, et al. (1998). "Binding of tissue-plasminogen activator to fibrin: effect of ultrasound." Blood **91**(6): 2019-25.
- Sitges, M., X. Bosch, et al. (1998). "[Optimization of thrombolytic treatment in acute myocardial infarct: the role of new fibrinolytic drugs and their combination with new antithrombotics]." Rev Esp Cardiol **51**(3): 178-91.
- SITS Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke - Monitoring Study.
- Tachibana, K. and S. Tachibana (1995). "Albumin microbubble echo-contrast material as an enhancer for ultrasound accelerated thrombolysis." Circulation **92**(5): 1148-50.
- Toni, D., S. Lorenzano, et al. (2006). "The SITS-MOST registry." Neurol Sci **27**(Supplement 3): s260-s262.

- Trouillas, P., L. Derex, et al. (2004). "Early fibrinogen degradation coagulopathy is predictive of parenchymal hematomas in cerebral rt-PA thrombolysis: a study of 157 cases." Stroke **35**(6): 1323-8.
- Trouillas, P., N. Nighoghossian, et al. (1998). "Thrombolysis with intravenous rtPA in a series of 100 cases of acute carotid territory stroke: determination of etiological, topographic, and radiological outcome factors." Stroke **29**(12): 2529-40.
- Trouillas, P. and R. von Kummer (2006). "Classification and pathogenesis of cerebral hemorrhages after thrombolysis in ischemic stroke." Stroke **37**(2): 556-61.
- Wardlaw, J. M., G. Zoppo, et al. (2003). "Thrombolysis for acute ischaemic stroke." Cochrane Database Syst Rev(3): CD000213.
- Wu, J. H., K. Siddiqui, et al. (1994). "Transport phenomena and clot dissolving therapy: an experimental investigation of diffusion-controlled and permeation-enhanced fibrinolysis." Thromb Haemost **72**(1): 105-12.
- Zanette, E. M., C. Roberti, et al. (1995). "Spontaneous middle cerebral artery reperfusion in ischemic stroke. A follow-up study with transcranial Doppler." Stroke **26**(3): 430-3.
- Zidansek, A., A. Blinc, et al. (1995). "Finger-like lysing patterns of blood clots." Biophys J **69**(3): 803-9.