

**PREDICTORES DE LA EVOLUCIÓN
CLÍNICO-RADIOLÓGICA
DEL ICTUS ISQUÉMICO AGUDO
TRAS EL TRATAMIENTO TROMBOLÍTICO**

Tesis defendida por

RAQUEL DELGADO MEDEROS

Para aspirar al

Grado de Doctora en Medicina

UNIVERSITAT AUTÒNOMA DE BARCELONA

DEPARTAMENT DE MEDICINA

2008

Unitat Neurovascular, Servei de Neurologia

Hospital Universitari Vall d'Hebron



Universitat Autònoma de Barcelona

Facultat de Medicina

Departament de Medicina



Directores: Carlos Molina Cateriano

José Álvarez Sabín

**A mis padres
A Quico**

AGRADECIMIENTOS

Durante mis años de residencia y de beca predoctoral, he tenido la enorme suerte y satisfacción de conocer y poder trabajar con muchas personas que me han ayudado, consciente o inconscientemente, con pequeños y grandes detalles, a llegar a este momento. Gracias a todos ellos.

En primer lugar, a mis directores de Tesis. Al Dr. Carlos Molina, por ser el primero que apostó por mí desde mi llegada al hospital, por transmitirme su vocación investigadora y por sus palabras de ánimo en los momentos más oportunos. Al Dr. José Álvarez Sabín, por su esfuerzo y dedicación para que la Unidad Neurovascular sea lo que ha llegado a ser y por darme la oportunidad de formar parte de ella. Ambos han supuesto un estímulo constante para empezar, avanzar y concluir este trabajo.

A la Unidad de Resonancia Magnética, dirigida por el Dr. Álex Rovira, por su colaboración en la parte neurorradiológica de esta tesis. A Pep Munuera, por su disponibilidad y su confianza desde que nos conocimos. A Elena Huerga, por su ayuda en la recogida de datos.

Al *imprescindible* Manolo Quintana, por su inestimable ayuda en la parte estadística e informática durante todos estos años, siempre con el bonus de una sonrisa, y de una paciencia inagotable.

A todos y cada uno de mis compañeros de residencia, por tantos buenos momentos dentro y fuera del hospital y por mantener el espíritu de compañerismo que caracteriza a los residentes de neurología del Hospital Vall d'Hebron. A Francisco Purroy le agradezco especialmente sus consejos, comentarios y sugerencias. Gracias también a todos los adjuntos que dedicaron parte de su tiempo a enseñarme, en particular a Francesc Pujadas,

por su incansable vocación docente, y a Jordi Río, por su interminable paciencia y sentido del humor. Y a los residentes actuales, por lo que sigo aprendiendo de ellos en cada guardia.

A todos mis compañeros de la Unidad Neurovascular, Marc, Estevo, Pilar, Marta, Olga y Gemma, no sólo por su ayuda en el desarrollo de esta Tesis, sino también por su gran calidad humana y por su genuina predisposición a facilitar el trabajo de los demás. A mis compañeras y confidentes de consultas externas y del despacho 135 les estaré eternamente agradecida por saber aguantarme tan bien y hacerme reír tanto en los días buenos y no tan buenos.

A las enfermeras, auxiliares y secretarias que colaboran día a día en nuestra actividad asistencial e investigadora. A Maite, siempre tan generosa y dispuesta a ayudar, le agradezco su cariño.

A Juan Arenillas, que puso los cimientos de esta línea de investigación y me involucró a mí en ella. Con él sobreviví a mi primera guardia de neurología, exploré a mi primer paciente neurológico y aprendí lo que es un TACI, PACI, LACI, POCI... Siempre le estaré agradecida por compartir conmigo su tiempo y sus conocimientos y, sobre todo, por permitirme disfrutar de su mezcla de humildad, humanidad y maestría.

A mi familia y amigos canarios, por su ánimo y apoyo incondicional desde el otro lado del charco.

Por último, mi mayor agradecimiento a los pacientes, los verdaderos protagonistas de esta Tesis.

ÍNDICE

ÍNDICE DE ACRÓNIMOS	9
1. INTRODUCCIÓN	10
1.1. El ictus isquémico agudo	11
1.1.1. Epidemiología	12
1.1.2. Factores de riesgo. Importancia de la hipertensión arterial	13
1.1.3. Etiopatogenia	14
1.2. Historia natural de la isquemia cerebral aguda	17
1.2.1. La penumbra isquémica y el crecimiento del infarto cerebral	17
1.2.2. Cambios hemodinámicos intracraneales y sistémicos	20
1.3. Neuroimagen en el ictus isquémico agudo	23
1.3.1. Tomografía computerizada craneal	24
1.3.2. Resonancia magnética craneal	26
a) Secuencia de difusión	27
b) Secuencia de perfusión	28
c) Angiografía por resonancia magnética	29
d) Concepto de mismatch difusión-perfusión	30
e) Valor pronóstico de la resonancia magnética multimodal	32
1.3.3. Doppler transcraneal	34
a) Principios básicos	35
b) Diagnóstico de oclusión y recanalización de arterias intracraneales	35
c) Monitorización continua por Doppler transcraneal	38
d) Valor pronóstico del Doppler transcraneal	40

1.3.4. Uso combinado de resonancia magnética y Doppler transcraneal en el ictus isquémico agudo	41
1.4. Tratamiento trombolítico del ictus isquémico agudo	42
1.4.1. Situación actual del tratamiento trombolítico	42
1.4.2. La ventana terapéutica: del criterio temporal al criterio tisular	43
1.4.3. Importancia de la recanalización arterial	47
1.4.4. Importancia de la presión arterial	50
2. OBJETIVOS	56
3. METODOLOGÍA	58
3.1. Selección de pacientes	59
3.2. Muestra estudiada	61
3.3. Variables clínicas	62
3.4. Protocolo de resonancia magnética	64
3.5. Protocolo de Doppler transcraneal	64
3.6. Protocolo de monitorización de la presión arterial	66
3.7. Esquema del protocolo de ambos estudios	69
4. COPIA DE LAS PUBLICACIONES	71
4.1. Speed of tPA-induced clot lysis predicts DWI lesion evolution in acute stroke	72
4.2. Prognostic significance of blood pressure variability after thrombolysis in acute stroke	79

5. SÍNTESIS DE LOS RESULTADOS Y DISCUSIÓN	87
5.1. Carácter dinámico de la recanalización arterial tras el tratamiento trombolítico intravenoso	89
5.2. Relación entre la velocidad de recanalización arterial y la evolución de la lesión isquémica aguda	91
5.3. Impacto de la velocidad de recanalización arterial sobre la evolución neurológica y el pronóstico funcional	94
5.4. Perfil temporal de la presión arterial en la fase aguda del ictus isquémico	96
5.5. Relación entre la variabilidad de la presión arterial y la evolución de la lesión isquémica aguda	98
5.6. Impacto de la variabilidad de la presión arterial sobre la evolución neurológica y el pronóstico funcional	99
5.7. Relación entre el valor pronóstico de la presión arterial y el estado de la arteria	100
6. CONCLUSIONES	104
7. BIBLIOGRAFÍA	106
8. ANEXOS	126

ÍNDICE DE ACRÓNIMOS

ACM, arteria cerebral media

ADC, coeficiente aparente de difusión (Apparent Diffusion Coefficient)

ARM, angiografía por resonancia magnética

DTC, Doppler transcraneal

DWI, diffusion-weighted imaging

FSC, flujo sanguíneo cerebral

mRS, modified Rankin Scale

NIHSS, National Institutes of Health Stroke Scale

NINDS, National Institute of Neurological Disorders and Stroke

PA, presión arterial

PWI, perfusion-weighted imaging

RM, resonancia magnética

rt-PA, activador tisular del plasminógeno recombinante

TC, tomografía computerizada

TIBI, Thrombolysis in Brain Ischemia

TOAST, Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment

1. INTRODUCCIÓN

1.1. El ictus isquémico agudo

La patología cerebrovascular o *ictus* se define como una alteración, transitoria o permanente, en una o varias zonas del parénquima encefálico causada por un trastorno circulatorio cerebral. El término ictus se utiliza para referirse de forma genérica a la isquemia cerebral (falta de aporte sanguíneo) y a la hemorragia cerebral (extravasación de sangre).

El ictus isquémico, que representa el 85% de toda la patología cerebrovascular, se origina por una interrupción brusca del aporte sanguíneo en una zona del parénquima encefálico secundaria a una oclusión vascular. Cuando el grado de hipoperfusión cerebral alcanza unos niveles insuficientes para mantener un adecuado metabolismo y funcionamiento celular, provoca un fenómeno de disfunción transitoria o definitiva de las células afectadas (neuronas, glía, células endoteliales, etc) denominado *isquemia cerebral*. Cuando la isquemia es intensa y prolongada, se produce una lesión cerebral localizada con pérdida celular irreversible, a la cual se aplica el término de *infarto cerebral*.

El tejido nervioso es extremadamente sensible a la isquemia. La reducción aguda de flujo sanguíneo cerebral desencadena ya desde los primeros minutos una cascada de eventos que van desde la depleción de energía hasta la muerte celular y cuyo desarrollo es tiempo-dependiente. Así, el resultado de cualquier estrategia terapéutica cuyo objetivo sea el intentar revertir o atenuar el efecto nocivo de la isquemia va a depender en gran medida del momento en que se inicie. Por ello, uno de los aspectos esenciales en el abordaje de la patología cerebrovascular reside en la actuación precoz, dentro de las primeras horas desde su inicio. Las medidas aplicadas durante esta fase aguda del ictus

pueden traducirse en un gran impacto en el pronóstico a largo plazo de los pacientes afectados.

1.1.1. Epidemiología

La enfermedad cerebrovascular constituye uno de los problemas más importantes del sistema sanitario. El ictus tiene una elevada incidencia anual, estimándose una media de 200 casos por cada 100.000 habitantes. En España se diagnostican aproximadamente 150.000 nuevos casos cada año. Su prevalencia oscila entre 500 y 600 personas por cada 100.000 habitantes. En cuanto a las tendencias, se prevé que estas cifras tiendan a incrementarse en las próximas décadas como consecuencia del progresivo envejecimiento de la población (Informe ISEDIC, 2004).

La enfermedad cerebrovascular se asocia a una elevada mortalidad y morbilidad. En la actualidad representa la primera causa de discapacidad física en la población adulta, la primera causa de mortalidad en la mujer y la segunda en el varón. El ictus es el motivo más frecuente de ingreso en los servicios de neurología y de estancia hospitalaria prolongada. Además, los pacientes con ictus suelen presentar una elevada comorbilidad (cardiopatía, diabetes, arteriopatía periférica, etc).

Dada su enorme relevancia, la búsqueda de nuevas estrategias que ayuden a reducir la morbimortalidad derivada de esta patología debe ser un objetivo prioritario en la investigación médica actual.

1.1.2. Factores de riesgo. Importancia de la hipertensión arterial

Los estudios epidemiológicos han permitido identificar diversos factores que se asocian a un mayor riesgo de ictus. Existen una serie de factores de riesgo no modificables, como la edad, el sexo, la raza o factores hereditarios, y otros potencialmente modificables, tales como la hipertensión arterial, el tabaquismo, el consumo excesivo de alcohol, la dislipemia, la diabetes mellitus o determinadas cardiopatías (Goldstein et al, *Stroke* 2006). De todos ellos, la hipertensión arterial es el factor de riesgo con mayor impacto en la enfermedad cerebrovascular. Se estima que el 54% de los casos de ictus están relacionados con la hipertensión arterial (Lawes et al, *Lancet* 2008). La elevación de la presión arterial (PA), tanto sistólica como diastólica, se correlaciona de forma continua con el riesgo de ictus (Rodgers et al, *BMJ* 1996; Yusuf et al, *N Engl J Med* 2000). Es importante señalar el hecho de que este riesgo aumenta a partir de cifras de PA de 115/75 mm Hg, valores hasta ahora considerado óptimos, lo que hace difícil establecer una línea de separación entre hipertensión y normotensión (Lewington et al, *Lancet* 2002). En conjunto, los estudios randomizados realizados han demostrado que la disminución de la PA mediante fármacos reduce el riesgo de padecer un ictus en aproximadamente un 30-40% (Lawes et al, *Stroke* 2004). El tratamiento hipotensor también ha demostrado ser eficaz en la prevención de nuevos eventos vasculares en pacientes con enfermedad cerebrovascular previa (Rashid et al, *Stroke* 2003). Por tanto, disponemos de una sólida evidencia acerca del beneficio de la reducción de la PA a largo plazo en la prevención primaria y secundaria del ictus. Por el contrario, existe una amplia controversia acerca del manejo más apropiado de la presión arterial durante la fase aguda del ictus, como se analizará en detalle en el apartado 1.4.4.

1.1.3. Etiopatogenia

El ictus isquémico es una entidad muy heterogénea desde el punto de vista etiopatogénico. Así, la oclusión arterial que ocasiona la isquemia cerebral puede ser el resultado de una gran variedad de patologías vasculares subyacentes. Según su etiología, el ictus isquémico se clasifica generalmente en cinco subtipos, basándose en los criterios TOAST (Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment) (Adams et al, *Stroke* 1993):

- **Ictus aterotrombótico o por arteriosclerosis de arteria grande:** se define por la presencia de aterosclerosis con estenosis mayor del 50% u oclusión a nivel de una arteria extracraneal o intracraneal de gran calibre responsable de la irrigación del territorio afecto. También se consideran aterotrombóticos aquellos ictus con presencia de placas o estenosis menor del 50% en la arteria cerebral media, cerebral posterior o basilar, en ausencia de otra etiología y en presencia de más de dos factores de riesgo vascular (edad >50 años, hipertensión arterial, diabetes mellitus, tabaquismo o hipercolesterolemia). Los mecanismos fisiopatológicos por los que se origina el ictus aterotrombótico son el embolismo arterio-arterial (desprendimiento de elementos de la placa de ateroma o del trombo, con embolización a ramas arteriales distales) o el mecanismo hemodinámico (disminución del flujo sanguíneo en el territorio distal a la estenosis en el contexto de una pobre circulación colateral o en situaciones de descenso de la presión de perfusión cerebral). Se estima que aproximadamente un 35% de los ictus son de origen aterotrombótico.
- **Ictus cardioembólico:** son aquellos que se producen como consecuencia de una oclusión arterial por un émbolo de origen cardíaco, existiendo evidencia de una cardiopatía embolígena y en ausencia de otra etiología. Generalmente estos émbolos

se producen por situaciones de éstasis sanguíneo a nivel de las cavidades cardíacas, lo que origina la formación de un trombo en su interior. Este es el caso de la fibrilación auricular, la patología cardíaca que con mayor frecuencia ocasiona un ictus isquémico. Otras causas son la estenosis mitral reumática, aneurisma de ventrículo izquierdo, acinesia o discinesia tras un infarto agudo de miocardio o hipocinesia cardíaca global. Menos frecuentemente, el material embólico cardíaco puede provenir de la fragmentación de vegetaciones valvulares, de trombos formados a nivel de una prótesis aórtica o mitral o de tumores cardíacos. También se consideran ictus cardioembólicos aquellos que se producen por un émbolo originado en el sistema venoso en el contexto de un cortocircuito derecha-izquierda, como ocurre en el foramen oval permeable o la comunicación interauricular. Aproximadamente el 25% de los ictus isquémicos pertenecen a este subtipo.

- **Ictus lacunar o enfermedad oclusiva arterial de pequeño vaso:** se define como un infarto de pequeño tamaño (<1,5 cm de diámetro) en el territorio de una arteria perforante cerebral, que suele ocasionar clínicamente un síndrome lacunar (síndrome hemimotor puro, síndrome hemisensitivo puro, síndrome hemimotor-hemisensitivo, hemiparesia atáxica y disartria mano torpe), en presencia de hipertensión arterial u otros factores de riesgo vascular y en ausencia de otra etiología. El mecanismo de producción en la mayoría de los casos es trombótico, por formación de placas de microateroma in situ, o bien por lipohialinosis o arteriolosclerosis, que es el engrosamiento concéntrico de la pared arterial hasta su obstrucción. El mecanismo embólico, tanto el de origen cardíaco como el embolismo arterio-arterial, o el

hemodinámico son mucho menos frecuentes. Los ictus lacunares constituyen alrededor del 15% del total de los ictus isquémicos.

- **Ictus de causa inusual:** es aquel en el que, tras haber descartado el origen aterotrombótico, cardioembólico o lacunar, se demuestra una causa poco frecuente, como una disección arterial, displasia fibromuscular, trombosis venosa cerebral, aneurisma, migraña o trastornos sistémicos (conectivopatía, infección, neoplasia, síndrome mieloproliferativo, coagulopatías, etc). En conjunto, constituyen el 10% de las causas de ictus isquémico.
- **Ictus de origen indeterminado:** se define como aquel ictus en el que, tras un estudio diagnóstico exhaustivo, se ha descartado la etiología aterotrombótica, cardioembólica, lacunar o inusual (ictus criptogénico), o bien coexisten más de una posible causa. Aproximadamente el 15-20% de los ictus isquémicos se clasifican como ictus de causa indeterminada.

Para un adecuado manejo del ictus agudo, es importante tener en cuenta las diferencias que existen entre los distintos subtipos de ictus en cuanto a su pronóstico derivado de su historia natural, la probabilidad de éxito de las estrategias de reperfusión y el riesgo de que se produzca un nuevo evento isquémico precoz en cada caso. Así, el ictus aterotrombótico se asocia a un alto riesgo de recurrencia precoz, así como a una menor respuesta al tratamiento trombolítico (Lovett et al, *Neurology* 2004; Linfante et al, *Stroke* 2002; Molina et al, *Stroke* 2004). El ictus cardioembólico origina con frecuencia infartos de gran tamaño y con mayor riesgo de transformación hemorrágica, aunque por otro lado presenta una mayor tasa de recanalización espontánea y tras tratamiento trombolítico

(Ferro et al, *Lancet Neurol* 2003; Molina et al, *Stroke* 2004). El ictus lacunar presenta un bajo riesgo de recurrencia precoz, aunque es frecuente la fluctuación de la sintomatología en fases iniciales. Con la incorporación de técnicas diagnósticas más sofisticadas, como la ultrasonografía dúplex-color y las nuevas técnicas de resonancia magnética, es posible conocer el mecanismo etiopatogénico del ictus poco después de la llegada del paciente a urgencias. La investigación precoz de la etiología del ictus puede ser útil para identificar a los pacientes con mayor riesgo y ayudar a seleccionar la estrategia terapéutica más adecuada en cada caso.

1.2. Historia natural de la isquemia cerebral aguda

1.2.1. La penumbra isquémica y el crecimiento del infarto cerebral

La evolución del infarto cerebral es un proceso dinámico y heterogéneo. Tras la oclusión de una arteria cerebral, se produce una disminución del flujo sanguíneo cerebral (FSC) que se distribuye de forma heterogénea en el territorio afectado (Figura 1.1). Así, existe una zona gravemente hipoperfundida (FSC <10 ml/100g/minuto) en el núcleo central o *core* de la lesión isquémica, constituida por tejido cerebral dañado irreversiblemente. Alrededor de este núcleo, existe una zona con menor grado de hipoperfusión gracias al flujo por circulación colateral, en la cual se distinguen dos regiones: una ligeramente hipoperfundida (FSC >20 ml/100 g/min) en la zona periférica, en la cual la transformación en infarto sólo sucede en circunstancias especialmente adversas (zona de oligohemia benigna), y otra con una perfusión cerebral críticamente disminuida (FSC entre 10 y 20 ml/100 g/min) pero aún suficiente para mantener la supervivencia tisular, denominada *penumbra isquémica* (Astrup et al, *Stroke* 1981). El área de penumbra

isquémica constituye, por tanto, tejido cerebral potencialmente viable y al mismo tiempo en riesgo de progresar a infarto si persiste la hipoperfusión.

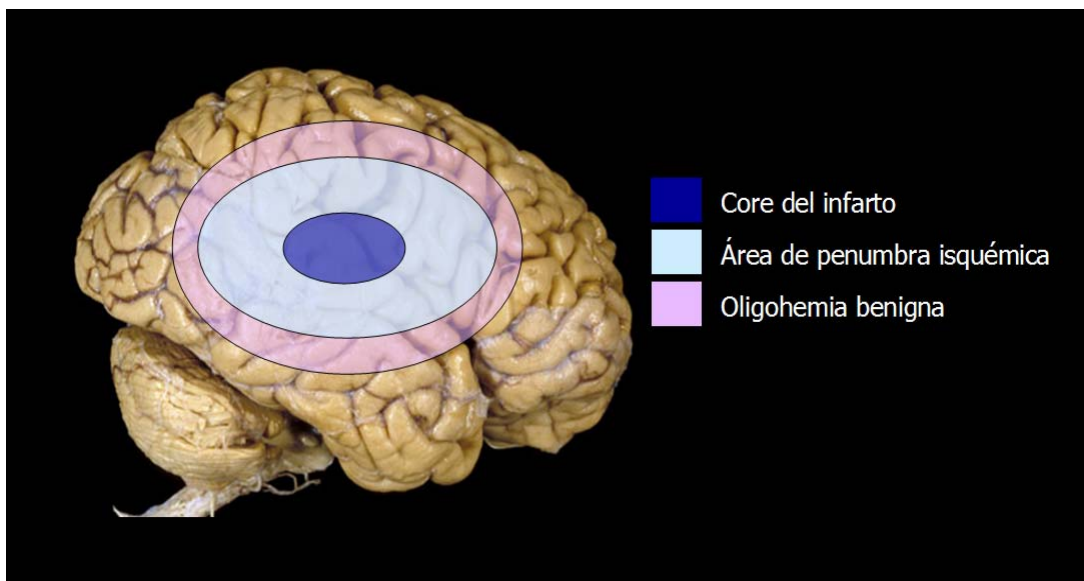


Figura 1.1. Esquema de los diferentes grados de hipoperfusión en la lesión isquémica cerebral aguda

Diversos estudios con neuroimagen seriada en animales y humanos han demostrado la existencia de un crecimiento del infarto cerebral a partir del núcleo central hacia la zona de hipoperfusión periférica durante las primeras horas o días tras una oclusión arterial, interpretándose como la conversión del tejido del área de penumbra isquémica en lesión irreversible (Knight et al, *Stroke* 1994; Baird et al, *Ann Neurol* 1997; Warach et al, *Ann Neurol* 2000). La hipoperfusión persistente es la causante de la puesta en marcha de mecanismos de excitotoxicidad, capaces de inducir ondas de despolarización en la zona de penumbra isquémica (Back et al, *J Cereb Blood Flow Metab* 1995). A su vez, la mayor demanda energética originada por estas ondas de despolarización recurrente no

puede ser satisfecha por un FSC muy reducido, por lo que el umbral de perfusión se hace cada vez más crítico y zonas de penumbra se incorporan progresivamente al parénquima cerebral no viable. Asimismo, el desarrollo de otros procesos secundarios a la liberación de neurotransmisores excitadores, tales como la apoptosis o la neuroinflamación, también parecen intervenir en la claudicación progresiva de la penumbra isquémica (Graham et al, *J Cereb Blood Flow Metab* 2001; Kaushal et al, *J Neurosci* 2008).

La duración de la viabilidad de la penumbra isquémica es variable, dependiendo de varios factores, tales como la localización de la oclusión arterial, el grado de flujo colateral, la susceptibilidad intrínseca del tejido o factores sistémicos (Kidwell et al, *Stroke* 2003). Por otro lado, el restablecimiento del FSC de forma precoz tras la recanalización espontánea o inducida ha demostrado ser capaz de preservar el tejido neuronal en riesgo, inhibiendo de este modo el crecimiento del infarto cerebral (Jansen et al, *Lancet* 1999; Neumann-Haefelin et al, *Stroke* 2004). Por tanto, el periodo durante el cual la penumbra se mantiene viable abre una ventana de oportunidades terapéuticas para intentar disminuir el crecimiento del infarto cerebral y las secuelas clínicas derivadas del mismo. Es por ello que, en la actualidad, la penumbra isquémica constituye la principal diana de las terapias de reperusión y neuroprotectoras en la fase aguda del ictus isquémico.

Se han descrito otros mecanismos que también pueden estar implicados en la progresión y complicación del infarto cerebral. Así, la formación de edema postisquémico masivo en el contexto de una isquemia grave puede causar un compromiso de espacio en el interior del cráneo, con elevación de la presión intracraneal y un empeoramiento de la hipoperfusión cerebral. Esto, a su vez, puede provocar secundariamente la conversión del área de oligohemia benigna en territorio de penumbra isquémica y, por tanto,

aumentar el volumen del infarto (Hacke et al, *Arch Neurol* 1996). En algunos casos, la reperfusión cerebral puede resultar en una exacerbación del daño neuronal inicial a través de la formación de radicales libres, de una respuesta inflamatoria o por transformación hemorrágica del infarto (Hallenbeck et al, *Arch Neurol* 1990; Kidwell et al, *Ann Neurol* 2002).

1.2.2. Cambios hemodinámicos intracraneales y sistémicos

El cerebro se protege frente a la isquemia mediante determinados mecanismos anatómicos y funcionales que tienden a preservar la irrigación en los territorios en riesgo. La principal característica anatómica es la existencia de numerosas anastomosis arterio-arteriales que conforman dos sistemas principales: el polígono de Willis y las anastomosis leptomeníngeas de Heubner (Figura 1.2). El polígono de Willis establece conexiones de baja resistencia entre los orígenes de las principales arterias a nivel de la base del cerebro (arterias cerebrales anterior, media y posterior, bilateralmente) y las anastomosis leptomeníngeas de Heubner interconectan las ramas corticales distales. Estos sistemas de colaterales son los responsables de la redistribución del aporte sanguíneo en presencia de una oclusión vascular (Torregrosa et al, *Fisiopatología de la isquemia cerebral* 2008). Cuando el aporte sanguíneo colateral no es suficiente para mantener una presión de perfusión normal en el territorio distal a la oclusión, interviene el mecanismo fisiológico intrínseco de *autorregulación cerebrovascular*. Mediante este mecanismo, el cerebro es capaz de mantener un FSC constante, a pesar de los cambios en la presión de perfusión, por medio de la dilatación o constricción de los vasos de resistencia. En el caso de la isquemia aguda, se produce una vasodilatación refleja con el fin de asegurar un

FSC adecuado en la zona hipoperfundida. Sin embargo, la persistencia de la obstrucción arterial conduce a un grado de vasodilatación autorreguladora máxima que es incapaz de compensar la disminución de la presión de perfusión y, en consecuencia, el FSC disminuye. Cuando el mecanismo de autorregulación falla, el cerebro aún es capaz de mantener el funcionamiento celular a través del incremento de la extracción de oxígeno sanguíneo durante un tiempo limitado, hasta que finalmente este mecanismo claudica y se produce la necrosis o infarto (Derdeyn et al, *Neurology* 1999).

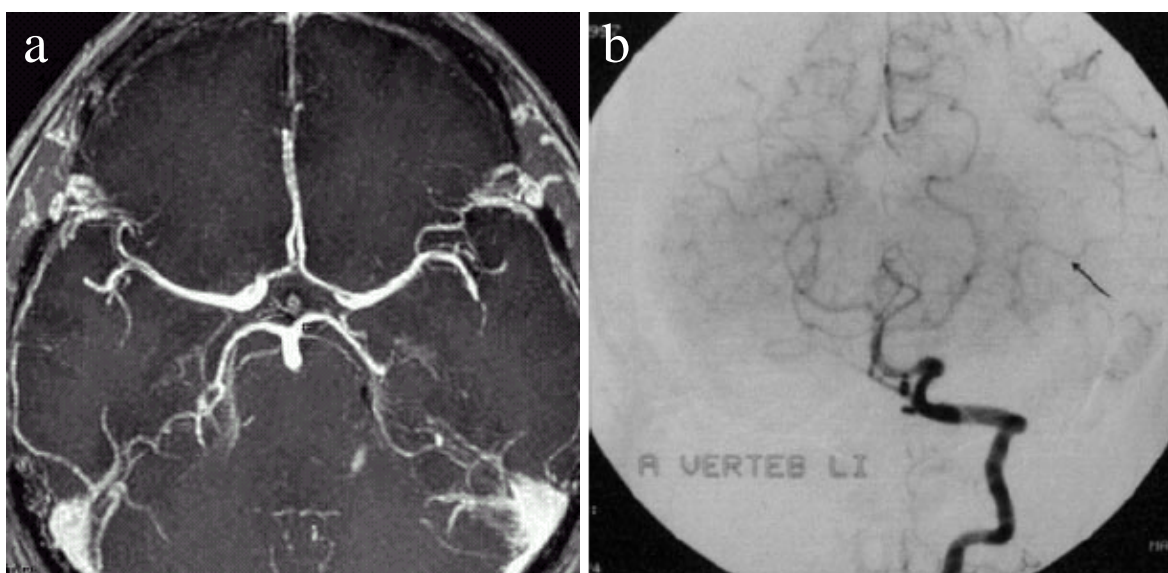


Figura 1.2. a) Polígono de Willis en exploración por ARM. b) Anastomosis leptomeníngicas (flecha) en exploración por arteriografía convencional (tomada de Klijn CJM. *Neurology* 2000;55:1806-1812)

A nivel sistémico, la PA experimenta importantes cambios en respuesta a la isquemia cerebral aguda. En aproximadamente 80% de los pacientes se produce una elevación de la PA durante las primeras 24-48 horas de evolución del ictus. Posteriormente, la PA disminuye espontáneamente de forma progresiva en los siguientes días, hasta alcanzar los niveles basales previos al ictus en aproximadamente un 60% de los pacientes (Wallace et

al, *JAMA* 1981; Britton et al, *Stroke* 1986; Leonardi-Bee et al, *Stroke* 2002). Además, se ha observado una alteración de la variabilidad a corto plazo de la PA, así como de su ritmo circadiano tras la isquemia cerebral aguda (Eames et al, *JNNP* 2002; Dawson et al, *Stroke* 1998).

Aunque no se conoce en profundidad el mecanismo por el cual se produce este fenómeno, en general se le atribuye un origen multifactorial. Carlberg y colaboradores sugirieron que la elevación de la PA durante la fase aguda del ictus se produce como respuesta al estrés mental de la hospitalización (Carlberg et al, *Stroke* 1991). Sin embargo, otros autores demostraron que este fenómeno ocurre con mayor frecuencia en pacientes con ictus que en pacientes hospitalizados por otra patología, lo que sugiere la intervención de otros factores (Morfis et al, *Stroke* 1997). En este sentido, los siguientes mecanismos han sido implicados en la génesis de los cambios de PA en el ictus isquémico: la activación anómala de los sistemas neuroendocrinos (sistema renina-angiotensina-aldosterona, sistema simpático y eje glucocorticoideo) (Olsson et al, *Stroke* 1992), la disfunción de los barorreceptores carotídeos y aórticos (Robinson et al, *Stroke* 1997) y la disfunción autonómica secundaria a la isquemia de la región de la ínsula (Meyer et al, *Neuroreport* 2004). La elevación de la PA también se ha interpretado como una respuesta refleja fisiológica a la isquemia cerebral. Como se ha expuesto previamente, en condiciones normales el FSC es independiente de la PA sistémica gracias a la autorregulación cerebrovascular. De este modo, el FSC se mantiene constante a pesar de la variación de la PA media dentro de unos márgenes que varían entre 60 y 150 mm Hg aproximadamente, aunque en pacientes con hipertensión arterial crónica la autorregulación ocurre con cifras de PA más elevadas (Powers et al, *Neurology* 1993).

Sin embargo, en la isquemia cerebral aguda se produce un fallo del mecanismo de autorregulación cerebrovascular, por lo que la perfusión cerebral pasa a ser dependiente de los niveles de PA sistémica. En este contexto, la elevación de la PA puede constituir una respuesta refleja de protección frente a la isquemia cerebral, con el objetivo de aumentar la perfusión cerebral en la zona de penumbra isquémica y de esa forma intentar disminuir la progresión del daño cerebral (Wallace et al, *JAMA* 1981; Britton et al, *Stroke* 1986). En esta línea, se ha planteado la hipótesis de que el descenso espontáneo de la PA observado en los días posteriores puede ser el resultado de la normalización del mecanismo de autorregulación cerebrovascular tras la reperfusión cerebral (Mattle et al, *Stroke* 2005).

1.3. Neuroimagen en el ictus isquémico agudo

El papel de la neurorradiología en el estudio del ictus isquémico ha cambiado radicalmente a partir de la demostración de la eficacia del tratamiento trombolítico. Previamente, el cometido de la neuroimagen se basaba simplemente en la exclusión de lesiones no isquémicas, tales como hemorragias o tumores. Desde la aparición de los fármacos fibrinolíticos, es fundamental disponer de información tanto del parénquima como de la vasculatura cerebral durante la fase aguda del ictus para realizar una óptima selección de aquellos pacientes candidatos a terapias de reperfusión (Beauchamp et al, *Radiology* 1999). En la actualidad, se considera que la técnica de neuroimagen ideal debe ser rápida, sensible y eficaz en la detección de isquemia, así como factible para su aplicación en pacientes con un ictus durante la fase aguda. Por otro lado, debe ser capaz de aportar información sobre cuatro aspectos fundamentales para la correcta toma de

decisiones terapéuticas: el parénquima (detección de isquemia y exclusión de hemorragia), la perfusión (evaluación del FSC), la penumbra isquémica (detección de tejido viable en riesgo de infarto) y el árbol vascular (detección de lesiones oclusivas).

1.3.1. Tomografía computerizada craneal

A pesar del continuo desarrollo de las técnicas de neuroimagen dentro del estudio diagnóstico del ictus, la tomografía computerizada (TC) craneal simple continúa siendo de primera elección en la mayoría de los servicios de urgencias, por su amplia disponibilidad y rapidez de ejecución. La TC permite descartar con alto grado de certeza la hemorragia intracraneal, así como la presencia de otro tipo de lesiones intracraneales, como tumores o abscesos. Su principal inconveniente es la limitada sensibilidad para la detección precoz de la isquemia cerebral, así como la amplia variabilidad interobservador en la interpretación de sus hallazgos.

Las manifestaciones radiológicas en la TC de la isquemia cerebral varían a lo largo del tiempo. Clásicamente se estimaba que en las primeras 3-6 horas de evolución, más del 50% de los pacientes con un infarto agudo no presentaba ningún signo radiológico.

Sin embargo, el avance tecnológico experimentado en los últimos años, principalmente con el diseño de equipos multidetectores, ha facilitado el reconocimiento de signos precoces de infarto. La isquemia se manifiesta en fases iniciales como una disminución de la densidad parenquimatosa predominantemente en la sustancia gris cortical o profunda, con la consiguiente pérdida de diferenciación entre la sustancia gris y blanca. Entre los signos precoces de isquemia, se incluye el borramiento del núcleo lenticular, la pérdida del ribete insular, el borramiento de los surcos corticales y la hipodensidad

parenquimatosa. Estos signos representan edema citotóxico y, por tanto, se consideran en general indicativos de lesión tisular irreversible (Von Kummer et al, *Radiology* 2001). También se ha descrito el signo de la arteria cerebral hiperdensa, el cual representa la presencia de un trombo o émbolo reciente intraarterial, por lo que se considera un marcador de oclusión aguda. En conjunto, con los nuevos equipos, más de la mitad de los TC craneales realizadas durante las primeras horas tras un ictus isquémico muestra alguno de estos signos. Sin embargo, se ha descrito una excesiva variabilidad interobservador en la identificación de los signos precoces de infarto. Una aproximación sistemática en la evaluación de la TC mediante la utilización de escalas, como la Alberta Stroke Programme Early CT Score (ASPECTS), puede contribuir a mejorar la interpretación de estos signos, aunque su correlación interobservador continúa siendo discreta (Barber et al, *Lancet* 2000). Aún se discute cuáles son las implicaciones de los signos precoces de isquemia para el pronóstico del paciente y para decidir sobre la aplicación de terapias de reperfusión (Wardlaw et al, *Radiology* 2005).

La limitada sensibilidad de la TC craneal hace que aquellos pacientes que presenten síntomas sugestivos de un ictus y que presenten una TC craneal normal dentro de las primeras tres horas puedan ser considerados candidatos a recibir tratamiento de reperfusión. Una de las desventajas de esta aproximación es que hasta un 20% de los pacientes recibe un diagnóstico incorrecto de ictus isquémico y por tanto son tratados de forma errónea (Libman et al, *Arch Neurol* 1995).

Otra limitación de la TC simple es la ausencia de información hemodinámica y del estado del árbol vascular. La reciente introducción de técnicas combinadas de perfusión y angiografía por TC ha permitido una aproximación a la evaluación del tejido

potencialmente viable y de la permeabilidad vascular cervicocraneal durante las fases precoces del ictus. Sin embargo, aún existe una limitada experiencia en el uso de estas técnicas y su aplicabilidad clínica para guiar el tratamiento del ictus isquémico agudo no está claramente establecida (Adams HP Jr, *Circulation* 2007).

1.3.2. Resonancia magnética craneal

La resonancia magnética (RM) craneal convencional permite identificar lesiones isquémicas agudas con mayor sensibilidad que la TC craneal simple, pero no ha demostrado una mayor eficacia diagnóstica dentro de las primeras seis horas del ictus (Mohr et al, *Stroke* 1995). Sin embargo, la incorporación de nuevas secuencias de RM, principalmente de difusión (DWI) y perfusión (PWI), ha supuesto una revolución en el diagnóstico del ictus isquémico agudo, al permitir una evaluación funcional y no meramente anatómica de la isquemia cerebral. Una aproximación multimodal mediante la combinación de diferentes secuencias permite incrementar de forma significativa la sensibilidad en la detección de lesiones isquémicas en fase hiperaguda y al mismo tiempo es capaz de valorar la viabilidad del tejido isquémico y detectar la presencia de oclusiones arteriales. Por otro lado, la aplicación de secuencias con eco de gradiente permite detectar lesiones hemorrágicas con una sensibilidad y especificidad comparable a la TC craneal. Entre las limitaciones de la RM destaca una menor disponibilidad, tiempos de exploración más prolongados, una menor tolerancia por parte de los pacientes (claustrofobia) y la contraindicación en determinadas situaciones, como en presencia de marcapasos u otros implantes metálicos.

a) Secuencia de difusión

La DWI proporciona imágenes basadas en la identificación de edema citotóxico mediante la valoración de la difusión protónica del agua del cerebro. La difusión es un fenómeno físico que corresponde al movimiento térmico aleatorio de las moléculas (movimiento browniano). Durante la isquemia aguda, el descenso del FSC por debajo del umbral crítico de perfusión provoca un fallo de las bombas iónicas transmembrana y, en consecuencia, un cambio en la permeabilidad de la membrana, la cual condiciona el paso de agua al espacio intracelular por alteración de la homeostasis iónica (edema citotóxico). El edema citotóxico genera una restricción en el movimiento de las moléculas de agua, con disminución del coeficiente de difusión, lo cual se traduce en un aumento de la intensidad (brillo) de la señal de resonancia en DWI. El grado de alteración de movimiento molecular puede ser cuantificado mediante el cálculo del coeficiente de difusión aparente (ADC). En el mapa ADC, la restricción de la difusión de la isquemia cerebral aguda se traduce en una disminución de la intensidad de la señal de resonancia.

La DWI por RM posee una mayor sensibilidad para la detección de isquemia cerebral aguda en comparación con la TC craneal simple y las secuencias convencionales de RM. Dentro de las primeras seis horas, la DWI ha mostrado una sensibilidad del 95% y una especificidad cercana al 100%, además de una excelente concordancia interobservador (Löfblad et al, *AJNR* 1998; Fiebach et al, *Stroke* 2002). El edema citotóxico se identifica ya desde los primeros minutos de isquemia en la DWI, presentando posteriormente importantes variaciones temporales. En cuanto a su volumen, la evolución natural de la lesión en DWI consiste en un crecimiento progresivo durante las primeras horas o días en

aquellas zonas con alteración de la perfusión (Figura 1.3) (Baird et al, *Ann Neurol* 1997; Barber et al, *Neurology* 1998; Tong et al, *Neurology* 1998).

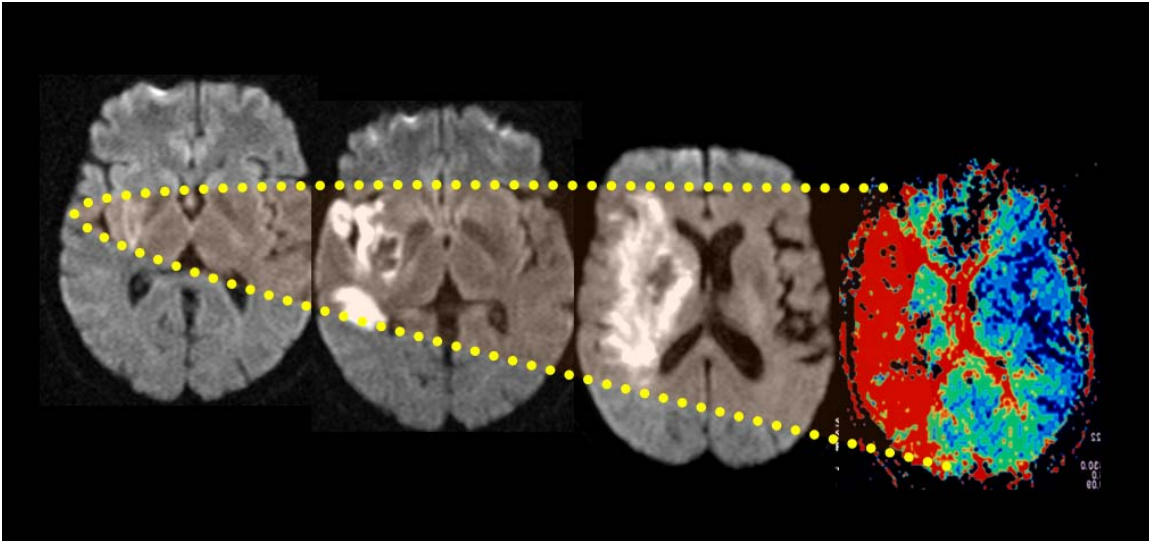


Figura 1.3. Representación esquemática del crecimiento progresivo de la lesión isquémica en estudios seriados de DWI a lo largo de la región con hipoperfusión en PWI

En general, se considera que la lesión detectada en DWI corresponde a una zona de infarto o lesión irreversible. Sin embargo, existen datos que indican que parte o incluso la totalidad de la lesión en DWI puede ser reversible si se logra una reperfusión precoz (Kidwell CS et al, *Ann Neurol* 2000).

b) Secuencia de perfusión

La PWI se basa generalmente en el efecto que produce la administración por vía intravenosa de contraste paramagnético durante su primer paso por la red capilar parenquimatosa en imágenes potenciadas en T2*, el cual es proporcional al volumen sanguíneo cerebral. El paso de contraste provoca una caída transitoria en la señal de RM en el tejido normalmente perfundido que permite obtener curvas de señal/tiempo. A partir

de esta información se pueden crear distintos mapas de perfusión: de volumen sanguíneo cerebral relativo (CBVr), de flujo sanguíneo cerebral relativo (CBFr) y de tiempo de tránsito medio (MTT) o de tiempo hasta pico (TTP) (Srinivasan et al, *Radiographics* 2006). De todos ellos, el alargamiento del MTT o del TTP ha demostrado ser el parámetro hemodinámico más sensible y precoz en la detección de regiones cerebrales hipoperfundidas tras una oclusión vascular y, por ello, ha sido el utilizado en los trabajos de esta tesis (Kane et al, *Stroke* 2007).

La principal aplicación clínica de la PWI se basa en su capacidad para identificar tejido isquémico potencialmente viable cuando se combina con la DWI, como se explica más adelante.

c) Angiografía por resonancia magnética

La RM es capaz de proporcionar información relativa al estado del árbol vascular mediante la angiografía por RM (ARM), que complementa la información del parénquima aportada por las secuencias de DWI y PWI. En la actualidad, la secuencia tridimensional en tiempo de vuelo o 3D-TOF (time of flight) es la más utilizada. En ella, se utiliza el flujo sanguíneo como base física para generar contraste entre los tejidos estacionarios y las partículas en movimiento de la sangre. De este modo, se obtiene una imagen morfológica precisa de la luz arterial, tanto de los troncos supraaórticos como del polígono de Willis y sus principales ramas de tamaño medio. Esta ha sido la técnica empleada en el protocolo de ARM de los trabajos de esta tesis.

Entre las ventajas de la ARM con respecto a otras técnicas angiográficas destaca su carácter no invasivo y la ausencia de irradiación del paciente. Su principal inconveniente

es la aparición de artefactos, con posibilidad de obtener imágenes de falsas oclusiones, hecho que se está mejorando con la introducción de nuevos avances en la técnica.

d) Concepto de mismatch difusión-perfusión

Dentro de las primeras horas de evolución del ictus, una gran proporción de pacientes con una oclusión arterial aguda presentan un volumen de tejido hipoperfundido en PWI mayor que el volumen de la lesión en DWI (Rodford et al, *Stroke* 1998; Barber et al, *Neurology* 1999; Schellinger et al, *Ann Neurol* 2001). Esta diferencia o desacoplamiento entre ambos volúmenes se conoce con el término de *mismatch DWI-PWI*, el cual representa una región con hipoperfusión crítica (alteración en PWI), pero sin edema citotóxico (DWI normal) (Figura 1.4). El mismatch DWI-PWI se considera un indicador de la presencia de penumbra isquémica, es decir, de tejido en riesgo pero potencialmente recuperable mediante tratamientos de reperfusión.

El crecimiento precoz del volumen de la lesión en DWI sucede casi exclusivamente en aquellos pacientes que presentan mismatch DWI-PWI. De acuerdo con el modelo de penumbra isquémica, se considera que este crecimiento es la consecuencia del reclutamiento del área hipoperfundida periférica por el núcleo central de infarto, debido a una hipoperfusión crítica persistente (Baird et al, *Ann Neurol* 1997). Por tanto, en ausencia de reperfusión, la presencia de mismatch DWI-PWI es un predictor de progresión del infarto cerebral y, por tanto, de un peor pronóstico.

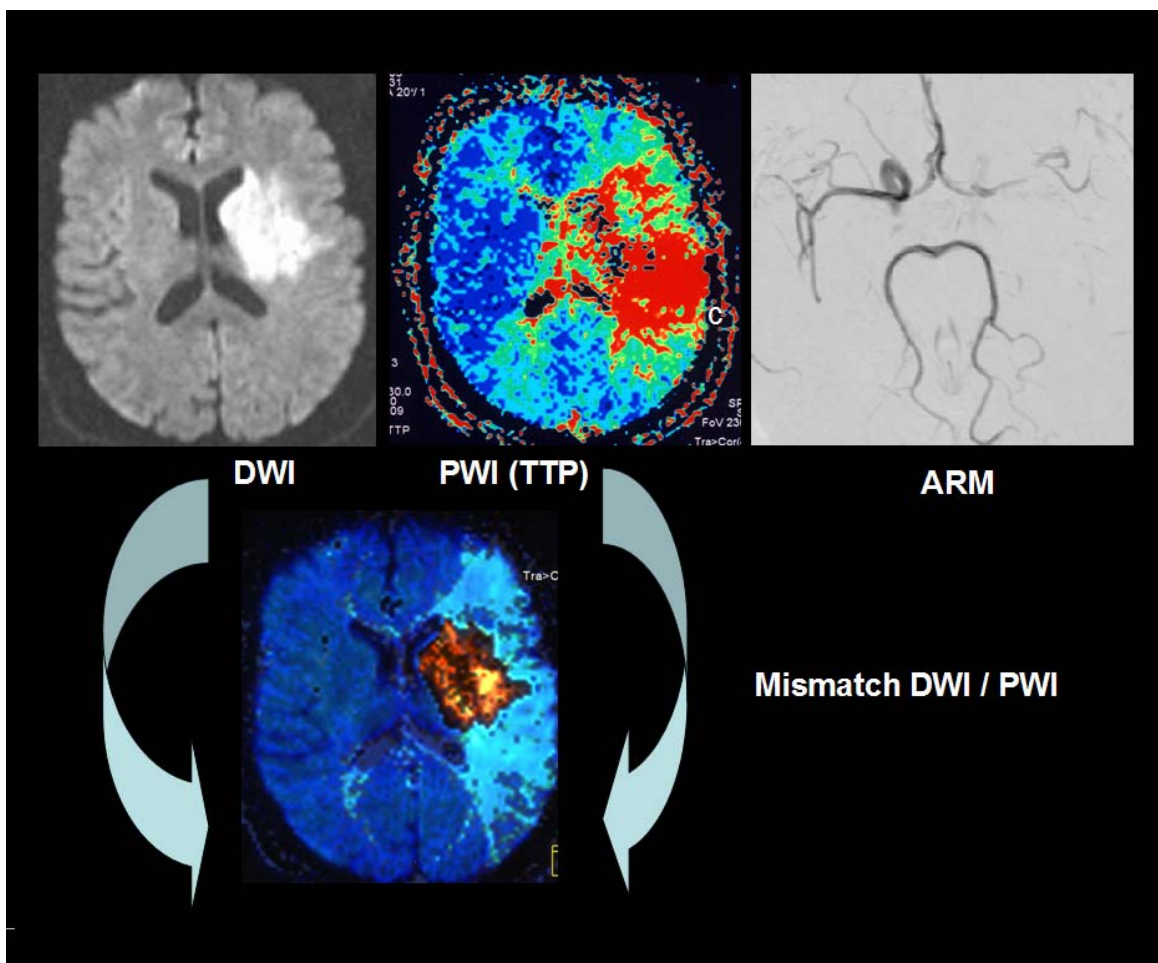


Figura 1.4. Ejemplo de un estudio de RM multimodal en la fase hiperaguda del ictus. La secuencia de DWI muestra un infarto en el territorio profundo de la ACM izquierda y el mapa de TTP un extenso retraso circulatorio en todo el territorio de la ACM izquierda, secundario a una oclusión del sifón carotídeo izquierdo, como muestra la ARM. La superposición de la lesión en DWI y en PWI muestra un extenso desacoplamiento entre el volumen de ambas lesiones, denominado mismatch DWI -PWI (en azul claro en la imagen inferior), el cual es un indicador de la presencia de penumbra isquémica. (Cortesía de la Unidad de Resonancia Magnética)

Recientemente, varios grupos han estudiado la utilidad de otros métodos alternativos para identificar qué pacientes presentan penumbra isquémica. Entre ellos, destaca el desacoplamiento entre la gravedad clínica medida con escalas neurológicas, como la NIHSS, y la extensión de la lesión en DWI (*mismatch clínico-DWI*), o la combinación de una oclusión intracraneal en la ARM y un volumen pequeño de la lesión en DWI (*mismatch ARM-DWI*). Estos conceptos han mostrado su capacidad para predecir la presencia de mismatch DWI-PWI, la expansión de la lesión en DWI y la respuesta a las terapias de reperfusión (Prosser et al, *Stroke* 2005; Lansberg et al, *Stroke* 2008) Su ventaja radica en que no requieren la obtención de la secuencia de PWI, evitando de este modo la administración de contraste y contribuyendo a disminuir el tiempo de exploración. Sin embargo, estos modelos aún requieren ser validados en estudios más amplios.

e) Valor pronóstico de la resonancia magnética multimodal

La información aportada por la RM multimodal ha demostrado ser un indicador eficaz de la gravedad y del pronóstico clínico a corto y largo plazo en pacientes con un ictus isquémico agudo. Así, varios estudios han mostrado una excelente correlación entre el volumen inicial de la lesión en DWI y PWI y el grado de déficit neurológico medido con escalas clínicas (Lövgren et al, *Ann Neurol* 1997; Tong et al, *Neurology* 1998; Baird et al, *Cerebrovasc Dis* 2000). Además, la extensión del desacoplamiento entre ambos volúmenes, es decir, el mismatch DWI-PWI, predice un mayor riesgo de expansión del volumen del infarto, de no mediar un tratamiento de reperfusión eficaz. Esto es importante porque el crecimiento de la lesión isquémica determinado en estudios de DWI

seriados ha demostrado una correlación significativa con la evolución clínica precoz y tardía del ictus (Arenillas et al, *Stroke* 2002; Warach et al, *Ann Neurol* 2000).

En cuanto al tratamiento, como se ha mencionado previamente, la presencia de mismatch DWI-PWI permite identificar a aquellos pacientes que pueden beneficiarse de terapias de reperfusión. Así, el estudio DEFUSE mostró que la reperfusión precoz con tratamiento trombolítico entre las tres y seis horas de evolución se asociaba a una respuesta clínica favorable en aquellos pacientes con mismatch DWI-PWI, mientras que los pacientes sin mismatch DWI-PWI no se beneficiaban del tratamiento (Albers et al, *Ann Neurol* 2006).

Por otro lado, algunos autores han atribuido un importante valor pronóstico al volumen de la lesión en DWI y al grado de reducción del ADC previo al tratamiento trombolítico, al permitir identificar a aquellos pacientes con un mayor riesgo de transformación hemorrágica, si bien aún son necesarios nuevos estudios prospectivos que aclaren esta cuestión (Selim et al, *Stroke* 2002; Thomalla et al, *Stroke* 2007). En base a todos estos datos, en los últimos años varios ensayos clínicos han incluido en sus protocolos el estudio con DWI y PWI como método de selección de pacientes para tratamientos de reperfusión y como medida indirecta de su eficacia (Warach et al, *Ann Neurol* 2000; Hacke et al, *Stroke* 2005; Furlan et al, *Stroke* 2006; Davis et al, *Lancet Neurol* 2008).

Por último, la DWI puede contribuir a la identificación precoz de la causa del ictus. Así, las lesiones en DWI corticales o subcorticales únicas o múltiples son sugestivas de enfermedad aterotrombótica de arteria grande, las lesiones múltiples en distintos territorios orientan hacia una etiología cardioembólica y las lesiones pequeñas y profundas indican una oclusión de pequeño vaso.

En resumen, la información obtenida a partir de la comparación de las distintas secuencias de RM permite identificar la zona isquémica lesionada irreversiblemente, la presencia de una oclusión vascular y valorar la presencia de penumbra isquémica. La gran implicación terapéutica de este modelo se basa en el paso de un criterio temporal a un criterio tisular a la hora de seleccionar el tratamiento más óptimo durante la fase aguda del ictus, cuyo resultado global pretende ser un incremento de la eficiencia terapéutica.

Por ello, la RM multimodal constituye una herramienta tanto diagnóstica como pronóstica de gran potencial para guiar el tratamiento del ictus isquémico agudo, aunque su utilidad en la práctica asistencial aún debe ser validada.

1.3.3. Doppler transcraneal

El Doppler transcraneal (DTC) se ha convertido en los últimos años en una técnica de gran utilidad en la atención urgente de los pacientes con un ictus isquémico. El DTC utiliza los ultrasonidos para la evaluación de las velocidades de flujo en las arterias intracraneales como una expresión del FSC regional. Sus principales ventajas frente a otras técnicas angiográficas es que proporciona una información rápida, en tiempo real y de forma no invasiva sobre la presencia y localización de una oclusión o estenosis intracraneal. Además permite evaluar la eficacia de las terapias de reperfusión mediante la monitorización continua de la recanalización arterial a la cabecera del paciente. Por otro lado, recientemente se ha demostrado la capacidad de los ultrasonidos de potenciar la trombolisis enzimática con activador del plasminógeno tisular recombinante (rt-PA). Por todo ello, el DTC ha experimentado una creciente aplicación en la fase aguda del ictus, en particular en aquellos pacientes candidatos a tratamientos trombolítico.

a) Principios básicos

El efecto Doppler se basa en el cambio de frecuencia del haz de ultrasonidos cuando incide sobre un objeto móvil, como pueden ser los hematíes en el torrente circulatorio. Así, la diferencia de frecuencia entre el haz emitido y el haz reflejado es dependiente de la velocidad del cuerpo móvil y del ángulo existente entre las direcciones del objeto y del haz de ultrasonidos. De este modo, conociendo la diferencia de frecuencias y el ángulo de insonación del haz de ultrasonidos, puede inferirse la velocidad del objeto. La técnica de DTC aplica el efecto Doppler para conocer la velocidad del flujo sanguíneo de las grandes arterias intracraneales mediante el uso de sondas emisoras de ultrasonidos pulsados de 2 MHz de frecuencia, capaces de penetrar el cráneo a través de diferentes ventanas óseas (ventana acústica temporal, occipital y orbitaria, principalmente). Las señales de flujo obtenidas pueden ser atribuidas a los diferentes segmentos de las arterias cerebrales en función de la ventana acústica utilizada, de la inclinación de la sonda, de la profundidad de insonación, del trazado del segmento arterial y de la respuesta a las maniobras de compresión de las arterias extracraneales (Aaslid et al, *J Neurosurg* 1982).

b) Diagnóstico de oclusión y recanalización de arterias intracraneales

El DTC permite detectar con una alta fiabilidad la presencia y localización de una oclusión arterial intracraneal mediante una serie de patrones de alteración del flujo descritos por primera vez por Zanette y cols (Zanette et al, *Stroke* 1989).

A través de la comparación de los hallazgos del DTC y de la angiografía convencional en la fase aguda del ictus isquémico, estos autores definieron la oclusión proximal de la arteria cerebral media (ACM) como la ausencia de flujo o un flujo mínimo residual a una

profundidad de insonación entre 45-65 mm a través de la ventana transtemporal. La presencia de una asimetría en la velocidad de flujo superior al 21% entre ambas ACM evaluadas a la misma profundidad indicaría la presencia de una oclusión distal. En base a estos criterios, se desarrolló la escala TIBI (Thrombolysis In Brain Ischemia), la cual define unos patrones de flujo que permiten localizar con gran precisión el punto exacto en que se encuentra la oclusión, así como identificar la recanalización arterial (Demchuk et al, *Stroke* 2001). Estos patrones se basan en la relación relativa entre el segmento arterial insonado y la localización de la oclusión, de modo que cuanto menor sea la distancia entre el trombo y el área de insonación, menor será la puntuación en la escala TIBI

Según esta escala, una oclusión proximal de la ACM se define por la presencia de un TIBI 0 ó 1 a 45-65 mm de profundidad. A esta misma profundidad, la presencia de un TIBI 2 ó 3 define una oclusión distal. El paso de un TIBI 0-1 a un TIBI 2-3 se considera como una recanalización parcial, mientras que si se alcanza un TIBI 4-5, se trata de una recanalización completa (Figura 1.5) (Burgin et al, *Stroke* 2000; Demchuk et al, *Stroke* 2001). Estos criterios son aplicables a otras arterias intracraneales. Estos patrones de oclusión y recanalización por DTC han demostrado poseer una sensibilidad y especificidad cercanas al 90% al ser comparados con la angiografía convencional. (Demchuk et al, *Stroke* 2001).

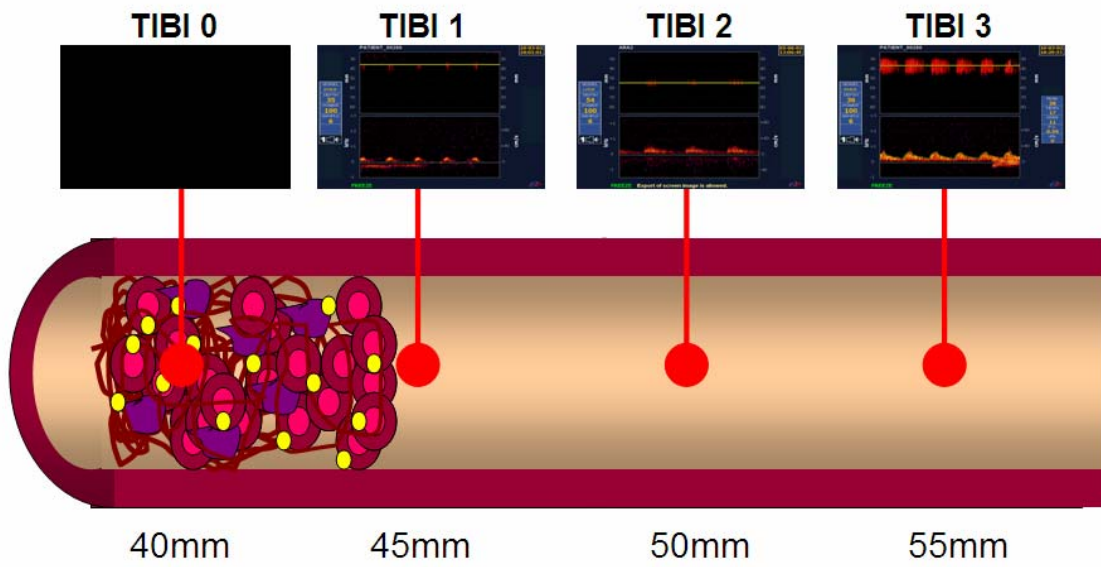


Figura 1.5a Escala TIBI. Patrones de oclusión (TIBI 0-3) en función de la distancia relativa del trombo al segmento arterial insonado.

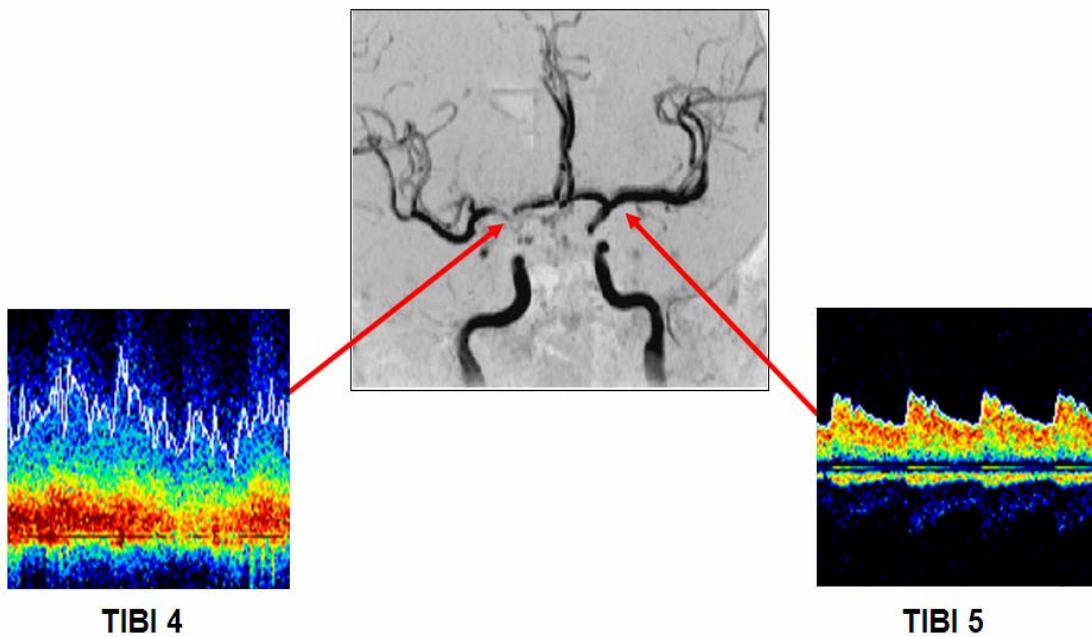


Figura 1.5b Escala TIBI. Patrón estenótico (TIBI 4) y patrón normal (TIBI 5).

c) Monitorización continua por Doppler transcraneal

Sin duda, una de las principales ventajas del DTC frente a otras técnicas vasculares es su capacidad de proporcionar información sobre los aspectos dinámicos de la recanalización arterial en el ictus isquémico agudo. Con el desarrollo de sistemas de fijación de las sondas de ultrasonidos, es posible realizar una insonización continua en una determinada localización, lo cual ha favorecido su uso como herramienta de monitorización vascular, en especial durante el tratamiento trombolítico. De este modo, el DTC es capaz de identificar a la cabecera del enfermo el momento exacto del inicio de la recanalización arterial, la velocidad en la que ésta se produce, el grado máximo de recanalización tras el tratamiento y al mismo tiempo correlacionar esta información con los cambios clínicos que experimenta el paciente (Figura 1.6) (Christou et al, *Stroke* 2000; Alexandrov et al, *Circulation* 2001). Por ello, se considera una técnica con un enorme potencial para la evaluación de la eficacia de nuevos tratamientos de reperfusión.

Otra ventaja de la insonación continua es su capacidad de potenciar la trombolisis enzimática mediante un efecto de microcavitación del trombo, favoreciendo así una mayor penetración del rt-PA en el interior del trombo y una mayor afinidad y unión del rt-PA a sus receptores de fibrina. Este uso combinado de rt-PA y ultrasonidos se denomina *sonotrombolisis*. En el estudio CLOTBUST (Combined Lysis Of Thrombus in Brain ischemia with Ultrasound in Stroke), la sonotrombolisis incrementó de forma significativa la proporción de recanalización completa y de mejoría clínica a las 2 horas, en comparación con el tratamiento convencional con rt-PA sin ultrasonidos (Alexandrov et al, *N Eng Journal Med* 2004). Recientemente, se ha sugerido que la eficacia de la

sonotrombolisis se puede incrementar mediante la administración de microburbujas. Éstas son pequeñas microesferas cargadas de aire o de gas pesado que habitualmente se utilizan como agente de contraste en pacientes con mala ventana acústica. En el ictus isquémico agudo, la administración de microburbujas se ha asociado a un mayor grado de recanalización arterial en comparación con la sonotrombolisis sin microburbujas (Molina et al, *Stroke* 2006). La sonotrombolisis clínica constituye en la actualidad un campo de investigación en pleno desarrollo.

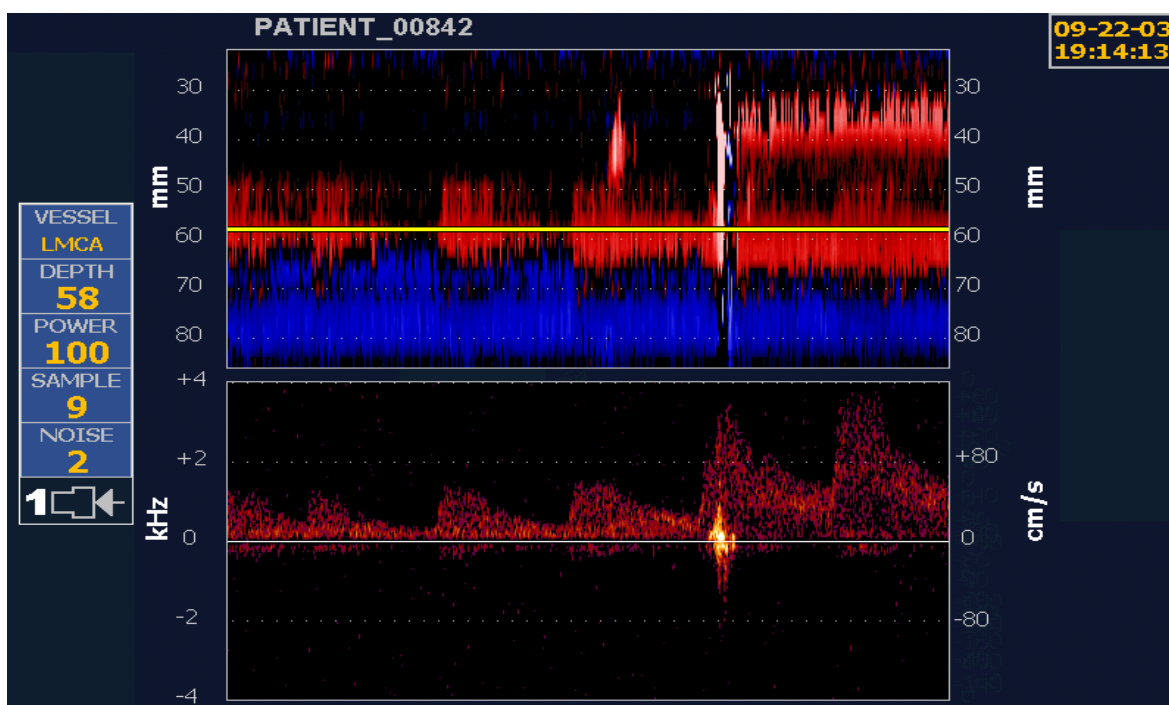


Figura 1.6. Detección de recanalización súbita de la ACM mediante monitorización continua por DTC durante la infusión de rt-PA intravenoso

d) Valor pronóstico del Doppler transcraneal

Además de su función diagnóstica y terapéutica, el DTC aporta una importante información pronóstica en la fase aguda del ictus isquémico. La detección precoz de una oclusión arterial intracraneal por DTC se asocia a una peor recuperación funcional y una mayor mortalidad a los 90 días (Barachinni et al, *Stroke* 2000), mientras que la ausencia de oclusión arterial ha demostrado ser un potente predictor de mejoría clínica y de buen pronóstico funcional (Toni et al, *Stroke* 1998). Además, la presencia y el número total de oclusiones o estenosis arteriales en el estudio ultrasonográfico se asocia a un mayor riesgo de recurrencia vascular en pacientes que han presentado un ictus isquémico (Wong et al, *Stroke* 2000). Por otro lado, la localización de la oclusión arterial detectada por DTC predice de forma eficaz la respuesta al tratamiento trombolítico con rt-PA intravenoso. Así, se ha descrito una tasa de recanalización arterial del 44% en oclusiones distales de la ACM, mientras que esta tasa disminuye hasta un 30% en oclusiones proximales de ACM y sólo un 6% en oclusiones de la arteria carótida interna terminal (Saqur et al, *Stroke* 2007). Además, la localización de la oclusión nos puede aproximar al diagnóstico del mecanismo etiológico del ictus. Por ejemplo, las oclusiones de localización distal a nivel de la arteria basilar son frecuentemente de etiología cardioembólica y las oclusiones proximales son con frecuencia aterotrombóticas. Por último, la recanalización arterial y varias características dinámicas de la misma tras el tratamiento trombolítico han sido correlacionados con el curso clínico y el pronóstico funcional, como se describirá con mayor detalle en el apartado 1.4.3 (Alexandrov et al, *Stroke* 2000; Christou et al, *Stroke* 2000; Alexandrov et al, *Circulation* 2001).

1.3.4. Uso combinado de resonancia magnética y Doppler transcraneal en el ictus isquémico agudo

La disponibilidad de la RM multimodal y del DTC en la práctica asistencial ha aumentado de forma considerable en la última década. En la actualidad, son pruebas que están al alcance de cada vez más centros hospitalarios y es probable que su uso se generalice aún más. La utilidad de su uso combinado radica en que ambas técnicas aportan información complementaria muy valiosa acerca de diferentes aspectos del ictus isquémico agudo. Como ya se ha comentado en apartados previos, la RM multimodal es capaz de valorar el estado del parénquima cerebral, de la perfusión cerebral y del árbol vascular, mientras que el DTC aporta información en tiempo real acerca del estado del flujo sanguíneo en las arterias intracraneales. Recientemente, nuestro grupo ha demostrado que la combinación de la RM y del DTC puede ser útil para identificar potenciales candidatos a tratamientos de reperfusión y estimar el riesgo/beneficio de su aplicación más allá de la ventana terapéutica actual (Ribó et al, *Stroke* 2005). Por un lado, la RM multimodal permite seleccionar a aquellos pacientes que presenten suficiente penumbra isquémica susceptible de beneficiarse del tratamiento trombolítico y el DTC nos ayuda a confirmar la persistencia de la oclusión vascular antes de iniciar el tratamiento. Por otro lado, la monitorización con DTC es capaz de identificar la ausencia de recanalización o la reoclusión tras el tratamiento trombolítico, situaciones que pueden requerir la aplicación de medidas terapéuticas más agresivas.

En suma, la combinación de la RM multimodal y el DTC, estrategia empleada en los trabajos que integran esta Tesis, constituye una estrategia prometedora en el estudio de la isquemia cerebral aguda.

1.4. Tratamiento trombolítico del ictus isquémico agudo

1.4.1. Situación actual del tratamiento trombolítico

De las distintas modalidades de tratamiento investigadas hasta la fecha, la reperfusión precoz se considera la estrategia terapéutica más efectiva en el tratamiento del ictus isquémico agudo. En este sentido, el tratamiento trombolítico está dirigido a conseguir una recanalización de la arteria afectada, acelerando la disolución del trombo mediante la potenciación de la actividad fibrinolítica intrínseca (Christou et al, *Stroke* 2000; Alexandrov et al, *Circulation* 2001). Para ello, existe un periodo de tiempo denominado ventana terapéutica, en el cual los cambios isquémicos pueden ser aún reversibles y, por tanto, es posible actuar para intentar evitar el daño isquémico permanente y así reducir las secuelas clínicas. En la actualidad, el rt-PA es el único fármaco aprobado para el tratamiento del ictus isquémico agudo, a raíz de los resultados del estudio NINDS (National Institute of Neurological Disorders and Stroke) publicado en 1995 (NINDS, *N Engl J Med* 1995). En este ensayo, los pacientes tratados con rt-PA administrado de forma intravenosa dentro de las tres primeras horas de evolución del ictus presentaron un 30% más de probabilidad de quedar asintomáticos o tener una mínima discapacidad a los tres meses, en comparación con el placebo. Este beneficio clínico ha demostrado mantenerse al año del tratamiento (Kwiatkowski et al, *N Engl J Med* 1999).

El principal efecto adverso del tratamiento fue el incremento del riesgo de hemorragia cerebral sintomática en comparación al grupo placebo (6.4% vs. 0.6%), aunque esto no comportó un aumento en la mortalidad. Estos resultados supusieron la aprobación del fármaco para el tratamiento del ictus isquémico agudo en Estados Unidos en 1996 y en Canadá en 1999, siguiendo el protocolo establecido por el ensayo NINDS.

Posteriormente, el estudio STARS (Standard Treatment with Alteplase to Reverse Stroke) demostró que el uso del rt-PA en la práctica clínica es capaz de reproducir los resultados de los ensayos clínicos, incluso con una frecuencia de hemorragias sintomáticas inferior (4%) (Albers et al, *JAMA* 2000). En Europa, la Agencia Europea del Medicamento aprobó provisionalmente la utilización del rt-PA en el año 2002, condicionando su aprobación definitiva a la realización de un estudio observacional de seguridad denominado SITS-MOST (Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke). Al igual que el estudio STARS, los resultados del SITS-MOST publicados recientemente han confirmado la seguridad y eficacia del tratamiento trombolítico con rt-PA administrado dentro de las tres primeras horas por profesionales acreditados en la práctica clínica habitual (Wahlgren et al, *Lancet* 2007).

1.4.2. La ventana terapéutica: del criterio temporal al criterio tisular

Pese a las innegables ventajas del tratamiento con rt-PA en el ictus isquémico, sólo una minoría de pacientes reciben dicho tratamiento en la práctica clínica (Douglas et al, *Neurology* 2005). Probablemente la principal razón de esta infrautilización del tratamiento trombolítico es la limitación actual de la ventana terapéutica a las tres primeras horas desde el inicio de los síntomas, periodo en el que sólo un 25% de los pacientes son evaluados en urgencias (Barber et al, *Neurology* 2001). Esto ha llevado a que en los últimos años gran parte de los esfuerzos se hayan centrado en intentar desarrollar nuevas estrategias que permitan ampliar esta estrecha ventana terapéutica, con el objetivo de aumentar el número de pacientes que podrían beneficiarse de la terapia trombolítica. A pesar de ello, hasta la fecha ningún ensayo ha demostrado el beneficio del

tratamiento trombolítico en el ictus más allá de las primeras tres horas. Así, en los estudios ECASS I, ECASS II y ATLANTIS, la administración de rt-PA utilizando una ventana temporal de seis horas desde el inicio de los síntomas no logró mejorar el pronóstico de los pacientes tratados y además resultó en un mayor riesgo de hemorragia intracraneal (Hacke et al, *JAMA* 1995; Hacke et al, *Lancet* 1998; Clark et al, *JAMA* 1999). Pese a todo, el análisis conjunto de los datos individuales de estos tres ensayos y el NINDS sugirió un potencial beneficio del tratamiento con rt-PA entre las primeras tres y seis horas (Hacke et al, *Lancet* 2004). Actualmente se encuentran en desarrollo nuevos ensayos clínicos que evalúan la eficacia del rt-PA intravenoso en la ventana de 3 a 4,5 horas (ECASS III) y en la ventana de 3 a 6 horas (IST-3).

En los últimos años, está recibiendo especial atención la estratificación de los pacientes en función de la probabilidad de respuesta al tratamiento trombolítico como una estrategia prometedora para ampliar la eficacia del tratamiento más allá de las primeras tres horas (Albers et al, *Stroke* 1999; Schellinger et al, *Stroke* 2007). En este sentido, un análisis secundario del estudio ATLANTIS mostró que un subgrupo de pacientes seleccionados en base a variables clínicas se beneficiaban del tratamiento trombolítico incluso más allá de las primeras tres horas, poniendo de manifiesto el valor de una estrategia de selección individualizada en base a otras variables, y no sólo según un criterio estrictamente temporal (Kent et al, *Stroke* 2003).

Es importante destacar el hecho de que cuanto mayor es el tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas, menor es la eficacia del rt-PA. De acuerdo con la fisiopatología del infarto cerebral, se cree que la desaparición o reclutamiento progresivo de la penumbra isquémica es uno de los principales factores relacionados con la disminución

de la respuesta clínica al tratamiento trombolítico a medida que transcurre el tiempo. Así, se ha observado que la penumbra isquémica está presente en al menos un 80% de los pacientes durante las primeras tres horas de evolución, pero esta proporción disminuye con el tiempo (Darby et al, *Stroke* 1999; Rother et al, *Stroke* 2002). Aún así, gracias a las nuevas técnicas de neuroimagen se conoce que la duración de la penumbra isquémica varía ampliamente de paciente a paciente en función de diversos factores, tales como el grado de circulación colateral, la vulnerabilidad selectiva del tejido afectado y otros factores sistémicos, como la glucemia sérica, la temperatura o la presión arterial sistémica (Warach et al, *Stroke* 2001; Touzani et al, *Curr Opin Neurol* 2001). La identificación mediante neuroimagen de la penumbra isquémica permitiría seleccionar a aquellos pacientes con suficiente tejido potencialmente viable y, por tanto, susceptibles de tener una respuesta clínica favorable al tratamiento trombolítico más allá de las primeras tres horas. De este modo, se ha desarrollado el concepto de “reloj tisular” como criterio para definir la ventana terapéutica. Para ello, ha sido crucial la aparición de las nuevas técnicas de RM con capacidad para detectar precozmente la presencia y extensión de penumbra isquémica. Así, varios estudios abiertos han coincidido en mostrar el beneficio clínico del rt-PA entre las primeras tres y seis horas de evolución en aquellos pacientes que presentan un desacoplamiento entre el volumen de hipoperfusión en PWI y el volumen de lesión en DWI (mismatch DWI-PWI), como marcador de la presencia de penumbra isquémica (Parsons et al, *Annals Neurol* 2002; Rother et al, *Stroke* 2002; Albers et al, *Ann Neurol* 2006). En esta línea, varios estudios han coincidido en demostrar la superioridad de la RM multimodal con respecto a la TC craneal como método de selección para tratamiento trombolítico, incluso dentro de las tres primeras horas (Thomalla et al, *Stroke*

2006; Kohrmann et al, *Lancet Neurol* 2006; Schellinger et al, *Stroke* 2007). Por otro lado, la RM multimodal puede ayudar a identificar a aquellos pacientes con un mayor riesgo de transformación hemorrágica sintomática y que, por tanto, no serían adecuados candidatos al tratamiento trombolítico, como aquellos casos en los que existe una lesión extensa en DWI o un ADC muy disminuido (Selim et al, *Stroke* 2002; Albers et al, *Ann Neurol* 2006; Thomalla et al, *Stroke* 2007).

En los últimos años, se han publicado varios ensayos clínicos basados en esta hipótesis. En dos ensayos en fase II (DIAS y DEDAS) se observó que la administración entre las primeras 3-9 horas de evolución del ictus de desmoteplasa, un fármaco trombolítico derivado de la saliva de murciélago, se asociaba a una mayor tasa de reperusión y a un mejor pronóstico en pacientes seleccionados en función de la presencia de mismatch DWI-PWI, aunque los datos preliminares del DIAS en fase III no ha replicado estos resultados (Hacke et al, *Stroke* 2005, Furlan et al, *Stroke* 2006). De modo similar, el estudio EPITHET demostró que el rt-PA administrado dentro de la ventana terapéutica de 3-6 horas aumenta la tasa de reperusión y ésta a su vez es capaz de reducir el crecimiento del infarto cerebral en el subgrupo de pacientes con mismatch DWI-PWI, aunque éste era el objetivo secundario del estudio (Davis et al, *Lancet Neurol* 2008).

En suma, los datos de que disponemos hasta ahora apoyan el papel de la RM multimodal como método fiable para valorar la relación entre el riesgo y el beneficio del tratamiento trombolítico de forma individualizada en cada paciente, lo que la convierte en una herramienta de gran potencial para la ampliación de la ventana terapéutica en el tratamiento trombolítico.

1.4.3. Importancia de la recanalización arterial

El mecanismo primario al cual se atribuye el beneficio del tratamiento trombolítico en el ictus isquémico agudo consiste en la apertura precoz de la arteria ocluida y, en consecuencia, el restablecimiento del FSC en la zona de penumbra isquémica antes de que se establezca el daño celular irreversible. Aunque el estudio NINDS y el resto de ensayos randomizados con trombolisis intravenosa no incluyeron información sobre el estado vascular, gracias a numerosos estudios abiertos se sabe que la tasa de recanalización tras la administración intravenosa de rt-PA dentro de las primeras tres horas se incrementa hasta un 40-60%, frente a un 24% de tasa de recanalización espontánea (Rha et al, *Stroke* 2007).

La recanalización arterial tras el tratamiento trombolítico es un potente predictor de mejoría clínica precoz y de buen pronóstico funcional a largo plazo (Christou et al, *Stroke* 2000; Molina et al, *Stroke* 2001; Zangerle et al, *Neurology* 2007). Un meta-análisis reciente concluyó que la recanalización incrementa entre 4 y 5 veces la probabilidad de buen pronóstico funcional y reduce en similar proporción la probabilidad de muerte a los tres meses (Rha et al, *Stroke* 2007). Por otro lado, varios estudios con neuroimagen seriada han correlacionado esta mejoría del pronóstico con la disminución del crecimiento del infarto cerebral y, en algunos casos, con la reversibilidad de la lesión isquémica (Jansen et al, *Lancet* 1999; Kidwell et al, *Ann Neurol* 2000; Schellinger et al, *Ann Neurol* 2001). Por el contrario, la ausencia de recanalización se ha relacionado con una peor evolución clínica a corto plazo y un mal pronóstico funcional, así como con un mayor crecimiento de la lesión isquémica establecida (Alexandrov et al, *N Eng J Med* 2004, Saqqur et al, *Stroke* 2007; Parsons et al, *Ann Neurol* 2002). Por desgracia, alrededor

del 50% de los pacientes no recanalizan tras la administración del rt-PA, lo cual supone una de las limitaciones más importantes del tratamiento trombolítico.

Si bien la recanalización arterial ha demostrado ser el factor más relevante en el pronóstico a corto y largo plazo, la respuesta a la misma puede ser muy heterogénea, pudiendo asociarse a evoluciones clínicas muy diferentes. En relación con la propia recanalización, se han identificado algunos factores capaces de condicionar la respuesta clínica a la reperusión tras el tratamiento trombolítico. Por un lado, el momento en el que ocurre la recanalización tiene un enorme impacto en el curso clínico precoz y el pronóstico a largo plazo. Así, se ha demostrado que existe una relación inversa entre el tiempo hasta la recanalización completa y el grado de mejoría clínica a las 24 horas (Christou et al, *Stroke* 2000), así como el pronóstico funcional a los 3 meses (Molina et al, *Stroke* 2001). Por otro lado, Alexandrov y cols. sugirieron que no sólo es importante el momento en que ocurre la recanalización arterial, sino también la velocidad en la que se produce. En efecto, la recanalización arterial es un proceso continuo que a menudo comienza en los minutos previos al restablecimiento definitivo del FSC. El rt-PA inicia la degradación fibrinolítica al unirse a la fibrina de la superficie del trombo expuesta al flujo sanguíneo, produciéndose una disolución parcial del mismo en un primer momento. Esto a su vez aumenta el flujo residual alrededor del trombo y la cantidad de fibrina expuesta, lo cual permite que llegue más rt-PA y se incremente su acción lítica sobre el trombo residual (Blinic et al, *Thromb Haemost* 1996) Estos autores describieron tres patrones de velocidad de recanalización en función del tiempo necesario para alcanzar el máximo grado de recanalización durante la monitorización continua con DTC (Figura 1.7) (Alexandrov et al, *Circulation* 2001):

- **Recanalización súbita (*sudden*):** abrupta normalización del flujo arterial, que se produce habitualmente a los pocos minutos tras el bolus de rt-PA, con una duración inferior a 1 minuto desde su inicio hasta la recanalización completa.
- **Recanalización escalonada (*stepwise*):** progresiva normalización del flujo con una duración total del proceso inferior a 30 minutos.
- **Recanalización lenta (*slow*):** progresiva normalización del flujo con una duración total del proceso superior a 30 minutos.

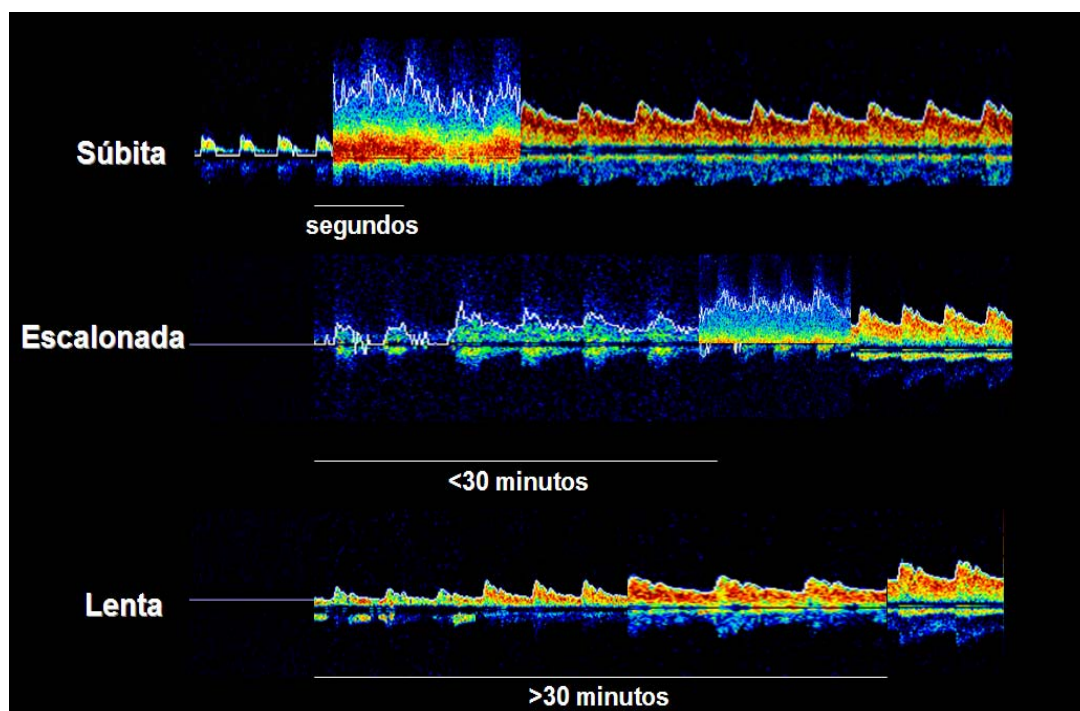


Figura 1.7. Patrones de velocidad de recanalización determinados mediante monitorización continua por DTC.

Estos patrones de velocidad de recanalización han demostrado su capacidad para predecir la respuesta clínica precoz y el pronóstico a largo plazo tras la trombolisis. Así, el patrón de recanalización súbita se relaciona con una recuperación espectacular del déficit

neurológico en las primeras 24 horas y un mejor pronóstico funcional a los 3 meses, mientras que la recanalización escalonada y lenta se asocian a una evolución clínica menos favorable (Alexandrov et al, *Circulation* 2001; Molina et al, *Stroke* 2004). Sin embargo, todavía queda por determinar la relación entre los distintos patrones de velocidad de recanalización y la evolución de la lesión isquémica tras la trombolisis. La investigación de esta relación puede ayudarnos a comprender mejor los mecanismos que influyen en la reperfusión efectiva del tejido isquémico y al mismo tiempo definir el papel de la monitorización de la velocidad de la recanalización arterial como herramienta de predicción del pronóstico en la práctica asistencial y en futuros ensayos clínicos.

1.4.4. Importancia de la presión arterial

Además de la recanalización arterial, existen otros factores que pueden influir en el pronóstico del ictus tras el tratamiento trombolítico. De ellos, la PA se considera uno de los factores con mayor relevancia durante la fase aguda del ictus, por lo que está siendo motivo de numerosas investigaciones en los últimos años. Como ya se ha comentado previamente, una importante proporción de pacientes que sufren un ictus isquémico experimentan una elevación espontánea de la PA durante las primeras horas. Así, en el International Stroke Trial (IST) y en el Chinese Acute Stroke Trial (CAST) se observó un nivel de PA sistólica basal superior a 140 mm Hg en un 82% y un 75% de los pacientes, respectivamente. De hecho, ambos estudios identificaron alrededor de un 25% de pacientes con niveles de PA sistólica superiores a 180 mm Hg al ingreso (Leonardi-Bee, *Stroke* 2002; CAST, *Lancet* 1997). En la mayoría de los casos, la PA disminuye espontáneamente en los siguientes días o semanas. En cambio, la hipotensión arterial es

poco frecuente en la fase aguda del ictus y generalmente se relaciona con la presencia de patología cardíaca u otras situaciones de bajo gasto.

Pese a la elevada frecuencia de los cambios de PA durante la fase aguda del ictus, su significado pronóstico aún no está claramente definido, lo que contribuye al desconocimiento acerca de cuál debe ser el manejo más adecuado de este fenómeno, como se expone a continuación.

- **Valor pronóstico de la presión arterial**

Varios estudios observacionales han sugerido que tanto los valores de PA altos como bajos durante la fase aguda del ictus isquémico predicen un peor pronóstico funcional y una mayor mortalidad (Leonardi-Bee, *Stroke* 2002, Willmot et al, *Hypertension* 2004). Se postula que probablemente exista una relación en forma de U entre los niveles de PA y la evolución clínica tras un ictus isquémico agudo, siendo el pronóstico peor en aquellos pacientes con valores extremos en ambos sentidos. Así, Castillo y cols. observaron que por cada incremento de 10 mm Hg por encima de 180 mm Hg en la PA sistólica, se produce un aumento del riesgo de deterioro neurológico precoz del 40% y de mal pronóstico funcional del 23%, mientras que por cada descenso de 10 mm Hg por debajo de 180 mm Hg el incremento es del 6% y 25%, respectivamente. (Castillo et al, *Stroke* 2004).

Pese a todo, algunos estudios observacionales han mostrado resultados no concluyentes e incluso contradictorios en cuanto al significado pronóstico de los niveles de PA en el ictus isquémico agudo (Jorgensen et al, *Lancet* 1994; Chamorro et al, *Stroke* 1998; Semplicini et al, *Arch Intern Med* 2003). Una de las posibles explicaciones para estas

discrepancias puede estar en las diferencias metodológicas en cuanto al registro de los niveles de PA. En efecto, muchos de estos estudios utilizaron medidas aisladas, generalmente en el momento del ingreso o en otros momentos puntuales a lo largo de las primeras horas de evolución, sin tener en cuenta las importantes variaciones que experimenta la PA a lo largo del curso inicial del ictus isquémico. Por el contrario, varios estudios recientes han puesto de manifiesto la superioridad de aquellas variables que evalúan los cambios o fluctuaciones de los niveles de PA, frente a medidas aisladas, a la hora de evaluar su significado pronóstico (Robinson et al, *Cerebrovasc Dis* 1997; Dawson et al, *Stroke* 2000; Stead et al, *Neurology* 2006). Para ello, resultan de gran utilidad los sistemas de monitorización de la PA no invasivos, que permiten obtener medidas frecuentes durante periodos prolongados y de una forma homogénea. Con este método se ha demostrado que la variabilidad de la PA durante las primeras horas de evolución del ictus isquémico es un predictor independiente del pronóstico a corto y largo plazo (Dawson et al, *Stroke* 2000; Yong et al, *Stroke* 2005; Stead et al, *Neurology* 2006).

Se han propuesto diversos mecanismos para explicar la asociación entre el curso de la PA y el pronóstico del ictus isquémico agudo. Por un lado, la hipertensión arterial puede facilitar la formación de edema cerebral, así como aumentar el riesgo de transformación hemorrágica del tejido isquémico, especialmente en pacientes tratados con fármacos trombolíticos (Leonardi-Bee et al, *Stroke* 2002; Krieger et al, *Stroke* 1999; Tanne et al, *Circulation* 2002). Recientemente, también se ha relacionado la elevación de la PA previa al tratamiento trombolítico con una menor tasa de recanalización, aunque se desconoce la naturaleza de esta asociación (Tsivgoulis et al, *Stroke* 2007). Por otro lado,

en base a la fisiopatología de la isquemia cerebral, se ha sugerido que la hipotensión arterial puede disminuir la perfusión en el área de penumbra isquémica en el contexto de una alteración de la autorregulación cerebrovascular y secundariamente amplificar el daño isquémico (Lisk et al, *Arch Neurol* 1993; Leonardi-Bee et al, *Stroke* 2002; Zazulia et al, *Neurology* 2007). Sin embargo, esta hipótesis no ha sido suficientemente explorada en los estudios clínicos realizados hasta la fecha.

En contra de una relación causal, algunos autores argumentan que la elevación de la PA puede constituir una respuesta compensadora para asegurar la perfusión cerebral en relación con la extensión de la lesión isquémica y ser por tanto un simple marcador de la gravedad del ictus inicial (Christensen et al, *Acta Neurol Scand* 2002, Rodríguez-García et al, *Am J Hypertens* 2005).

Por tanto, aún no disponemos de suficiente información para determinar la importancia real de la PA en la historia natural del infarto cerebral y, en particular, en su evolución tras el tratamiento trombolítico.

- **Actitud terapéutica**

Como resultado de lo anteriormente comentado, el manejo de la PA durante la fase aguda del ictus isquémico continúa siendo controvertido, aún más cuando se analizan los resultados de los estudios randomizados realizados hasta la fecha. Así, en el estudio INWEST (Intravenous Nimodipine West European Stroke Trial) la reducción de la PA con nimodipino intravenoso durante las primeras 24 horas del inicio de ictus se asoció a una mayor incidencia de deterioro neurológico y una mayor mortalidad (Ahmed et al, *Stroke* 2000). En cambio, en el estudio ACCESS (Acute Candesartan Cilexetil Therapy

in Stroke Survivors) el tratamiento con candesartán durante la fase aguda consiguió una reducción de la mortalidad y de la incidencia de eventos vasculares en comparación con el placebo, a pesar de no demostrar beneficio en el grado de discapacidad a los tres meses (Schrader et al, *Stroke* 2003). En cuanto al grupo de pacientes tratados con trombolisis intravenosa, el aumento de la adhesión a las recomendaciones del ensayo NINDS en cuanto al control de la PA (administración de tratamiento hipotensor a partir de una PA >180/105 mm Hg) se asoció a una disminución de la incidencia de hemorragia intracraneal sintomática en una serie corta de pacientes (Katzan et al, *Stroke* 2003). Sin embargo, en el mismo estudio NINDS, el uso de fármacos hipotensores se asoció a una menor probabilidad de buen pronóstico funcional (Brott et al, *Stroke* 1998). Esta controversia aumenta al tener en cuenta los resultados de algunos estudios preliminares con hipertensión inducida farmacológicamente, los cuales muestran que, de forma análoga a lo que ocurre en la hemorragia subaracnoidea, esta terapia puede ser beneficiosa durante la fase aguda del ictus isquémico (Hillis et al, *Neurology* 2001).

En la actualidad están en marcha nuevos ensayos clínicos que pueden ayudar a clarificar el papel de la manipulación de la PA en el ictus agudo. En espera de sus resultados, la mayor parte de los documentos de consenso recomiendan de manera general no administrar tratamiento hipotensor a menos que las cifras de PA sean superiores a 220/120 mm Hg en el ictus isquémico en general, y superiores a 180/105 mm Hg en el contexto de tratamiento trombolítico.

- **Factores relacionados con el efecto de la presión arterial en la isquemia aguda**

Para poder avanzar en el desarrollo de futuras estrategias terapéuticas, es necesario identificar aquellas circunstancias que puedan influir en el efecto de la PA sobre el curso del ictus isquémico agudo. Esto ayudaría a determinar el riesgo-beneficio asociado a la variación de la PA durante la fase aguda del ictus y permitiría guiar el manejo más adecuado en cada paciente.

Por un lado, existen datos que sugieren que el efecto de la variación de los niveles de PA depende tanto de su rapidez como de su intensidad (Qureshi et al, *Circulation* 2008). En este sentido, el uso de fármacos de acción corta y con una dosificación controlada podría ayudar a mejorar la seguridad de la manipulación de la PA. Por otro lado, algunos datos preliminares indican que la presencia de penumbra isquémica puede contribuir a una mayor susceptibilidad a los cambios de PA, sugiriendo el posible papel de la neuroimagen multimodal en la selección de pacientes candidatos a tratamiento hipotensor o hipertensión inducida (Hillis et al, *Neuroradiology* 2004). También se ha observado que la repercusión clínica de la manipulación de PA durante la fase aguda es mayor en presencia de patología estenooclusiva arterial extra- o intracraneal (Rordorf et al, *Stroke* 1997). Al mismo tiempo, la presencia y curso de una oclusión arterial puede influir en los cambios de PA. Así, recientemente Mattle y cols. demostraron que el curso de la PA durante las primeras horas del ictus se modifica en respuesta a la recanalización arterial precoz en pacientes tratados con trombolisis intraarterial (Mattle et al, *Stroke* 2005). Esto sugiere que la información relativa al estado del árbol arterial podría tener un papel relevante dentro del estudio del efecto de la PA en el ictus isquémico agudo.

2. OBJETIVOS

Los objetivos principales de esta tesis son:

1. Investigar la relación existente entre la velocidad de recanalización arterial tras el tratamiento trombolítico intravenoso, determinada mediante monitorización continua con Doppler transcraneal, y el crecimiento precoz de la lesión isquémica aguda utilizando la difusión por resonancia magnética.
2. Determinar el impacto de la velocidad de recanalización arterial sobre la evolución clínica precoz y el pronóstico funcional del ictus isquémico agudo.
3. Conocer la influencia de la variación de la presión arterial durante la fase aguda del ictus isquémico, evaluada mediante monitorización de 24 horas, sobre la evolución precoz de la lesión isquémica aguda en difusión, así como su relación con el curso de la oclusión arterial tras el tratamiento trombolítico intravenoso.
4. Investigar el valor pronóstico del curso de la presión arterial tras la trombolisis intravenosa en la evolución clínica a corto y largo plazo del ictus isquémico.

3. METODOLOGÍA

3.1. Selección de pacientes

En los dos trabajos que conforman esta tesis se estudiaron prospectivamente a pacientes con un ictus isquémico agudo en el territorio de la ACM de menos de seis horas de evolución que recibieron tratamiento trombolítico intravenoso en el Hospital Universitario Vall d'Hebron. A continuación se enumeran los criterios de inclusión y exclusión, compartidos por ambas investigaciones:

Criterios de inclusión

- Síntomas atribuibles a un ictus isquémico con afectación del territorio de la ACM.
- Tiempo de evolución desde el inicio de los síntomas de menos de seis horas. En aquellos pacientes con inicio al despertar, el tiempo de evolución se determinó desde que el paciente fue visto por última vez sin síntomas focales.
- Realización de RM craneal con secuencia de DWI, PWI y ARM dentro de las primeras seis horas desde el inicio de los síntomas que confirme la presencia de una lesión isquémica en el territorio de la ACM, con mismatch DWI-PWI mayor del 20%.
- Detección de una oclusión de la ACM mediante DTC y confirmada por ARM.
- Realización de tratamiento trombolítico con rt-PA intravenoso en una dosis estándar de 0.9 mg/kg.
- Obtención de consentimiento informado.
- Ausencia de todos los criterios de exclusión.

Criterios de exclusión

- Imposibilidad para realizar una RM por intolerancia del paciente o contraindicación (marcapasos).
- Presencia de una lesión en la secuencia de DWI en un territorio distinto al de la ACM.
- Ventana temporal acústica insuficiente que impida la monitorización por DTC.
- Ausencia de oclusión de la ACM (DTC normal, oclusión en otra arteria intracraneal o ausencia de confirmación en la ARM).
- Presencia de algún criterio de exclusión para el tratamiento con rt-PA intravenoso:
 - Tratamiento con anticoagulantes.
 - Antecedente de infarto cerebral o traumatismo craneal en los 3 meses previos.
 - Antecedente de hemorragia intracraneal.
 - Sangrado activo o antecedente de hemorragia gastrointestinal o genitourinaria en los 21 días previos.
 - Cirugía mayor en los 14 días previos
 - Punción lumbar o arterial en localización no compresible en los 7 días previos.
 - Embarazo o lactancia
 - Plaquetopenia $< 100.000/\text{mm}^3$
 - Glucemia menor de 50 mg/dl o mayor de 400 mg/dl
 - Mejoría clínica espontánea.
 - Presencia de una lesión en la secuencia de DWI mayor del 50% del territorio de la ACM.

Proceso diagnóstico

Para asegurar la correcta selección de los pacientes, se realizaron de forma sistemática las siguientes exploraciones:

1. Historia clínica y exploración física.
2. Analítica general en urgencias, incluyendo hemograma, pruebas básicas de coagulación y bioquímica, previa al tratamiento trombolítico.
3. Electrocardiograma.
4. Radiografía de tórax.
5. RM craneal dentro de las primeras seis horas desde el inicio de los síntomas y antes del tratamiento trombolítico.
6. DTC para la detección y monitorización de la oclusión de ACM desde la llegada a urgencias.
7. Eco-Doppler de las arterias carótidas internas cervicales
8. Durante el ingreso se completó el estudio etiológico del ictus mediante la realización de ecocardiografía transtorácica y/o transesofágica, ECG-Holter, detección de shunt derecha-izquierda por DTC y estudio de trombofilia, según la indicación en cada caso.

3.2. Muestra estudiada

Para el primer trabajo, en el que se valoró el papel de la velocidad de recanalización en la evolución clínico-radiológica del ictus isquémico agudo, se estudiaron prospectivamente 113 pacientes que cumplieron todos los criterios de inclusión y exclusión antes mencionados.

Para su selección, se evaluaron 936 pacientes consecutivos atendidos en el servicio de Urgencias de nuestro centro con el diagnóstico de ictus isquémico no lacunar entre febrero de 2001 y octubre de 2005, de los cuales 263 presentaban una oclusión aguda de la ACM por DTC y cumplían criterios para ser tratados con rt-PA intravenoso (0.9 mg/kg). En 138 pacientes se realizó una RM multimodal dentro de las primeras seis horas de evolución, antes del tratamiento trombolítico, pero 9 pacientes no pudieron completar la exploración por intolerancia y fueron excluidos. Finalmente, en 113 pacientes se pudo completar una monitorización continua por DTC durante las primeras dos horas tras el tratamiento trombolítico y fueron incluidos en el estudio.

En el segundo trabajo, en el que se determinó el valor pronóstico del curso de la presión arterial durante la fase aguda, se incluyeron 80 pacientes. Siguiendo el mismo proceso de selección, de un total de 614 pacientes con un ictus isquémico no lacunar evaluados en nuestro centro entre febrero de 2004 y enero de 2007, se identificaron 215 pacientes que presentaban una oclusión aguda de la ACM por DTC y cumplían criterios para tratamiento trombolítico intravenoso. En 114 pacientes se realizó un estudio con RM craneal dentro de las primeras seis horas de evolución y, de ellos, 80 pacientes completaron una monitorización de 24 horas de la PA.

3.3. Variables clínicas

En la historia clínica se recogieron las siguientes variables clínicas basales: edad, sexo, factores de riesgo vascular (tabaquismo, hipertensión arterial, diabetes mellitus, hipercolesterolemia) y medicación concomitante. A su llegada a urgencias, se determinó

la temperatura corporal, la PA sistólica y diastólica y la glucemia capilar. Con la información de las pruebas complementarias y los datos de neuroimagen, se clasificó el ictus según la clasificación TOAST (Adams et al, *Stroke* 1993) en las siguientes categorías etiológicas: cardioembólico, aterotrombótico, otras causas e indeterminado.

En el segundo trabajo, se registró el empleo de medicación hipotensora durante las primeras 24 horas.

El grado de afectación neurológica se determinó mediante la escala National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) (Brott et al, *Stroke* 1989) en el momento basal (antes de la administración del rt-PA) y a las 24 horas del inicio de los síntomas (Anexo 1). Se definió como mejoría o empeoramiento clínico precoz a la disminución o aumento en 4 ó más puntos respectivamente en la puntuación en la escala NIHSS. Se consideró una recuperación espectacular a la mejoría de 10 ó más puntos o un NIHSS inferior o igual a 3 durante las primeras 24 horas tras el inicio de los síntomas (NINDS, *N Eng J Med* 1995, Alexandrov et al, *Stroke* 2000)

El grado de discapacidad funcional se evaluó al tercer mes mediante la escala de Rankin modificada (mRS) (van Swieten et al, *Stroke* 1988) (Anexo 2). Se consideró al paciente independiente si su puntuación era inferior o igual a 2.

En resumen, los parámetros pronósticos utilizados en los dos estudios fueron:

- Presencia de deterioro o mejoría clínica precoz y recuperación espectacular en las primeras 24 horas.
- Mortalidad al tercer mes.
- Estado funcional al tercer mes.

3.4. Protocolo de resonancia magnética

Se realizaron dos exploraciones de RM craneal en todos los pacientes: una basal dentro de las primeras seis horas de evolución desde el inicio de los síntomas y siempre antes del tratamiento trombolítico, y otra de control entre las 36 y 48 horas. La descripción detallada del protocolo de RM puede encontrarse en el apartado de *Subjects and Methods* del primer trabajo. Además, siempre que se observó un empeoramiento neurológico, se realizó inmediatamente una TC craneal para descartar transformación hemorrágica sintomática.

Las variables radiológicas recogidas fueron el volumen de la lesión en DWI basal y a las 36-48 horas, el volumen de la lesión en PWI basal y el volumen del mismatch DWI-PWI. Para estudiar la evolución de la lesión isquémica aguda, se calculó el cambio del volumen de la lesión en DWI mediante la diferencia entre el volumen a las 36-48 horas y el volumen basal. En el primer trabajo, se definió el crecimiento o reversión de la lesión en DWI como la variación mayor del 20% del volumen de la lesión en DWI en la exploración de control.

3.5. Protocolo de Doppler transcraneal

Se realizó un estudio basal completo de DTC a todos los pacientes a su llegada a urgencias, previo a la administración de rt-PA, mediante un equipo de un canal con una sonda de ultrasonidos pulsados a una frecuencia de 2 MHz (TCD 100M, Spencer Technologies, o DWL Multidop x 4). El protocolo detallado está expuesto en el primer trabajo en el apartado de *Subjects and Methods*.

En la exploración basal, se determinó la presencia y localización de la oclusión arterial mediante la escala TIBI (Thrombolysis in Brain Ischemia). Una oclusión proximal se definió por la ausencia de flujo o la presencia de una señal de flujo mínimo (TIBI 0 ó 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 y/o posterior ipsilateral. El diagnóstico de oclusión distal se realizó ante la presencia de un flujo amortiguado o disminuido (TIBI 2 ó 3) en la ACM a la misma profundidad, con una velocidad menor del 30% con respecto a la misma arteria contralateral, y signos de diversión de flujo en las arterias vecinas. (Demchuck et al, *Stroke* 2001).

Para identificar la velocidad de recanalización arterial en el primer trabajo, se realizó una monitorización continua por DTC durante las dos horas posteriores a la administración del bolus de rt-PA. Para ello se utilizó un casco de fijación de la sonda de ultrasonidos diseñado para mantener el ángulo y profundidad de insonación constantes (Banda de fijación 500 Spencer Technologies o Banda metálica de fijación DWL). El mismo explorador determinó los cambios de flujo arterial mediante la visualización directa y en tiempo real del monitor de DTC. Se definió recanalización parcial la aparición de un flujo amortiguado o disminuido (TIBI 2 ó 3) en una arteria que presentaba inicialmente flujo ausente o mínimo (TIBI 0 ó 1). La mejoría del flujo hasta alcanzar un patrón estenótico (TIBI 4) o normal (TIBI 5) se consideró recanalización completa. (Burgin et al, *Stroke* 2000). La velocidad de recanalización del trombo se categorizó en súbita (normalización abrupta del flujo arterial en menos de 1 minuto), escalonada (normalización progresiva en menos de 30 minutos) y lenta (normalización progresiva durante más de 30 minutos)

(Alexandrov et al, *Circulation* 2001). La ausencia de cambios de flujo arterial durante la monitorización se consideró como falta de recanalización.

En el segundo trabajo, la presencia y grado de recanalización arterial se determinó en un DTC de control realizado a las seis horas del inicio de los síntomas.

3.6. Protocolo de monitorización de la presión arterial

En el segundo trabajo, se realizó una monitorización de la presión arterial durante 24 horas desde el inicio de los síntomas. La medición se llevó a cabo mediante un equipo digital modelo Omrom MX2 (Omron Healthcare Co., Kyoto, Japan), el cual utiliza el método oscilométrico para obtener las lecturas de PA sistólica, PA diastólica y frecuencia cardiaca de forma automática y no interpretativa por parte del examinador. Este equipo ha sido previamente validado de acuerdo con los protocolos de la Sociedad Británica de Hipertensión (BHS) y de la Asociación Americana para el Avance del Instrumental Médico (AAMI). (Artigao et al, *Am J Hypertens* 1998). Las medidas se realizaron con el paciente en decúbito supino y siempre en el mismo brazo durante todo el periodo de monitorización. Se realizó una primera lectura a la llegada del paciente a urgencias y otra antes de la administración del bolus de rt-PA. A partir del inicio del tratamiento trombolítico, se registraron lecturas de PA cada 15 minutos durante las primeras 2 horas y posteriormente cada 30 minutos hasta las 24 horas.

Las variables de PA estudiadas fueron las siguientes:

- PA sistólica basal (PASB): medida de la PA sistólica a la llegada a urgencias.
- PA diastólica basal (PADB): medida de la PA diastólica a la llegada a urgencias.

- PA sistólica de 24 horas (PAS24h): media de todas las medidas de PA sistólica obtenidas durante las primeras 24 horas.
- PA diastólica de 24 horas (PAD24h): media de todas las medidas de PA diastólica obtenidas durante las primeras 24 horas.
- Descenso de la PA sistólica (DPAS): diferencia entre la PASB y la PA sistólica a las 24 horas.
- Descenso de la PA diastólica (DPAD): diferencia entre la PADB y la PA diastólica a las 24 horas.
- Variabilidad de la PA sistólica (VPAS): desviación estándar de la media de todas las medidas de PA sistólica obtenidas durante las primeras 24 horas.
- Variabilidad de la PA diastólica (VPAD): desviación estándar de la media de todas las medidas de PA diastólica obtenidas durante las primeras 24 hora

Manejo de la presión arterial durante la fase aguda

El manejo de la PA se realizó en base a las recomendaciones del Grupo de Estudio de las Enfermedades Cerebrovasculares de la Sociedad Española de Neurología (Comité ad Hoc del GEECV SEN, *Guía para el diagnóstico y tratamiento del ictus* 2006) (Anexo 3). Se administró tratamiento hipotensor en aquellos pacientes que presentaron cifras de PA sistólica superiores a 180 mm Hg y/o de PA diastólica superiores a 105 mm Hg. El fármaco de primera línea fue el labetalol por vía intravenosa, dado su efecto inmediato y progresivo. Como segunda línea, se utilizaron fármacos del grupo de los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (enalapril o urapidil intravenoso) y

ocasionalmente nitratos tópicos. Los fármacos se dosificaron con especial precaución para evitar descensos bruscos o excesivos de la PA.

En situación de una disminución excesiva de la presión arterial, se administraron soluciones salinas por vía intravenosa y se colocó al paciente en posición de Trendelenburg. En ningún caso fue necesaria la administración de sustancias vasopresoras.

3.7. Esquema del protocolo de ambos estudios

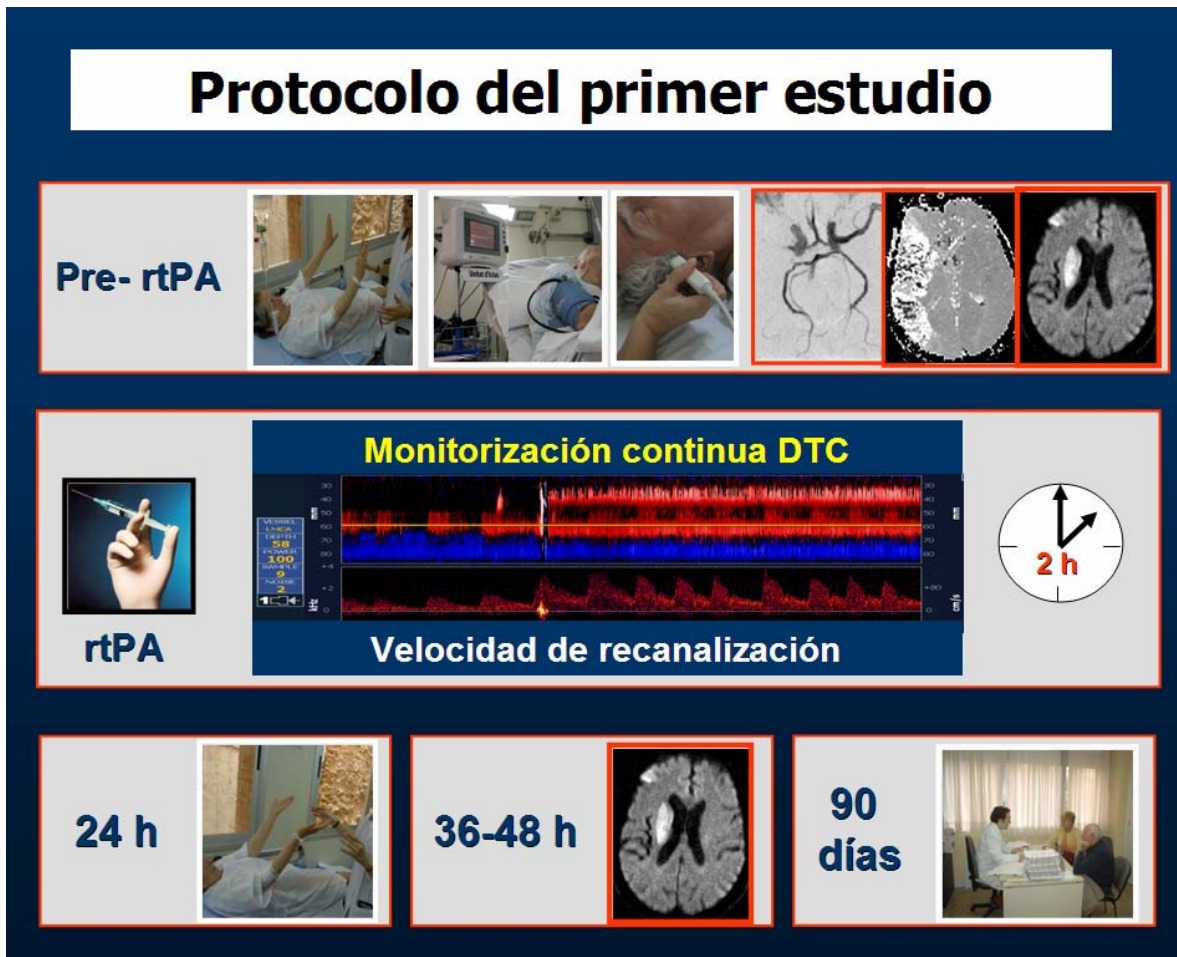


Figura 3.1. Esquema del protocolo del primer estudio: Speed of tPA-induced clot lysis predicts DWI lesion evolution in acute stroke.

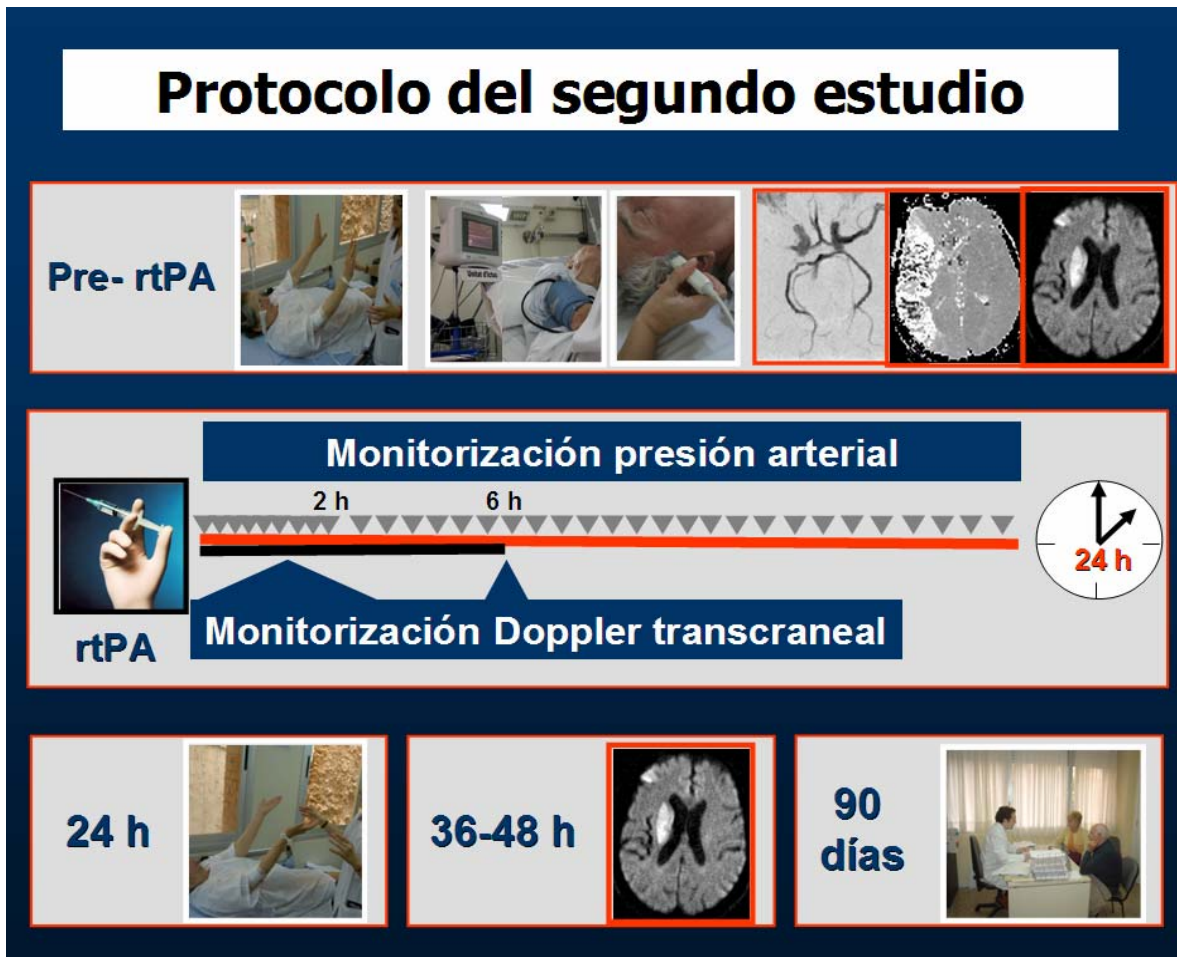


Figura 3.2. Esquema del protocolo del segundo estudio: Prognostic significance of blood pressure variability after thrombolysis in acute stroke.

4. COPIA DE LAS PUBLICACIONES

**4.1. Speed of tPA-induced clot lysis predicts DWI
lesion evolution in acute stroke.**

Stroke 2007;38:955-959

Speed of tPA-Induced Clot Lysis Predicts DWI Lesion Evolution in Acute Stroke

Raquel Delgado-Mederos, MD; Alex Rovira, MD; José Alvarez-Sabín, MD, PhD; Marc Ribó, MD; Josep Munuera, MD; Marta Rubiera, MD; Esteban Santamarina, MD; Olga Maisterra, MD; Pilar Delgado, MD; Joan Montaner, MD, PhD; Carlos A. Molina, MD, PhD

Background and Purpose—We sought to evaluate the impact of the speed of recanalization on the evolution of diffusion-weighted imaging (DWI) lesions and outcome in stroke patients treated with tissue-type plasminogen activator (tPA).

Methods—We evaluated 113 consecutive stroke patients with a middle cerebral artery occlusion who were treated with intravenous tPA. All patients underwent multiparametric magnetic resonance imaging studies, including DWI and perfusion-weighted imaging before and 36 to 48 hours after administration of a tPA bolus. Patients were continuously monitored with transcranial Doppler during the first 2 hours after tPA administration. The pattern of recanalization on transcranial Doppler was defined as sudden (<1 minute), stepwise (1 to 29 minutes), or slow (>30 minutes).

Results—During transcranial Doppler monitoring, 13 (12.3%) patients recanalized suddenly, 32 (30.2%) recanalized in a stepwise manner, and 18 (17%) recanalized slowly. Baseline clinical and imaging parameters were similar among recanalization subgroups. At 36 to 48 hours, DWI lesion growth was significantly ($P=0.001$) smaller after sudden ($3.23 \pm 10.5 \text{ cm}^3$) compared with stepwise ($24.9 \pm 37 \text{ cm}^3$), slow ($46.3 \pm 38 \text{ cm}^3$), and no ($51.7 \pm 34 \text{ cm}^3$) recanalization. The slow pattern was associated with greater DWI growth ($P=0.003$), lesser degree of clinical improvement ($P=0.021$), worse 3-month outcome ($P=0.032$), and higher mortality ($P=0.003$).

Conclusions—The speed of tPA-induced clot lysis predicts DWI lesion evolution and clinical outcome. Unlike sudden and stepwise patterns, slow recanalization is associated with greater DWI lesion growth and poorer short- and long-term outcomes. (*Stroke*. 2007;38:955-960.)

Key Words: reperfusion ■ stroke ■ transcranial Doppler ■ treatment ■ ultrasound

The natural history of diffusion-weighted imaging (DWI) abnormalities after acute occlusion of a major cerebral artery is to grow progressively over time into the area of perfusion deficit.^{1,2} The extent of DWI lesion enlargement has been correlated with final infarct size and long-term clinical outcome.³⁻⁶ Therefore, DWI lesion growth has been proposed as a surrogate outcome measure in neuroprotective and thrombolytic trials.^{7,8} This idea is supported by the demonstration that DWI abnormality growth may be attenuated or even reversed, partially or completely, after early therapeutically driven recanalization.^{9,10}

Systemic thrombolysis has demonstrated to be effective in improving long-term outcome in stroke patients when given within 3 hours of stroke onset.¹¹ The beneficial effect of thrombolytic therapy in stroke is based on the ability of tissue-type plasminogen activator (tPA) to induce early recanalization. Recanalization is a dynamic process that usually begins shortly after tPA administration and that can be continuously monitored by transcranial Doppler ultrasonography (TCD). TCD monitoring provides a noninvasive tool for real-time measurement of the

beginning, speed, timing, and degree of arterial recanalization. In unselected stroke patients, the speed of clot lysis during tPA infusion has been demonstrated to predict early clinical course and long-term outcome.^{12,13}

The combination of TCD and multimodal magnetic resonance imaging (MRI) may provide valuable information of the effect of the pattern of clot dissolution during tPA infusion on ischemic tissue evolution and outcome. Therefore, we sought to investigate the impact of the speed of clot lysis during continuous TCD monitoring on the evolution of DWI lesions and clinical outcome in patients with a middle cerebral artery (MCA) occlusion treated with intravenous tPA.

Subjects and Methods

Subjects

Our target group consisted of patients with acute ischemic stroke admitted within the first 6 hours after symptom onset. Stroke onset was defined as the last time when patient was known to be without any neurological deficit. A total of 936 consecutive patients with nonlacunar stroke involving the vascular territory of the MCA were

Received August 23, 2006; final revision received October 2, 2006; accepted October 17, 2006.

From the Department of Neurology (R.D.-M., J.A.-S., M.R., M.R., E.S., O.M., P.D., J. Montaner, C.A.M.) and the Magnetic Resonance Unit (A.R., J. Munuera), Hospital Universitari Vall d'Hebron, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain.

Correspondence to Carlos A. Molina, MD, PhD, Neurovascular Unit, Department of Neurology, Hospital Universitari Vall d' Hebron, Universitat Autònoma de Barcelona, Passeig Vall d'Hebron 119-129, 08035 Barcelona, Spain. E-mail cmolina@vhebron.net

© 2007 American Heart Association, Inc.

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

DOI: 10.1161/01.STR.0000257977.32525.6e

evaluated between February 2001 and October 2005. Eight-hundred sixty-seven (92.6%) of them underwent urgent carotid ultrasound and TCD examinations. Of these, 263 (28%) patients who had a documented MCA occlusion on TCD and who fulfilled the criteria for intravenous tPA treatment (0.9 mg/kg) were treated within 6 hours of stroke onset. One-hundred thirty-eight (14.7%) of these patients underwent a multiparametric MRI protocol including DWI, perfusion-weighted imaging (PWI), and magnetic resonance angiography (MRA) before tPA administration, which revealed a PWI-DWI mismatch >20%. Twenty-five patients were excluded because of claustrophobia or uncooperation (n=9) or lack of an adequate temporal bone window for TCD examination (n=16). Finally, 113 patients who were continuously monitored with TCD for 2 hours after tPA bolus administration were included in this study. Fifty-two patients who had participated in a previous study on the temporal profile of recanalization on TCD after tPA treatment were also included.¹⁴ Informed consent was obtained from all patients or their next of kin. The local ethics committee approved the study protocol.

TCD Assessment

A standard TCD examination was performed in the emergency department on admission before tPA administration with 1-channel, 2-MHz equipment (TCD 100 ML, Spencer Technologies, and DWL Multidop ×4). TCD assessment was performed by 2 certified sonographers with extensive experience in monitoring recanalization in acute stroke who were blinded to the clinical, radiological, and outcome data. 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 a minimal flow signal throughout the MCA at an insonation depth between 45 and 65 mm, accompanied by flow diversion in the ipsilateral anterior and posterior communicating arteries, according to the Thrombolysis in Brain Ischemia grading system.¹⁵ After the site of MCA occlusion was identified, continuous monitoring of the residual flow signals was performed with a Marc 500 headframe (Spencer Technologies) or DWL metal headframe to maintain tight transducer fixation and a constant angle of insonation. Continuous TCD monitoring of recanalization was conducted during 2 hours after tPA administration. The speed of clot lysis during continuous TCD monitoring was categorized into sudden (abrupt flow improvement lasting seconds), stepwise (gradual flow improvement during 1 to 29 minutes), or slow (flow improvement over 30 minutes)¹² according to the time to maximum completeness of recanalization (partial or complete). Changes on TCD in each patient were determined by 1 rater using direct visual control of the monitoring display. 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 when the end-diastolic flow velocity improved to normal or elevated values (normal or stenotic signals).¹⁵ No change in the abnormal waveforms indicated that no recanalization had occurred. Reocclusion was defined as a worsening in waveforms on TCD performed at the time of neurological deterioration after documented recanalization.

MRI Protocol

MRI was performed with a 1.5-T whole-body imager system with a 24-mT/m gradient strength, 300-ms rise time, and an echoplanar-capable receiver equipped with a gradient overdrive. The images obtained included the following: (1) axial DW echoplanar spin-echo sequence (4000 repetition time [TR]/100 echo time [TE]/2 acquisitions); (2) axial PW echoplanar gradient-echo sequence (2000 TR/60 TE/40 acquisitions); and (3) MRA (30 TR/5.4 TE/15° flip angle).

DW images were obtained with a single-shot spin-echo echoplanar pulse sequence with diffusion gradient *b* values of 0, 500, and 1000 s/mm² along all 3 orthogonal axes over 15 axial sections, 5-mm-thick sections, interslice gap of 1.5 mm, 240-mm field of view, and 96×128 matrix. The acquisition time for the DW images was 56 seconds. To minimize the effects of diffusion anisotropy, the DW data were automatically processed to yield standard isotropic DW images.

PW images were acquired by using the dynamic first pass of a 0.1-mmol/kg bolus of gadolinium-based contrast material (Magnevist, Schering AG). The bolus of 15 mL of contrast material was injected in the antecubital vein by using an MR-compatible power injector (Spectris, Medrad Inc) and an injection speed of 5 mL/s for 3 seconds, starting 5 seconds after initiating the sequence, followed by a flush with 15 mL saline. The PW sequence generated a time-to-peak (TTP) map for each section position that was immediately available for interpretation at the console with all of the other images. Perfusion images were obtained with the use of 5-mm-thick sections, interslice gap of 1.5 mm, 240-mm field of view, and 128×128 matrixes.

For MRA, we used a 3-dimensional time-of-flight sequence, with 1.5-mm-thick sections, 200-mm field of view, and 200×512 matrixes, with a total acquisition time of 156 seconds. Tissue abnormality was considered in areas of high signal intensity on both DW images (reflecting decreased water motion) and TTP maps (reflecting delayed bolus arrival).

Volume measurements of the extent of tissue abnormality on DW images and on TTP maps were performed by a manual tracing technique by 1 neuroradiologist (A.R.) who was blinded to TCD, clinical, and outcome data. The perimeter of the area of abnormal high signal intensity was traced on each DW image and TTP map. Both slice distance and thickness were considered in the measurement of lesion volumes. All measured areas were multiplied by the slice distance to obtain the total lesion volumes for both DW images and TTP maps. A follow-up MRI was performed in all patients at 36 to 48 hours. This examination included DW images, MRA, and an additional transverse T2-weighted fast spin-echo (3000 TR/85 TE/2 excitations) or fast fluid-attenuated inversion recovery (9000 TR/110 TE/2200 inversion time/2 excitations) sequence. DWI lesion growth or reversal of the initial DWI lesion was defined as an increase or decrease of >20% of the initial DWI lesion volume on follow-up MRI.

Clinical Assessment

We assessed clinical status at baseline and at 24 hours after symptom onset by means of the National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS), which was conducted by a neurologist or senior neurology resident not involved in obtaining sonographic information who was video trained and certified for application of the NIHSS.¹⁶ Early neurological deterioration or improvement was defined as an increase or decrease of 4 or more points on the NIHSS score after 24 hours from baseline assessment.¹¹ An intracranial hemorrhage was considered symptomatic when the patient exhibited clinical deterioration causing an increase of 4 points on the NIHSS and if the hemorrhage was likely to be the cause of the neurological deterioration. The modified Rankin scale¹⁷ was used to assess clinical outcome at 90 days. We defined a good outcome as a modified Rankin scale score ≤2.

Statistical Analysis

The analysis was performed with SPSS 9.0 software (SPSS Inc). Statistical significance for intergroup differences was assessed by the 2-tailed Fisher's exact test and Pearson's χ^2 test for categorical variables and by Student's *t* test, Mann-Whitney *U* test, and Kruskal-Wallis test for continuous variables. A level of *P*<0.05 was accepted as statistically significant.

Results

We studied a total of 113 patients (52 men, 61 women) with acute stroke caused by MCA occlusion treated with intravenous tPA. Demographic data, risk factor profile, and baseline clinical findings are shown in Table 1. Mean age was 71.5±12.4 years (range, 31 to 85 years). Median NIHSS score of the series on admission was 17 points (interquartile range, 15 to 19 points). Time elapsed between symptom onset and drug administration was 167.4±57.2 minutes (range, 71 to 272 minutes). The door-to-needle time was 62.2±26.1

TABLE 1. Demographic Data, Risk Factor Profile, and Baseline Clinical Findings Across Patterns of Recanalization on TCD

Variable	Sudden, n=13	Stepwise, n=32	Slow, n=18	None, n=50
Age, y	68±11	70±9	68±12	72±12
Sex, male	8 (61%)	22 (68%)	9 (50%)	27 (54%)
Hypertension	4 (31%)	13 (40%)	7 (39%)	23 (46%)
Diabetes mellitus	3 (23%)	8 (25%)	4 (22%)	16 (32%)
Baseline NIHSS score	17 (16–19)	16 (15–19)	17 (16–20)	18 (17–21)
Glucose, mg/dL	156±53	167±34	153±41	176±48
SBP, mm Hg	155±21	162±33	161±14	167±31
DBP, mm Hg	75±9	81±11	79±8	81±12
Occlusion site				
Terminal ICA	1 (8%)	3 (9%)	2 (11%)	22 (44%)
Proximal MCA	6 (46%)	13 (41%)	10 (55%)	25 (50%)
Distal MCA	6 (46%)	16 (50%)	6 (34%)	3 (6%)
Initial DWI, cm ³	39±47	41±38		50±32
Initial PWI, cm ³	195±47	185±78	192±58	182±79
Door to needle, min	74±14	67±26	52±28	65±27
Time to MRI, min	132±23	138±21	129±37	135±47
Time to treatment, min	162±33	171±38	158±35	174±37
Onset to beginning of recanalization, min	186±26	189±34	192±48	...

SBP indicates systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure; ICA, internal carotid artery.

minutes (range, 51 to 102 minutes). The time from symptom onset to MRI was 154.3±27.3 minutes. The time elapsed between the end of MRI examination and tPA bolus was 18±12 minutes.

On admission and according to TCD criteria, 73 (64.6%) showed a proximal occlusion (terminal internal carotid artery and M1 occlusions), and 40 (35.4%), a distal MCA occlusion. On baseline MRA, 28 (24.8%) showed a terminal internal carotid artery occlusion (T occlusion), 54 (47.8%) patients presented with an M1 occlusion, and 31 (27.5%) had an M2-M3 MCA occlusion. Recanalization was achieved during the first 2 hours of tPA bolus in 63 (55.7%) patients, with 34 (30.1%) partial and 29 (25.6%) complete recanalizations. The mean time from stroke onset to the beginning of recanalization was 183±48 minutes. The time from stroke onset to partial and complete recanalization was 230.5±119.2 and 284.6±107.4 minutes, respectively. During 2-hour continuous TCD monitoring, 13 (12.3%) patients recanalized suddenly, 32 (30.2%) recanalized in a stepwise manner, and 18 (17%) showed a slow pattern of recanalization. Table 1 shows baseline characteristics across different sonographic patterns of recanalization. Overall, there were no differences regarding age, stroke severity, location of arterial occlusion, time to MRI, time to treatment, and beginning of recanalization among patients who experienced different patterns of speed of clot lysis after tPA administration. Early reocclusion during TCD monitoring was detected in 11 (9.8%) patients. Reocclusion occurred in 2 (15.2%), 6 (18.3%), and 3 (16.6%) patients who recanalized in a sudden, stepwise, and slow pattern, respectively.

Median baseline DWI and PWI lesion volumes were 42 cm³ (interquartile range, 3 to 108 cm³) and 188 cm³ (inter-

quartile range 60 to 252 cm³), respectively. The mean change in DWI lesions on follow-up MRI was 38.46±50.4 cm³. The DWI lesion enlarged in 91 (79.9%) patients but remained unchanged in 14 (13%), and in 8 (7.1%) patients, reversal of the initial DWI lesion was observed. Moreover, a good correlation ($r=0.52$, $P<0.001$) was found between the time from onset to maximum completeness of recanalization and DWI lesion growth during the first 36 to 48 hours. Figure 1a illustrates changes in DWI lesion volume from baseline to 36 to 48 hours according to the speed of tPA-induced clot lysis. The sudden pattern of recanalization was significantly associated with a smaller, final DWI lesion volume ($P=0.001$, Kruskal-Wallis test) and a lower degree of DWI lesion growth at 36 to 48 hours ($P<0.001$, Kruskal-Wallis test) compared with stepwise, slow, and no recanalization. Sudden recanalization occurred in 6 of 8 (75%) patients in whom the DWI lesion reversed. Reversal of the initial DWI lesion was seen in 6 of 13 (50%) patients who recanalized suddenly, in 2 of 32 (6.3%) of those who recanalized in a stepwise manner, and in none of the patients who recanalized slowly or who did not recanalize during the first 2 hours after tPA bolus.

Clinical assessment revealed that 20 patients (18%) worsened, 59 (52%) improved, and 34 (30%) remained stable during the first 24 hours after admission. The pattern of recanalization on TCD was significantly associated ($P<0.001$) with the degree of clinical improvement at 24 hours (Figure 1b). Dramatic clinical recovery (>10 points in the NIHSS score) at 24 hours was seen in 10 of 13 (77%) patients who recanalized suddenly, in 16 of 32 (50%) of those who recanalized in a stepwise manner, and in 2 of 18 (11%) of those who did so slowly. Figure 2 shows the variation in NIHSS score at 24 hours and DWI lesion volume at 36 to 48

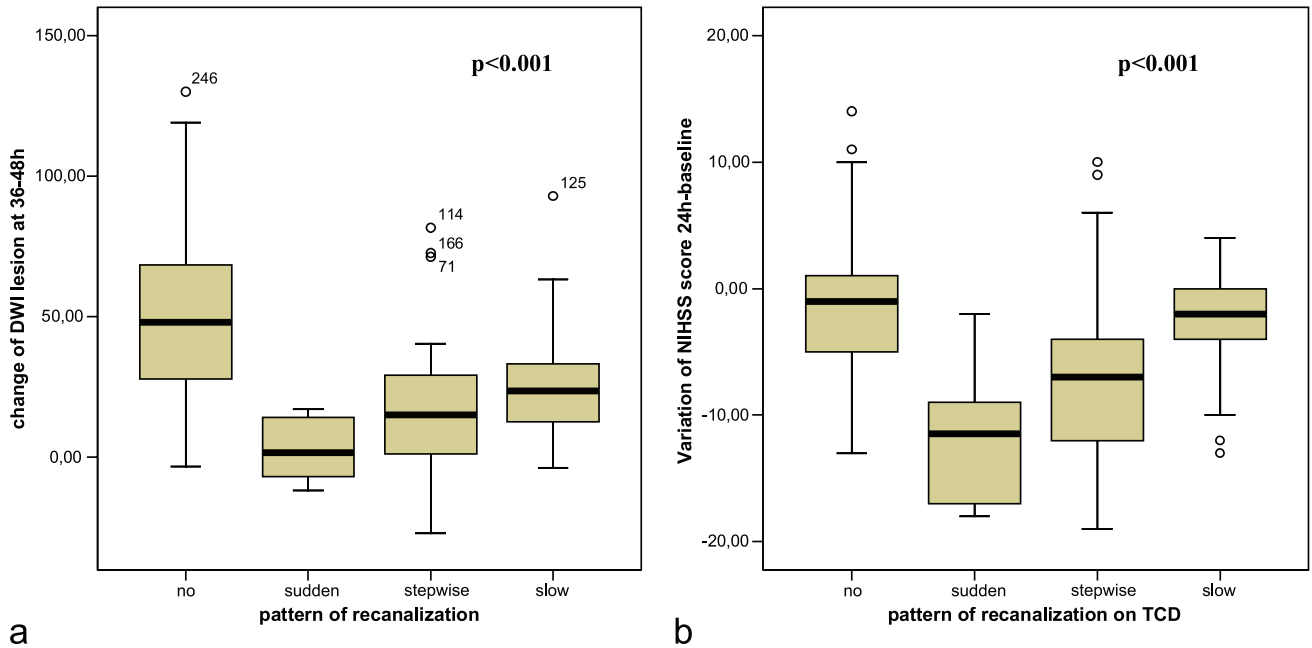


Figure 1. a, Changes in DWI lesion volume from baseline to 36 to 48 hours according to the speed of tPA-induced clot lysis. Sudden pattern of recanalization was significantly associated with a lower degree of DWI lesion growth at 36 to 48 hours ($P < 0.001$, Kruskal-Wallis test) compared with stepwise, slow, and no recanalization. b, Relation between the pattern of recanalization and 24-hour variation in the NIHSS score. The speed of recanalization on TCD was significantly associated ($P < 0.001$) with the degree of clinical improvement at 24 hours.

hours according to the sonographic pattern of recanalization after thrombolysis. Twenty-four-hour baseline variation in the NIHSS score was inversely correlated ($r = -0.42$, $P = 0.001$) with the degree of DWI lesion enlargement at 36 to 48 hours. Moreover, the faster the speediness of clot dissolution on TCD, represented by sudden and stepwise recanalization, the greater was the degree of neurological improvement and the lesser the DWI lesion enlargement on follow-up MRI. Among patients who recanalized within 2 hours, a slow pattern was associated with greater DWI lesion growth ($P = 0.003$), a lesser degree of clinical improvement ($P = 0.021$), worse 3-month outcome

($P = 0.032$), and higher mortality ($P = 0.003$). Ninety-two percent, 59%, and 12% of patients who showed sudden, stepwise, and slow recanalization, respectively, became independent at 3 months (Table 2). Early clinical course, long-term outcome, and mortality rate in patients who recanalized in a slow pattern were comparable to those who remained occluded during the first 2 hours after tPA bolus.

Discussion

In stroke patients treated with systemic thrombolysis, the present study demonstrates that the speed of clot dissolution on TCD monitoring predicts DWI lesion evolution, early clinical course, and long-term outcome. A sudden pattern of arterial recanalization on TCD was associated with a lesser degree of DWI expansion, high rate of reversal of the DWI lesion, dramatic clinical recovery at 24 hours, and excellent 3-month outcome. Moreover, a slow pattern of recanalization was associated with a worse clinical course, poorer long-term outcome, and high mortality rate, in magnitude comparable to those who remained occluded during the first 2 hours after tPA bolus.

The beneficial effect of intravenous tPA therapy in stroke patients is attributable to the achievement of arterial recanalization, with early restoration of cerebral blood flow in the penumbral ischemic tissue. Serial MRI studies have shown that thrombolysis-induced recanalization may alter the natural evolution of the DWI lesion by attenuating DWI lesion growth or even reversing the initial DWI lesion.^{9,10} Moreover, DWI lesion growth has been correlated with clinical recovery and final infarct volume, supporting the use of multimodal MRI as an imaging biomarker of efficacy in reperfusion therapies.^{5,8} However, previous MRI studies did not monitor

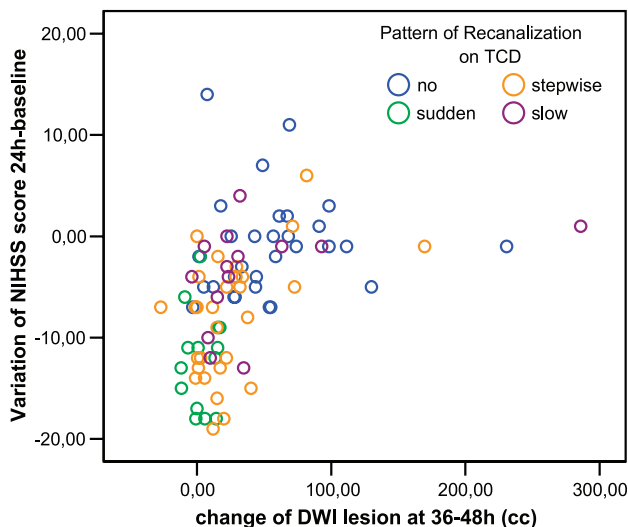


Figure 2. Variation in NIHSS score at 24 hours and DWI lesion volume at 36 to 48 hours according to the sonographic pattern of recanalization after thrombolysis.

TABLE 2. Outcome Measures Among TCD Patterns of Recanalization on TCD

Variable	Sudden, n=13	Stepwise, n=32	Slow, n=18	None, n=50
2-hour recanalization				
Partial	5 (40%)	20 (62%)	8 (45%)	...
Complete	8 (60%)	12 (38%)	10 (55%)	...
Reocclusion	2 (15%)	6 (18%)	3 (16%)	...
Symptomatic intracerebral hemorrhage	0	1 (3.1%)	1 (5.5%)	3 (6%)
Dramatic improvement	10 (77%)	16 (50%)	2 (11%)*	4 (8%)
DWI lesion growth, cm ³	3.23±10	24.9±37	46±38*	51±34
Final DWI volume, cm ³	26.4±15	44.5±47	66.4±43*	79±62
Modified Rankin score <2 at 3 months	12 (92%)	19 (59%)	2 (12%)*	5 (10%)
Mortality	0	16%	38%	42%

**P*<0.05, Kruskal-Wallis test.

recanalization in real time shortly after treatment; instead, they used MRA to assess artery reopening at later time points, mostly at 24 hours of stroke onset, which does not allow evaluation of the influence of the speed and temporal profile of recanalization on ischemic lesion evolution.

Differential patterns of recanalization speediness are determined according to the duration of flow improvement on TCD, probably reflecting structural differences in clot composition.^{12,17,18} In fibrin-rich thrombi, tPA penetrates and distributes homogeneously, leading to an entire and rapid clot dissolution (sudden recanalization). In contrast, in well-organized and platelet-rich clots, permeation and distribution of tPA are limited, which may result in nonuniform clot softening and degradation from the outside layers of the clot. As a result, the clot gradually shrinks and moves distally, lodging in smaller arteries (stepwise or slow recanalization), which would prolong ischemia. Our study shows that the speed of artery reopening in patients with MCA occlusion is correlated with DWI lesion change after tPA treatment, independent of initial stroke severity, site of intracranial occlusion, and extent of baseline DWI and PWI volumes. We found a graded response in the extent of DWI change in relation to the speed of clot dissolution. Sudden recanalization was associated with a lower degree of DWI lesion expansion, probably indicating a faster and more complete restoration of cerebral blood flow. In contrast, stepwise and slow recanalization resulted in a greater increase of DWI lesion volume, reflecting delayed and incomplete recanalization. This finding is consistent with previous studies indicating that reperfusion occurring at early time points potentially leads to inhibition of DWI lesion growth in tPA-treated patients.^{6,9,10} In our study, however, recanalization was evaluated for 2 hours after tPA initiation, and the group of patients who remained occluded at 2 hours might in fact include patients with late but possibly still beneficial recanalization.

There is growing evidence concerning DWI lesion reversibility in stroke patients after intra-arterial or intravenous thrombolytic therapy. In our series, the DWI lesion reversal rate was 7%. This phenomenon mainly affects the white matter and basal ganglia. In a recent report,¹⁰ DWI normalization was found to occur in patients with early reperfusion and a less-severe initial apparent diffusion coefficient (ADC) decrease. In our series, sudden recanalization was clearly

associated with DWI lesion reversal. Reversal of the initial DWI lesion was seen in 50% of patients who recanalized suddenly, in only 6% of those who recanalized in a stepwise manner, and in none of the patients who recanalized slowly or who did not recanalize. These observations suggest that DWI lesion reversibility is linked to the speed of early reperfusion of ischemic tissue.

Our study demonstrates that not only the timing but also the speed of tPA-induced clot lysis represents a major determinant of ischemic tissue evolution and outcome in acute stroke. We hypothesize that real-time assessment of recanalization better reflects treatment effect than the conventional time-point approach. For instance, the duration of cerebral ischemia may vary markedly, despite the same degree of recanalization at a predetermined time point. Variability of ischemia time may be even more pronounced as the longer the time point of recanalization is chosen. Sudden recanalization has been demonstrated to be a predictor of excellent neurological outcome after intravenous tPA treatment.^{12,19} In our series, among patients who recanalized suddenly, 86.7% experienced a dramatic clinical recovery at 24 hours, whereas stepwise and slow recanalization resulted in a less-favorable outcome. Moreover, we observed an inverse correlation between the extent of DWI growth and the degree of clinical improvement at 24 hours. The combination of continuous TCD monitoring and DWI provides complementary information on the impact of the dynamics of clot dissolution on ischemic tissue evolution and outcome. Therefore, speed of clot lysis on TCD and DWI lesion growth may represent ideal surrogate outcome measures in thrombolytic trials. However, a large multicenter validation of TCD patterns is required before it can be used as a surrogate marker of efficacy of tPA in stroke reperfusion trials.

This study has certain limitations. Although the location of arterial occlusion before treatment was comparable among different patterns of recanalization, our study was not sufficiently powered to exclude the effect of the site of intracranial artery occlusion on the speed of clot lysis and DWI lesion evolution. Moreover, we used TCD for continuously monitoring recanalization for 2 hours after treatment. However, continuous application of 2-MHz ultrasound may potentially amplify the effect of tPA on clot lysis, leading to relatively high rates of recanalization in our series.

In conclusion, the speed of arterial recanalization during TCD monitoring predicts DWI lesion evolution, early clinical course, and long-term outcome in stroke patients treated with intravenous tPA. A sudden pattern of recanalization was associated with lesser DWI lesion growth, higher rate of reversal DWI, and dramatic clinical recovery. Patterns of recanalization on TCD may be helpful as a surrogate marker of efficacy in thrombolytic trials.

Disclosures

None.

References

- Kidwell CS, Alger JR, Saver JL. Beyond mismatch: evolving paradigms in imaging the ischemic penumbra with multimodal magnetic resonance imaging. *Stroke*. 2003;34:2729–2735.
- Warach S. Thrombolysis in stroke beyond three hours: targeting patients with diffusion and perfusion MRI. *Ann Neurol*. 2002;51:11–13.
- Pialat JB, Wiart M, Nighoghossian N, Adeleine P, Derex L, Hermier M, Froment JC, Berthezene Y. Evolution of lesion volume in acute stroke treated by intravenous tPA. *J Magn Reson Imaging*. 2005;22:23–28.
- Mack WJ, Komotar RJ, Mocco J, Coon AL, Hoh DJ, King RG, Ducruet AF, Ransom ER, Oppermann M, DeLaPaz R, Connolly ES Jr. Serial magnetic resonance imaging in experimental primate stroke: validation of MRI for preclinical cerebroprotective trials. *Neurol Res*. 2003;25:846–852.
- Warach S, Pettigrew LC, Dashe JF, Pullicino P, Lefkowitz DM, Sabounjian L, Harnett K, Schwiderski U, Gammans R. Effect of citicoline on ischemic lesions as measured by diffusion-weighted magnetic resonance imaging. Citicoline 010 Investigators. *Ann Neurol*. 2000;48:713–722.
- Arenillas JF, Rovira A, Molina CA, Grive E, Montaner J, Alvarez-Sabin J. Prediction of early neurological deterioration using diffusion- and perfusion-weighted imaging in hyperacute middle cerebral artery ischemic stroke. *Stroke*. 2002;33:2197–2203.
- Fisher M, Albers GW, Donnan GA, Furlan AJ, Grotta JC, Kidwell CS, Sacco RL, Wechsler LR; Stroke Therapy Academic Industry Roundtable IV. Enhancing the development and approval of acute stroke therapies: Stroke Therapy Academic Industry roundtable. *Stroke*. 2005;36:1808–1813.
- Warach S. Use of diffusion and perfusion magnetic resonance imaging as a tool in acute stroke clinical trials. *Curr Control Trials Cardiovasc Med*. 2001;2:38–44.
- Kidwell C, Saver J, Mattiello J, Starkman S, Vinuela F, Duckwiler, Gobin Y, Jahan R, Vespa P, Kalafut M, Alger J. Thrombolytic reversal of acute human cerebral ischemic injury shown by diffusion/perfusion magnetic resonance imaging. *Ann Neurol*. 2000;47:462–469.
- Fiehler J, Knudsen K, Kucinski T, Kidwell CS, Alger JR, Thomalla G, Eckert B, Wittkugel O, Weiller C, Zeumer H, Rother J. Predictors of apparent diffusion coefficient normalization in stroke patients. *Stroke*. 2004;35:514–519.
- NINDS rt-PA Stroke Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 1995;333:1581–1587.
- 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.
- Molina CA, Alexandrov AV, Demchuk AM, Saqqur M, Uchino K, Alvarez-Sabin J. Improving the predictive accuracy of recanalization on stroke outcome in patients treated with tissue plasminogen activator. *Stroke*. 2004;35:151–156.
- Ribo M, Alvarez-Sabin J, Montaner J, Romero F, Delgado P, Rubiera M, Delgado-Mederos R, Molina CA. Temporal profile of recanalization after intravenous tissue plasminogen activator: selecting patients for rescue reperfusion techniques. *Stroke*. 2006;37:1000–1004.
- 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.
- Lyden P, Brott T, Tilley B, Welch KMA, Mascha EJ, Levine S, Haley EC, Grotta J, Marler J, for the NINDS t-PA Stroke Study Group. Improved reliability of the NIH Stroke Scale using video training. *Stroke*. 1994;25:2220–2226.
- 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.
- Blinic A, Francis CW. Transport processes in fibrinolysis and fibrinolytic therapy. *Thromb Haemost*. 1996;76:481–491.
- 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.

4.2. Prognostic significance of blood pressure

variability after thrombolysis in acute stroke.

Neurology 2008;71:552-558

Prognostic significance of blood pressure variability after thrombolysis in acute stroke



R. Delgado-Mederos, MD
M. Ribo, MD, PhD
A. Rovira, MD
M. Rubiera, MD, PhD
J. Munuera, MD
E. Santamarina, MD, PhD
P. Delgado, MD, PhD
O. Maisterra, MD
J. Alvarez-Sabin, MD, PhD
C.A. Molina, MD, PhD

Address correspondence and reprint requests to Dr. Carlos A. Molina, Brain Hemodynamics Lab, Neurovascular Unit, Department of Neurology, Hospital Vall d'Hebron, Passeig Vall d'Hebron 119-129, 08035 Barcelona, Spain
cmolina@vhebron.net

ABSTRACT

Objective: To evaluate the impact of early blood pressure (BP) changes on diffusion-weighted imaging (DWI) lesion evolution and clinical outcome in patients with stroke treated with IV tissue plasminogen activator (tPA).

Methods: We prospectively evaluated 80 patients with stroke with a documented middle cerebral artery occlusion treated with IV tPA. Multiple repeated systolic (SBP) and diastolic (DBP) BP measurements were obtained during 24 hours after admission. All patients underwent DWI, perfusion-weighted imaging, and magnetic resonance angiography before and 36–48 hours after thrombolysis. Recanalization was assessed on transcranial Doppler at 6 hours of stroke onset. NIH Stroke Scale scores were recorded at baseline and 24 hours. Modified Rankin Scale was used to assess 3-month outcome.

Results: Recanalization occurred in 44 (55%) patients. BP variability, estimated as the SD of the mean, was associated with DWI lesion growth ($r = 0.46$, $p = 0.0003$ for SBP and $r = 0.26$, $p = 0.02$ for DBP), early clinical course ($p = 0.06$ for SBP and $p = 0.01$ for DBP), and 3-month outcome ($p = 0.002$ for SBP and 0.07 for DBP). However, the prognostic significance of BP changes differed depending on the presence of recanalization. SBP variability emerged as an independent predictor of DWI lesion growth (β : 6.9; 95% CI, 3.2 to 10.7, $p = 0.003$) and worse stroke outcome (OR: 11; 95% CI: 2.2 to 56.1; $p = 0.004$) in patients without recanalization, but not in recanalized patients.

Conclusion: Blood pressure variability is associated with greater diffusion-weighted imaging lesion growth and worse clinical course in patients with stroke treated with IV tissue plasminogen activator. However, its impact varies depending on the occurrence of early recanalization after thrombolysis. *Neurology*® 2008;71:552–558

GLOSSARY

BP = blood pressure; **CHD** = coronary heart disease; **DBP** = diastolic BP; **DWI** = diffusion-weighted imaging; **MBP** = mean blood pressure; **MCA** = middle cerebral artery; **MRA** = magnetic resonance angiography; **mRS** = Modified Rankin scale; **NIHSS** = NIH Stroke Scale; **PW** = perfusion-weighted; **ROC** = receiver operator characteristic; **SBP** = systolic BP; **siCH** = symptomatic intracranial hemorrhage; **TCD** = transcranial Doppler; **tPA** = tissue plasminogen activator; **TTP** = time-to-peak.

Acute high blood pressure (BP) has been related to an increased risk of hemorrhagic transformation in patients treated with tissue plasminogen activator (tPA).^{1,2} However, antihypertensive therapy was associated with less favorable outcomes among patients treated with tPA who had hypertension in the National Institute of Neurological Disorders and Stroke trial.³ BP increase after acute stroke is a frequent phenomenon that may act as a compensatory response to maintain cerebral blood flow in the ischemic penumbra. Therefore, there is concern that BP lowering may compromise the pressure-dependent cerebral perfusion in the ischemic penumbra and exacerbate brain injury.⁴ However, evidence about the relevance of BP changes on the early evolution of the acute ischemic lesion is lacking.⁵ Furthermore, whether the effect of BP on outcome is linked to the occurrence or absence of recanalization after thrombolysis is largely unknown.

The purpose of this study was to investigate the impact of acute BP changes after a documented middle cerebral artery (MCA) occlusion on the evolution of diffusion-weighted

e-Pub ahead of print on June 11, 2008, at www.neurology.org.

From the Neurovascular Unit (R.D.-M., M. Ribo, M. Rubiera, E.S., P.D., O.M., J.A.-S., C.A.M.), Department of Neurology, and Magnetic Resonance Unit (A.R., J.M.), Department of Neuroradiology, Universitat Autònoma de Barcelona, Hospital Vall d'Hebrón, Barcelona, Spain.

Disclosure: The authors report no disclosures.

imaging (DWI) lesion and clinical outcome in patients treated with IV tPA. We also sought to determine whether the occurrence of arterial recanalization influences the effect of BP on the acute ischemic lesion and outcome.

METHODS Subjects. Our target group consisted of consecutive patients with ischemic stroke presenting within 6 hours after symptom onset, who had a documented MCA occlusion on urgent transcranial Doppler (TCD) and were treated with IV tPA. From February 2004 to January 2007, 215 patients with stroke evaluated at our institution within the first 6 hours from symptom onset had a TCD-documented MCA occlusion and fulfilled established criteria for IV tPA treatment (0.9 mg/kg). Of these, 114 (53%) patients underwent a multiparametric MRI protocol before tPA treatment and at 36–48 hours. Finally, 80 (37%) patients completed 24-hour BP monitoring after tPA bolus and were included in this study. Informed consent was obtained from all patients or their next of kin. The study protocol was approved by the institutional ethics committee.

BP measurements and management. Blood pressure was measured with a validated automated cuff-oscillometric device, type Omrom MX2 (Omron Healthcare Co., Ltd., Kyoto, Japan). Baseline systolic (SBP) and diastolic (DBP) values were recorded on admission. From tPA bolus, BP was monitored every 15 minutes during the first 2 hours and every 30 minutes from 2 to 24 hours. To assess the individual BP profile, we calculated the following values for each patient: average 24-hour BP (mean of all recordings), BP drop (baseline BP – final BP), and BP variability, estimated as the within-subject SD of the mean of all recordings. According to published guidelines, antihypertensive agents were administered when BP exceeded 180/105 mm Hg. IV labetalol was the first-line agent. IV angiotensin-converting enzyme inhibitors and rarely topic nitroglycerine were used as second-line drugs. Antihypertensive agents were carefully titrated in order to avoid overshoot.

TCD protocol. TCD examination was performed with 1-channel, 2-MHz equipment (TCD 100 ML, Spencer Technologies, and DWL Multidop x4). A standard set of diagnostic criteria was applied to diagnose arterial occlusion before thrombolysis as described in detail elsewhere.⁶ A follow-up TCD was performed at 6 hours of stroke onset to assess the degree of recanalization. Recanalization was diagnosed according to previously described criteria.⁶ The patterns of occlusion and recanalization on TCD have shown sensitivity and specificity values >90% against conventional angiography.⁷

MRI protocol. MRI was performed in all patients before tPA and at 36 to 48 hours of symptom onset with a 1.5-T whole body imager system with an echoplanar-capable receiver equipped with a gradient overdrive (Magnetom Vision Plus or Magnetom Symphony, Siemens Medical Systems, Erlangen, Germany). The images obtained included the following: 1) axial diffusion-weighted (DW) echoplanar spin-echo sequence ($b = 0, 500, \text{ and } 1.000 \text{ seconds/mm}^2$); 2) axial perfusion-weighted (PW) echoplanar gradient-echo sequence; and 3) time of flight magnetic resonance angiography (MRA). PW images were acquired by using the dynamic first-pass of a 0.1 mmol/kg bolus of gadolinium-based contrast material (Magnevist, Schering AG, Germany). The PW sequence generated a time-to-peak (TTP)

map for each section position that was immediately available for interpretation at the console with all the other images. Lesion volume measurements on DW images and TTP maps were performed by two neuroradiologists (A.R., J.M.) who were blind to clinical data. Detailed MRI protocol and volumetric assessment were described in detail elsewhere.⁸ DWI lesion growth was assessed as the difference between final DWI (36–48 hours) and initial DWI.

Clinical assessment. Clinical status was assessed using the NIH Stroke Scale (NIHSS) at baseline and 24 hours after symptom onset. Early clinical improvement was defined as a decrease of ≥ 4 points on the NIHSS score at 24 hours after stroke onset. Modified Rankin scale (mRS) was used to assess clinical outcome at 90 days. We defined poor outcome as a mRS score ≥ 3 .

Statistical analysis. The analysis was performed with SPSS 12.0 software (SPSS Inc.). Statistical significance for intergroup differences was assessed by Fisher exact test and Pearson χ^2 (categorical variables) and Student t test and Mann-Whitney U test (continuous variables). Pearson's and Spearman's coefficient were applied to verify correlation between examined variables as appropriate. A repeated measure variance analysis assessed the time course of BP over the first 24 hours. We categorized patients according to vessel recanalization. In each group, a linear regression model was performed to detect potential predictors of DWI lesion enlargement, separately for SBP and DBP. Logistic regression analysis was applied to determine independent predictors of poor 3-month outcome. Variables with a value of $p < 0.05$ on univariate testing were included in both models. For SBP variability, a receiver operator characteristic (ROC) curve was configured to calculate its overall accuracy to distinguish between good and poor outcome. A level of $p < 0.05$ was considered significant.

RESULTS Forty-six men and 34 women were included. Demographic characteristics, vascular risk factor profile, clinical variables, and radiologic data are summarized in table 1. Baseline systolic/diastolic BP was $149/82 \pm 28/16$ mm Hg. On admission, 55 patients (68.7%) were hypertensive (SBP ≥ 140 and/or DBP ≥ 90). Eighteen patients (22.5%) received antihypertensive agents during the first 24 hours. On baseline TCD, 43 (53.8%) patients showed a proximal occlusion (terminal ICA and M1) and 37 (46.2%) a distal occlusion (M2). Arterial occlusion was confirmed on MRA in all patients. At 6 hours, 44 (55%) patients achieved recanalization (complete in 32 and partial in 12) and 36 (45%) remained occluded. Both groups were comparable in terms of demography, vascular risk factors profile, baseline clinical data, or use of antihypertensive agents (table 1). Baseline DWI lesion volume was larger in the nonrecanalization group ($p = 0.012$) but PWI and PWI/DWI mismatch volumes were comparable between both groups. DWI lesion growth was significantly correlated with the change in NIHSS score at 24 hours ($r = 0.47, p = 0.0001$). A more pronounced lesion enlargement was found among patients with clinical worsening.

Table 1 Demographic data, risk factor profile, and baseline clinical findings of the study population

	All patients (n = 80)	Recanalized (n = 44)	Nonrecanalized (n = 36)
Gender, female	34 (42.5)	19 (43.2)	15 (41.7)
Age, y	69.1 ± 13.6	68.2 ± 12.4	70.2 ± 15.2
Hypertension	43 (53.8)	21 (47.7)	22 (61.1)
Hyperlipidemia	27 (33.8)	13 (29.5)	14 (38.9)
Diabetes	17 (21.3)	8 (18.2)	9 (25)
CHD	15 (18.8)	10 ± 22.7	5 (13.9)
Stroke subtype			
Cardioembolic	48 (60)	28 (63.6)	20 (55.6)
Atherothrombotic	19 (23.8)	9 (20.5)	10 (27.8)
Others	5 (6.3)	3 (6.8)	2 (5.6)
Undetermined	8 (10)	4 (9.1)	4 (11.1)
Time to MRI, min	155.3 ± 65.7	152.4 ± 67.2	169 ± 68.3
Time to treatment, min	194.3 ± 64.7	192 ± 66.3	204 ± 69.1
Proximal MCA occlusion	43 (53.8)	22 (50)	21 (58.3)
Baseline NIHSS	15 (10-19)	14 (10-17)	16 (9-19.7)
Body temperature, °C	36.3 ± 0.4	36.3 ± 0.4	36.2 ± 0.4
Blood glucose, mg/dL	134 ± 48.9	134 ± 48.6	134 ± 49.9
Baseline SBP, mm Hg	148.8 ± 27.8	146.9 ± 24.3	151.1 ± 31.9
Baseline DBP, mm Hg	81.9 ± 15.9	79.5 ± 12.2	84.8 ± 19.3
Average 24-h SBP, mm Hg	142.4 ± 20.5	139 ± 19.3	146.1 ± 21.4
Average 24-h DBP, mm Hg	75.1 ± 9.3	72.6 ± 8.1	77.8 ± 9.9
SBP drop, mm Hg	6.1 ± 25.4	8.1 ± 23.4	3.3 ± 27.9
DBP drop, mm Hg	7 ± 16.9	6.7 ± 13.3	7.1 ± 20.9
SBP variability, mm Hg	14.7 ± 5.6	13.7 ± 5.3	15.9 ± 5.9
DBP variability, mm Hg	9.3 ± 3.2	8.4 ± 3.1	10.3 ± 3.1
Antihypertensive drugs	18 (22.5)	7 (15.9)	11 (30.6)
Baseline DWI, cc	14.3 (7.6-27)	12 (6.7-21.7)	22.2 (9.2-46.8)*
Baseline PWI, cc	180.5 (108.9-223.7)	193 (114.2-225.5)	176.8 (97.7-207.9)
PWI/DWI mismatch, cc	162.1 (86.6-205.9)	168.2 (95.9-214.3)	134 (81.7-181.7)
DWI lesion growth, cc	15.1 (1.8-41.9)	11.2 (0.4-21.7)	32.7 (8-60.6)*
slCH	2 (2.5)	0 (0)	2 (5.5)

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

* $p < 0.05$.

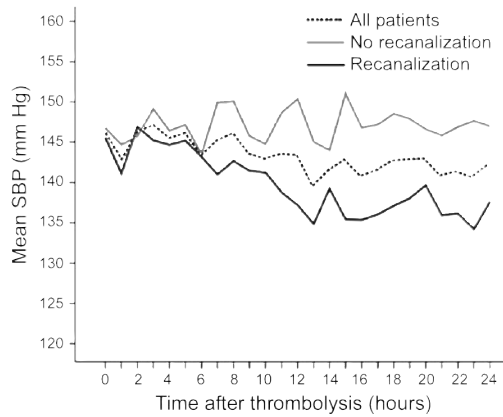
CHD = coronary heart disease; SBP = systolic blood pressure; DBP = diastolic blood pressure; MBP = mean blood pressure; DWI = diffusion-weighted imaging; PWI = perfusion-weighted imaging; slCH = symptomatic intracranial hemorrhage.

Figure 1 illustrates the course of SBP during the 24-hour monitoring period. In the whole study population, SBP decreased significantly from admission to 24 hours after thrombolysis ($p = 0.05$). Mean SBP drop was 6.1 ± 25.4 mm Hg. Moreover, SBP showed short-term fluctuations during its entire course, with an average 24-hour SBP of 142.4 ± 20.5 mm Hg and a mean SBP variability of 14.7 ± 5.6 mm Hg. DBP followed a similar course (table 1). When the population was divided according to recanalization status, there was a significant decline in SBP ($p = 0.014$) and DBP ($p = 0.02$) among patients with adequate recanalization, but not among those who remained occluded ($p = 0.6$).

However, the nonrecanalization group had higher SBP variability ($p = 0.08$) and DBP variability ($p = 0.01$) compared to the recanalization group. BP course showed the same characteristics after exclusion of patients who received antihypertensive drugs. No correlation was found between BP changes and initial stroke severity or baseline infarct volume in the whole cohort and both recanalization and nonrecanalization groups.

Among all studied BP-related variables, BP variability was the only variable correlated with DWI lesion growth in the whole study population. Higher SBP variability was associated with greater lesion enlargement ($r = 0.46$, $p = 0.0003$). There was a small

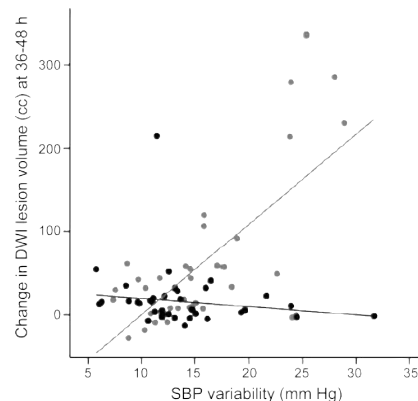
Figure 1 Blood pressure (BP) course in patients with acute stroke after thrombolysis



There was a significant decrease in systolic BP (SBP) level from admission to 24 hours after treatment in all patients (dotted line). According to recanalization status, a significant SBP drop was found in patients with recanalization (black line) but not in patients who remained occluded (gray line).

but significant correlation for DBP variability ($r = 0.26$, $p = 0.02$). Moreover, the impact of BP variability on DWI lesion growth varied depending on the occurrence of recanalization (figure 2). Among patients with a persisting occlusion, SBP variability was strongly correlated with infarct expansion ($r = 0.69$, $p = 0.0003$). The correlation with lesion enlargement also improved for DBP in this group ($r = 0.37$, $p = 0.02$). This association persisted after exclusion of patients treated with antihypertensive agents. For SBP, a linear regression model found that SBP variability was an independent predictor of DWI lesion growth among nonrecanalization patients ($p < 0.001$). This model was adjusted for ini-

Figure 2 Variation of diffusion-weighted imaging (DWI) lesion volume at 36–48 hours according to systolic blood pressure variability during the first 24 hours in recanalized (black circles) and nonrecanalized (gray circles) patients



tial stroke severity, vascular risk factors, location of occlusion, and antihypertensive treatment. In this group, for every 1 mm Hg increase in SBP variability, there was a 6.9 mL increase in DWI lesion volume (95% CI, 3.2 to 10.7). The result was not significant for DBP using the same model. In contrast, among patients who recanalized, DWI lesion course was not affected by acute BP changes (figure 2).

Clinical assessment showed that 47 patients (58.7%) improved, 3 (3.7%) worsened, and 30 (37.5%) remained stable during the first 24 hours. In all patients, early clinical improvement was associated with lower SBP variability ($p = 0.06$) and lower DBP variability ($p = 0.01$). At 3 months, the median mRS score was 2 points (interquartile range, 1 to 4 points). Forty-six patients (57.5%) were functionally independent (mRS < 3) and 34 (42.5%) became severely disabled or died. High BP variability during the first 24 hours after thrombolysis was associated with higher frequency of poor 3-month outcome ($p = 0.002$ for SBP and $p = 0.07$ for DBP). Similarly, this association was related to the presence or absence of recanalization. Among nonrecanalized patients, a higher BP variability was associated with a lesser degree of neurologic improvement at 24 hours ($p = 0.023$ for SBP and $p = 0.06$ for DBP) and worse 3-month outcome ($p = 0.003$ for SBP and $p = 0.03$ for DBP). A greater BP drop was found among nonrecanalized patients who achieved a worse long-term outcome compared to those with good outcome, but this difference was not significant (table 2). On the contrary, in patients with early recanalization, BP variables were unrelated to short or long-term outcome. Table 2 shows the univariate analysis of variables associated with poor outcome in both groups. In the regression logistic analysis, SBP variability emerged as an independent predictor of poor outcome among nonrecanalized patients (OR: 11; 95% CI: 2.2 to 56.1; $p = 0.004$), after adjusting for vascular risk factors, baseline NIHSS, location of occlusion, and antihypertensive treatment. In this group, an ROC curve provided a cutpoint of 14.6 mm Hg (sensitivity, 75%; specificity, 78%) as the SBP variability value that better distinguished between good and poor outcome. The result was not significant for the DBP using the same model.

DISCUSSION This study demonstrates, in patients with stroke treated with IV tPA, that high BP variability is associated with greater DWI lesion growth, lesser degree of neurologic improvement, and worse 3-month outcome. However, this relationship varied depending on the occurrence of recanalization. BP variability was independently

Table 2 Univariate analysis of potential predictors of poor outcome (mRS 3–6) at 3 months in recanalized and nonrecanalized tPA-treated patients

	Recanalized		Nonrecanalized	
	mRS 0–2	mRS 3–6	mRS 0–2	mRS 3–6
Sex, female	15 (45.5)	4 (36.4)	6 (40)	9 (42.9)
Age, y	66.3 ± 12.7	73.8 ± 10	65.3 ± 16.7	73.8 ± 13.1
Hypertension	16 (48.5)	5 (45.4)	7 (46.7)	15 (71.4)
Hyperlipidemia	8 (24.2)	5 (45.5)	5 (33.3)	9 (42.9)
Diabetes	3 (9.1)	5 (45.5)*	2 (13.3)	7 (33.3)
CHD	8 (24.2)	2 (18.2)	1 (6.7)	4 (19)
Time to MRI, min	152.1 ± 63.9	153.4 ± 79.7	165.9 ± 60.9	171.3 ± 74.5
Proximal MCA occlusion	15 (45.5)	7 (63.6)	5 (33.3)	16 (76.2)*
Baseline NIHSS	12 (9–16)	17 (15–21)*	9 (6–18)	19 (14–20)*
Body temperature, °C	36.4 ± 0.4	36.2 ± 0.6	36.3 ± 0.4	36.1 ± 0.3
Blood glucose, mg/dL	126.8 ± 47.3	155.6 ± 47.9*	125.9 ± 54.9	139.9 ± 46.6
Baseline SBP, mm Hg	145.7 ± 23.3	150.5 ± 27.9	145.1 ± 26.4	155.5 ± 35.2
Baseline DBP, mm Hg	79.8 ± 12	78.7 ± 13.2	79.9 ± 16.3	88.2 ± 20.9
Average 24-h SBP, mm Hg	137.5 ± 19.2	143.8 ± 19.9	140.3 ± 18.1	150.4 ± 23.1
Average 24-h DBP, mm Hg	73 ± 8	71.2 ± 8.8	76.6 ± 7.9	78.6 ± 11.3
SBP drop, mm Hg	7.9 ± 22.6	8.4 ± 27.1	-2.1 ± 19.1	7.2 ± 32.9
DBP drop, mm Hg	6.9 ± 13.6	6.1 ± 12.9	2.2 ± 14.9	11.3 ± 24
SBP variability, mm Hg	13.3 ± 5.4	14.7 ± 4.9	12.8 ± 4.4	18.3 ± 5.9*
DBP variability, mm Hg	8.7 ± 3.1	7.7 ± 2.9	8.9 ± 2.7	11.3 ± 3.1*
Antihypertensive drugs	6 (18.2)	1 (9.1)	4 (26.7)	7 (33.3)
Baseline DWI, cc	11.4 (7.1–19.9)	14.2 (5.3–25.3)	19 (6.7–48)	26 (9.4–52.6)
Baseline PWI, cc	187 (109–229)	199 (115–226)	147 (91–184)	196 (116–245)

Data are expressed as mean ± SD, median (interquartile range), or n (%) as appropriate.**p* < 0.05.

mRS = Modified Rankin scale; tPA = tissue plasminogen activator; CHD = coronary heart disease; SBP = systolic blood pressure; DBP = diastolic blood pressure; MBP = mean blood pressure; DWI = diffusion-weighted imaging; PWI = perfusion-weighted imaging.

associated with DWI lesion growth and clinical course in nonrecanalized, but not in recanalized tPA-treated patients. This was independent of possible confounders, such as prior history of hypertension, baseline stroke severity or infarct size, and use of antihypertensive drugs. This suggests that any possible deleterious effect of acute BP changes on infarct growth is linked to the absence of reperfusion after thrombolysis.

Although there is increasing evidence to support the influence of BP on acute stroke outcome, conflicting results have been reported.^{9,10} Most of these studies used a single time-point measure of BP, usually on admission. However, recent studies support the superiority of variables describing BP course over single BP measurements in predicting stroke outcome.^{11,12} BP is a dynamic variable that experiences important changes over the first hours after stroke. Although the exact underlying pathophysiologic mechanism is debated, abnormalities of cardiac baroreceptor reflex and changes in the neuroendocrine systems (hypothalamic-pituitary-

adrenocortical axis and sympathetic nervous system) may play an important role in BP changes after acute stroke.^{13,14} These mechanisms result in a progressive variation of BP over the first hours, as well as rapid, short-lasting BP fluctuations leading to an increased BP variability after stroke. In our study, among all BP-related variables tested, BP variability showed the most robust association with ischemic lesion growth and stroke outcome, in agreement with previous reports.^{11,12} This suggests that BP fluctuations, irrespective of the direction of the change, may have an important influence on cerebral perfusion and therefore measures of BP variability may be better indicators of outcome. The relationship between BP variability, DWI lesion enlargement, and outcome may be linked to the failure of cerebral autoregulation within the ischemic brain. When this occurs, cerebral blood flow becomes passively dependent on the systemic arterial pressure and BP changes may result in hyper- or hypoperfusion on the ischemic penumbra. Moreover, the persistence of an

acute arterial occlusion leads to a hemodynamically critical state in which minor fluctuations of BP can lead to important changes in cerebral perfusion via collaterals. This may subsequently accelerate and amplify the conversion of the ischemic tissue into infarction.⁴ When the occluded artery is recanalized, early reperfusion of the ischemic brain may restore normal autoregulation and systemic BP control. This was recently demonstrated in patients treated with intra-arterial tPA, in whom the course of elevated SBP was inversely correlated with the degree of vessel recanalization.¹⁰ Moreover, the amount of hypoperfused tissue at risk decreases after vessel reopening. In this context, BP changes may have little or no impact on cerebral perfusion pressure and infarct expansion.

In our study, DWI lesion growth correlated well with early changes in neurologic outcome. This gives support to the hypothesis that infarct progression may account for the worse outcome related to BP variability in patients with stroke. Furthermore, it shows that the change in DWI lesion volume over this time may have clinical relevance, in agreement with previous studies.⁸ Thus, the present study supports the proposal of using lesion volume assessment on MRI as a potential surrogate of clinical course in stroke trials.

Our results support previous observations, suggesting that attention should be paid probably not only to the treatment of extreme BP values, but also to the normalization of deranged BP variability in acute stroke. Furthermore, we add that it is in patients with an ongoing vessel occlusion where caution should be extreme when handling BP in the acute setting. In this regard, TCD monitoring may provide helpful information to guide BP management after thrombolysis. Small studies have reported significant clinical improvement in patients with stroke treated with drug-induced hypertension, especially those with large artery occlusive disease.^{15,16} However, further studies are needed to elucidate whether pharmacologic manipulation of BP can improve outcome in acute stroke.

We acknowledge that our study has several limitations. This is an observational study and therefore causality cannot be assumed from our results. High BP variability could be reactive to early infarct enlargement, and not vice versa. Intervention randomized controlled studies are needed to determine whether BP variability is a risk factor or only a marker of worse stroke outcome. Furthermore, 22.5% of patients received antihypertensive medication. Although our results were adjusted for the use

of antihypertensive drugs, this may have affected the prognostic value of BP variability. The study design does not allow determination of the relative contributions of spontaneous vs therapeutic BP variability. Moreover, follow-up MRIs were performed within the time frame for the occurrence of vasogenic edema. Thus, it needs to be considered that part of the DWI lesion growth may have resulted from edema formation and not solely from the recruitment of the ischemic penumbra. Finally, the relatively small sample of patients limits the power for multivariate analysis. Therefore, our results need to be replicated in a larger cohort.

Received October 3, 2007. Accepted in final form April 22, 2008.

REFERENCES

1. NINDS rt-PA Stroke Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 1995;333:1581–1587.
2. Tanne D, Kasner SE, Demchuk AM, et al. Markers of increased risk of intracerebral hemorrhage after intravenous recombinant tissue plasminogen activator therapy for acute ischemic stroke in clinical practice: the Multicenter rt-PA Stroke Survey. *Circulation* 2002;105:1679–1685.
3. Brott T, Lu M, Kothari R, et al. Hypertension and its treatment in the NINDS rt-PA Stroke Trial. *Stroke* 1998;29:1504–1509.
4. Powers WJ. Acute hypertension after stroke: the scientific basis for treatment decisions. *Neurology* 1993;43:461–467.
5. Adams HP Jr., Adams RJ, Brott T, et al. Stroke Council of the American Stroke Association. Guidelines for the early management of patients with ischemic stroke: a scientific statement from the Stroke Council of the American Stroke Association. *Stroke* 2003;34:1056–1083.
6. Burgin WS, Malkoff M, Demchuk AM, et al. Transcranial Doppler ultrasound criteria for recanalization after thrombolysis for middle cerebral artery stroke. *Stroke* 2000;31:1128–1132.
7. Demchuk AM, Burgin WS, Christou I, et al. Thrombolysis in brain ischemia (TIBI) transcranial Doppler flow grades predict clinical severity, early recovery, and mortality in patients treated with intravenous tissue plasminogen activator. *Stroke* 2001;32:89–93.
8. Arenillas JF, Rovira A, Molina CA, Grive E, Montaner J, Alvarez-Sabin J. Prediction of early neurological deterioration using diffusion- and perfusion-weighted imaging in hyperacute middle cerebral artery ischemic stroke. *Stroke* 2002;33:2197–2203.
9. Willmot M, Leonardi-Bee J, Bath PMW. High blood pressure in acute stroke and subsequent outcome: a systematic review. *Hypertension* 2004;43:18–24.
10. Mattle HP, Kappeler L, Arnold M, et al. Blood pressure and vessel recanalization in the first hours after ischemic stroke. *Stroke* 2005;36:264–268.
11. Dawson SL, Manktelow BN, Robinson TG, Panerai RB, Potter JF. Which parameters of beat-to-beat blood pressure and variability best predict early outcome after acute ischemic stroke? *Stroke* 2000;31:463–468.

12. Stead LG, Gilmore RM, Vedula KC, Weaver AL, Decker WW, Brown RD. Impact of acute blood pressure variability on ischemic stroke outcome. *Neurology* 2006;66:1878–1881.
13. Robinson T, James M, Youde J, Panerai R, Potter J. Cardiac baroreceptor sensitivity is impaired after acute stroke. *Stroke* 1997;28:1671–1676.
14. Fassbender K, Schmidt R, Mobner R, Daffertshofer M, Hennerici M. Pattern of activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in acute stroke. *Stroke* 1994;6:1105–1108.
15. Rordorf G, Koroshetz WJ, Ezzeddine MA, Segal AZ, Buonanno FS. A pilot study of drug-induced hypertension for treatment of acute stroke. *Neurology* 2001;56:1210–1213.
16. Hillis AE, Ulatowski JA, Barker PB, et al. A pilot randomized trial of induced blood pressure elevation: effects on function and focal perfusion in acute and subacute stroke. *Cerebrovasc Dis* 2003;16:236–246.

5. SÍNTESIS DE LOS RESULTADOS Y DISCUSIÓN

A pesar del enorme potencial demostrado por el tratamiento trombolítico con rt-PA intravenoso en el ictus isquémico, aún continúa siendo preocupante la elevada proporción de pacientes que no responden satisfactoriamente a esta terapia, considerada hasta ahora la de mayor eficacia probada durante la fase aguda del ictus. El propósito de esta Tesis es avanzar en el conocimiento de los mecanismos implicados en el éxito o fracaso del tratamiento trombolítico para intentar obtener el máximo beneficio del mismo.

En los últimos años, numerosos estudios han analizado la influencia de diversos factores clínicos, radiológicos y biológicos, a través de diferentes mecanismos, sobre la evolución del infarto cerebral y su respuesta al tratamiento trombolítico. Si bien el desarrollo de un infarto cerebral es un proceso complejo, en última instancia va a depender de dos variables fundamentales: la intensidad y la duración de la hipoperfusión cerebral que conduce a la isquemia. Por ello, la presente Tesis se ha centrado en el estudio de dos factores novedosos, potencialmente capaces de influir sobre estos aspectos. En el primer trabajo, se ha evaluado la recanalización arterial, como fenómeno esencial para la reperfusión efectiva del parénquima cerebral, y en particular la relevancia de su velocidad de instauración, por su posible influencia sobre el tiempo de isquemia. En el segundo trabajo, se ha investigado el papel de la variabilidad de la PA durante la fase aguda del ictus, por su capacidad de influir sobre el grado de hipoperfusión del tejido isquémico. Es importante destacar que la monitorización de ambos factores es fácilmente aplicable en la práctica clínica habitual y está al alcance de cualquier centro hospitalario, lo que los convierte en marcadores de gran utilidad práctica.

Para explorar el papel de estos factores en la fase aguda del ictus isquémico, hemos seleccionado un grupo muy homogéneo de pacientes, todos ellos con una oclusión aguda

de la ACM, y se ha utilizado el crecimiento de la lesión en DWI por RM como parámetro para evaluar su impacto sobre la evolución del infarto cerebral tras la trombolisis. En ambos trabajos se confirma la relevancia clínica de los datos aportados por la RM en la fase aguda, al observar una buena correlación entre el crecimiento de la lesión en DWI y el cambio en el déficit neurológico medido en la escala NIHSS ($r=0,4$, $p<0,001$). Esto apoya observaciones previas acerca de la idoneidad del uso de las nuevas técnicas de RM para el análisis de eficacia terapéutica o de potenciales marcadores pronósticos durante la fase aguda en el ictus isquémico.

A continuación se exponen los principales resultados obtenidos en ambos trabajos.

5.1. Carácter dinámico de la recanalización arterial tras el tratamiento trombolítico intravenoso

En el primer estudio se confirma que la recanalización arterial tras la trombolisis intravenosa es un proceso dinámico en el tiempo y heterogéneo en cuanto a su duración. En nuestra serie, la recanalización fue súbita en 13 pacientes (20,6%), escalonada en 32 pacientes (50,8%) y lenta en 18 pacientes (28,6%), una distribución similar a la descrita en trabajos previos (Figura 5.1) (Alexandrov et al, *Circulation* 2001; Molina et al, *Stroke* 2004). Esto sugiere la existencia de una variabilidad en cuanto a la susceptibilidad del trombo a la lisis mediada por el rt-PA, pudiendo ser uno de los determinantes de las diferentes respuestas clínicas tras la recanalización arterial.

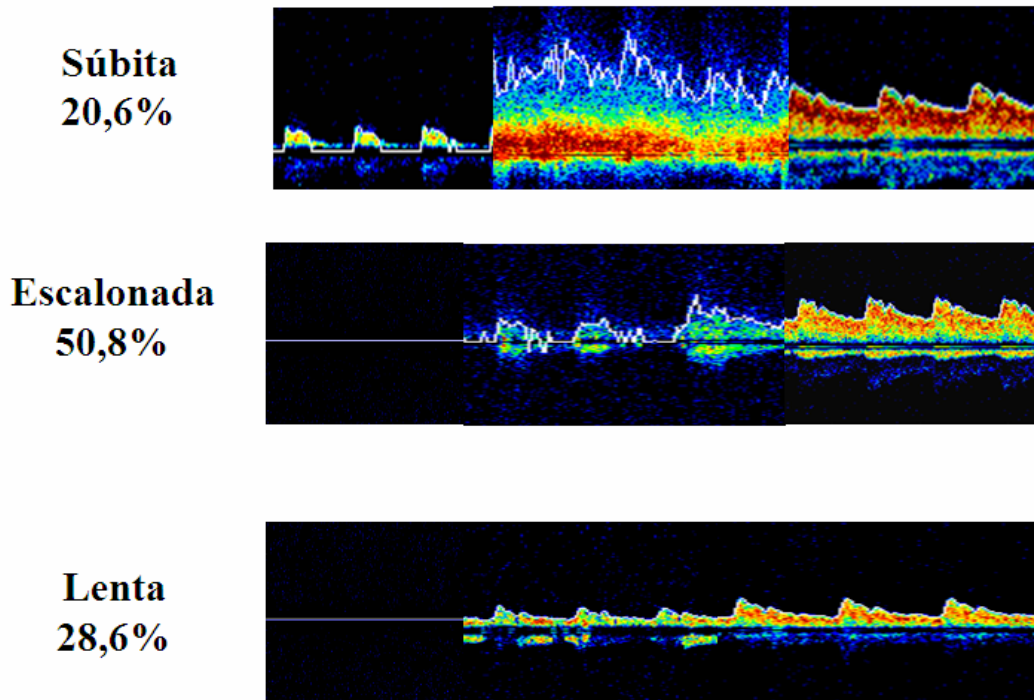


Figura 5.1. Distribución de los distintos patrones de velocidad de recanalización en la monitorización por DTC en el primer estudio.

Esta diferente respuesta del trombo a la acción del rt-PA está relacionada probablemente con factores dependientes de la estructura y composición del trombo. Se ha sugerido que en los trombos bien organizados y ricos en plaquetas, como aquellos formados en zonas de flujo turbulento sobre placas ateroscleróticas, la penetración y distribución del rt-PA es limitada y, en consecuencia, son más resistentes a la lisis. En algunos casos, el trombo se degrada gradualmente a partir de las capas más superficiales y se recanaliza parcialmente o se desplaza hacia las arterias más distales, resultando en un proceso de recanalización escalonado o lento. Por el contrario, aquellos trombos frescos y ricos en fibrina, frecuentemente formados en situaciones de éstasis sanguíneo en las cavidades

cardiacas, permiten una mejor penetración del rt-PA y su lisis es más rápida y completa. En línea con esta hipótesis, un estudio realizado por nuestro grupo en pacientes con una oclusión proximal de la ACM tratados con rt-PA intravenoso mostró que un 81% de los pacientes que recanalizaron de forma súbita presentaban una fuente cardíaca de émbolos, lo cual sugiere que la respuesta a la trombolisis está influenciada por el subtipo de ictus (Molina et al, *Stroke* 2004).

5.2. Relación entre la velocidad de recanalización arterial y la evolución de la lesión isquémica aguda

Existe una correlación inversa entre la velocidad de recanalización arterial, identificada mediante monitorización continua por DTC durante las dos primeras horas tras la trombolisis intravenosa, y la evolución del volumen de la lesión isquémica aguda en DWI en las primeras 36-48 horas. Observamos la existencia de una gradación en el crecimiento de la lesión isquémica en DWI con respecto a la duración del proceso de recanalización. Así, la recanalización súbita fue el patrón asociado a un menor crecimiento de la lesión isquémica en DWI a las 36-48 horas, indicando probablemente una reperfusión más rápida y completa del área de penumbra isquémica. En cambio, la recanalización escalonada, seguida de la recanalización lenta, resultaron en un mayor crecimiento de la lesión isquémica, probablemente como resultado de una prolongación del tiempo de isquemia por una reperfusión más tardía y menos efectiva (Figura 5.2).

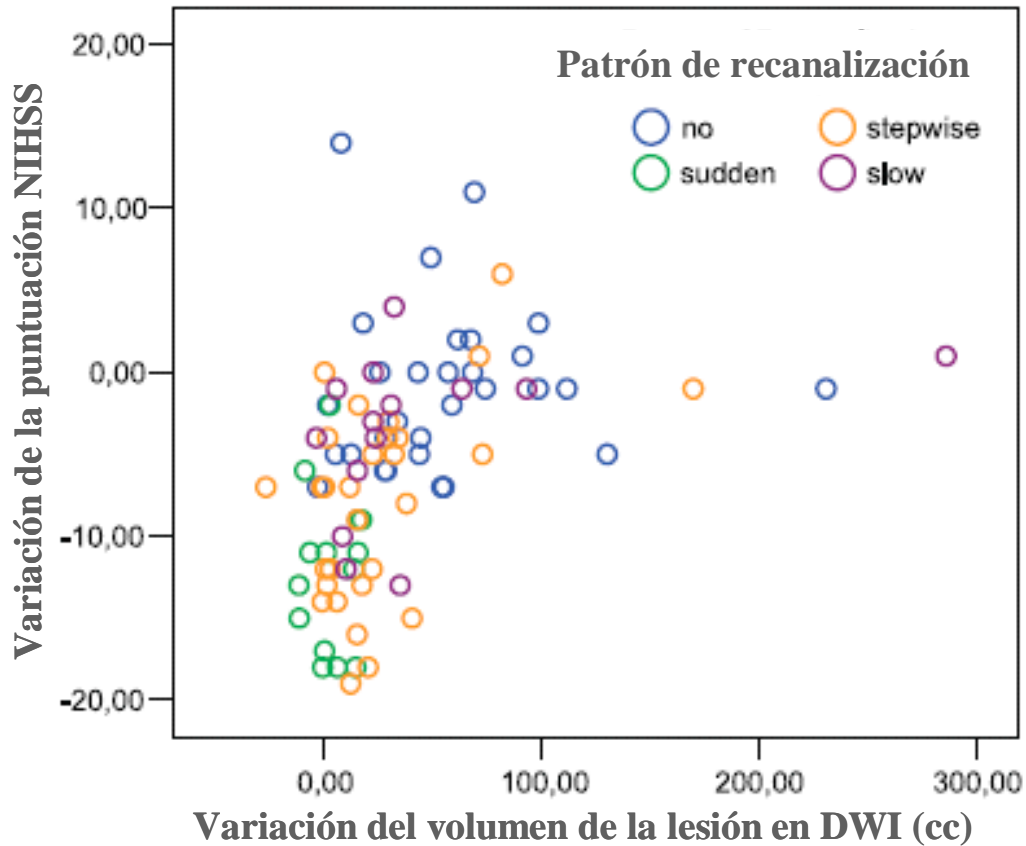


Figura 5.2. Variación del crecimiento de la lesión isquémica en DWI a las 36-48 horas y de la situación neurológica evaluada con la escala NIHSS a las 24 horas en función del patrón de recanalización.

Como se ha expuesto en la introducción, diversos estudios han demostrado que la recanalización inducida por fármacos fibrinolíticos es capaz de modificar la evolución natural del infarto cerebral durante la fase aguda. Así, existe evidencia a partir de estudios con DWI de que la recanalización puede atenuar el crecimiento precoz de la lesión isquémica, probablemente como resultado de la restitución precoz del flujo sanguíneo cerebral en el área de penumbra isquémica. Sin embargo, el diseño de la mayoría de los

estudios realizados hasta ahora no había permitido evaluar la relevancia del perfil temporal y la velocidad de la recanalización en su efecto sobre la evolución del infarto cerebral. Algunos trabajos recientes han descrito una relación inversa entre el tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas hasta la recanalización completa y el grado de crecimiento de la lesión isquémica (Arenillas et al, *Stroke* 2002; Humpich et al, *Cerebrovasc Dis* 2006). En línea con estos estudios, nuestro trabajo pone de manifiesto por primera vez que, además del momento en que se completa la recanalización, la velocidad de degradación del trombo durante las primeras dos horas tras la administración del tratamiento trombolítico intravenoso es un factor determinante en la evolución del volumen del infarto agudo cerebral. De estos datos se puede deducir que, a pesar de un mismo grado de recanalización en un determinado momento, el tiempo real de isquemia puede ser muy variable en función la velocidad en la que se produce la lisis del trombo. Por tanto, la monitorización con DTC de forma continua es superior al estudio convencional con determinaciones puntuales del estado de la oclusión a la hora de determinar la eficacia del tratamiento trombolítico.

De especial interés resulta la asociación hallada entre la recanalización súbita y el fenómeno de reversibilidad o normalización de la lesión isquémica inicial en DWI. Este fenómeno se ha relacionado previamente con la consecución de una reperfusión precoz tras el tratamiento trombolítico (Kidwell et al, *Ann Neurol* 2000). De los 113 pacientes del primer trabajo, 8 experimentaron una normalización parcial o completa de la lesión en DWI. De ellos, 6 pacientes (75%) presentaron una recanalización súbita durante las dos primeras horas tras la trombolisis. La tasa de reversión de la DWI en pacientes con un patrón de recanalización súbita fue del 50%, en comparación con un 6,3% en pacientes

con recanalización escalonada y ningún caso entre aquellos con recanalización lenta. Esto sugiere que el fenómeno de reversibilidad de la lesión en DWI también está relacionada con la velocidad con que se produce la reperfusión del tejido isquémico tras el tratamiento trombolítico.

En suma, estos hallazgos aportan nueva información acerca de los mecanismos implicados en el papel pronóstico de la recanalización arterial y su perfil temporal en el ictus isquémico agudo tras el tratamiento trombolítico.

5.3. Impacto de la velocidad de recanalización arterial sobre la evolución neurológica y el pronóstico funcional

Nuestro estudio confirma observaciones previas acerca de la estrecha relación existente entre la velocidad de recanalización arterial y la evolución neurológica precoz, valorada mediante la escala NIHSS. Así, observamos que cuanto más rápida es la recanalización, mayor es la probabilidad de una evolución favorable durante las primeras 24 horas (Figura 5.2). La recanalización súbita se asocia de forma significativa con una mejor evolución clínica, presentando una tasa de recuperación espectacular del 77% en nuestra serie. Por el contrario, la recanalización lenta conlleva una peor evolución clínica, la cual es similar a la que presentan los pacientes en los que no se consigue la recanalización arterial durante las primeras dos horas. Además, esta misma relación se mantiene al considerar el pronóstico funcional y la mortalidad a los 3 meses.

Cabe destacar que en nuestro trabajo la variación en la situación clínica cuantificada mediante la escala NIHSS durante las primeras 24 horas se correlacionó de forma significativa con el crecimiento del volumen la lesión en DWI. Este hecho apoya la

hipótesis de que el grado de reclutamiento de la penumbra isquémica es probablemente el principal mecanismo implicado en la repercusión clínica del patrón de velocidad de recanalización tras el tratamiento trombolítico.

Implicación

En la práctica clínica, la aplicación de la monitorización en tiempo real del proceso de recanalización arterial por DTC podría ser un elemento clave para la identificación precoz de aquellos pacientes con una menor probabilidad de respuesta favorable al tratamiento trombolítico.

La identificación del patrón de velocidad de recanalización podría ser utilizada como un marcador predictor del crecimiento del infarto cerebral y, a su vez, del deterioro neurológico precoz y del pronóstico funcional a largo plazo. De esta manera, la monitorización continua con DTC permitiría seleccionar a aquellos pacientes que pueden beneficiarse de medidas terapéuticas más agresivas, de no obtenerse una recanalización precoz o hacerlo de forma lenta.

En el campo de la investigación, la monitorización continua con DTC puede ser útil como biomarcador directo del efecto terapéutico de nuevos fármacos trombolíticos o de nuevas estrategias de reperfusión en futuros ensayos clínicos. Sin embargo, esta aplicación aún debe ser validada en estudios más amplios.

5.4. Perfil temporal de la presión arterial en la fase aguda del ictus isquémico

En el segundo estudio, la monitorización de la PA realizada durante las primeras 24 horas desde el inicio de los síntomas confirmó algunos fenómenos previamente descritos en cuanto al curso temporal de la PA (Figura 5.3). En primer lugar, la elevación de la PA durante la fase aguda del ictus es un fenómeno frecuente. Así, en nuestra serie, se detectaron cifras de hipertensión arterial (>140/90 mm Hg) en aproximadamente 70% de los pacientes a su llegada a urgencias, una proporción similar a la reportada en trabajos previos (Leonardi-Bee et al, *Stroke* 2002; CAST, *Lancet* 1997). En segundo lugar, los niveles de PA, tanto sistólica como diastólica, tienden a disminuir progresivamente y de forma espontánea desde las primeras horas de evolución del ictus. Además, la PA experimenta una importante variabilidad a corto plazo, con fluctuaciones sucesivas de sus niveles durante el curso inicial, como se refleja en la figura 5.3. En tercer lugar, el curso temporal de la PA está influenciado por el curso de la oclusión arterial. Así, observamos que las cifras de PA disminuyen de forma significativa en aquellos pacientes que experimentan una recanalización precoz, no así en aquellos con una persistencia de la oclusión, como ya describió Mattle en su serie de pacientes tratados con trombolisis intraarterial (Mattle et al, *Stroke* 2005). En cambio, la variabilidad de la PA en la fase aguda es mayor en pacientes con una oclusión persistente, en comparación con aquellos que recanalizan de forma precoz.

La historia previa de hipertensión arterial se asoció a una mayor elevación basal de la PA y a una mayor variabilidad durante las primeras 24 horas. En cambio, la gravedad inicial y el volumen basal del infarto no tuvieron ningún impacto sobre el curso de la PA.

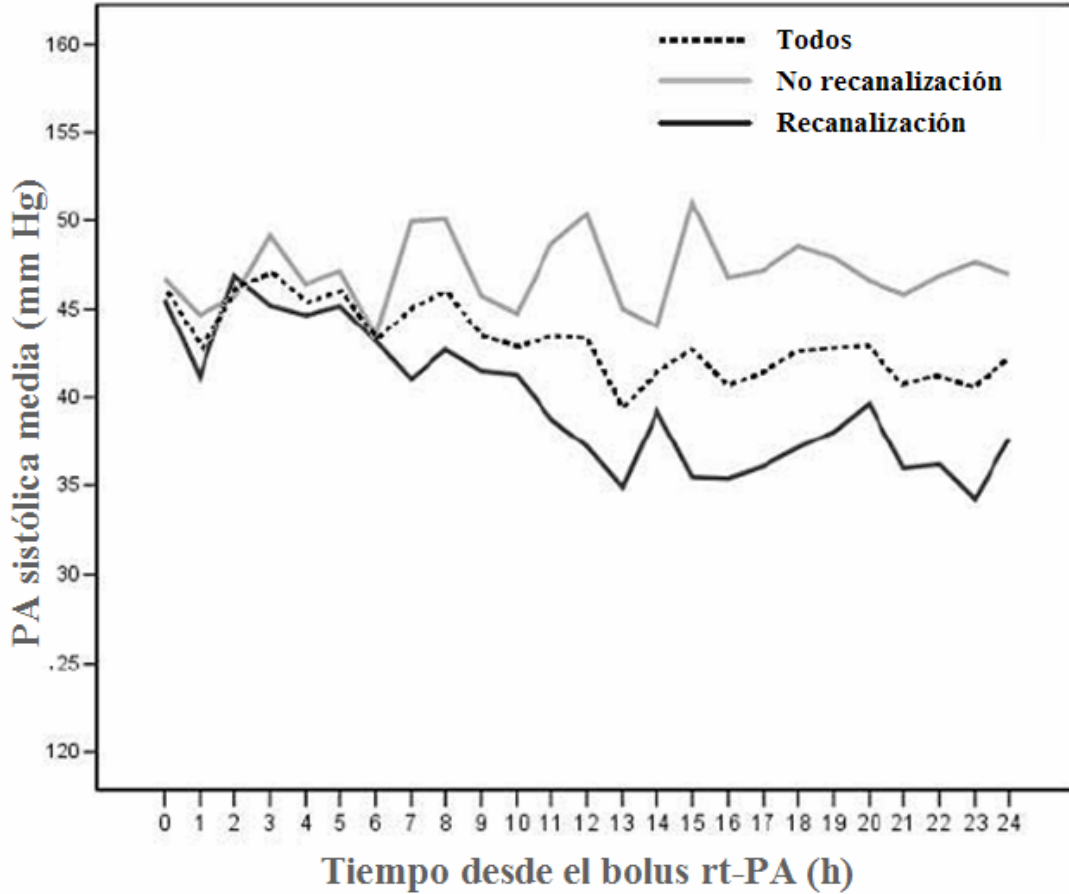


Figura 5.3. Perfil temporal de la PA sistólica durante las primeras 24 horas desde el inicio del tratamiento trombolítico en el total de pacientes (línea de puntos), en el subgrupo de pacientes con recanalización (línea continua negra) y en el subgrupo de pacientes sin recanalización (línea continua gris).

5.5. Relación entre la variabilidad de la presión arterial y la evolución de la lesión isquémica aguda.

El curso de la PA durante la fase aguda predice el grado de crecimiento de la lesión isquémica aguda a las 36-48 horas tras la trombolisis intravenosa (Figura 5.4). Se trata por tanto del primer estudio que confirma la hipótesis de que la variación de los niveles de presión arterial en la fase aguda del ictus puede acelerar la conversión del tejido isquémico del área de penumbra en infarto.

En los 80 pacientes incluidos en el segundo trabajo, de entre todas las variables de PA exploradas, sólo la variabilidad de la PA sistólica durante las primeras 24 horas, y en menor medida la diastólica, se correlacionaron con la evolución del volumen de la lesión isquémica. De este resultado se puede deducir que la variación de la PA en ambos sentidos resulta a su vez en importantes variaciones del grado de perfusión cerebral en contexto de un defecto de la autorregulación local, lo cual puede contribuir a amplificar el daño isquémico. Diversos estudios experimentales y algunas series cortas de pacientes apoyan esta hipótesis, al demostrar que la elevación farmacológica de la PA es capaz de mejorar la perfusión cerebral en el área de isquemia y en algunos casos reducir el volumen del infarto (Hillis et al, *Cerebrovasc Dis* 2003; Shin et al, *Stroke* 2008). Sin embargo, aún queda por determinar el beneficio de esta estrategia terapéutica en ensayos clínicos randomizados.

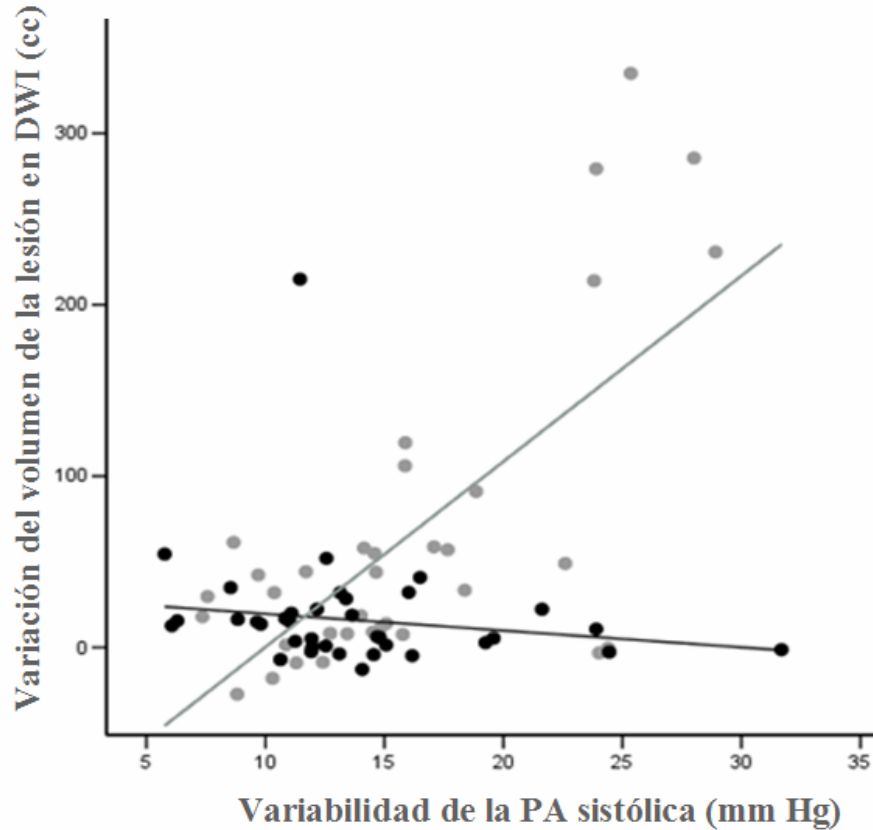


Figura 5.4. Crecimiento del volumen de la lesión en DWI a las 36-48 horas en función de la variabilidad de la PA sistólica durante las primeras 24 horas en el subgrupo de pacientes con recanalización (círculos negros) y el subgrupo de pacientes sin recanalización (círculos grises)

5.6. Impacto de la variabilidad de la presión arterial sobre la evolución neurológica y el pronóstico funcional

La relación entre la variabilidad de la PA y la lesión isquémica tuvo además una traducción clínica: el grupo de pacientes que tuvo una mejoría clínica precoz presentó una menor variabilidad de la PA sistólica y diastólica, en comparación con el grupo que se mantuvo clínicamente estable o empeoró durante las primeras 24 horas. De nuevo, cabe resaltar la buena correlación entre el cambio en el estado neurológico y el

crecimiento del volumen de la lesión en DWI en esta serie, lo que apoya la hipótesis de la influencia de los cambios de PA sobre la viabilidad de la penumbra isquémica como mecanismo relacionado con su efecto clínico.

Esta relación se mantuvo al considerar el pronóstico funcional a los 3 meses. Así, los pacientes funcionalmente independientes al tercer mes también presentaron una menor variabilidad de la PA sistólica y diastólica durante las primeras 24 horas. De nuevo, de entre todas las variables de PA analizadas, la variabilidad de PA fue la única asociada al pronóstico funcional. Esto confirma observaciones previas acerca de la superioridad de variables que evalúan el curso temporal de la PA frente a medidas aisladas a la hora de analizar el significado pronóstico de la PA en el ictus isquémico.

5.7. Relación entre el valor pronóstico de la presión arterial y el estado de la arteria

El hallazgo más novedoso de este trabajo es la influencia del estado de la arteria sobre el efecto de la PA en la evolución clínica y radiológica del infarto cerebral. La monitorización por DTC antes, durante y a las 6 horas del tratamiento trombolítico nos permitió obtener información acerca de la presencia y localización de la oclusión arterial, así como de la posible aparición de una recanalización durante este periodo. De este modo observamos cómo la relevancia de la variabilidad de la PA depende fundamentalmente de la persistencia de la oclusión arterial. Así, en pacientes en los que la ACM persiste ocluida, la variabilidad de la PA sistólica y diastólica se correlaciona de forma estrecha con el crecimiento de la lesión isquémica en DWI, con la evolución neurológica precoz y con el pronóstico funcional a los 3 meses. En el análisis de regresión lineal, la variabilidad de la PA sistólica se comportó como un predictor

independiente del crecimiento del infarto cerebral, de modo que por cada incremento de 1 mm Hg en la variabilidad de la PA sistólica, el volumen de la lesión en DWI aumentó 6,9 ml en los pacientes que no recanalizaron. De modo similar, el modelo de regresión logística mostró que una variabilidad de la PA sistólica superior a 14,6 mm Hg predice un peor pronóstico funcional a los 3 meses en aquellos pacientes con persistencia de la oclusión en la ACM. Ambos modelos fueron ajustados por la gravedad clínica inicial, localización de la oclusión, historia previa de hipertensión arterial y uso de tratamiento antihipertensivo durante la fase aguda. En cambio, cuando la situación de la arteria se normaliza precozmente, desapareciendo la oclusión, la variación de la PA no influye en la evolución de la lesión isquémica, ni en la evolución clínica a corto o largo plazo. Esto sugiere que el potencial efecto deletéreo de la PA está estrechamente ligado a la ausencia de reperfusión tras el tratamiento trombolítico.

Para explicar este resultado, es importante recordar la fisiopatología del infarto cerebral. Tras producirse una oclusión arterial, en la mayoría de los casos el mecanismo de autorregulación cerebrovascular se afecta, de manera que el FSC depende pasivamente del nivel de PA sistémica. Esto se traduce en una situación hemodinámica crítica, en la que pequeñas fluctuaciones de PA pueden provocar importantes cambios en la perfusión cerebral mientras la arteria permanece ocluida, poniendo en riesgo la penumbra isquémica. Por otro lado, cuando se logra una recanalización de la oclusión, la reperfusión precoz del tejido isquémico permite disminuir la cantidad de tejido hipoperfundido en riesgo y posiblemente restituir la autorregulación local. En esta situación, la perfusión cerebral no depende de la PA sistémica y, por tanto, la variación

de los niveles de PA no influiría sobre la evolución de la lesión isquémica, ni sobre la situación neurológica, como se puede deducir de nuestros resultados.

El gran interrogante que queda por resolver es si estamos ante una asociación causal o si, en cambio, la variabilidad de la PA es un marcador de la ausencia de recanalización o de la extensión del infarto cerebral. Para aclarar esta cuestión, será necesaria la realización de nuevos estudios aleatorizados que incluyan en su diseño la realización de estudios seriados de parénquima cerebral y del árbol vascular. para investigar el efecto de la manipulación de la PA en la fase aguda del ictus.

Implicación

La determinación de la variabilidad de la PA durante las primeras horas tras el tratamiento trombolítico podría ser utilizada para predecir la progresión de la lesión isquémica y la evolución clínica tras el tratamiento trombolítico. Para ello, es clave conocer el estado de la arteria. Los pacientes con una elevada variabilidad de la PA durante la fase aguda y en los que persiste una oclusión arterial, deberían ser considerados de un mayor riesgo de presentar una evolución desfavorable y ser sometidos a un control más estrecho. Por tanto, sugerimos que la monitorización de la PA y la monitorización con DTC deberían incluirse en los protocolos de seguimiento de pacientes con un ictus, especialmente de aquellos sometidos a terapias de reperfusión.

El significado pronóstico de la variabilidad de la PA la convierte en una potencial diana terapéutica destinada a disminuir la progresión y complicación del infarto cerebral. En este sentido, la estrategia no debe focalizarse únicamente en tratar los valores extremos, sino que además debe ir dirigido a normalizar su grado de variabilidad durante la fase

aguda del ictus. Por otra parte, el estudio ultrasonográfico transcraneal podría ser de gran ayuda como guía en el manejo de la PA durante la fase aguda. Así, aquellos pacientes con una oclusión intracraneal persistente podrían beneficiarse de un manejo activo de la PA, dirigido a mantener unos niveles de PA adecuados para conseguir una presión de perfusión suficiente, y al mismo tiempo teniendo especial precaución en evitar variaciones excesivas o rápidas de los niveles de PA. Por el contrario, aquellos pacientes con una recanalización precoz se beneficiarían menos, en teoría, de una manipulación farmacológica de la PA.

Como herramienta de investigación, creemos que la monitorización vascular debería incluirse en los protocolos de futuros ensayos clínicos que evalúen el tratamiento de la PA en el ictus isquémico agudo.

.

6. CONCLUSIONES

Las conclusiones de esta Tesis son:

- 1. La velocidad de recanalización arterial tras el tratamiento trombolítico intravenoso, medida mediante monitorización continua con Doppler transcraneal, predice el grado de crecimiento de la lesión isquémica cerebral aguda en la secuencia de difusión por resonancia magnética.**
- 2. Existe una estrecha correlación entre el patrón de velocidad de recanalización y la evolución clínica a corto y largo plazo tras la trombolisis intravenosa. La recanalización súbita se asocia a una mejor evolución neurológica precoz y a un pronóstico funcional favorable a los tres meses.**
- 3. La variabilidad elevada de la presión arterial sistólica durante la fase aguda del ictus isquémico es un predictor independiente de un mayor crecimiento de la lesión isquémica en difusión en presencia de una oclusión de la arteria cerebral media.**
- 4. Una mayor variabilidad de la presión arterial sistólica se asocia independientemente a un mayor riesgo de deterioro neurológico precoz y dependencia funcional a los tres meses en ausencia de recanalización arterial tras la trombolisis intravenosa.**

7. BIBLIOGRAFÍA

Adams HP Jr, del Zoppo G, Alberts MJ, Bhatt DL, Brass L, Furlan A, Grubb RL, Higashida RT, Jauch EC, Kidwell C, Lyden PD, Morgenstern LB, Qureshi AI, Rosenwasser RH, Scott PA, Wijdicks EF. Guidelines for the early management of adults with ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, Clinical Cardiology Council, Cardiovascular Radiology and Intervention Council, and the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease and Quality of Care Outcomes in Research Interdisciplinary Working Groups. *Circulation*. 2007;115:478-534

Adams HP Jr, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, Marsh EE 3rd. Classification of subtype of acute ischemic stroke: definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST: Trial of Org 10172 in acute stroke treatment. *Stroke* 1993;24:35-41

Ahmed N, Näsman P, Wahlgren NG. Effect of intravenous nimodipine on blood pressure and outcome after acute stroke. *Stroke* 2000;31:1250-1255

Albers GW. Expanding the window for thrombolytic therapy in acute stroke. The potential role of acute MRI for patient selection. *Stroke* 1999;30:2230–2237.

Albers GW, Bates VE, Clark WM, Bell R, Verro P, Hamilton SA. Intravenous tissue-type plasminogen activator for treatment of acute stroke. The Standard Treatment with Alteplase to Reverse Stroke (STARS) study. *JAMA* 2000;283:1145-1150

Albers GW, Thijs VN, Wechsler L, Kemp S, Schlaug G, Skalabrin E, Bammer R, Kakuda W, Lansberg MG, Shuaib A, Coplin W, Hamilton S, Moseley M, Marks MP. Magnetic resonance imaging profiles predict clinical response to early reperfusion: the diffusion and perfusion imaging evaluation for understanding stroke evolution (DEFUSE) study. *Ann Neurol* 2006;60:508 –517

Alexandrov AV, Demchuk AM, Felberg RA, Christou I, Barber PA, Burgin WS, Malkoff M, Wojner AW, Grotta JC. High rate of complete recanalization and dramatic clinical recovery during tPA infusion when continuously monitored with 2-MHz transcranial doppler monitoring. *Stroke* 2000;31:610-614

Alexandrov AV, Burgin WS, 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;19;103:2897-2902

Alexandrov AV, Molina CA, Grotta JC, Garami Z, Ford SR, Alvarez-Sabin J, Montaner J, Saqqur M, Demchuk AM, Moyé LA, Hill MD, Wojner AW. Ultrasound-enhanced systemic thrombolysis for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2004;351:2170-2178

Arenillas JF, Rovira A, Molina CA, Grivé E, Montaner J, Alvarez-Sabín J. Prediction of early neurological deterioration using diffusion- and perfusion-weighted imaging in hyperacute middle cerebral artery ischemic stroke. *Stroke* 2002;33:2197-2203

Artigao M, Llavador J, Rubio M, et al. Evaluation of two devices for self-measurement of blood pressure according to the British Hypertension Society protocol: the Omron M4 and MX2 [Abstract]. *Am J Hypertens* 1998;16:S276

Aaslid R, Markwalder T, Nornes H. Noninvasive transcranial Doppler ultrasound recording of flow velocity in basal cerebral arteries. *J Neurosurg* 1982;57:769-774

Astrup J, Siesjö BK, Symon L. Thresholds in cerebral ischemia – the ischemic penumbra. *Stroke* 1981;12:723-725

Back T, Zhao W, Ginsberg MD. Three-dimensional image analysis of brain glucose metabolism-blood flow uncoupling and its electrophysiological correlates in the acute ischemic penumbra following middle cerebral artery occlusion. *J Cereb Blood Flow Metab* 1995;15:566-577

Baird AE, Benfield A, Schlaug G, Siewert B, Lövblad KO, Edelman RR, Warach S. Enlargement of human cerebral ischemic lesion volumes measured by diffusion-weighted magnetic resonance imaging. *Ann Neurol* 1997;41: 581-589

Baird AE, Lövblad KO, Dashe JF, Connor A, Burzynski C, Schlaug G, Staroselskaya I, Edelman RR, Warach S. Clinical correlations of diffusion and perfusion lesion volumes in acute ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis* 2000;10:441-448

Baracchini C, Manara R, Ermani M, Meneghetti G. The quest for early predictors of stroke evolution. Can TCD be a guiding light? *Stroke* 2000;31:2942-2947

Barber PA, Darby DG, Desmond PM, Yang O, Gerraty RP, Jolley D, Donnan GA, Tress BM, Davis SM. Prediction of stroke outcome with echoplanar perfusion- and diffusion-weighted MRI. *Neurology* 1998;51:418-426

Barber PA, Davis SM, Darby DG, Desmond PM, Gerraty RP, Yang Q, Jolley D, Donnan GA, Tress BM. Absent middle cerebral artery flow predicts the presence and evolution of the ischemic penumbra. *Neurology* 1999;52:1125-1132.

Barber PA, Demchuk AM, Zhang J, Buchan AM. Validity and reliability of a quantitative computed tomography score in predicting outcome of hyperacute stroke before thrombolytic therapy. ASPECTS Study Group. Alberta Stroke Programme Early CT Score. *Lancet* 2000; 355: 1670-1674.

Barber PA, Zhang J, Demchuk AM, Hill MD, Buchan AM. Why are stroke patients excluded from tPA therapy? An analysis of patient eligibility. *Neurology* 2001; 56: 1015–1020

Beauchamp NJ Jr, Barker PB, Wang PY, vanZijl PC. Imaging of acute cerebral ischemia. *Radiology* 1999;212:307-324

Blinic A, Francis CW. Transport processes in fibrinolysis and fibrinolytic therapy. *Thromb Haemost* 1996;76:481-491

Britton M, Carlsson A, de Faire U. Blood pressure course in patients with acute stroke and matched controls. *Stroke* 1986;17:861-864

Brott T, Adams HP Jr, Olinger CP, Marler JR, Barsan WG, Biller J, Spilker J, Holleran R, Eberle R, Hertzberg V, Rorick M, Moomaw CJ, Walker M. Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale. *Stroke* 1989;20:864–870

Brott T, Lu M, Kothari R, Fagan SC, Frankel M, Grotta JC, Broderick J, Kwiatkowski T, Lewandowski C, Haley EC, Marler JR, Tilley BC. Hypertension and its treatment in the NINDS rt-PA Stroke Trial. *Stroke* 1998;29:1504–1509.

Burgin WS, Malkoff M, Felberg RA, Demchuk AM, Christou I, Grotta JC, Alexandrov AV. Transcranial doppler ultrasound criteria for recanalization after thrombolysis for middle cerebral artery stroke. *Stroke* 2000;31:1128-1132.

Carlberg B, Asplund K, Hagg E. Factors influencing admission blood pressure levels in patients with acute stroke. *Stroke*. 1991;22:527-530.

Castillo J, Leira R, García MM, Serena J, Blanco M, Dávalos A. Blood pressure decrease during the acute phase of ischemic stroke is associated with brain injury and poor stroke outcome. *Stroke*. 2004;35:520-526

Chinese Acute Stroke Trial Collaborative Group. CAST: randomised placebo-controlled trial of early aspirin use in 20,000 patients with acute ischaemic stroke. *Lancet*. 1997;349:1641-1649.

Christensen H, Meden P, Overgaard K, Boysen G. The course of blood pressure in acute stroke is related to the severity of the neurological deficits. *Acta Neurol Scand* 2002;106:142-147

Christou I, Alexandrov AV, Burgin WS, Wojner AW, Felberg RA, Malkoff M, Grotta JC. Timing of recanalization after tissue plasminogen activator therapy determined by transcranial doppler correlates with clinical recovery from ischemic stroke. *Stroke* 2000;31:1812-1816

Clark WM, Wissman S, Albers GW, Jhamandas JH, Madden KP, Hamilton S. Recombinant tissue-type plasminogen activator (alteplase) for ischemic stroke 3 to 5 hours after symptom onset. The ATLANTIS study: a randomized controlled trial. *Alteplase Thrombolysis for Acute Noninterventional Therapy in Ischemic Stroke*. *JAMA* 1999; 282: 2019–2026.

Chamorro A, Vila N, Ascaso C, Elices E, Schonewille W, Blanc R. Blood pressure and functional recovery in acute ischemic stroke. *Stroke* 1998;29:1850-1853.

Comité ad hoc del Grupo de Estudio de Enfermedades Cerebrovasculares. Guía para el diagnóstico y tratamiento del ictus. Guías oficiales de la Sociedad Española de Neurología. *Praxis Science* 2006

Darby DG, Barber PA, Gerraty RP, Desmond PM, Yang Q, Parsons M, Li T, Tress BM, Davis SM. Pathophysiological topography of acute ischemia by combined diffusion-weighted and perfusion MRI. *Stroke* 1999;30:2043-2052.

Davis SM, Donnan GA, Parsons MW, Levi C, Butcher KS, Peeters A, Barber PA, Bladin C, De Silva DA, Byrnes G, Chalk JB, Fink JN, Kimber TE, Schultz D, Hand PJ, Frayne J, Hankey G, Muir K, Gerraty R, Tress BM, Desmond PM. Effects of alteplase beyond 3 h after stroke in the Echoplanar Imaging Thrombolytic Evaluation Trial (EPITHET): a placebo-controlled randomised trial. *Lancet Neurol* 2008;7: 299-309

Dawson SL, Evans SN, Manktelow BN, Fotherby MD, Robinson TG, Potter JF. Diurnal blood pressure change varies with stroke subtype in the acute phase. *Stroke* 1998;29:1519-1524.

Dawson SL, Manktelow BN, Robinson TG, Panerai RB, Potter JF. Which parameters of beat-to-beat blood pressure and variability best predict early outcome after acute ischemic stroke? *Stroke* 2000;31:463-468.

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.

Derdeyn CP, Grubb RL Jr, Powers WJ. Cerebral hemodynamic impairment: methods of measurement and association with stroke risk. *Neurology* 1999;53:251-259

Douglas VC, Tong DC, Gillum LA, Zhao S, Brass LM, Dostal J, Johnston SC. Do the Brain Attack Coalition's criteria for stroke centers improve care for ischemic stroke? *Neurology* 2005;64:422-427

Eames PJ, Blake MJ, Dawson SL, Panerai RB, Potter JF. Dynamic cerebral autoregulation and beat to beat blood pressure control are impaired in acute ischaemic stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;72:467-472.

Ferro JM. Cardioembolic stroke: an update. *Lancet Neurology* 2003;2:177-188

Fiebach JB, Schellinger PD, Jansen O, Meyer M, Wilde P, Bender J, Schramm P, Jüttler E, Oehler J, Hartmann M, Hähnel S, Knauth M, Hacke W, Sartor K. CT and diffusion-weighted MR imaging in randomized order: diffusion-weighted imaging results in higher accuracy and lower interrater variability in the diagnosis of hyperacute ischemic stroke. *Stroke* 2002;33: 2206-2210.

Furlan AJ, Eyding D, Albers GW, Al-Rawi Y, Lees KR, Rowley HA, Sachara C, Soehngen M, Warach S, Hacke W. Dose escalation of Desmoteplase for Acute Ischemic Stroke (DEDAS): evidence of safety and efficacy 3 to 9 hours after stroke onset. *Stroke* 2006;37:1227–1231

Goldstein LB, Adams R, Alberts MJ, Appel LJ, Brass LM, Bushnell CD, Culebras A, Degraha TJ, Gorelick PB, Guyton JR, Hart RG, Howard G, Kelly-Hayes M, Nixon JV, Sacco RL. Primary prevention of ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council. *Stroke* 2006;37:1583-1633

Graham SH, Chen J. Programmed cell death in cerebral ischemia. *J Cereb Blood Flow Metab* 2001;21:99-109

Hacke W, Albers G, Al-Rawi Y, Bogousslavsky J, Davalos A, Eliasziw M, Fischer M, Furlan A, Kaste M, Lees KR, Soehngen M, Warach S; DIAS Study Group. The Desmoteplase in Acute Ischemic Stroke Trial (DIAS): a phase II MRI-based 9-hour window acute stroke thrombolysis trial with intravenous desmoteplase. *Stroke* 2005;36: 66–73

Hacke W, Donnan G, Fieschi C, Kaste M, von Kummer R, Broderick JP, Brott T, Frankel M, Grotta JC, Haley EC Jr, Kwiatkowski T, Levine SR, Lewandowski C, Lu M, Lyden P, Marler JR, Patel S, Tilley BC, Albers G, Bluhmki E, Wilhelm M, Hamilton S. Association of outcome with early stroke treatment: pooled analysis of ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-PA stroke trials. *Lancet* 2004;363:768-774

Hacke W, Kaste M, Fieschi C, Toni D, Lesaffre E, von Kummer R, Boysen G, Bluhmki E, Höxter G, Mahagne MH, et al. Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke. The European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS). *JAMA*. 1995;274:1017-1025.

Hacke W, Kaste M, Fieschi C, von Kummer R, Davalos A, Meier D, Larrue V, Bluhmki E, Davis S, Donnan G, Schneider D, Diez-Tejedor E, Trouillas P. Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS II). *Lancet*. 1998;352:1245-1251

Hacke W, Schwab S, Horn M, Spranger M, De Georgia M, von Kummer R. Malignant middle cerebral artery territory infarction: clinical course and prognostic signs. *Arch Neurol* 1996;53:309-315

Hallenbeck JM, Dutka AJ. Background review and current concepts of reperfusion injury. *Arch Neurol* 1990;47:1245-1254

Hillis AE, Barker PB, Beauchamp NJ, Winters BD, Mirski M, Wityk RJ. Restoring blood pressure reperfused Wernicke's area and improved language. *Neurology* 2001;56:670-672

Hillis AE, Ulatowski JA, Barker PB, Torbey M, Ziai W, Beauchamp NJ, Oh S, Wityk RJ. A pilot randomized trial of induced blood pressure elevation: effects on function and focal perfusion in acute and subacute stroke. *Cerebrovascular Diseases*. 2003;16:236–246.

Hillis AE, Wityk RJ, Beauchamp NJ, Ulatowski JA, Jacobs MA, Barker PB. Perfusion-weighted MRI as a marker of response to treatment in acute and subacute stroke. *Neuroradiology* 2004;46:31-39

Humpich M, Singer OC, du Mesnil de Rochemont R, Foerch C, Lanfermann H, Neumann-Haefelin T. Effect of early and delayed recanalization on infarct pattern in proximal middle cerebral artery occlusion. *Cerebrovasc Dis* 2006;22:51-56.

Informe ISEDIC. Impacto Social de los Enfermos Dependientes por Ictus. 2004 (2º edición)

Jansen O, Schellinger P, Fiebich J, Hacke W, Sartor K. Early recanalisation in acute ischaemic stroke saves tissue at risk defined by MRI. *Lancet* 1999;353:2036–2037

Jørgensen HS, Nakayama H, Raaschou HO, Olsen TS. Effect of blood pressure and diabetes on stroke in progression. *Lancet* 1994;344:156–159

Kane I, Carpenter T, Chappell F, Rivers C, Armitage P, Sandercock P, Wardlaw J. Comparison of 10 different magnetic resonance perfusion imaging processing methods in acute ischemic stroke: effect on lesion size, proportion of patients with diffusion/perfusion mismatch, clinical scores, and radiologic outcomes. *Stroke* 2007;38:3158-3164.

Kaushal V, Schlichter LC. Mechanisms of microglia-mediated neurotoxicity in a new model of the stroke penumbra. *J Neurosci* 2008;28:2221-2230

Katzan IL, Hammer MD, Furlan AJ, Hixson ED, Nadzam DM. Quality improvement and tissue-type plasminogen activator for acute ischemic stroke: a Cleveland update. *Stroke* 2003;34:799-800.

Kent DM, Ruthazer R, Selker HP. Are some patients likely to benefit from recombinant tissue-type plasminogen activator for acute ischemic stroke even beyond 3 hours from symptom onset? *Stroke* 2003;34:464-467

- Kidwell CS, Alger JR, Saver JL. Beyond mismatch. Evolving paradigms in imaging the ischemic penumbra with multimodal magnetic resonance imaging. *Stroke* 2003;34:2729-2735
- Kidwell CS, Saver JL, Mattiello J, Starkman S, Vinuela F, Duckwiler G, Gobin YP, Jahan R, Vespa P, Kalafut M, Alger JR. Thrombolytic reversal of acute human cerebral ischemic injury shown by diffusion/perfusion magnetic resonance imaging. *Ann Neurol* 2000;47:462-469
- Kidwell CS, Saver JL, Starkman S, Duckwiler G, Jahan R, Vespa P, Villablanca JP, Liebeskind DS, Gobin YP, Vinuela F, Alger JR. Late secondary ischemic injury in patients receiving intraarterial thrombolysis. *Ann Neurol* 2002;52:698-703
- Knight RA, Dereski MO, Helpert JA, Ordidge RJ, Chopp M. Magnetic resonance imaging assessment of evolving focal cerebral ischemia. Comparison with histopathology in rats. *Stroke* 1994;25:1252-1261
- Köhrmann M, Jüttler E, Fiebach JB, Huttner HB, Siebert S, Schwark C, Ringleb PA, Schellinger PD, Hacke W. MRI versus CT-based thrombolysis treatment within and beyond the 3 h time window after stroke onset: a cohort study. *Lancet Neurol* 2006;5:661-667.
- Krieger DW, Demchuk AM, Kasner SE, Jaus M, Hantson L. Early clinical and radiological predictors of fatal brain swelling in ischemic stroke. *Stroke*. 1999;30:287-292.
- Kwiatkowski TG, Libman RB, Frankel M, Tilley BC, Morgenstern LB, Lu M, Broderick JP, Lewandowski CA, Marler JR, Levine SR, Brott T. Effects of tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke at one year. National Institute of Neurological Disorders and Stroke Recombinant Tissue Plasminogen Activator Stroke Study Group. *N Engl J Med* 1999;340:1781-1787

Lansberg MG, Thijs VN, Bammer R, Olivot JM, Marks MP, Wechsler LR, Kemps S, Albers GW. The MRA-DWI mismatch identifies patients with stroke who are likely to benefit from reperfusion. *Stroke* 2008; 39:2491-2496

Lawes CM, Bennett DA, Feigin VL, Rodgers A. Blood pressure and stroke: an overview of published reviews. *Stroke* 2004;35:1024 –1033

Lawes CM, Vander Hoorn S, Rodgers A. Global burden of blood-pressure-related disease, 2001. *Lancet* 2008;371:1513-1518

Leonardi-Bee J, Bath PMW, Phillips SJ, Sandercock PAG. Blood pressure and clinical outcomes in the International Stroke Trial. *Stroke* 2002;33:1315–1320.

Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R; Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002;360:1903–1913.

Libman RB, Wirkowski E, Alvir J, Rao TH. Conditions that mimic stroke in the emergency department. Implications for acute stroke trials. *Arch Neurol* 1995; 52:1119–1122.

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

Lisk DR, Grotta JC, Lamki LM, Tran HD, Taylor JW, Molony DA, Barron BJ. Should hypertension be treated after acute stroke? A randomized controlled trial using single photon emission computed tomography. *Arch Neurol* 1993;50:855-862.

Lövblad KO, Baird AE, Schlaug G, Benfield A, Siewert B, Voetsch B, Connor A, Burzynski C, Edelman RR, Warach S. Ischemic lesion volumes in acute stroke by diffusion-weighted magnetic resonance imaging correlate with clinical outcome. *Ann Neurol* 1997;42:164–170.

Lövblad KO, Laubach HJ, Baird AE, Curtin F, Schlaug G, Edelman RR, Warach S. Clinical experience with diffusion-weighted MR in patients with acute stroke. *Am J Neuroradiol* 1998;19:1061-1066.

Lovett JK, Coull AJ, Rothwell PM. Early risk of recurrence by subtype of ischemic stroke in population-based incidence studies. *Neurology* 2004;62:569-573

Mattle HP, Kappeler L, Arnold M, Fischer U, Nedeltchev K, Remonda L, Jakob SM, Schroth G. Blood pressure and vessel recanalization in the first hours after ischemic stroke. *Stroke* 2005;36:264–268.

Meyer S, Strittmatter M, Fischer C, Georg T, Schmitz B. Lateralization in autonomic dysfunction in ischemic stroke involving the insular cortex. *Neuroreport* 2004;15:357–361.

Mohr JP, Biller J, Hilal SK, Yuh WTC, Tatemichi TK, Hedges S, Tali E, Nguyen H, Mun I, Adams HP Jr, Grimsman K, Marler JR. Magnetic resonance versus computed tomographic imaging in acute stroke. *Stroke* 1995; 26:807-812.

Molina CA, Montaner J, Abilleira S, Arenillas JF, Ribó M, Huertas R, Romero F, Alvarez-Sabín J. Time course of tissue plasminogen activator-induced recanalization in acute cardioembolic stroke: a case-control study. *Stroke* 2001;32:2821-2827

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

Molina CA, Ribo M, Rubiera M, Montaner J, Santamarina E, Delgado-Mederos R, Arenillas JF, Huertas R, Purroy F, Delgado P, Alvarez-Sabín J. Microbubbles administration accelerates clot lysis during continuous 2-MHz ultrasound monitoring in stroke patients treated with intravenous tissue plasminogen activator.

Stroke 2006;37:425-429

Morfis L, Schwartz RS, Poulos R, Howes LG. Blood pressure changes in acute cerebral infarction and hemorrhage. Stroke 1997;28:1401-1405

Neumann-Haefelin T, du Mesnil de Rochemont R, Fiebach JB, Gass A, Nolte C, Kucinski T, Rother J, Siebler M, Singer OC, Szabo K, Villringer A, Schellinger PD. Effect of incomplete (spontaneous and postthrombolytic) recanalization after middle cerebral artery occlusion: a magnetic resonance imaging study. Stroke. 2004;35:109–115

NINDS rt-PA Stroke Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. The National Institutes of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. N Engl J Med. 1995;333:1581–1587.

Olsson T, Marklund N, Gustafson Y, Nasman B. Abnormalities at different levels of the hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis early after stroke. Stroke 1992;23:1573-1576.

Parsons MW, Barber PA, Chalk J, Darby DG, Rose S, Desmond PM, Gerraty RP, Tress BM, Wright PM, Donnan GA, Davis SM. Diffusion- and perfusion-weighted MRI response to thrombolysis in stroke. Ann Neurol 2002;51:28-37.

Powers WJ. Acute hypertension after stroke: the scientific basis for treatment decisions. Neurology 1993;43:461-467.

Prosser J, Butcher K, Allport L, Parsons M, MacGregor M, Desmond et al. Clinical diffusion mismatch predicts the putative penumbra with high specificity. *Stroke* 2005;36:1700-1704

Rashid P, Leonardi-Bee J, Bath P. Blood pressure reduction and secondary prevention of stroke and other vascular events: a systematic review. *Stroke* 2003;34:2741–2748.

Rha JH, Saver JL. The impact of recanalization on ischemic stroke outcome. A Meta-Analysis. *Stroke* 2007;38:967-973.

Ribo M, Molina C, Montaner J, Rubiera M, Delgado-Mederos R, Arenillas JF, Quintana M, Alvarez-Sabín J. Acute hyperglycemia state is associated with lower tPA-induced recanalization rates in stroke patients. *Stroke*. 2005;36:1705-1709

Robinson TG, James M, Youde J, Panerai R, Potter J. Cardiac baroreceptor sensitivity is impaired after acute stroke. *Stroke* 1997;28:1671–1676.

Robinson T, Waddington A, Ward-Close S, Taub N, Potter J. The predictive role of 24-hour compared to casual blood pressure levels on outcome following acute stroke. *Cerebrovasc Dis* 1997;7:264-272

Rodgers A, MacMahon S, Gamble G, Slattery J, Sandercock P, Warlow C. Blood pressure and risk of stroke in patients with cerebrovascular disease. The United Kingdom Transient Ischaemic Attack Collaborative Group. *BMJ* 1996;313:147.

Rodríguez-García JL, Botia E, de La Sierra A, Villanueva MA, González-Spínola J. Significance of elevated blood pressure and its management on the short-term outcome of patients with acute ischemic stroke. *Am J Hypertens* 2005;18:379-384

Rordorf G, Cramer SC, Efird JT, Schwamm LH, Buonanno F, Koroshetz WJ. Pharmacological elevation of blood pressure in acute stroke. *Stroke* 1997;28:2133-2138

Rordorf G, Koroshetz WJ, Copen WA, Cramer SC, Schaefer PW, Budzik RF Jr, Schwamm LH, Buonanno F, Sorensen AG, Gonzalez G. Regional ischemia and ischemic injury in patients with acute middle cerebral artery stroke as defined by early diffusion-weighted and perfusion-weighted MRI. *Stroke* 1998;29:939-943.

Röther J, Schellinger PD, Gass A, Siebler M, Villringer A, Fiebach JB, Fiehler J, Jansen O, Kucinski T, Schoder V, Szabo K, Junge-Hülsing GJ, Hennerici M, Zeumer H, Sartor K, Weiller C, Hacke W. Effect of intravenous thrombolysis on MRI parameters and functional outcome in acute stroke <6 hours. *Stroke* 2002;33:2438-2445.

Saqqur M, Molina CA, Salam A, Siddiqui M, Ribo M, Uchino K, Calleja S, Garami Z, Khan K, Akhtar N, O'Rourke F, Shuaib A, Demchuk AM, Alexandrov AV. Clinical deterioration after intravenous recombinant tissue plasminogen activator treatment: a multicenter transcranial Doppler study. *Stroke* 2007;38:69-74

Saqqur M, Uchino K, Demchuk AM, Molina CA, Garami Z, Calleja S, Akhtar N, Orouk FO, Salam A, Shuaib A, Alexandrov AV. Site of arterial occlusion identified by transcranial Doppler predicts the response to intravenous thrombolysis for stroke. *Stroke* 2007;38: 948-954

Schellinger PD, Fiebach JB, Jansen O, Ringleb PA, Mohr A, Steiner T, Heiland S, Schwab S, Pohlert O, Ryssel H, Orakcioglu B, Sartor K, Hacke W. Stroke magnetic resonance imaging within 6 hours after onset of hyperacute cerebral ischemia. *Ann Neurol* 2001;49:460-469.

Schellinger PD, Thomalla G, Fiehler J, Köhrmann M, Molina CA, Neumann-Haefelin T, Ribo M, Singer OC, Zaro-Weber O, Sobesky J. MRI-based and CT-based thrombolytic therapy in acute stroke within and beyond established time windows: an analysis of 1210 patients. *Stroke* 2007;38:2640-2645.

- Schrader J, Lüders S, Kulschewski A, Berger J, Zidek W, Treib J, Einhüpl K, Diener HC, Dominiak P. The ACCESS Study: evaluation of Acute Candesartan Cilexetil Therapy in Stroke Survivors. *Stroke*. 2003;34:1699-1703
- Selim M, Fink JN, Kumar S, Caplan LR, Horkan C, Chen Y, Linfante I, Schlaug G. Predictors of hemorrhagic transformation after intravenous recombinant tissue plasminogen activator: prognostic value of the initial apparent diffusion coefficient and diffusion-weighted lesion volume. *Stroke* 2002;33:2047-2052.
- Semplicini A, Maresca A, Boscolo G, Sartori M, Rocchi R, Giantin V, Forte PL, Pessina AC. Hypertension in acute ischemic stroke: a compensatory mechanism or an additional damaging factor? *Arch Intern Med* 2003;163:211-216.
- Shin HK, Nishimura M, Jones PB, Ay H, Boas DA, Moskowitz MA, Ayata C. Mild induced hypertension improves blood flow and oxygen metabolism in transient focal cerebral ischemia. *Stroke* 2008;39:1548-1555.
- Srinivasan A, Goyal M, Al Azri F, Lum C. State-of-the-art imaging of acute stroke. *Radiographics* 2006;26 Suppl 1:S75-95.
- Stead LG, Gilmore RM, Vedula KC, Weaver AL, Decker WW, Brown RD. Impact of acute blood pressure variability on ischemic stroke outcome. *Neurology* 2006;66:1878–1881
- Tanne D, Kasner SE, Demchuk AM, Koren-Morag N, Hanson S, Grond M, Levine SR. Markers of increased risk of intracerebral hemorrhage after intravenous recombinant tissue plasminogen activator therapy for acute ischemic stroke in clinical practice: the Multicenter rt-PA Stroke Survey. *Circulation*. 2002;105:1679–1685

Thomalla G, Schwark C, Sobesky J, Bluhmki E, Fiebach JB, Fiehler J, Zaro Weber O, Kucinski T, Juettler E, Ringleb PA, Zeumer H, Weiller C, Hacke W, Schellinger PD, Röther J. Outcome and symptomatic bleeding complications of intravenous thrombolysis within 6 hours in MRI-selected stroke patients: comparison of a German multicenter study with the pooled data of ATLANTIS, ECASS, and NINDS tPA trials. *Stroke* 2006;37:852-858.

Thomalla G, Sobesky J, Köhrmann M, Fiebach JB, Fiehler J, Zaro Weber O, Kruetzelmann A, Kucinski T, Rosenkranz M, Röther J, Schellinger PD. Two tales: hemorrhagic transformation but not parenchymal hemorrhage after thrombolysis is related to severity and duration of ischemia: MRI study of acute stroke patients treated with intravenous tissue plasminogen activator within 6 hours. *Stroke* 2007;38:313-318.

Tong DC, Yenari MA, Albers GW, O'Brien M, Marks MP, Moseley ME. Correlation of perfusion- and diffusion-weighted MRI with NIHSS score in acute (<6.5 hour) ischemic stroke. *Neurology* 1998;50:864–870

Toni D, Fiorelli M, Zanette EM, Sachetti ML, Salerno A, Argentino C, Solaro M, Fieschi C. Early spontaneous improvement and deterioration of ischemic stroke patients. A serial study with transcranial Doppler ultrasonography. *Stroke* 1998;29:1144-1148

Torregrosa G, Salom JB, Jover-Mengual T, Alborch E. Fisiopatología básica: de la oclusión arterial a la muerte neuronal. En: *Fisiopatología de la isquemia cerebral*, Marge Medica Books 2008

Touzani O, Roussel S, MacKenize E. The ischemic penumbra. *Curr Opin Neurol* 2001;14:83-88

Tsivgouli G, Saqur M, Sharma VK, Lao AY, Hill MD, Alexandrov AV. Association of pretreatment blood pressure with tissue plasminogen activator-induced arterial recanalization in acute ischemic stroke. *Stroke* 2007;38:961-966

van Swieten JC, Koudstaal PJ, Visser MC, Schouten HJ, van Gijn J. Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. *Stroke* 1988;19:604-607

von Kummer R, Bourquain H, Bastianello S, Bozzao L, Manelfe C, Meier D, Hacke W. Early prediction of irreversible brain damage after ischemic stroke at CT. *Radiology* 2001; 219: 95-100.

Wallace JD, Levy LL. Blood pressure after stroke. *JAMA* 1981;246:2177-2180

Warach S. Tissue viability thresholds in acute stroke: the 4-factor model. *Stroke* 2001;32:2460-2461

Warach S, Pettigrew LC, Dashe JF, Pullicino P, Lefkowitz DM, Sabounjian L, Harnett K, Schwiderski U, Gammans R. Effect of citicoline on ischemic lesions as measured by diffusion-weighted magnetic resonance imaging. Citicoline 010 Investigators. *Ann Neurol* 2000;48:713-722.

Wardlaw JM, Mielke O. Early signs of brain infarction at CT: observer reliability and outcome after thrombolytic treatment—systematic review. *Radiology* 2005;235:444-453

Willmot M, Leonardi-Bee J, Bath PM. High blood pressure in acute stroke and subsequent outcome. A systematic review. *Hypertension* 2004;43:18-24.

Wong KS, Li H, Chan YL, Ahuja A, Lam WW, Wong A, Kay R. Use of transcranial Doppler ultrasound to predict outcome in patients with intracranial large-artery occlusive disease. *Stroke* 2000;31:2641-2647.

Yong M, Diener HC, Kaste M, Mau J. Characteristics of blood pressure profiles as predictors of long-term outcome after acute ischemic stroke. *Stroke* 2005;36:2619-2625

Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 2000;342:145–153.

Zanette EM, Fieschi C, Bozzao L, Roberti C, Toni D, Argentino C, Lenzi GL. Comparison of cerebral angiography and transcranial Doppler sonography in acute stroke. *Stroke* 1989;20:899-903

Zangerle A, Kiechl S, Spiegel M, Furtner M, Knoflach M, Werner P, Mair A, Wille G, Schmidauer C, Gautsch K, Gotwald T, Felber S, Poewe W, Willeit J. Recanalization after thrombolysis in stroke patients: predictors and prognostic implications. *Neurology* 2007;68:39-44

Zazulia AR, Videen TO, Powers WJ. Symptomatic autoregulatory failure in acute ischemic stroke. *Neurology*. 2007;68:389-390

8. ANEXOS

ANEXO 1

NIH Stroke Scale (NIHSS)

Escala de ictus del National Institutes of Health

1a. Nivel de conciencia

0. Alerta
1. No está alerta, pero reacciona con una estimulación mínima
2. No está alerta, precisando una estimulación repetida para reaccionar.
3. Coma

1b. Preguntar al paciente por el mes y la edad

0. Ambas respuestas correctas
1. Una respuesta correcta.
2. Ambas incorrectas.

1c. Pedir al paciente que cierre y abra los ojos y que cierre y abra la mano no parética

0. Ambos movimientos correctos
1. Un movimiento correcto
2. Ambos movimientos incorrectos

2. Movimiento ocular (sólo movimientos horizontal)

0. Normal
1. Parálisis parcial
2. Desviación forzada

3. Test de campo visual

0. Sin pérdida de campo visual
1. Hemianopsia parcial
2. Hemianopsia completa
3. Hemianopsia bilateral (incluye ceguera cortical)

4. Parálisis facial

Pedir al paciente que muestre los dientes o que levante las cejas y cierre los ojos fuertemente

0. Movimientos normales y simétricos
1. Parálisis menor: labio superior flácido, asimetría en la sonrisa
2. Parálisis parcial: parálisis casi total en la parte inferior de la cara
3. Parálisis completa en un lado o en ambos: ausencia de movimiento facial en la parte superior e inferior de la cara

5. Función motora de los brazos (5^a derecho, 5b izquierdo)

Se pide al paciente que extienda los brazos al frente, con las palmas hacia abajo (si está sentado) o que los levante en ángulo de 45° (si está tendido) y se valora si mantiene la posición durante 10 segundos

- 0. No hay caída
- 1. Caída progresiva durante los 10 segundos sin llegar a caer del todo.
- 2. Cae del todo pero se observa un cierto esfuerzo contra la gravedad
- 3. Cae totalmente sin evidencia de esfuerzo contra gravedad
- 4. No hay movimiento
- 9. Amputación del miembro o inmovilización de la articulación

6. Función motora de las piernas (6^a derecha, 6b izquierda)

Se realiza siempre en posición supina, pidiendo al paciente que levante la pierna en ángulo de 30° y se valora si mantiene la posición durante 5 segundos.

- 0. No hay caída
- 1. Caída progresiva durante los 10 segundos sin llegar a caer del todo.
- 2. Cae del todo pero se observa un cierto esfuerzo contra la gravedad
- 3. Cae totalmente sin evidencia de esfuerzo contra gravedad
- 4. No hay movimiento
- 9. Amputación del miembro o inmovilización de la articulación

7. Ataxia de los miembros

Se pide al paciente que se toque la nariz con la punta del dedo (ambos brazos) y que se toque la rodilla de una pierna con el talón de la otra y lo deslice a lo largo de la espinilla (ambas piernas)

- 0. No hay ataxia
- 1. Ataxia en un miembro
- 2. Ataxia en ambos miembros
- 9. Amputación del miembro o inmovilización de la articulación

8. Sensibilidad

Valorar la reacción ante el estímulo de un pinchazo con una aguja, en diferentes partes del cuerpo (brazos, pierna, cara)

- 0. Normal, no hay pérdida de sensibilidad
- 1. Pérdida de sensibilidad débil o moderada: el paciente nota el contacto pero no percibe si es con la punta o con el lado plano de la aguja
- 2. Pérdida total de sensibilidad: el paciente no nota el contacto

9. Lenguaje

Valorar la comprensión mostrada en todas las pruebas anteriores, así como la capacidad para leer una frase corta o describir un dibujo simple (los pacientes en coma, ítem 1a=3, se puntúan 3 en esta prueba)

- 0. Normal, si afasia
- 1. Afasia leve o moderada: el paciente tiene dificultades de habla y/o comprensión, pero se puede identificar lo que quiere decir

2. Afasia severa: sólo hay una comunicación mínima, y es muy difícil identificar lo que el paciente quiere decir
3. Afasia global, mutismo. No hay posibilidad de hablar ni de comprender

10. Disartria

Valorar la capacidad del paciente para articular correctamente un texto leído o repetir algunas palabras

0. Articulación normal
1. Disartria ligera o moderada. Se pueden entender las palabras pero con dificultad
2. Disartria severa, es casi imposible entender las palabras o el paciente casi no puede hablar
9. El paciente está intubado o tiene otra dificultad física para hablar.

11. Extinción (supresión, inatención) y negligencia

Se valora por la reacción del paciente ante un estímulo doloroso bilateral simultáneo y simétrico (extinción) y por sus reacciones ante los estímulos visuales, táctiles, auditivos, espaciales o personales, en las pruebas anteriores (negligencia)

0. No hay anormalidades
1. Extinción frente a la estimulación bilateral simultánea o negligencia en una de las modalidades sensoriales
2. Hemi-extinción severa o negligencia frente a más de un estímulo

ANEXO 2

Escala de Rankin modificada (mRS)

Puntuación	Descripción
0 <input type="checkbox"/>	Ningún tipo de síntomas.
1 <input type="checkbox"/>	Discapacidad no significativa a pesar de los síntomas; capaz de llevar a cabo todas las tareas y actividades habituales.
2 <input type="checkbox"/>	Discapacidad ligera; incapacidad de llevar a cabo todas sus actividades anteriores, pero capaz de cuidar de sus propios asuntos sin ayuda.
3 <input type="checkbox"/>	Discapacidad moderada; requiere alguna asistencia, pero es capaz de andar sin ayuda.
4 <input type="checkbox"/>	Discapacidad moderadamente severa; incapaz de andar y atender satisfactoriamente sus necesidades corporales sin ayuda.
5 <input type="checkbox"/>	Discapacidad severa; confinamiento a la cama, incontinencia y requerimiento de cuidados y atenciones constantes.
6 <input type="checkbox"/>	Muerte.

ANEXO 3

Recomendaciones para el manejo de la presión arterial (PA) durante la fase aguda del ictus en pacientes tratados con trombolíticos.

Grupo de Estudio de Enfermedades Cerebrovasculares de la Sociedad Española de Neurología

Antes del inicio del tratamiento trombolítico:

Si PA sistólica >185 mm Hg o PA diastólica >110 mm Hg en dos determinaciones separadas 5-10 minutos:

- Labetalol 10-20 mg por vía intravenosa (uno o dos bolus separados 20 minutos)
- Como alternativa puede utilizarse:
- Nitratos por vía subcutánea (parche)
 - Enalapril 1 mg o Urapidil 10-50 mg por vía intravenosa (uno o dos bolus separados 20 minutos)

Si la PA no disminuye por debajo de 185/110 mm Hg, no se debe administrar el tratamiento trombolítico.

Durante y después del tratamiento trombolítico

Monitorizar la PA cada 15 minutos durante el tratamiento y la hora siguiente, cada 30 minutos durante las 6 horas posteriores y cada hora durante las siguientes 16 horas

Si la PA sistólica 180-230 mm Hg o PA diastólica 105-120 mm Hg en dos determinaciones separadas 5-10 minutos:

- Labetalol 10 mg por vía intravenosa (bolus separados por 10-20 minutos, hasta una dosis máxima de 300 mg, o perfusión de 2-8 mg/minuto)
- Como alternativa puede utilizarse:
- Nitratos por vía subcutánea (parche)
 - Enalapril 1 mg o Urapidil 10-50 mg por vía intravenosa (uno o dos bolus separados 20 minutos)

Si la PA sistólica >230 mm Hg o PA diastólica 121-140 mm Hg en dos determinaciones separadas 5-10 minutos:

- Labetalol 10 mg por vía intravenosa (bolus separados por 10-20 minutos, hasta dosis máxima de 300 mg, o perfusión de 2-8 mg/minuto)
- Enalapril 1 mg o Urapidil 10-50 mg por vía intravenosa (uno o dos bolus separados 20 minutos)
- Si no hay respuesta, iniciar nitroprusiato sódico por vía intravenosa (perfusión 0,5-10 mg/kg/min, aumentando 10 mg/min cada 5 minutos, hasta dosis máxima de 10 mg/kg/min)

Si no se consigue que la PA descienda, se debe interrumpir la infusión