



Universitat Autònoma de Barcelona

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  http://cat.creativecommons.org/?page_id=184

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>

**TRATAMIENTO HIPERAGUDO DE LAS LESIONES DE LA ARTERIA
CARÓTIDA INTERNA EXTRACRANEAL EN LAS OCLUSIONES EN
TÁNDEM: COMPARACIÓN DE DIFERENTES OPCIONES
TERAPÉUTICAS Y DE SU IMPACTO EN LA APARIRCIÓN DE
COMPLICACIONES Y EN EL PRONÓSTICO FUNCIONAL**

Tesis Doctoral

Autora:

Noelia Rodríguez Villatoro

Directores:

Dr. David Rodríguez Luna

Dr. Carlos A. Molina Cateriano

Dr. José Álvarez Sabin

Tutor:

Dr. José Álvarez-Sabin

Programa de Doctorat en Medicina

Departament de Medicina

Facultat de Medicina

Universitat Autònoma de Barcelona

2019

La presente Tesis Doctoral es el fruto del trabajo de un brillante equipo multidisciplinar, integrado por el personal del servicio de Neurorradiología y mis compañeros de la Unidad de Ictus del Hospital Universitario Vall d'Hebron. Este proyecto se ha realizado gracias a vuestro formidable trabajo y dedicación. En especial, gracias a ti, David, por ser guía, maestro y amigo. Por tu paciencia y profesionalidad, que sólo me pueden generar la más absoluta admiración.

A mis padres, por ser ejemplo de constancia, trabajo y perseverancia. Porque esto también es gracias a vuestro esfuerzo y ayuda incansable.

A ti, Máximo, por tu apoyo incondicional, por tu ilusión y profundo respeto hacia mi trabajo. Porque siempre serás mi más bonita casualidad.

A mis hijos, Gisela y Gael, porque me aportáis luz y felicidad. Y trabajando feliz se pueden conseguir cosas increíbles.

ACRÓNIMOS Y ABREVIACIONES

AIT	Ataque isquémico transitorio
cm	Centímetros
OSPC	Del inglés, <i>Oxford Community Stroke Project</i>
TC	Tomografía computerizada
AngioTC	Angiografía por tomografía computerizada
NIHSS	Del inglés, <i>National Institute of Health Stroke Scale</i>
TH	Transformación hemorrágica
ACM	Arteria cerebral media
ASPECTS	Del inglés, <i>Alberta Stroke Program Early CT Score</i>
TC perfusión	Tomografía computerizada de perfusión
RM cerebral	Resonancia magnética cerebral
AngioRM	Angiografía por resonancia magnética
FLAIR	Del inglés, <i>Fluid Attenuation Inversion Recovery</i>
TOF	Del inglés, <i>Time of Flight</i>
mTICI	Del inglés, <i>modified Thrombolysis in Cerebral Infarction</i>
AOL	Del inglés, <i>Arterial Oclusive Lesion</i>
mHZ	Megahertzios
ACC	Arteria carótida común
ACI	Arteria carótida interna
ACE	Arteria carótida externa
ACP	Arteria cerebral posterior

ACA	Arteria cerebral anterior
VPS	Velocidad pico sistólico
cm/s	Centímetros por segundo
VDF	Velocidad diastólica final
VM	Velocidad media
mg / dL	Miligramos por decilitro
rTPA	Del inglés, <i>recombinant tissue plasminogen activator</i>
FDA	Del inglés, <i>Food and Drug Administration</i>
ECASS-III	Del inglés, <i>European Cooperative Acute Stroke Study III</i>
mRS	Del inglés, <i>modified Rankin Score</i>
EMA	Del inglés, <i>European Medicines Agency</i>
ECASS-II	Del inglés, <i>European-Australasian Acute Stroke Study-II</i>
IH-1	Infarto hemorrágico-1
IH-2	Infarto hemorrágico-2
HP-1	Hematoma parenquimatoso-1
HP-2	Hematoma parenquimatoso-2
TNK	Tenecteplasa
IC	Intervalo de confianza
AAS	Ácido acetilsalicílico
BX	Del inglés, <i>balloon-expandable</i>
SX	Del inglés, <i>self-expandable</i>
OR	Del inglés, <i>odds ratio</i>

HDL Del inglés, *high-density lipoprotein*

LDL Del inglés, *low-density lipoprotein*

Hb1Ac Hemoglobina glicosilada

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	12
1.1. Definición y generalidades	13
1.2. Epidemiología	14
1.3. Etiología y clasificación del ictus isquémico	15
1.4. Diagnóstico	21
1.5. Tratamiento	38
1.6. Oclusión en tándem	53
2. JUSTIFICACIÓN	75
3. OBJETIVOS	77
4. METODOLOGÍA	79
4.1. Selección de pacientes	80
4.2. Variables basales	81
4.3. Hospitalización y manejo terapéutico	85
4.4. Análisis estadístico	87
5. RESULTADOS	89
5.1. Descripción general de la muestra.....	90
5.2. Tratamiento médico y endovascular	93
5.3. Reoclusión o restenosis de alto grado a nivel de la ACI extracraneal a las 24 horas	93
5.4. Transformación hemorrágica	95
5.5. Recurrencias de ictus	96
5.6. Valor positivo combinado	96
5.7. Evolución clínica	98
5.8. Pronóstico funcional	100

5.9. Sub-análisis en función del tipo de stent utilizado	100
5.10. Factores predictores de reoclusión o de restenosis de alto grado de la ACI extracraneal	108
5.10. Factores predictores de transformación hemorrágica	108
5.11. Factores predictores de mal pronóstico funcional	108
6. DISCUSIÓN	109
6.1. Colocación de stents BX como tratamiento de la lesión de la ACI extracraneal en el contexto de oclusiones en tándem sometidas a tratamiento endovascular	110
6.2. Eficacia, seguridad, valor positivo combinado, evolución clínica y pronóstico funcional en función de los diferentes tratamientos de la lesión de la ACI extracraneal (<i>stenting</i> o angioplastia con balón) en el contexto de oclusiones en tándem sobre las que se realice un tratamiento endovascular	111
6.3 Evaluar las diferencias en eficacia, seguridad, valor positivo combinado, evolución clínica y pronóstico funcional en función del tipo de stent colocado en la ACI extracraneal (BX o SX), en contexto de oclusiones en tándem sometidas a tratamiento endovascular.	115
6.4. Factores asociados a la permeabilidad de la lesión extracraneal a nivel de la ACI, a la transformación hemorrágica y al pronóstico funcional a largo plazo de los pacientes con oclusiones en tándem tratadas mediante procedimientos endovasculares	118
7. CONCLUSIONES	120
8. FUTURAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN	122
9. BIBLIOGRAFÍA	127
10. ANEXOS	147

Introducción: El tratamiento endovascular de las lesiones de la arteria carótida interna (ACI) extracraneal en el contexto de una oclusión en tándem constituye uno de los principales retos terapéuticos actuales. Además de su escasa respuesta al tratamiento fibrinolítico endovenoso, cosa que implica un peor pronóstico funcional a largo plazo, en su planteamiento terapéutico compiten dos conceptos que requieren un manejo prácticamente opuesto: por un lado, establecer y mantener la permeabilidad de la ACI y, por el otro, evitar la transformación hemorrágica cerebral, una de las principales causas de deterioro neurológico precoz y de mal pronóstico funcional.

Métodos: Estudio observacional prospectivo en el que se incluyeron pacientes consecutivos diagnosticados en el Servicio de Urgencias del Hospital Universitari Vall d'Hebron de un ictus isquémico secundario a una oclusión en tándem y que fueron sometidos a tratamiento endovascular hiperagudo con acción directa sobre la ACI extracraneal mediante *stenting* (con stent balón-expandible [BX] o auto-expandible [SX] en función del periodo de estudio) o angioplastia con balón. El objetivo principal del estudio fue una variable combinada positiva compuesta por ausencia de reoclusión o restenosis de alto grado de la ACI (eficacia) y ausencia de transformación hemorrágica (seguridad) a las 24 horas del procedimiento endovascular. Los objetivos secundarios incluyeron eficacia, seguridad, variables de evolución clínica y mal pronóstico funcional (puntuación en la *modified Rankin Scale* >2) a los 90 días tras el ictus. Se realizó un sub-análisis preespecificado para valorar diferencias entre los stents BX y SX.

Resultados: Se incluyeron 113 pacientes en el estudio. Aquellos pacientes a los que se les realizó *stenting* durante el procedimiento endovascular hiperagudo presentaron una mayor frecuencia de la variable combinada positiva (65'3% frente a 19'5%, $P < 0'001$)

y una menor tasa de reoclusión o restenosis de la ACI extracraneal a las 24 horas (22'2% frente a 80'5%, $P < 0.001$) que aquellos tratados con angioplastia con balón. Sin embargo, la frecuencia de transformación hemorrágica, transformación hemorrágica sintomática, mejoría neurológica precoz, deterioro neurológico precoz y mal pronóstico funcional fueron similares entre ambos grupos. La reoclusión o restenosis de alto grado de la ACI extracraneal a las 24 horas del procedimiento endovascular es un predictor independiente de mal pronóstico funcional (OR 5'76, IC al 95% 1'10-14'22). En el grupo de stents BX, los pacientes tuvieron una tasa menor de deterioro neurológico precoz, (3'4% frente a 23'3%, $P=0'041$) y una tendencia a presentar una menor frecuencia de transformación hemorrágica sintomática (3'4% frente a 16'3%, $P=0'069$) respecto a los pacientes tratados con stents SX.

Conclusiones: Los pacientes tratados mediante *stenting* hiperagudo de la ACI extracraneal en contexto de una oclusión en tándem, presentan una mayor frecuencia de la variable combinada positiva de eficacia y seguridad en comparación con los tratados con angioplastia con balón únicamente. Los stents BX podrían plantearse como una alternativa los stents SX en este contexto, dado que presentan iguales tasas de reoclusión o restenosis de alto grado de la ACI extracraneal, una menor frecuencia de deterioro neurológico precoz y una tendencia a presentar menor transformación hemorrágica sintomática. La reoclusión o restenosis de la ACI extracraneal a las 24 horas del procedimiento endovascular es un predictor de mal pronóstico funcional.

ABSTRACT

Introduction: Endovascular treatment of extracranial internal carotid artery (ICA) lesion in the setting of tandem occlusions (TIO) is a therapeutic challenge. On the one hand, recanalization rate with fibrinolytic agents is lower compared to isolate intracranial occlusions. On the other hand, there are two competing rationales: to establish and maintain extracranial ICA patency, and to avoid hemorrhagic transformation, one of the leading causes of early neurological worsening and poor functional outcome.

Methods: Prospective observational study of consecutive patients admitted to the Emergency Room of Vall d'Hebron University Hospital with TIO undergoing EVT. Extracranial ICA lesion was treated with stenting (balloon-expandable [BX] or self-expandable [SX], depending on the study period) or angioplasty alone. Primary outcome was a combined positive outcome composed by absence of extracranial ICA high-grade restenosis or reocclusion (efficacy) and absence of hemorrhagic transformation (HT) (safety) at 24 hours. Secondary outcomes included efficacy, safety, and clinical and functional outcomes. A pre-specified subanalysis was performed to assess differences between BX and SX stents.

Results: One-hundred thirteen patients fulfilled the inclusion criteria. Patients undergoing stenting presented more frequently the combined positive outcome (65.3% vs. 19.5%, $P < 0.001$) and less frequently extracranial ICA high-grade restenosis or reocclusion (22.2% vs. 80.5%, $P < 0.001$) than angioplasty alone patients. Similar rates of hemorrhagic transformation, symptomatic hemorrhagic transformation, clinical, and poor functional outcomes were found between groups. Extracranial ICA high-grade restenosis or reocclusion was independently related to poor functional outcome (OR

5.76, 95% CI 1.10-14.22). BX-stenting presented less frequently early neurological worsening (3.4% vs. 23.3%, $P= 0.041$) and tended to present a lower frequency of symptomatic HT (3.4% vs. 16.3%, $P=0.069$) than SX-stenting.

Conclusions: Hyperacute extracranial ICA stenting in the setting of TIO presents more frequently the combined positive outcome of efficacy and safety than AA. BX stents are a promising alternative to SX stents in this particular scenario, due to the similar rate of extracranial ICA reocclusion or high-grade restenosis, a lower frequency of early neurological worsening, and a tendency to present less cases of symptomatic hemorrhagic transformation. Extracranial ICA reocclusion or high-grade restenosis predicts poor functional outcome.

1. INTRODUCCIÓN

1.1. DEFINICIÓN Y GENERALIDADES

El ictus es un síndrome clínico de origen vascular que se caracteriza por el desarrollo rápido de signos de afectación neurológica focal o global, que se mantienen durante al menos 24 horas.¹ Desde el punto de vista etiopatogénico, está causado por un trastorno de la función circulatoria cerebral, que altera de forma transitoria o permanente el funcionamiento de una o varias partes del encéfalo. Existen diferentes tipos de ictus en relación con la naturaleza de la lesión que los produce, o bien por una disminución súbita del flujo sanguíneo al parénquima cerebral (ictus isquémico), o bien debido a la rotura de un vaso dentro de la cavidad craneal (ictus hemorrágico). En torno al 80-85% de los ictus son de naturaleza isquémica. En este caso, la interrupción del flujo sanguíneo y aporte de glucosa al cerebro son debidos a la oclusión de una arteria, que puede ocurrir por el impacto de un émbolo procedente de una localización distinta a la cerebral, o bien por un trombo formado *in situ* en las propias arterias cerebrales.

En función de la duración de los síntomas, se pueden dividir en ataque isquémico transitorio (AIT) e ictus isquémico. El AIT se define como un episodio de isquemia cerebral o retiniana en los que la sintomatología dura menos de 24 horas, sin evidencia de lesión en neuroimagen. Cuando la sintomatología producida por la isquemia dura al menos 24 horas o bien se evidencia lesión de naturaleza isquémica en neuroimagen (independientemente de la duración de la sintomatología), estamos hablando de ictus isquémico.²

El ictus es una emergencia médica que requiere una intervención diagnóstica y terapéutica inmediata. El tiempo es un factor crítico en la atención del ictus agudo de manera que, cuanto más precoz sea la atención especializada, mayores posibilidades de

poder ofrecer tratamiento específico y más oportunidades de conseguir la máxima recuperación funcional.

1.2. EPIDEMIOLOGÍA

Según la Organización Mundial de Salud, el ictus es la tercera causa de muerte a nivel mundial.³ En España, supone la primera causa de mortalidad en la mujer y la segunda en el hombre. La tasa de mortalidad hospitalaria por esta causa en nuestro entorno es del 12%.⁴ En base a los datos nacionales de la encuesta de morbilidad hospitalaria de 2016,⁵ la tasa de morbilidad hospitalaria por ictus es de 227/100.000 habitantes en nuestro medio. Esta patología generó 1.239.333 estancias hospitalarias en 2016, con una duración media de 12'45 días.

Además de los datos hospitalarios, el ictus es la primera causa de discapacidad permanente en la edad adulta y la segunda de demencia.⁵ Aproximadamente un tercio de los pacientes que sobreviven a un ictus presentan unas secuelas físicas y/o neuropsicológicas graves, que limitan sus actividades de la vida diaria. Estas secuelas no sólo ocasionan sufrimiento en pacientes y familiares, sino que además generan un impacto grave en la economía del país. Tanto es así, que esta patología consume aproximadamente el 3-4% de los recursos del sistema público de salud.⁶

Gracias, entre otros motivos, a los avances que se han producido en los últimos años en el campo del tratamiento agudo del ictus y en prevención secundaria del mismo, el número de defunciones por esta causa se ha reducido en 2016 respecto a 2011 en 1.733 personas.⁷ No obstante, teniendo en cuenta todas las implicaciones que el ictus genera a diferentes niveles, la investigación, desarrollo y aplicación de nuevas medidas terapéuticas tanto en fase aguda como en prevención primaria y secundaria se

consideran factores esenciales para minimizar los efectos devastadores de esta patología.

1.3. ETIOLOGÍA Y CLASIFICACIÓN DEL ICTUS ISQUÉMICO

1.3.1. Clasificación etiológica

La oclusión arterial que origina la isquemia cerebral se puede producir por distintos mecanismos, lo que nos permite clasificar los ictus isquémicos en 5 grupos etiológicos:⁸

Tabla 1. Clasificación etiológica de los ictus isquémicos

Ictus aterotrombótico. Aterosclerosis de vaso grande	Evidencia de oclusión o estenosis $\geq 50\%$ en una arteria extracraneal o intracraneal de gran calibre, o bien una estenosis $< 50\%$ cuando hay dos o más factores de riesgo vascular (edad > 50 años, hipertensión arterial, diabetes mellitus, tabaquismo o hipercolesterolemia), en ausencia de otra etiología
Ictus cardioembólico	Identificación, en ausencia de otras etiologías potenciales de ictus, de alguna de las siguientes cardiopatías embolígenas: trombo o tumor intracardíaco, estenosis mitral reumática, prótesis aórtica o mitral, endocarditis, fibrilación auricular, enfermedad del nodo sinusal, aneurisma ventricular izquierdo o acinesia después de un infarto agudo de miocardio o hipocinesia cardíaca global o discinesia.

<p>Enfermedad oclusiva de pequeño vaso arterial. Ictus lacunar</p>	<p>Infarto de pequeño tamaño (<1.5 cm de diámetro mayor) en el territorio de una arteria perforante cerebral.</p> <p>Suele ocasionar un síndrome lacunar: síndrome motor puro, síndrome sensitivo puro, síndrome sensitivo-motriz, síndrome hemiparesia-ataxia, síndrome disartria-mano torpe; en un paciente con antecedente personal de hipertensión arterial u otros factores de riesgo vascular cerebral, en ausencia de otra etiología.</p>
<p>Ictus de causa inusual</p>	<p>Ictus en el que se ha descartado el origen aterotrombótico, cardioembólico o lacunar y se ha identificado una causa menos frecuente (conectivopatías, neoplasias, infecciones, alteraciones metabólicas, alteraciones de la coagulación, disección arterial, displasia fibromuscular, aneurisma sacular, malformación arteriovenosa, trombosis venosa cerebral, etc).</p>
<p>Ictus de origen indeterminado</p>	<p>Infarto de tamaño medio o grande, de localización cortical o subcortical, en territorio carotideo o vertebro-basilar en el cual, tras un exhaustivo estudio diagnóstico, han sido descartados los anteriores subtipos, o bien coexiste más de un subtipo.</p> <p>Dentro de esta etiología se podrían plantear subdivisiones para aclarar mejor este apartado: estudio incompleto, más de una etiología y etiología desconocida.</p>

Los ictus aterotrombóticos, que suponen aproximadamente un 20% de los ictus isquémicos, son secundarios a patología arterial debida a depósitos de lípidos y otros

elementos que contribuyen a la formación de placas de ateroma. Estas placas de ateroma producen un engrosamiento de la pared de la arteria y, de forma secundaria, una reducción significativa del diámetro luminal de la misma. Desde el punto de vista fisiopatológico, la causa del ictus puede deberse a un mecanismo embólico arterio-arterial por rotura o fragmentación de placas de ateroma inestables,^{9, 10} sin importar el grado de estenosis que éstas generen en la luz arterial, o bien por un mecanismo hemodinámico, secundario a un crecimiento intraluminal progresivo de la placa. En los casos en los que el ictus se produce por un mecanismo hemodinámico con un crecimiento lento de la placa de ateroma, el déficit de aporte sanguíneo puede ser compensado inicialmente por el desarrollo de circulación colateral, de manera que la sintomatología se manifestará únicamente en situaciones de compromiso hemodinámico, como en casos de hipotensión arterial o bajo gasto cardíaco. Sin embargo, si la placa sigue progresando, puede llegar a provocar sintomatología sin necesidad de cambios hemodinámicos cuando la estenosis provocada por la placa de ateroma ocupa aproximadamente un 90% de la luz arterial.

En nuestro medio, en torno a un 10% de los ictus isquémicos son secundarios a arterioesclerosis intracraneal.¹¹ En este caso, las placas de ateroma se encuentran localizadas en el propio vaso intracraneal, pudiendo generar isquemia cerebral tanto por mecanismo embólico arterio-arterial, con rotura y embolización de la placa a arterias cerebrales de menor calibre, por mecanismo hemodinámico, o por oclusión de ramas perforantes que dependen de la arteria donde se encuentra la placa de ateroma.¹²

Por otro lado, y en relación al mecanismo embólico arterio-arterial, en los últimos años está cobrando especial relevancia la ateromatosis aórtica complicada, que supone un 10-20% de los ictus isquémicos dependiendo de las series.¹³

Los ictus cardioembólicos representan un 25% de los ictus isquémicos. Entre las principales cardiopatías que se consideran embolígenas, la más frecuente es la fibrilación auricular, ya sea paroxística, persistente o permanente. Las cardiopatías que se consideran embolígenas se encuentran especificadas en la Tabla 1. Otra de las causas de ictus de mecanismo cardioembólico son los secundarios a la presencia de un shunt derecha-izquierda a nivel cardíaco. En pacientes con foramen oval persistente, comunicación interauricular o interventricular, trombos formados en el sistema venoso pueden embolizar de forma paradójica al territorio vascular cerebral a través de un shunt derecha-izquierda. El foramen oval permeable puede asociarse a un aneurisma del septo interauricular.¹⁴

La patología oclusiva de pequeño vaso o ictus lacunares son los responsables del 20% de todos los ictus isquémicos.⁹ Las lesiones en los vasos de pequeño calibre cerebrales son secundarias también a un proceso arterioesclerótico, con lipohialinosis progresiva con pérdida de la capa muscular de las arterias perforantes cerebrales. La isquemia producida por la oclusión de las arterias perforantes ocasiona unos síndromes clínicos típicos, los síndromes lacunares, que se encuentran especificados en la Tabla 1.

Después de revisar las causas más frecuentes de ictus isquémicos, encontramos un conjunto heterogéneo desde el punto de vista etiopatogénico y clínico, los denominados ictus isquémicos de causa rara o inhabitual, que representan aproximadamente el 20% de todos los ictus isquémicos.⁸ Dentro de este grupo están englobadas patologías que afectan a los troncos supra aórticos y/o vasos cerebrales intracraneales, como las displasias fibromusculares y las disecciones o malformaciones arteriales.

A pesar de los recientes avances en el campo del diagnóstico etiológico del ictus, en un 20-30% de los mismos no se puede determinar la causa a pesar de un estudio causal completo y exhaustivo. Son los denominados ictus de origen indeterminado o criptogénicos.⁸ Dentro de este grupo se engloban aquellos ictus en los que coexisten dos posibles etiologías,¹³ aquellos en los que no se han podido realizar un estudio completo, y aquellos en los que, a pesar de haberse completado el estudio etiológico, la causa se desconoce.¹⁵

1.3.2. Clasificación topográfica

Los ictus isquémicos también se pueden clasificar en función de su localización. De esta manera, podemos diferenciar el ictus isquémico en territorio carotideo o anterior, y el ictus isquémico en territorio vertebro-basilar o posterior. También se puede clasificar como ictus en territorio frontera aquellos que son debidos a un descenso en la perfusión sanguínea cerebral en una zona limítrofe entre dos arterias principales.⁸

1.3.3. Clasificación clínica

La *Oxford Community Stroke Project Classification* (OCSP) nos permite, antes de la realización de la neuroimagen, conocer de una manera rápida la severidad de la afectación clínica de los pacientes en función de la sintomatología. Mediante la sintomatología del paciente, se define la afectación en síndrome completo o parcial de territorio anterior, perfil lacunar y territorio posterior.¹⁶

Tabla 2. Clasificación clínica de los ictus isquémicos (OCSF)

<p>Infarto total de circulación anterior (TACI)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Alteración de las funciones corticales (afasia, discalculia, alteraciones visoespaciales) • Hemianopsia homónima • Déficit motor y/o sensitivo, por lo menos de dos de las siguientes regiones: cara, miembro superior y miembro inferior
<p>Infarto parcial de circulación anterior (PACI)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Dos de las tres características del TACI, o • Déficit aislado de funciones corticales, o • Déficit motor y/o sensitivo más restringido (p. ej. confinado a una extremidad)
<p>Infarto lacunar (LACI)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Síndrome hemimotor puro • Síndrome hemisensitivo puro • Síndrome hemimotor-hemisensitivo • Ataxia-hemiparesia (o disartria-mano torpe) • Movimientos anormales focales y agudos
<p>Infarto de circulación posterior (POCI)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Afectación ipsilateral de pares craneales con déficit motor y/o sensitivo contralateral, o • Déficit motor y/o sensitivo bilateral, o • Alteraciones oculomotoras, o • Disfunción cerebelosa, o • Alteración aislada del campo visual

1.4. DIAGNÓSTICO

1.4.1. Diagnóstico clínico

La sintomatología del ictus es amplia y depende de la localización cerebral del área de isquemia. Los síntomas típicos incluyen debilidad o alteración sensitiva de instauración brusca en un hemicuerpo, alteración visual, diplopía, alteración del habla o del lenguaje, ataxia y vértigo de características no periféricas.¹⁷ Por otro lado, algunos ictus pueden manifestarse con sintomatología atípica y, por lo tanto, dificultar su identificación rápida, como pueden ser la ceguera cortical, amnesia, anosognosia, disfagia, hemibalismo o alteración de la conciencia.¹⁸

Una vez se ha establecido la sospecha clínica de ictus, se debe realizar una exploración neurológica metódica y completa, de cara a establecer los siguientes pasos a seguir en el diagnóstico en función de la severidad de la clínica. Cuando se realizaron los primeros ensayos clínicos en terapias de reperfusión en el ictus hiperagudo, surgió la necesidad de una escala que fuera fácil de aplicar, rápida y reproducible entre diferentes observadores. Con este fin se desarrolló la *National Institute of Health Stroke Scale* (NIHSS),¹⁹ siendo la más utilizada actualmente a nivel internacional (Anexos 10.1.1). Esta escala está diseñada para ser aplicada en un máximo de 6'6 minutos, lo que permite realizar evaluaciones seriadas durante y después del tratamiento agudo del ictus de cara a realizar comparaciones en la sintomatología de los pacientes.

1.4.2. Estudios de neuroimagen

Los estudios de neuroimagen en la fase aguda del ictus son necesarios para excluir la presencia de lesiones de origen no vascular y diferenciar el ictus isquémico del hemorrágico. Centrándonos en pacientes con ictus isquémico, la utilización de

técnicas de neuroradiología avanzada, como puede ser la tomografía computerizada (TC) perfusión o la angiografía por tomografía computerizada (angioTC), nos permite seleccionar de manera precisa aquellos pacientes que pueden beneficiarse de tratamientos de reperfusión y, en ese caso, qué estrategia a seguir es la más adecuada de manera individualizada.

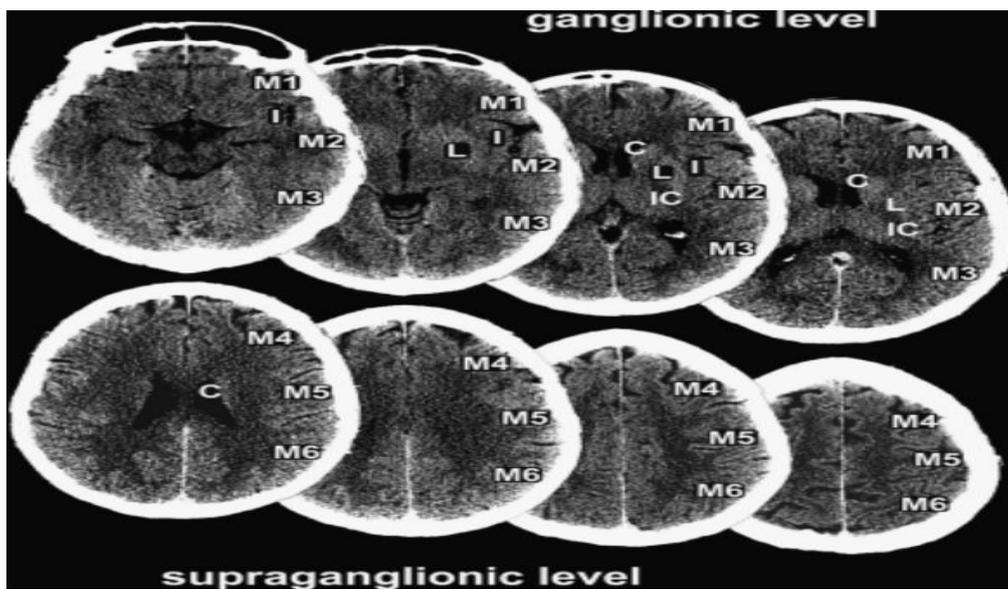
1.4.2.1 .Tomografía computerizada craneal

La técnica radiológica de elección inicial en el diagnóstico del ictus continúa siendo la TC craneal. Es una técnica segura y rápida que permite descartar otras causas que pueden simular clínicamente un ictus.

Durante la fase aguda, nos permite valorar la presencia de los denominados signos precoces de isquemia cerebral, como pueden ser la desdiferenciación entre sustancia gris y sustancia blanca o la pérdida o borramiento de surcos y cisuras en el parénquima cerebral. Estos signos precoces han sido atribuidos a la presencia en las fases iniciales del ictus de edema citotóxico como consecuencia de la lesión isquémica, que induciría una disminución en la atenuación de los rayos X utilizados en la TC. Esta alteración es más evidente en aquellos tejidos cerebrales que tienen una densidad mayor, como la sustancia gris.²⁰ La correcta identificación de estos signos es vital para estimar el tejido cerebral viable y el riesgo de transformación hemorrágica (TH) en el contexto de tratamientos de reperfusión. De hecho, la evidencia de estos signos en más de un tercio del territorio dependiente de la arteria cerebral media (ACM), es un criterio radiológico de contraindicación para la administración de tratamiento fibrinolítico endovenoso.^{8, 21} No obstante, este criterio es poco reproducible entre distintos observadores, por lo que se creó una escala más objetiva denominada *Alberta Stroke Program Early CT Score* (ASPECTS).²² En esta escala se valora la presencia de los

signos precoces de isquemia en 10 localizaciones específicas en el territorio de la ACM, en dos cortes axiales del TC simple. Por cada localización en la que encontremos signos precoces de isquemia, se resta un punto a un valor máximo de 10 (Figura 1).

Figura 1. Escala ASPECTS



En los cortes axiales del nivel superior se muestran los componentes a nivel de un corte axial de ganglios basales (M1, M2, M3: segmentos 1, 2 y 3 del territorio de la ACM, I: ínsula, C: núcleo caudado, IC: cápsula interna). En los cortes axiales del nivel inferior se muestran los componentes a nivel supraganglionar (M4, M5, M6: segmentos 4, 5 y 6 del territorio de la ACM, C: núcleo caudado).²³

Tomada de Puetz et al.²³

1.4.2.2. Angiografía por tomografía computerizada

La presencia de una oclusión arterial es un potente predictor de respuesta a tratamiento de reperfusión, ya sea mediante fibrinólisis endovenosa²⁴ o trombectomía

mecánica.²⁴⁻²⁹ Por este motivo, el angioTC es una herramienta muy importante, no sólo para localizar la oclusión arterial y, por tanto, decidir la mejor estrategia terapéutica, sino también para predecir la respuesta al tratamiento de reperfusión. Esta técnica se lleva a cabo inmediatamente después de la administración de contraste yodado, mediante la adquisición rápida de secciones tomográficas en el plano transversal, que permite posteriormente la reconstrucción de imágenes selectivas del árbol vascular de forma tridimensional. El angioTC de troncos supra-aórticos es muy útil para valorar la anatomía del arco aórtico y detectar posibles variantes anatómicas, y para diagnosticar lesiones a nivel de los vasos extracraneales de cara a planificar un tratamiento endovascular. Por otro lado, es una técnica de adquisición rápida, especialmente útil en el tratamiento agudo del ictus en el que el tiempo desde el inicio de la sintomatología hasta la terapia de reperfusión es un factor limitante en el pronóstico de recuperación funcional de los pacientes.

Para la aplicación de esta técnica es necesario el uso de contrastes yodados, por lo que algunas de las escasas limitaciones en su uso son la presencia de alergia a este medio de contraste o la insuficiencia renal grave, aunque esta última contraindicación está siendo cuestionada.³⁰

1.4.2.3. Tomografía computerizada de perfusión

La tomografía computerizada de perfusión (TC perfusión) es un estudio de neuroimagen que nos permite obtener medidas del flujo sanguíneo y, por lo tanto, de la perfusión cerebral. Su utilidad viene dada por la posibilidad de distinguir entre el área de tejido cerebral no salvable (core de infarto establecido), y el área de tejido cerebral salvable (área de penumbra isquémica).^{31, 32} Para la realización de esta técnica, al igual que en el caso del angioTC, también es necesaria la utilización de contrastes yodados.

La TC perfusión nos permite seleccionar un subgrupo de pacientes con *mismatch* (aquellos pacientes en los que el área de penumbra isquémica es mayor que el área de infarto establecido) que no pueden ser identificados mediante la clínica y la TC craneal simple, pero que se pueden beneficiar de tratamientos de reperfusión. Por otro lado, también nos permite identificar aquellos pacientes en los que el tratamiento endovascular presumiblemente va a aportar beneficios marginales e incluso puede suponer un aumento del riesgo de TH.³³ El volumen del tejido cerebral de penumbra isquémica valorado por TC perfusión en el momento agudo, es un predictor independiente del resultado clínico a los 90 días después del ictus.³⁴ Esta técnica, a pesar de implicar una mayor irradiación, la necesidad de una mayor cantidad de contraste yodado y de un tiempo mayor para obtener los resultados por análisis de post-procesado comparado con el TC simple y el angioTC,³⁵ sin duda es una herramienta muy útil, para ayudar a decidir la mejor estrategia terapéutica de forma individualizada.

1.4.2.4. Resonancia magnética cerebral y angiografía por resonancia magnética

La resonancia magnética cerebral (RM cerebral) permite la realización de una evaluación multiparamétrica mediante el uso de diferentes secuencias de estudio. Por este motivo, ofrece una mayor sensibilidad que la TC craneal en la detección de cambios isquémicos tempranos y permite realizar una estimación del momento del inicio de la lesión isquémica. Mediante la secuencia de difusión, la RM cerebral es capaz de detectar cambios isquémicos a partir de 30 minutos desde el inicio de la sintomatología. Por otro lado, la secuencia FLAIR (*Fluid Attenuation Inversion Recovery*) muestra cambios a partir de las 6 horas desde el inicio de la clínica,³⁶ asumiendo la lesión evidenciada en esta secuencia como irreversible. La diferencia en el

volumen de las lesiones entre las dos secuencias de RM cerebral (FLAIR y difusión), nos permite determinar el tejido en penumbra isquémica.

La angiografía cerebral por RM (angioRM) nos permite realizar un estudio arterial y venoso de forma no invasiva. Los estudios intracraneales habitualmente se llevan a cabo sin necesidad de administración de contraste, mediante unas técnicas denominadas *time of flight* (TOF). Para la valoración de las arterias extracraneales es necesaria la administración de contraste, en este caso gadolinio.

1.4.2.5. Angiografía cerebral por sustracción digital

La técnica angiológica de referencia en el momento actual para el estudio vascular cerebral y cervical sigue siendo la angiografía cerebral por sustracción digital. Los estudios angiográficos realizados mediante esta técnica se adquieren mediante la inyección directa de contraste yodado en la luz arterial, por lo que es necesaria la realización de una punción arterial, considerándose por tanto una prueba invasiva. Esta técnica presenta múltiples ventajas, como son su elevada resolución espacial y temporal, la posibilidad de estudiar de forma selectiva y supra-selectiva una arteria de interés y, sobre todo, la posibilidad de realizar procedimientos terapéuticos como la trombectomía mecánica. Su elevada resolución nos permite valorar el estado de ramas arteriales distales de muy pequeño calibre y estudiar la circulación colateral.⁸

Los ensayos clínicos realizados en contexto de la trombectomía mecánica como tratamiento agudo del ictus generaron la necesidad de disponer de escalas internacionales y reproducibles para valorar el grado de revascularización de una arteria previamente ocluida, y de reperusión del territorio dependiente de dicha arteria. Los procedimientos de revascularización arterial incluyen todos los tratamientos destinados

a mejorar el flujo sanguíneo, incluyendo la recanalización local de la oclusión arterial y la reperfusión del lecho vascular subyacente. A pesar de que los conceptos de recanalización y reperfusión están íntimamente relacionados, existen diferencias entre ellos y, por lo tanto, las escalas que se utilizan para su valoración también son diferentes. La recanalización de la arteria ocluida es necesaria para la reperfusión del lecho vascular dependiente de dicha arteria, pero esta recanalización puede no implicar una reperfusión por diferentes motivos, como pueden ser la presencia de infartos ya establecidos en dicho territorio o embolismos distales en la pequeña vasculatura. Comparando ambos dos conceptos, el grado de reperfusión predice mejor el resultado funcional del paciente que la revascularización.^{37, 38}

La escala más utilizada para valorar la reperfusión de un territorio vascular, por su simplicidad y por estar específicamente diseñada para la circulación cerebral, es la *revised modified Thrombolysis in Cerebral Infarction* (mTICI). Esta escala evalúa el grado de perfusión en la zona isquémica después de la recanalización, mediante el grado de recuperación del flujo a nivel del lecho capilar.³⁹ El grado de reperfusión conseguido con la trombectomía mecánica evaluado mediante esta escala es un potente predictor del pronóstico funcional.^{37, 40} En base a los resultados de diversos estudios, para considerar que la trombectomía mecánica ha tenido un resultado exitoso desde el punto de vista angiográfico, el mTICI final debe ser $\geq 2b$.³⁹ Los grados finales de mTICI 2b-3 parecen tener una mayor precisión para discriminar los pacientes que van a tener un buen resultado clínico, que el umbral de TICI 2a.^{37, 40}

Por otro lado, la recanalización mide la acción directa de la medida terapéutica sobre la oclusión arterial. A pesar de que las escalas de recanalización no contemplan el estado del lecho capilar, nos puede aportar información importante para el pronóstico

del paciente, particularmente en caso de estenosis residuales tras el tratamiento endovascular, que pueden implicar un mayor riesgo de reoclusión arterial.

Tabla 3. Escala revised mTICI de perfusión cerebral

Puntuación	TICI revisado
0	No perfusión o flujo anterogrado a partir del punto de oclusión
1	Perfusión distal a la oclusión pero muy limitada a ramas proximales, con una reducida y/o lenta perfusión distal
2	Perfusión incompleta. El contraste pasa a través del punto de oclusión y opacifica el lecho vascular distal, pero la llegada del contraste o el lavado del mismo es lento o incompleto comparado con otros territorios no afectados
2a	Perfusión distal a la oclusión menor al 50% del territorio del vaso ocluido
2b	Perfusión distal a la oclusión mayor o igual al 50% del territorio del vaso ocluido
2c	Perfusión casi completa excepto flujo lento a nivel de algunas ramas corticales, o presencia de pequeños émbolos corticales
3	Perfusión completa con llenado normal de ramas corticales

La única escala específicamente diseñada para evaluar el grado de recanalización de la arteria cerebral es la escala *Arterial Occlusive Lesion* (AOL).^{37, 41-43} Esta escala describe la permeabilidad arterial en el punto de oclusión, basándose en el grado de apertura del lumen arterial tras el tratamiento endovascular.

Tabla 4. Escala *Arterial Occlusive Lesion* (AOL)

Grado	Definición
0	Oclusión arterial
1	Recanalización parcial de la arteria sin presencia de flujo distal
2	Recanalización parcial de la arterial con presencia de flujo distal
3	Recanalización completa con presencia de flujo distal

1.4.3. Ultrasonografía y Doppler carotideo y transcraneal

El territorio vascular carotideo se compone de una región extracraneal y otra intracraneal, lo que nos obliga a disponer de un equipo que permita realizar el estudio cervical (sonda de 7-7.5 MHz) y transcraneal (sonda de 2 a 3.5 MHz).⁴⁴

1.4.3.1. Principios básicos

El flujo sanguíneo a lo largo de la luz arterial se mueve con un régimen laminar con perfil parabólico, es decir, presenta velocidades mayores por unidad de tiempo en el centro de la luz del vaso, y velocidades cercanas a 0 en la periferia del mismo, donde el

rozamiento es máximo. En presencia de irregularidades en la pared arterial, este régimen laminar se altera, provocando turbulencias en el flujo sanguíneo.

Los ultrasonidos emitidos por el ecógrafo chocan contra una superficie creando ecos u ondas reflejadas. La frecuencia permanece estable excepto cuando el objeto emisor o el reflector de la onda se encuentran en movimiento. Si se detectan y procesan los cambios de intensidad de los ecos, seremos capaces de valorar la ecogenicidad de los tejidos. Su representación bidimensional constituye los cortes tomográficos de la ecografía en modo B. Si, en cambio, se utilizan los cambios de frecuencia, se estudia la velocidad de la sangre mediante curvas, que es la base de la velocimetría Doppler. Si se representa el flujo sanguíneo mediante color en el contexto de una ecografía en modo B estamos hablando de ecografía Doppler color.

La velocimetría Doppler se fundamenta en el cambio de frecuencia producido. La frecuencia del eco en relación con el haz emitido sufre un aumento si el objeto se acerca y un descenso si se aleja. Este cambio de frecuencia se define como efecto Doppler. De esta manera, si se envía un haz de ultrasonidos de una frecuencia determinada al flujo sanguíneo circulante en una arteria, el objeto reflector, en este caso los hematíes, producen un cambio en la frecuencia inicial que está relacionado con el sentido del movimiento y la velocidad del mismo.⁴⁵

1.4.3.2. Consideraciones técnicas

Para la realización de un examen ecográfico completo del sistema carotideo, se deben tener en cuenta varias consideraciones técnicas. En primer lugar, se necesita un transductor lineal con unas frecuencias comprendidas entre 7 y 7.5 MHz. Para una exploración completa, se deben valorar las arterias tanto en cortes longitudinales como

en transversales. Con intención de conocer las características anatómicas vasculares particulares de cada sujeto, es útil iniciar el examen con plano transversal, en el que inicialmente identificaremos la arteria carótida común (ACC) y posteriormente su bifurcación en arteria carótida interna (ACI) y arteria carótida externa (ACE). Una vez tenemos una idea de la posición anatómica de cada uno de los vasos, se debe realizar un estudio longitudinal. Anatómicamente, la ACI se diferencia de la ACE por tener un ensanchamiento en su origen (bulbo carotideo) y por no dar ramas durante su trayecto cervical. Posteriormente al examen anatómico, se debe realizar un análisis del flujo sanguíneo en los diferentes vasos. La codificación del color depende de la dirección del flujo sanguíneo en relación a la sonda ecográfica (el flujo hacia la sonda se codifica en color rojo, y el flujo que se aleja de la sonda de color azul). Posteriormente se debe examinar el espectro Doppler de cada una de las arterias. Además de las peculiaridades anatómicas, la ACI y la ACE también se diferencian claramente en sus espectros Doppler. Dado que la ACI nutre territorios de baja resistencia periférica (como es el parénquima cerebral), su onda espectral típica tiene un elevado componente diastólico. Por otro lado, la ACE nutre territorios de alta resistencia periférica (como son la piel y los músculos), por lo que su componente diastólico es bajo e incluso puede estar ausente.

Una vez realizado el estudio ecográfico a nivel cervical, la exploración se debe continuar con el estudio intracraneal. La ventana más utilizada para su valoración es la ventana transtemporal, situada en la escama del temporal, por encima del arco cigomático. Se recomienda iniciar el estudio en un plano axial a nivel del mesencéfalo, donde encontraremos ambas arterias cerebrales posteriores (ACP) y en dirección anterior, la ACI intracraneal y su bifurcación en ACM y arteria cerebral anterior (ACA).

Una vez identificadas las arterias visibles en este plano, con una ligera angulación caudal, pueden distinguirse el extremo distal de la arteria basilar y el segmento C1 de la ACI intracraneal.

1.4.3.3. Ecografía-dúplex de arterias carótidas

Cuantificación del grado de estenosis

La cuantificación del grado de estenosis que genera una placa carotídea es fundamental para decidir el tratamiento adecuado. Para que el diagnóstico realizado sea preciso, se deben seguir una serie de recomendaciones. En primer lugar, el ángulo de insonación debe ser lo más paralelo posible en dirección al flujo sanguíneo, no excediendo nunca los 60° de angulación, ya que las velocidades obtenidas en la exploración podrían ser sobreestimadas. Por otra parte, debemos examinar la zona estenosada en toda su longitud para encontrar el punto de máxima velocidad. Se debe obtener una medida de la velocidad pico sistólico (VPS) y de la velocidad diastólica final (VDF) tanto en ACI como en ACC. También hay que tener en cuenta que no se debe expresar la estenosis como un valor absoluto si no como un intervalo, siendo los intervalos recomendados los siguientes: no estenosis, <50%, 50-69%, 70-79%, 80-89%, >90% y oclusión. Por último, y a diferencia de la gradación de estenosis por otras técnicas radiológicas, como el angioTC o la arteriografía, la cuantificación de la estenosis mediante ecografía Doppler no se realiza en base a la disminución del lumen arterial provocada por la placa de ateroma, si no por los parámetros hemodinámicos obtenidos en la exploración.⁴⁶ Los cambios en los parámetros hemodinámicos que podemos observar en la zona de máxima estenosis son los más utilizados, denominados signos directos.

Tabla 5. Criterios hemodinámicos de cuantificación ecográfica del grado de estenosis carotídea

Criterios	Grado de estenosis				
	<50%	50-69%	70-79%	80-89%	>90%
Signos directos					
VPS	<125	125-230	>230	>300	Variable
VDF	<40	40-100	≥100	Variable	Variable
Signos indirectos					
VPS en ACI distal a estenosis	Normal	Normal	≥50	<50	<30
Flujo colateral en polígono de Willis	No	No	No / presente	Presente	Presente

*Los valores están expresados en cm/s.⁴⁶

Por otra parte, también podemos encontrar signos indirectos en ACC, segmento post-estenótico distal de ACI extracraneal y circulación intracraneal. Estos signos indirectos nos indican la presencia de una estenosis de alto grado u oclusión de la ACI extracraneal, que en ocasiones no puede ser visualizada ecográficamente. Tanto los signos directos como los indirectos están descritos en la Tabla 5.

Aquellas estenosis <50% no provocan una alteración hemodinámica significativa ni una disminución del flujo sanguíneo cerebral, por lo que no generan cambios a nivel del polígono de Willis. Las placas carotideas que generan una estenosis 50-69% pueden presentar repercusión hemodinámica inicial. La VPS se incrementa a nivel del punto de máxima estrechez de la arteria, generando un mayor riesgo de rotura de placa y embolismo cerebral. Este rango de estenosis tampoco genera signos indirectos ni a nivel de ACI post-estenosis ni a nivel intracraneal. El punto de corte más relevante clínicamente es la estenosis del 70%, por este motivo es el más utilizado para decidir la realización de una cirugía de revascularización carotidea. Para mantener un flujo sanguíneo cerebral constante en el rango de estenosis 70-79%, la VDF aumenta por encima de 100 cm/s. Además, empiezan a aparecer signos indirectos, como es la disminución de la VPS a nivel de ACC ipsilateral y ACI post-estenótica. Sin embargo, este grado de estenosis no se asocia a una disminución del flujo sanguíneo cerebral gracias al aumento de VPS y VDF, por lo que a nivel intracraneal, lo que podemos encontrar es un discreto descenso del índice de pulsatilidad a nivel de la ACM ipsilateral. Cuando la estenosis es del 80-89%, aumenta la VPS pero la VDF tiende a disminuir cuando aumenta el grado de estenosis. Una estenosis >80% genera una alteración importante en la hemodinámica cerebral y, dependiendo de la calidad de la circulación colateral, puede implicar una mayor o menor repercusión en el índice de pulsatilidad y VPS en la ACM ipsilateral. Las vías de colateralidad intracraneal se pueden generar a partir de la circulación anterior contralateral (mediante un aumento de la VPS a nivel de la ACA contralateral al lado de estenosis y una inversión de la ACA ipsilateral para aportar flujo a la ACM), o posterior ipsilateral (se produce un hiperflujo del primer segmento de la ACP ipsilateral a la estenosis para aportar flujo a la ACM mediante la arteria comunicante posterior).

Según la ley de Spencer-Reid, la VPS aumenta de una manera proporcional al grado de disminución del lumen arterial mientras éste sea inferior al 90%. Una vez superado este umbral, la resistencia al flujo en el punto de máxima estenosis es tan elevada que la velocidad disminuye, haciendo de la VPS un parámetro poco fiable en este grado de estenosis y siendo necesarios los signos indirectos para poder perfilar el diagnóstico. Los signos indirectos a nivel intracraneal son similares a los descritos previamente para el rango de estenosis 80-89%. En algunas ocasiones es difícil diferenciar entre una estenosis >90% y una oclusión de la arteria, por lo que es recomendable obtener varias proyecciones tanto longitudinales como axiales, y es necesario confirmar la oclusión arterial mediante otra técnica de imagen.

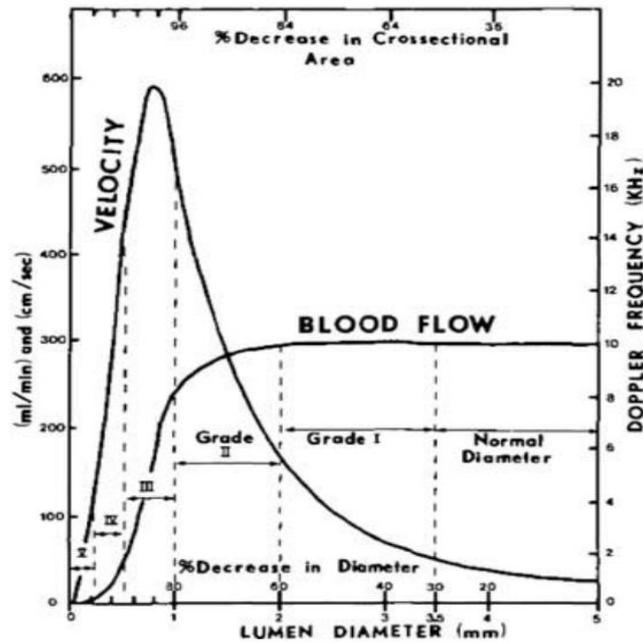
Diseccción carotídea

Las disecciones arteriales son una causa importante de ictus en pacientes jóvenes, y pueden ser espontáneas o secundarias a un traumatismo. Suelen iniciarse a nivel del origen de la ACI, desde donde pueden extenderse hasta la base del cráneo. Las disecciones subintimales suelen provocar hemorragia dentro de la pared del vaso, con la consecuente estenosis irregular del lumen. En el caso de una disección subadventicial, se produce una dilatación aneurismática del vaso.

Una rotura de la arteria y una encapsulación del hematoma paravascular producido por dicha rotura producirá un pseudoaneurisma. El hallazgo ecográfico más común en las disecciones carotídeas es un hematoma mural, secundario a un sangrado de la capa media de la pared arterial, y la estenosis irregular. La hemorragia de la pared puede romper la íntima arterial, dando lugar a una luz falsa con flujo arterial, separada de la luz verdadera por una membrana disecante. En función de la extensión de la lesión

arterial, los hallazgos ecográficos pueden variar desde un hematoma mural circunscrito con estenosis secundaria hasta una oclusión de la arteria.

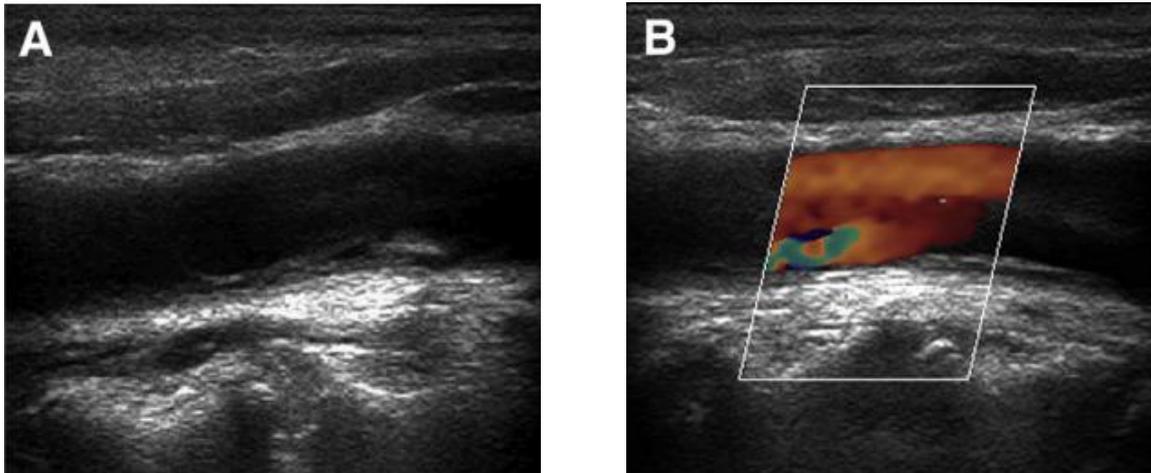
Figura 2. Curva de Spencer-Reid



Un incremento en el grado de estenosis de la luz arterial se traduce en un aumento de la VPS proporcional a dicho grado de estenosis, hasta llegar al 90% de estenosis, momento en el que la resistencia al flujo es tan elevada en el punto de máxima estrechez en el lumen arterial que la VPS disminuye, por lo que no es un indicador fiable del grado de estenosis.

Tomada de Spencer et al.⁴⁷

Figura 3. Disección de ACC diagnosticada mediante ecografía Dúplex



(A) Ecografía en modo B que muestra un flap subintimal con trombo en ACC. (B) Imagen ecográfica dúplex color que muestra doble lumen en ACC.

Tomado de Rodriguez Luna et al.⁴⁸

1.4.3.4. Ecografía-dúplex transtemporal

Las principales utilidades de la ecografía-dúplex transcraneal es la detección de estenosis intracraneales y el estudio de la compensación de flujo por diferentes arterias del polígono de Willis y leptomeníngicas.

Se han realizado múltiples estudios que comparan la velocidad medida por dúplex transcraneal con el grado de estenosis por arteriografía. Gracias a estos estudios se han podido establecer unos rangos de VPS inherentes a cada arteria, de cara a realizar un diagnóstico preciso.⁴⁹⁻⁵⁵ Comparado con la ACI extracraneal, las arterias intracraneales tienen una menor capacidad de dilatación por tener una pared menos elástica, por lo que se pueden observar cambios en la VPS y en las características del flujo arterial con reducciones de diámetro del lumen menores al 50% y, en función del aumento de VPS, se puede realizar una gradación de la estenosis (Tabla 6).⁵⁴

Tabla 6. Valores de velocidad pico sistólico para el diagnóstico y la gradación de estenosis intracraneales por dúplex transcraneal

Arteria afectada	Estenosis <50%	Estenosis ≥50%
Arteria cerebral media	≥ 155 cm/s	≥ 220 cm/s
Arteria cerebral anterior	≥ 120 cm/s	≥ 155 cm/s
Arteria cerebral posterior	≥ 100 cm/s	≥ 145 cm/s

*Los valores están expresados en cm/s.

A pesar de estos criterios velocimétricos, un diagnóstico basado únicamente en el aumento de VPS puede provocar falsos positivos en algunas situaciones frecuentes, como pueden ser estados hiperdinámicos (en los que la VPS estará elevada en todas las arterias intracraneales) o el desarrollo de colateralidad por las arterias del polígono de Willis. Por otro lado, también podemos encontrarnos con falsos negativos en el caso de estenosis largas y de alto grado en las que, según la curva de Spencer-Reid,⁴⁷ no se produciría un aumento de VPS sino, por el contrario, un flujo amortiguado.

En caso de oclusión de una arteria intracraneal, observaríamos una ausencia de color y de espectro velocimétrico en el lugar de insonación habitual de la arteria afectada.

1.5. TRATAMIENTO

El tratamiento hiperagudo del ictus isquémico ha cambiado radicalmente en las últimas décadas gracias a la instauración de las unidades de ictus y a los nuevos

tratamientos de revascularización. El gran avance en las medidas terapéuticas de los pacientes ha supuesto un cambio radical en el pronóstico funcional de los pacientes.

1.5.1. Medidas generales. Unidades de ictus.

Los avances en la terapéutica del ictus se iniciaron en la década de los 90, gracias a varios estudios en los que se demostraba la importancia de la valoración en fase aguda por parte de un neurólogo vascular⁵⁶ y el ingreso en unidades de ictus^{57, 58} en el pronóstico funcional de los pacientes. Las unidades de ictus deben cumplir tres requisitos para ser consideradas eficaces como medida de intervención: la presencia de una guardia específica compuesta por neurólogos e intervencionistas especialistas en ictus, contar con un equipo multidisciplinar que abarque todas las necesidades del paciente con ictus, y disponer de la logística necesaria para poder realizar un diagnóstico y tratamiento rápido y preciso.⁵⁹

Respecto al manejo médico de los pacientes ingresados en las unidades de ictus, existen guías detalladas con recomendaciones generales encaminadas a mantener la homeostasis, asegurar y mantener la presión de perfusión cerebral constante y en límites seguros, y evitar o detectar precozmente las complicaciones más frecuentes en la fase aguda del ictus.⁵⁹⁻⁶¹ Se detallan a continuación algunas de las medidas más destacables y su nivel de evidencia:

- Administración de oxígeno para mantener una saturación de oxígeno por encima de 94% (clase I). Evitar administrar suplementos de oxígeno a pacientes que no presentan hipoxemia.
- Se deben corregir tanto la hipotensión como la hipovolemia para mantener una perfusión sistémica necesaria (clase I).

- Se deben identificar y tratar las causas de hipertermia ($>38^{\circ}\text{C}$). No está demostrado el beneficio de la inducción de hipotermia en pacientes con ictus (clase IIb).
- Se debe realizar un tratamiento intensivo de la hiperglicemia durante las primeras 24 horas tras un ictus, dado que se ha demostrado que la hiperglicemia mantenida se asocia a peores resultados funcionales en pacientes con ictus, comparado con pacientes normoglicémicos. Los niveles de glicemia se deben mantener entre 140 y 180 mg/dL (clase IIa). También se debe tratar la hipoglicemia (<60 mg/dL) (clase I).
- Es importante valorar la deglución de los pacientes con ictus, dado que tanto el bajo nivel de conciencia como la afectación de pares craneales bajos secundaria a lesión tronco-encefálica pueden provocar disfagia con el consecuente riesgo de broncoaspiración. Por lo tanto, hay que considerar la colocación de una sonda nasogástrica en estos pacientes para evitar este tipo de complicaciones (clase I).
- En pacientes inmóviles sin contraindicaciones, se recomienda, además de las medidas de rutina, la compresión neumática intermitente para reducir el riesgo de trombosis venosa profunda en extremidades inferiores (clase I).⁶²
- El uso de antibioterapia profiláctica no es recomendable en pacientes con ictus agudo (clase III).
- El uso del sondaje vesical de rutina no es recomendable, dado el riesgo asociado de infección del tracto urinario (clase III).

1.5.2. Tratamiento de reperfusión

La llegada de los tratamientos de reperfusión ha cambiado radicalmente el manejo del ictus hiperagudo y el pronóstico de los pacientes. Como ya hemos mencionado anteriormente, el grado de recuperación funcional depende, entre cosas, del tiempo que transcurre entre el inicio de los síntomas y el inicio del tratamiento de reperfusión, por lo que se generó la necesidad de establecer un circuito predeterminado que abarque el traslado del paciente al hospital, el diagnóstico rápido del ictus, la valoración de la necesidad de una terapia de reperfusión y su realización en los casos indicados. Se estableció por lo tanto el concepto de código ictus en el ámbito pre-hospitalario y hospitalario, así como la figura del neurólogo vascular.

1.5.2.1. Fibrinólisis endovenosa

Los primeros ensayos clínicos aleatorizados con agentes fibrinolíticos endovenosos en pacientes con ictus isquémico datan de la década de los 80. Se testaron diferentes fibrinolíticos y los resultados fueron variables.⁶³⁻⁶⁵

El primer ensayo clínico randomizado doble ciego que valoraba la eficacia del activador recombinante del plasminógeno tisular (rTPA) endovenoso data de 1995.⁶⁶ En este ensayo clínico, los pacientes a los que se les administró tratamiento con rTPA endovenoso dentro de las 3 primeras horas tras el ictus, tenían un 30% más de probabilidades de ser independientes o tener una mínima discapacidad a los 3 meses. En cuanto a la seguridad, los pacientes que recibieron rTPA endovenoso presentaron una tasa de TH sintomática del 6'4%, en comparación con el 0'6% en los pacientes que recibieron placebo, si bien este dato no se traducía en un aumento de la mortalidad. A raíz de estos datos, la *Food and Drug Administration* (FDA) aprobó el rTPA como

tratamiento del ictus isquémico dentro de las 3 primeras horas desde el inicio de los síntomas, y su uso se implementó en las guías de práctica clínica habitual. No obstante, hay que tener en cuenta que el porcentaje de pacientes que llegan al hospital dentro de las 3 primeras horas es solamente del 15%,⁶⁷ con lo que se estimó que menos del 2% de los pacientes recibía este tratamiento.⁶⁸ Por este motivo, se diseñaron varios ensayos clínicos en los que se intentaba demostrar la eficacia y seguridad del rTPA endovenoso en una ventana temporal extendida a 6 horas,^{69, 70} pero los resultados no fueron satisfactorios. Posteriormente se realizó el ensayo clínico *European Cooperative Acute Stroke Study III (ECASS-III)*,⁷¹ en el que se comparaba la eficacia y seguridad del tratamiento con rTPA endovenoso con placebo en una ventana de 3.5-4.5 horas desde el inicio de la sintomatología. En este ensayo clínico, los pacientes que habían recibido tratamiento fibrinolítico endovenoso en la ventana temporal extendida tenían mejores resultados en la escala *modified Rankin Score (mRS)*^{72, 73} (Anexo 10.1.2) a los 90 días, que los que habían recibido tratamiento con placebo. La incidencia de TH (27'0% vs. 0'2%) y de TH sintomática (2'4% vs. 2'0%) fue mayor en el grupo de tratamiento con rTPA endovenoso comparado con el grupo placebo, pero sin cambios en la tasa de mortalidad global (7'7% vs. 8'4%).

Se realizó un análisis combinado⁷⁴ de los resultados del primer ensayo clínico⁷¹ junto con los resultados de 6 ensayos clínicos aleatorizados,^{66, 69, 70, 75, 76} que mostró una clara asociación entre la eficacia del tratamiento trombolítico endovenoso y el intervalo de tiempo transcurrido entre el inicio de la sintomatología y la administración del rTPA, sin implicar un aumento de riesgo de TH en la ventana de tiempo extendida.

En el ensayo clínico ECASS-II (*European-Australasian Acute Stroke Study-II*)⁷⁷ se definió la clasificación en grados de la TH, relacionada con la afectación clínica

(Tabla 7 y Figura 4). Cuando se aprobó la administración de rTPA endovenoso en Europa, la *European Medicines Agency* (EMA) puso como condición la realización de un estudio observacional de seguridad.⁷⁸ En este estudio se concluyó que la tasa de TH sintomática a las 24 horas del tratamiento en pacientes con ictus isquémico que recibían tratamiento trombolítico dentro de las 3 primeras horas tras el inicio de los síntomas era del 17%, similar a las publicadas en los ensayos clínicos aleatorizados previos.

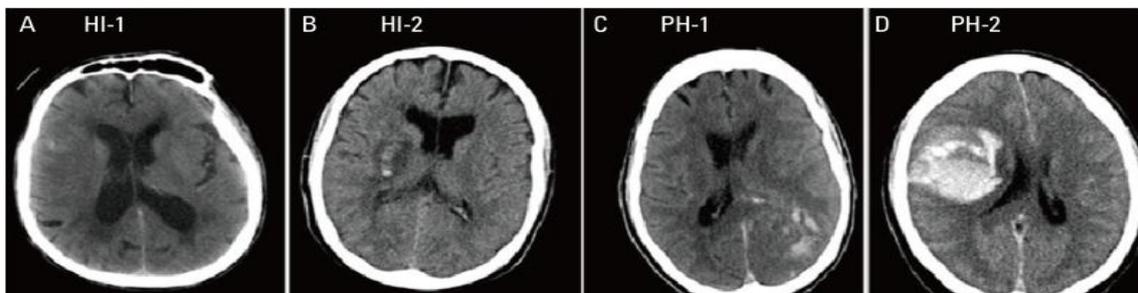
Para la administración del tratamiento fibrinolítico, se deben seguir una serie de recomendaciones.⁶⁰ La dosis actual de rTPA endovenoso recomendada es de 0.9 mg/kg (dosis máxima de 90 mg), administrando el 10% de la dosis en un bolo endovenoso y el 90% en una perfusión continua que se debe completar en 1 hora.

Tabla 7. Clasificación de los grados de transformación hemorrágica según criterios ECASS⁷⁷

Grado	Descripción
Infarto hemorrágico-1 (IH-1)	Pequeñas petequias en los márgenes del infarto
Infarto hemorrágico-2 (IH-2)	Petequias confluentes en el área de infarto sin efecto masa
Hematoma parenquimatoso-1 (HP-1)	Colección hemática en $\leq 30\%$ del área de infarto con ligero efecto masa
Hematoma parenquimatoso-2 (HP-2)	Colección hemática en $> 30\%$ del área de infarto con importante efecto masa

Además del rTPA endovenoso, se están estudiando otros fibrinolíticos que permitan ampliar la ventana de administración del fármaco y que consigan mejores tasas de recanalización. Uno de los fármacos testados es la tenecteplasa (TNK), una forma genéticamente modificada de la alteplasa, que parece mejorar la especificidad por la fibrina y presentar mayor resistencia a los inhibidores del activador tisular del plasminógeno. Además, dado que presenta una vida media más larga, permite su administración en un bolo endovenoso único.⁷⁹ Un estudio fase 2 randomizado mostró mayores tasas de recanalización y reperusión con TNK administrado a dosis de 0.25 mg/kg comparado con rTPA a dosis de 0.9 mg/kg.⁸⁰ Por otro lado, también se ha valorado la seguridad medida como tasa de transformación hemorrágica, sin encontrar diferencias significativas respecto al rTPA.⁷⁹

Figura 4. Clasificación de los grados de transformación hemorrágica



De acuerdo a los criterios ECASS, la transformación hemorrágica se puede clasificar en 4 grados que se correlacionan con la gravedad clínica.

HI-1 = hemorrhagic infarction-1; HI-2 = hemorrhagic infarction-2; PH-1= parenchymal hemorrhage-1; PH-2= parenchymal hemorrhage-2

Actualmente se están realizando ensayos clínicos aleatorizados que comparan ambos tratamientos trombolíticos endovenosos, tanto en eficacia como en seguridad.

1.5.2.2. Tratamiento endovascular

Todas las limitaciones comentadas previamente del tratamiento fibrinolítico endovenoso, y otras como pueden ser las contraindicaciones su administración, hicieron necesaria la búsqueda de otros tratamientos que obtuvieran unas mejores tasas de recanalización y, en definitiva, un mejor pronóstico funcional para los pacientes.

Existen principalmente dos tipos de tratamiento endovascular: el farmacológico y el mecánico.

La trombolisis intra-arterial farmacológica consiste en el acceso hasta la arteria ocluida por punción femoral mediante un micro-catéter para realizar una inyección de fibrinolítico en el punto de oclusión arterial.

El primer ensayo clínico randomizado y multicéntrico que aleatorizaba pacientes con ictus isquémico a recibir tratamiento con pro-urokinasa intra-arterial o placebo intra-arterial fue el PROACT II (*The Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism Trial*).⁸² En este ensayo clínico, los pacientes que recibieron pro-urokinasa intra-arterial presentaron una mayor tasa de independencia funcional a los 3 meses que los que recibieron placebo. Por otro lado, la tasas de TH sintomática fueron significativamente más elevadas en el grupo de pro-urokinasa que en el grupo de placebo. Posteriormente, otro ensayo clínico que comparaba pro-urokinasa intra-arterial o placebo, mostró únicamente una tendencia favorable a la buena evolución clínica en aquellos pacientes que habían recibido tratamiento con pro-urokinasa respecto a los que habían recibido placebo,⁸³ sin diferencias en cuanto a TH sintomática ni mortalidad.

La trombolisis intra-arterial quedó prácticamente desplazada en los siguientes años tras el desarrollo de dispositivos específicos que permitían la captura y extracción del trombo, dando lugar a la trombectomía mecánica.

El primer ensayo clínico realizado con dispositivos para trombectomía mecánica fue el MERCI (*Mechanical Embolus Removal in Cerebral Ischemia*).⁸⁴ Los pacientes que incluidos presentaban una tasa de recanalización del 46'0%, con una tasa de TH sintomática del 7'8%.

Actualmente, los dispositivos para trombectomía mecánica más utilizados son los denominados stent-retrievers o stents no implantables. Se realizaron dos ensayos clínicos comparando estos dispositivos con el dispositivo MERCI.^{85, 86} En ambos ensayos clínicos, los stent-retrievers presentaron mejores tasas de recanalización y de evolución clínica a los 90 días, con menores tasas de TH sintomática y de mortalidad respecto al dispositivo MERCI.

Después de los ensayos clínicos de brazo único que valoraban la eficacia y seguridad de los dispositivos de trombectomía mecánica, se realizaron los ensayos clínicos aleatorizados que comparaban el tratamiento endovascular con el único tratamiento aprobado hasta la fecha para los pacientes con ictus isquémico, el rTPA endovenoso. El primero de ellos fue el *Interventional Management of Stroke-III* (IMS-III).⁸⁷ En este ensayo clínico randomizado se evaluaba la superioridad del tratamiento endovascular con diversos dispositivos de trombectomía mecánica (la mayoría de ellos de primera generación) respecto al tratamiento con rTPA endovenoso dentro de las 3 primeras horas tras el ictus, sin ser necesaria la confirmación de la presencia de una oclusión vascular para ser incluidos. Este estudio fue interrumpido prematuramente al realizar el análisis intermedio por futilidad del tratamiento. Igual fue el caso del ensayo

clínico SYNTHESIS expanded,⁸⁸ que comparaba el tratamiento endovenoso con la trombectomía mecánica dentro de las primeras 4.5 horas tras el ictus. Tampoco era necesaria la confirmación de una oclusión arterial para incluir a los pacientes. Teniendo en cuenta los resultados de ambos ensayos clínicos aleatorizados, el escepticismo respecto a la utilidad de la trombectomía mecánica en el tratamiento del ictus hiperagudo creció. Sin embargo, hay que tener en cuenta que presentaban unas limitaciones importantes en su diseño, como pueden ser los múltiples dispositivos de trombectomía mecánica utilizados o la no necesidad de confirmación de una oclusión arterial accesible para poder ser incluidos en los ensayos. Posteriormente se definió mejor el perfil de paciente que puede beneficiarse del tratamiento endovascular y se realizaron nuevos ensayos clínicos con un diseño más adecuado, siendo necesaria la presencia de una oclusión arterial accesible demostrada, la presencia de tejido cerebral rescatable y una afectación neurológica importante con puntuación NIHSS elevada.⁸⁹

En el ensayo clínico REVASCAT (*Randomized Trial of Revascularization with Solitaire FR Device versus Best Medical Therapy in the Treatment of Acute Stroke Due to Anterior Circulation Large Vessel Occlusion Presenting within Eight Hours of Symptoms Onset*)²⁸ se incluyeron 206 pacientes dentro de las primeras 8 horas desde el inicio de los síntomas, que fueron aleatorizados a recibir tratamiento médico (incluyendo rTPA endovenoso si estaba indicado) y trombectomía mecánica con el dispositivo SOLITAIRE, o a recibir únicamente tratamiento médico. Para realizar la inclusión se precisaba la confirmación de una oclusión de gran vaso en territorio anterior. El objetivo primario era la tasa de discapacidad a los 90 días tras el ictus, medida mediante la puntuación en la escala mRS. El ensayo fue interrumpido precozmente por observar un claro beneficio del tratamiento endovascular respecto al

mejor tratamiento médico. Se demostró que el tratamiento con trombectomía mecánica conseguía mejores tasas de independencia funcional a los 90 días medida como mRS \leq 2 (43'7% vs. 28'2%), sin diferencias significativas en TH sintomática (1'9% vs. 1'9%) ni mortalidad (18'4% vs. 15'5%). En base a los resultados de este ensayo, era necesario el tratamiento de 6'5 pacientes para prevenir 1 caso de dependencia funcional o muerte.

En el ensayo clínico MR CLEAN (*Multicenter Randomized Clinical Trial of Endovascular Treatment for Acute Ischemic Stroke in the Netherlands*)²⁴ se incluyeron 500 pacientes con ictus isquémico dentro de las 6 primeras horas tras el inicio de los síntomas. También era necesaria la presencia de una oclusión demostrada en territorio anterior. Los pacientes eran aleatorizados a recibir tratamiento médico únicamente (incluyendo rTPA endovenoso en los casos indicados) o tratamiento médico e intra-arterial (trombectomía mecánica o fibrinólisis intra-arterial). Los pacientes que recibieron tratamiento combinado médico y endovascular eran significativamente más independientes a los 90 días del ictus que los que habían recibido únicamente tratamiento médico, con una diferencia absoluta en porcentaje de puntos en la escala de mRS de 13'5% a favor del tratamiento endovascular. No se encontraron diferencias en TH sintomática ni en mortalidad entre los dos grupos.

En el ensayo clínico EXTEND-IA (*Extending the Time for Thrombolysis in Emergency Neurological Deficits- Intra-Arterial*)²⁹ se randomizaron pacientes a recibir tratamiento dentro de las primeras 4'5 horas de inicio de los síntomas, con rTPA endovenoso únicamente o rTPA endovenoso y trombectomía mecánica con SOLITAIRE. También era necesaria la presencia de una oclusión confirmada. El ensayo clínico también fue interrumpido prematuramente por claro beneficio del tratamiento endovascular. La tasa de reperfusión en los pacientes a las 24 horas fue

significativamente mayor en el brazo de tratamiento endovascular respecto al de tratamiento médico únicamente (100'0% vs. 37'0%), también con mejores tasas de mejoría clínica precoz (80'0% vs. 37'0%) y mayor porcentaje de pacientes independientes funcionalmente a los 90 días (71'0% vs. 40'0%). Sin embargo, no se encontraron diferencias en TH sintomática o mortalidad.

En el ensayo clínico ESCAPE (*Endovascular Treatment for Small Core and Anterior Circulation Proximal Occlusion with Emphasis on Minimizing CT to Recanalization Times*)⁹⁰ se incluyeron 316 pacientes con ictus isquémico con oclusión arterial en territorio anterior, que fueron aleatorizados a tratamiento médico o tratamiento médico y endovascular dentro de las primeras 12 horas desde el inicio de los síntomas. En este caso, también fue interrumpido precozmente por beneficio demostrado del grupo intervencionista, tanto en la tasa de independencia funcional a los 90 días del tratamiento (53'0% vs. 29'3%) como en la mortalidad (10'4% vs. 19'0%). La tasa de TH sintomática no varió entre ambos grupos (3'6% vs. 2'7%).

En el ensayo clínico SWIFT PRIME (*Solitaire with the Intention for Thrombectomy as Primary Endovascular Treatment*)²⁷ se incluyeron 196 pacientes con ictus isquémico y oclusión intracraneal en territorio anterior, dentro de las 6 primeras horas desde el inicio de los síntomas tratados con rTPA endovenoso. Se randomizaron a continuar únicamente con el tratamiento endovenoso o realizar además trombectomía mecánica con stent-retrievers. En el grupo de tratamiento endovascular se consiguieron mejores tasas de independencia funcional a los 3 meses (60'0% vs. 35'0%), sin diferencias significativas en cuanto a TH sintomática o mortalidad.

Tras la publicación de los 5 ensayos clínicos aleatorizados (REVASCAT, MR CLEAN, EXTEND-IA, ESCAPE y EXTEND-IA) en 2015, la trombectomía mecánica

se incorporó como tratamiento estándar en los pacientes con ictus isquémico y oclusión arterial a nivel de la circulación anterior. No obstante, teniendo en cuenta el relativo pequeño tamaño de la muestra en cada estudio por separado, era difícil sacar conclusiones acerca del beneficio de la trombectomía en grupos de pacientes infra-representados, como pueden ser los pacientes añosos, los que tienen un déficit neurológico escaso o los que no eran candidatos a tratamiento con rTPA endovenoso (Figura 5). Con la intención de poder sacar conclusiones respecto a estos subgrupos y de aumentar la potencia del estudio, se realizó un meta-análisis de los datos individuales de 1.287 pacientes.⁹¹ Los pacientes sometidos a tratamiento endovascular presentaron unas menores tasas de discapacidad a los 90 días del ictus respecto a los que únicamente recibieron tratamiento médico (*odds ratio* [OR] ajustado 2'49, intervalo de confianza [IC] al 95% 1'76-3'53). En este meta-análisis, el beneficio de la trombectomía mecánica se mantiene en todos los grupos de edad, incluidos los pacientes mayores de 80 años (OR ajustado 3'68, IC al 95% 1'95-6'92). Por lo tanto, en base a los resultados de este estudio, la edad solamente no debe ser un motivo para desestimar la realización de trombectomía mecánica. El beneficio de la trombectomía mecánica también se mantiene en todo el rango de puntuación en la escala NIHSS, si bien es cierto que fueron pocos los pacientes incluidos con puntuaciones en el rango bajo. Otro de los aspectos que se estudiaron fue la extensión del infarto antes del tratamiento endovascular, determinante del resultado clínico final en pacientes sometidos a terapia de revascularización.⁹² Este estudio sugiere que, a pesar de que puntuaciones bajas en la escala ASPECTS están asociadas a resultados desfavorables a los 90 días, el beneficio de la trombectomía mecánica es similar en pacientes con ASPECTS inicial alto (9-10) y bajo (6-8). Por último, el beneficio también se mantenía para pacientes en los que el procedimiento de revascularización se iniciaba más allá de los primeros 300 minutos desde el inicio de la

sintomatología (OR ajustado 1'76, IC al 95% 1'05-2'97). Una de las principales limitaciones de este meta-análisis viene dada por los criterios de exclusión de los ensayos clínicos que lo componen, que impiden sacar conclusiones en aquellos pacientes con mRS ≥ 2 previo a la inclusión, con infarto extenso en TC craneal basal, aquellos con oclusiones a nivel de territorio vertebro-basilar y los que son valorados con más de 12 horas desde el inicio de la sintomatología.

Respecto a los ictus de inicio indeterminado, se realizó el ensayo clínico DAWN (*DWI or CTP Assessment with Clinical Mismatch in the Triage of Wake-Up and Late Presenting Strokes Undergoing Neurointervention with Trevo*),⁹³ que randomizaba pacientes con ictus dentro de las primeras 6-24 horas desde la última vez vistos asintomáticos, a recibir tratamiento con trombectomía mecánica y tratamiento médico habitual o únicamente tratamiento médico. Los pacientes que recibieron tratamiento endovascular presentaban mejores tasas de independencia funcional a los 90 días que los que únicamente habían recibido tratamiento médico (49'0% vs. 13'0%, respectivamente). Por otro lado, no se encontraron diferencias en la TH sintomática (6'0% vs. 3'0%) ni en mortalidad a los 90 días (19'0% vs. 18'0%).

El tratamiento endovascular se incorporó en las guías de manejo agudo del ictus isquémico en el año 2015.⁶⁰ Como ocurre con el tratamiento trombolítico endovenoso, se tienen que tener en cuenta una serie de recomendaciones, siendo algunas de las más importantes son las siguientes:

- En los pacientes tributarios de tratamiento endovascular y que están recibiendo tratamiento con rTPA endovenoso, no está recomendada la observación para valorar la respuesta clínica al trombolítico, sino que se debe iniciar la trombectomía tan pronto como sea posible (clase III). Hay

que destacar que en el meta-análisis comentado anteriormente,⁹¹ el beneficio del tratamiento endovascular era menor cuanto mayor era el tiempo hasta la punción femoral.

Figura 5. Efecto de la trombectomía mecánica por subgrupos.

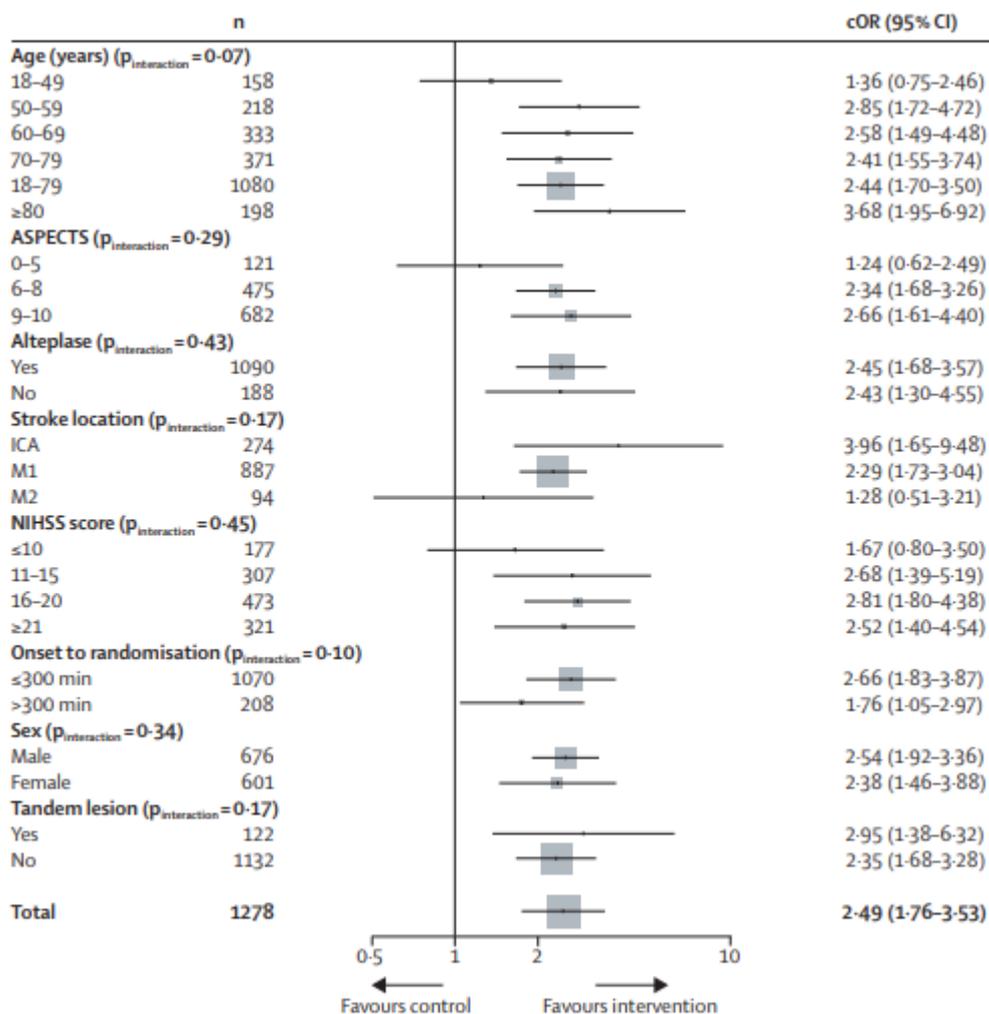


Gráfico forest plot que muestra el efecto ajustado del tratamiento endovascular en el mRS a los 90 días en los grupos pre-especificados.

Tomada de Goyal et al.⁹¹

- El objetivo del procedimiento endovascular debe ser conseguir una reperusión con una escala angiográfica mTICI final 2b o 3 para maximizar la posibilidad de obtener un buen resultado funcional (clase I), y este objetivo se debe conseguir tan pronto como sea posible dentro de la ventana terapéutica (clase I).
- Para la realización del procedimiento endovascular se recomienda el uso de stents-retrievers (clase I).
- En cuanto a la anestesia durante el procedimiento, se recomienda escoger la técnica en función de las características del paciente y del procedimiento, ya que ninguna técnica (sedación consciente o anestesia general con intubación oro-traqueal electiva) ha mostrado superioridad por encima de la otra (clase IIa).⁹⁴

Si bien, gracias a los ensayos clínicos y meta-análisis realizados, el tratamiento hiperagudo de los ictus isquémicos ha cambiado de forma radical en los últimos años, disponiendo de un arsenal terapéutico mayor, aún faltan muchas dudas por resolver del tratamiento en casos más concretos, por ejemplo, cuando existe una oclusión o lesión de alto grado a nivel extracraneal concomitantemente a una oclusión intracraneal.

1.6. OCLUSIONES EN TÁNDEM

Las denominadas oclusiones en tándem están compuestas por una oclusión a nivel intracraneal en el territorio carotideo (ACM o ACA) y una lesión de alto grado a nivel extracraneal, usualmente en ACI aunque también se pueden encontrar en ACC. Al tratarse de dos oclusiones en territorio carotideo, la complejidad del tratamiento es mucho mayor, con una tasa de respuesta al tratamiento trombolítico endovenoso menor

que las oclusiones intracraneales aisladas, lo que confiere a los pacientes un peor pronóstico de recuperación funcional.⁹⁵

1.6.1. Epidemiología

Aproximadamente un 25% de los pacientes que presentan una oclusión de la ACM presentan una oclusión de la ACI extracraneal de forma concomitante y, por otro lado, más de un 50% de los pacientes con oclusión de la ACI extracraneal aguda presentan una oclusión a nivel de la ACM.^{96, 97} A pesar de que la frecuencia de las lesiones en tándem es considerablemente elevada, han representado uno de los criterios de exclusión en los grandes ensayos clínicos aleatorizados que comparaban la trombectomía mecánica con el tratamiento médico, probablemente en relación con la mayor complejidad del procedimiento y a la posible necesidad de otros tratamientos sobre la lesión extracraneal además de la trombectomía mecánica. Es el caso de los ensayos clínicos SWIFT PRIME²⁷ y EXTEND IA.²⁹ No obstante, en el resto de ensayos clínicos, las lesiones en tándem representaban un porcentaje significativo de los pacientes incluidos, siendo del 32'3% en MR CLEAN,²⁴ del 8'6% en REVASCAT²⁸ y del 17'0% en ESCAPE.⁹⁰

A pesar de la incidencia nada despreciable de las lesiones en tándem y su mal pronóstico en pacientes que no reciben tratamiento, aún no se ha establecido de una forma clara y estandarizada la mejor estrategia para su tratamiento.⁹⁸

1.6.2. Etiología y manifestaciones clínicas

Las dos principales causas de lesiones de alto grado a nivel de ACI extracraneal son la aterosclerosis y las disecciones arteriales.

Las placas de ateroma de la ACI extracraneal pueden romperse, generando una activación y agregación plaquetaria en su superficie, cosa que provoca una progresión rápida del crecimiento de la placa que puede llegar a ocluir la arteria. Asimismo, dado que la trombosis generada por plaquetas y otros materiales a nivel de la superficie de la placa carotidea es inestable, la capacidad de embolización a territorio vascular intracraneal es muy elevada.^{10, 99} La tendencia a la rotura de las placas carotideas viene dada por la inestabilidad de los materiales que la componen. Por lo tanto, placas que han experimentado un crecimiento rápido, con un gran contenido lipídico y hemorragia intraplaca, tienen una mayor probabilidad de romperse, generando trombosis en su superficie con capacidad para embolizar a territorio carotideo intracraneal. Por otro lado, placas más estables, con contenido cálcico importante, presentan una menor inestabilidad y, por lo tanto, es menos probable su rotura. Las lesiones ateroscleróticas suelen localizarse a nivel de la ACI extracraneal, especialmente a nivel inmediatamente distal al bulbo carotideo tras la bifurcación, probablemente en relación con la dinámica de flujos generada en este punto.

La otra principal causa de lesión a nivel de la ACI extracraneal en las lesiones en tándem son las disecciones. La disección carotidea representa un 1-2% del total de casos de ictus aunque, como ya hemos mencionado antes, es más frecuente como causa de ictus entre las personas jóvenes, representando hasta el 25% de los casos de ictus en esta franja de edad.¹⁰⁰ La causa más frecuente de disección carotidea es los traumatismos a nivel craneal y cervical. Estas lesiones, a diferencia de las ateroscleróticas, se suelen localizar 2-3 cm más allá del bulbo carotideo, seguramente debido a movimientos de extensión y rotación del cuello, que generan fuerzas de cizallamiento en este segmento. La disección carotidea a nivel cervical suele manifestarse, además de con la

sintomatología característica de la zona afectada en caso de embolización a nivel intracraneal, típicamente con dolor a nivel cervical.¹⁰¹

Otra causa a tener en cuenta en las oclusiones en tándem son las que presentan un origen cardioembólico, siendo la causa más frecuente de éstas la fibrilación auricular. Las oclusiones de origen cardioembólico presentan una etiopatogenia diferente a las descritas previamente, ya que no se deben a una enfermedad de la pared arterial, como sí lo son la aterosclerosis o las disecciones arteriales, sino que son secundarias a la impactación de un émbolo cardíaco a nivel de la ACI extracraneal, teniendo especial predilección por los segmentos más distales de la misma.

Las manifestaciones clínicas que presentan los pacientes con oclusión aguda únicamente a nivel extracraneal de la ACI dependen de varios factores, como son la longitud del trombo, los parámetros hemodinámicos a nivel sistémico y la reserva hemodinámica y estado de la colateralidad. Aquellos pacientes que presenta, además, una oclusión intracraneal, la sintomatología suele venir dada por la localización de ésta.

1.6.3. Diagnóstico

El diagnóstico de las oclusiones en tándem debe ser preciso y rápido. La TC craneal simple siempre constituye el primer paso en el diagnóstico del ictus, ya que nos permitirá diferenciar rápidamente el ictus isquémico del hemorrágico. Además, mediante la escala ASPECTS²² se puede valorar la presencia de signos de isquemia establecida en los diferentes territorios de cara a valorar el tratamiento más indicado en cada caso.

El angioTC de troncos supra-aórticos e intracraneal nos permite tener una evaluación rápida de la circulación extra e intracraneal, con una sensibilidad del 98% y

100% y un valor predictivo positivo del 93% y 100% para la detección de estenosis y oclusiones intracraneales, respectivamente.¹⁰² La rápida adquisición de las imágenes nos permite conocer con gran detalle la anatomía de los vasos cérvico-craneales y la localización de la oclusión intra y extracraneal, además de permitir planificar el procedimiento endovascular conociendo las características del arco aórtico. A pesar de las múltiples ventajas de la técnica, existen algunas limitaciones, como son la necesidad de uso de contraste yodado, o la presencia de calcificaciones a nivel de la placa carotídea que pueden dificultar la estimación de la estenosis a nivel. Otra de las dificultades de cara a planificar el tratamiento endovascular y el acceso a la oclusión intracraneal es el conocer si la oclusión a nivel de la ACI extracraneal es aguda (< de 7 días) o crónica (> de 30 días). Se diseñó un método que permite diferenciar la cronicidad de las oclusiones extracraneales a nivel de ACI, ya que, en caso de oclusión aguda, suele aparecer una captación de contraste a nivel de la pared de la arteria en el punto de oclusión (conocido como signo del anillo carotídeo) (Figura 6), pudiendo aparecer además un trombo hipodenso en el lumen arterial.¹⁰³

La angioRM de troncos supra-aórticos y cerebral es una técnica dependiente del flujo sanguíneo, con una sensibilidad del 70% y del 87% para la detección de estenosis y oclusión intracraneal.^{102, 104} Como ya mencionamos antes, mediante la secuencia TOF, sin necesidad de administración de gadolinio, puede ser útil en pacientes con insuficiencia renal o alergia al contraste, no obstante, hay que tener en cuenta que puede sobreestimar la magnitud de las estenosis, con un valor predictivo positivo del 65% para la detección de estenosis intracraneales.¹⁰² Por otro lado, la angioRM con uso de gadolinio, con una técnica de adquisición más rápida y menos artefacto por el

movimiento del paciente, es capaz de generar imágenes con mayor definición anatómica en comparación con la secuencia TOF.

Figura 6. Signo del anillo carotideo por angioTC cervical

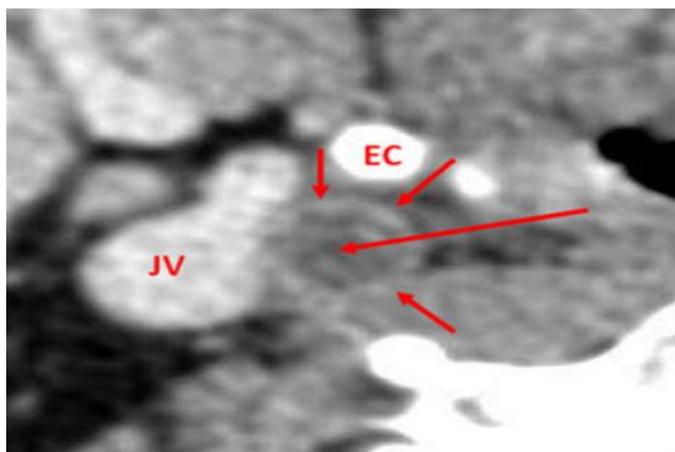


Imagen axial de angioTC cervical en la que se observa una oclusión a nivel de la ACI extracraneal con un lumen hipodenso (*flecha larga*), que indica presencia de trombo en su interior, además de un anillo de captación de contraste a nivel de la pared arterial (*flechas cortas*). EC = arteria carótida externa; JV = vena yugular.

Tomada de Michel et al.¹⁰³

Por último, la angiografía por sustracción digital es el *gold standard* para el estudio de las lesiones vasculares, tanto a nivel extracraneal como a nivel intracraneal. Nos permite diferenciar las oclusiones de las pseudo-occlusiones arteriales, facilita la cuantificación del grado de estenosis con precisión y además permite la realización de la trombectomía mecánica con diferentes dispositivos de extracción del trombo.

1.6.4. Tratamiento

Uno de los principales retos del tratamiento del ictus hiperagudo son precisamente los pacientes que presentan una oclusión en tándem. Las tasas de recanalización con el rTPA endovenoso son bajas, por lo que la necesidad de un tratamiento endovascular es si cabe más necesaria en estos pacientes. No obstante, actualmente no existe un consenso claro acerca del tratamiento endovascular en este escenario en diferentes aspectos del mismo. Por un lado, no está claro cuál es el mejor abordaje, si realizar primero la trombectomía a nivel intracraneal y posteriormente la recanalización a nivel de la ACI extracraneal, o, por el contrario, tratar y estabilizar primero la lesión a nivel extracraneal y posteriormente abordar la oclusión intracraneal. Por otro lado, no hay consenso sobre cuál es el mejor tratamiento a nivel de la ACI extracraneal, si realizar únicamente una angioplastia en el momento agudo y posponer el *stenting* para un segundo tiempo, o realizar el *stenting* durante el mismo procedimiento, teniendo en cuenta la necesidad de iniciar un tratamiento antiagregante inmediatamente posterior al procedimiento, problemático especialmente en pacientes con infartos extensos o que han recibido tratamiento trombolítico endovenoso.

1.6.4.1. Tratamiento trombolítico endovenoso

A pesar de que el tratamiento con rTPA endovenoso supuso un gran avance en el tratamiento hiperagudo del ictus, la recanalización completa y temprana de la arteria ocluida se conseguía sólo en un 30-40% de los casos, y menos del 50% de los pacientes tratados eran independientes a largo plazo.¹⁰⁵ Los factores que pueden influir en la respuesta al tratamiento fibrinolítico endovenoso son múltiples, destacando el tiempo desde el inicio de los síntomas hasta el tratamiento, el tamaño y la localización de la oclusión arterial y el subtipo de ictus.¹⁰⁶ Uno de los factores más estudiados es la

presencia de una oclusión en tándem. Varios estudios demostraron que los pacientes con oclusión en tándem a los que se les administraban tratamiento trombolítico endovenoso, presentaban menores tasas de recanalización arterial y peores resultados clínicos que los que tenían únicamente una oclusión de la ACM.^{97, 107, 108} Además, otro estudio demostró que la presencia de una oclusión en tándem no sólo implica unas peores tasas de recanalización, una mayor tasa de reclusión arterial tras el tratamiento y un peor resultado clínico, sino que la respuesta al tratamiento trombolítico en este escenario depende también de la localización de la oclusión a nivel intracraneal.⁹⁵ En este sentido, las oclusiones en tándem predicen una pobre respuesta al tratamiento con rTPA endovenoso únicamente en aquellos pacientes con oclusión proximal de la ACM, pero no en aquellos en los que la oclusión es a nivel distal. Esta mala respuesta al tratamiento fibrinolítico endovenoso puede depender de múltiples factores. Diferentes estudios experimentales demostraron que la llegada y distribución rápida y efectiva del rTPA al interior del trombo acelera la fibrinólisis.¹⁰⁹ La presencia de una lesión de alto grado a nivel de la ACI extracraneal provoca un descenso de la presión de perfusión y, en consecuencia, una menor llegada y distribución del fármaco a nivel del trombo. Por otro lado, puede dar lugar a un estasis sanguíneo que favorece la reclusión arterial tras una recanalización incompleta.¹¹⁰ Otro de los factores que puede influir en la baja tasa de respuesta al rTPA es el subtipo de ictus. En presencia de una lesión de alto grado de carácter ateromatoso a nivel de la ACI extracraneal, lo más probable es que el trombo que ha ocluido la ACM se haya desprendido de dicha placa, provocando un embolismo arterio-arterial. Estos émbolos originados en una placa de ateroma suelen ser ricos en plaquetas y resistentes a la lisis.¹⁰⁷ En base a todos los datos presentados, podemos decir que las oclusiones en tándem tratadas únicamente mediante fibrinolítico endovenoso constituyen el peor escenario en términos de recanalización y resultado clínico. Un

meta-análisis publicado recientemente refuerza este concepto. En él se comparaban las tasas de recanalización arterial con el tratamiento fibrinolítico endovenoso antes del inicio del tratamiento endovascular en pacientes con oclusión de gran vaso intracraneal aislada o con una lesión extracraneal concomitante.¹¹¹ Se observó que los estudios que incluían pacientes con oclusiones en tándem presentaban menores tasas de recanalización tras el rTPA endovenoso previa a la realización de trombectomía que aquellos en los que se excluían pacientes con lesiones extracraneales (7'0% vs. 17'0%).

1.6.4.2. Tratamiento endovascular

El tratamiento endovascular de los pacientes con oclusiones en tándem es uno de los retos terapéuticos actuales, dado que, a pesar de que se han realizado múltiples estudios, aún existen muchas incógnitas en este campo, entre las que se incluyen puntos tan importantes como la aproximación endovascular que se debe practicar en estos casos o la terapia antiagregante a iniciar tras el procedimiento.

En el manejo terapéutico de las oclusiones en tándem compiten dos conceptos que precisan un manejo prácticamente opuesto: por un lado, establecer y conseguir mantener la permeabilidad de la ACI extracraneal y, por otro, evitar la aparición de TH, una de las más temidas complicaciones que puede impactar de forma negativa en el pronóstico funcional de los pacientes.

El primer punto a debate en este aspecto es el abordaje endovascular que se debe realizar en este tipo de lesiones. Existen dos maneras de tratar este tipo de lesiones: el abordaje retrógrado (primero se realiza la trombectomía intracraneal y posteriormente se estabiliza la lesión de la ACI extracraneal) y el anterógrado (en un primer lugar se trata la ACI extracraneal y, una vez tratada y estabilizada, se procede a la trombectomía

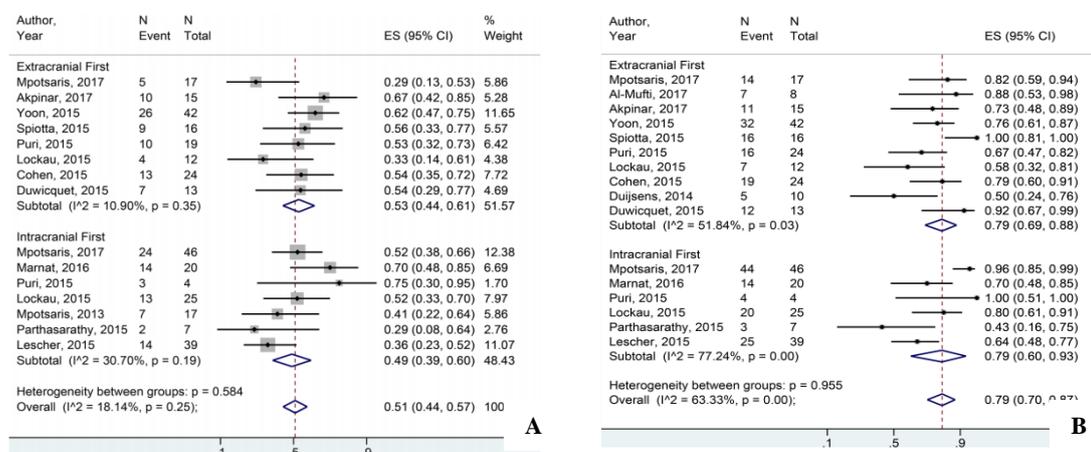
mecánica de la oclusión intracraneal). Ambas técnicas tienen sus potenciales ventajas e inconvenientes que deben ser valoradas detalladamente. En el caso del abordaje retrógrado, el concepto inicial se basa en tratar en un primer lugar la oclusión responsable de la sintomatología del paciente, restituyendo el flujo a nivel cerebral en la zona isquémica.^{112, 113} Para realizar la trombectomía a nivel intracraneal, se debe atravesar la lesión de la ACI extracraneal. Una vez se ha recanalizado la arteria intracraneal, se realiza el abordaje de la lesión extracraneal, sin la presión del tiempo, dado que la oclusión intracraneal ya se ha tratado previamente. El principal inconveniente de esta técnica es que, al realizar en un segundo tiempo el tratamiento de la lesión extracraneal, en el momento de realizar la angioplastia y/o *stenting*, es posible que se produzca una nueva embolización desde la lesión inestable extracraneal a territorio intracraneal, siendo necesaria en ocasiones una segunda trombectomía mecánica.¹¹² Otro de los inconvenientes es que, en ocasiones, no es posible atravesar la oclusión extracraneal con los dispositivos necesarios para realizar la trombectomía intracraneal en un primer momento, por lo que es necesario realizar en primer lugar el tratamiento de la lesión extracraneal. Por otro lado, en el abordaje anterógrado, primero se asegura la permeabilidad y estabilidad de la lesión de la ACI extracraneal y posteriormente se realiza la trombectomía mecánica. El principal inconveniente de esta técnica es que, el hecho de tratar primero la lesión extracraneal, implica un mayor tiempo hasta llegar a restablecer el flujo sanguíneo cerebral y, como sabemos, a mayor tiempo desde el inicio de la sintomatología hasta la recanalización arterial, peor pronóstico de recuperación funcional. Por otra parte, se ha descrito que, en algunos casos, al realizar el tratamiento de la lesión extracraneal y restablecer el flujo a nivel de la ACI, se produce una recanalización espontánea de la oclusión intracraneal, no siendo necesario realizar la trombectomía mecánica en estos casos. Malik et al¹¹⁴ encontraron

que un 23'4% de los pacientes con oclusiones en tándem diagnosticadas por angioTC y confirmadas por arteriografía, presentaban una recanalización espontánea tras el tratamiento de la ACI extracraneal. Pocos son los estudios en los que se ha realizado una comparativa entre ambos abordajes. Lockau et al¹¹⁵ encontraron un tiempo de procedimiento significativamente menor en los pacientes en los que se realizaba un abordaje retrógrado respecto a los que se realizaba anterógrado (43'1±30'8 vs. 110'8±43'0 minutos respectivamente, $p<0'001$). Sin embargo, Mpotsaris et al¹¹⁶ no encontraron diferencias significativas en el tiempo de procedimiento entre ambos abordajes (110 [15-208] vs. 125 [45-212] minutos respectivamente, $p = 0'42$). Recientemente se ha publicado una revisión sistemática y meta-análisis de estudios que incluían pacientes con oclusiones en tándem tratadas con trombectomía mecánica.⁸⁷ En este meta-análisis se comparó el abordaje anterógrado con el retrógrado, siendo similares las tasas de buen pronóstico funcional y mortalidad a los 90 días, recanalización satisfactoria (TICI $\geq 2b$) y TH sintomática (Figura 7). En un subestudio del ensayo clínico randomizado ESCAPE que incluía los pacientes que presentaban una oclusión en tándem, tampoco se encontraron diferencias en recanalización satisfactoria (TICI $\geq 2b$) ni en buen pronóstico funcional de los pacientes a los 90 días.¹¹⁷ A pesar del gran número de estudios publicados, la mayoría de ellos son retrospectivos y con una variabilidad importante, por lo que es imprescindible la realización de ensayos clínicos aleatorizados para poder conocer cuál es la mejor estrategia endovascular para abordar este tipo de lesiones.

Para restablecer la permeabilidad de la ACI extracraneal y mantenerla tras el tratamiento endovascular, se están investigando diferentes aproximaciones endovasculares en el momento hiperagudo, siendo las más ampliamente utilizadas la

angioplastia con balón y el *stenting* carotideo. Como pasa con los abordajes, ambas tienen sus ventajas e inconvenientes. En el caso de la angioplastia con balón, no es necesario iniciar tratamiento antiagregante de forma precoz tras el procedimiento endovascular, con la presumible reducción de riesgo de TH.

Figura 7. Resultados del meta-análisis en función del abordaje endovascular realizado



Gráficos *forest-plot* que comparan la tasa de (A) buen pronóstico funcional (definido como mRS ≤ 2 a los 90 días tras el ictus) y de (B) recanalización satisfactoria (TICI $\geq 2b$) entre el abordaje anterógrado (“*Extracranial First*”) y el retrógrado (“*Intracranial First*”). No se observan diferencias estadísticamente significativas en ninguno de los objetivos analizados.

Tomada y modificada de Wilson et al.⁸⁷

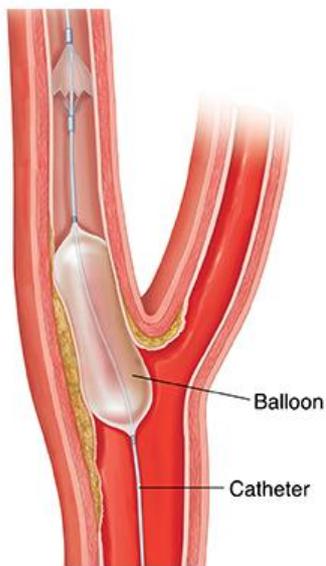
Por otro lado, dado que se no se realiza una estabilización de la placa carotídea que ha sido sintomática, hay que tener en cuenta el riesgo de recurrencia de ictus en los siguientes días tras la trombectomía y hasta la realización de un tratamiento definitivo de la estenosis carotídea, ya sea mediante *stenting* o mediante endarterectomía. En un estudio multicéntrico se observó un riesgo de recurrencia del 11.5% en los siguientes 14

días tras el ictus,¹¹⁸ periodo en el que, según las guías terapéuticas, se debería realizar un tratamiento definitivo de la patología carotídea. En el caso del *stenting* carotídeo durante de la trombectomía, su principal ventaja es la estabilización de la placa carotídea, disminuyendo por tanto el riesgo de recurrencia vascular de la misma. Sin embargo, su principal inconveniente es la necesidad de iniciar una doble antiagregación precoz, cosa que puede implicar un aumento de la tasa de transformación hemorrágica sintomática, repercutiendo por tanto de forma negativa en el pronóstico funcional de los pacientes. A continuación detallaremos en profundidad ambas técnicas, así como sus ventajas e inconvenientes.

En el caso de la angioplastia con balón, se realiza mediante una punción femoral bajo anestesia local. Se introduce una guía hasta quedar posicionada distal a la ACC. Posteriormente se atraviesa la oclusión de la ACI extracraneal mediante una micro-guía y se realizan dilataciones con balón (Figura 8) hasta lograr restablecer la permeabilidad a nivel de la ACI, comprobando el grado de estenosis final mediante una serie angiográfica. Akpinar et al¹¹⁹ realizaron un estudio en el que incluyeron 15 pacientes con ictus isquémico en contexto de oclusión en tándem que fueron tratados mediante trombectomía mecánica intracraneal y angioplastia con balón a nivel extracraneal. En aquellos pacientes en los que la puntuación en la escala de mRS era 0-2 en los 30 días tras el procedimiento, se realizó un *stenting* en fase subaguda de la ACI extracraneal. En este estudio se reportan unas tasas de recanalización del 100% a nivel de la ACI extracraneal con la angioplastia con balón, con una tasa de recanalización satisfactoria a nivel intracraneal (TICI $\geq 2b$) del 80%. Un 66,7% de los pacientes presentan una puntuación a nivel de la escala mRS ≤ 2 a los 90 días tras el ictus. En base a sus resultados, no se detectaron casos de recurrencia vascular ipsilateral ni de reoclusión de

la ACI extracraneal en el periodo de tiempo comprendido entre la trombectomía mecánica y el *stenting* subagudo. En este caso, el tratamiento antiagregante se iniciaba una vez realizado el TC craneal de control a las 24 horas tras la trombectomía. Aún así, la tasas de transformación hemorrágica asintomática y sintomática fueron del 40% y del 6'7% respectivamente.

Figura 8. Angioplastia con balón a nivel de la ACI extracraneal



A nivel de la ACI extracraneal se realizan dilataciones atravesando la zona estenótica u ocluida mediante una micro-guía, y posteriormente, se infla un balón a nivel de la zona de máxima estenosis, normalmente a nivel del bulbo carotideo. A nivel distal a la estenosis en la ACI extracraneal, se coloca un filtro de cara a proteger el territorio vascular intracraneal de posibles embolizaciones de material procedente de la placa extracraneal al realizar las dilataciones con balón.

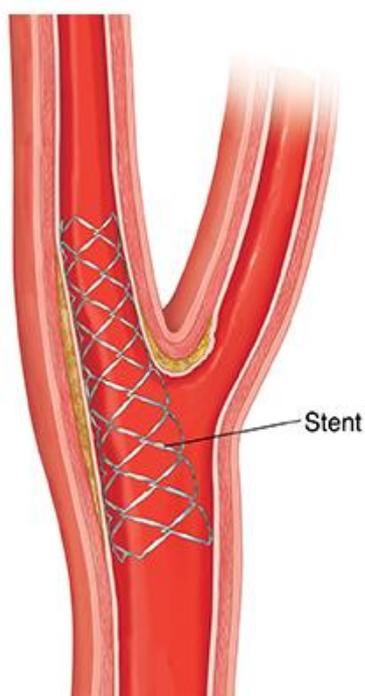
*Tomada de Understanding Carotid Angioplasty and Stenting. MHealth.<https://www.mhealth.org/patient-education/90386>. Accessed February 6, 2019.

A diferencia de la angioplastia con balón, en el caso del *stenting* carotideo hiperagudo, se han publicado múltiples estudios evaluando su factibilidad y seguridad. En este caso, al igual que en la angioplastia con balón, se realiza una punción femoral y se coloca una guía hasta colocarla en la ACC ipsilateral. A partir de ahí, se atraviesa la lesión de la ACI extracraneal con una micro-guía y se despliega un stent en el punto de

máxima estenosis (Figura 9). Si es necesario, se pueden realizar dilataciones con balón antes y después de la colocación del stent.

En este punto, es necesario explicar las características físicas de los stents que habitualmente se colocan a nivel de la ACI extracraneal.

Figura 9. Stenting con stent auto-expandible a nivel de la ACI extracraneal



Tras realizar una punción femoral, se coloca un catéter hasta la ACC ipsilateral a la lesión, y se avanza una micro-guía a nivel de la ACI extracraneal a través de la lesión arterial. Se despliega el stent (en este caso un stent auto-expandible) a nivel de la zona de estenosis. Tanto antes como después de liberar el stent, se puede realizar una o varias angioplastias con balón de cara a conseguir un diámetro adecuado. Se debe comprobar el grado de estenosis residual mediante una serie angiográfica previa a la finalización del procedimiento.

*Tomada de Understanding Carotid Angioplasty and Stenting. MHealth.<https://www.mhealth.org/patient-education/90386>. Acceso el 6 de febrero de 2019.

Suelen ser stents auto-expandibles (SX), esto quiere decir que se despliegan hasta adoptar el tamaño del diámetro arterial sin necesidad de inflar un balón para su expansión. Estos stents están compuestos de nitinol, un material corrosivo que precisa

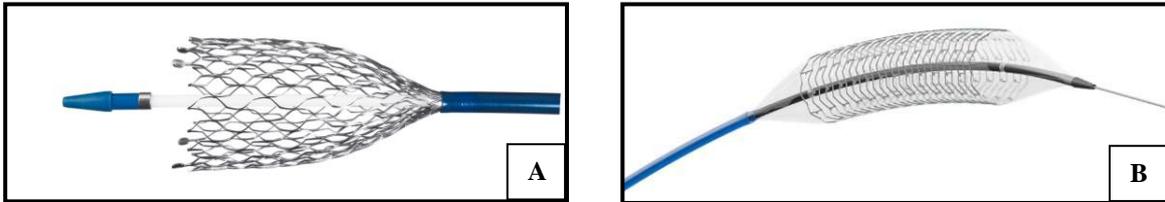
de una doble antiagregación de forma muy precoz tras su colocación para evitar su trombosis. Su longitud permite normalmente una cobertura adecuada de la lesión carotídea pero en lesiones de mayor extensión, por ejemplo en disecciones arteriales, puede ser necesaria la colocación de más de un stent para cubrir la totalidad de la lesión arterial. Por otro lado, existen otro tipo de stents, los stents balón-expandible (BX), que, por su menor diámetro, se suelen utilizar en arterias coronarias, renales o biliares. Para su correcta colocación a nivel de la arteria, precisan ser expandidos con un balón similar al balón de angioplastia. A diferencia de los stents SX, están compuestos de acero inoxidable, un material menos corrosivo que el nitinol. Este hecho, junto con una menor longitud y diámetro, permiten su colocación sin necesidad de iniciar un tratamiento antiagregante precoz tras la misma.¹²⁰ Este tipo de stent no suelen colocarse a nivel de la ACI extracraneal ya que, por su menor longitud, la lesión arterial puede quedar sin la cobertura adecuada. Sin embargo, dadas sus particulares características físicas que nos dan un margen prudencial de inicio de la antiagregación para evitar su trombosis (material menos corrosivo, menor longitud y diámetro), pueden resultar particularmente interesantes en los pacientes con oclusiones en tándem.

Con el desarrollo de las diferentes técnicas de tratamiento endovascular, y teniendo en cuenta el especial mal pronóstico de los pacientes con oclusiones en tándem, se han realizado múltiples estudios valorando si es factible la colocación de un stent durante la trombectomía mecánica hiperaguda, además de su eficacia y seguridad.

Las tasas de recanalización carotídea usando stents SX son cercanas al 100% en la mayoría de los estudios publicados^{114, 115, 121-126} por lo que su realización durante el tratamiento endovascular hiperagudo parece factible, sin influir en la tasa de

recanalización extracraneal el hecho de realizarse el procedimiento con un abordaje anterógrado o retrógrado.

Figura 10. Stent auto-expandible versus balón-expandible



Los stents auto-expandibles (A) están compuestos de nitinol y se despliegan hasta el diámetro de la luz arterial sin necesidad de utilizar balón de angioplastia. Son los más ampliamente utilizados a nivel carotideo por su diámetro y longitud adecuados. En cambio, los stents balón-expandibles (B), por su menor diámetro y longitud, no suelen utilizarse en esta localización pero, por sus características físicas peculiares, pueden resultar útiles en el tratamiento de las oclusiones en tándem. Están compuestos de acero inoxidable, material menos corrosivo que el nitinol. Su expansión hasta el diámetro de la luz arterial precisa de un balón de angioplastia.

*Tomada de B.Medical. <https://www.bemedical.be/>. Acceso el 6 de febrero de 2019.

Es importante asegurar la permeabilidad de la ACI extracraneal porque, a pesar de que si se produce una recanalización a nivel intracraneal se puede restablecer la colateralidad a partir del polígono de Willis y puede producirse una compensación de la ACI ocluida, en un estudio reciente se ha objetivado que la permeabilidad de la ACI extracraneal a las 24 horas del procedimiento endovascular se asocia con un mejor pronóstico funcional de los pacientes a los 90 días del ictus.¹²⁷ Por otra parte, las tasas

de recanalización satisfactoria de la oclusión intracraneal (aquellos grados finales $\geq 2b$ en la escala mTICI) varían en función del estudio realizado, sobre todo en relación al tipo de dispositivo utilizado para la realización de la trombectomía mecánica, aunque todas ellas son superiores al 50% y la mayoría de ellas están por encima del 70%.^{114-116, 121-126, 128, 129}

Las tasas de buen resultado funcional de los pacientes a los 90 días tras el ictus medidas en función de su puntuación en la escala mRS (considerándose un buen resultado una puntuación de mRS ≤ 2), están en torno al 50%,^{114-116, 121, 123, 126, 128, 129} siendo la más baja de 29.2%¹²⁴ y la más elevada de 76%,¹²⁵ datos que suponen un gran avance respecto a las tasas de independencia funcional a los 90 días obtenidas con el tratamiento fibrinolítico endovenoso únicamente.

El riesgo de TH cobra especial relevancia en el tratamiento de las oclusiones en tándem en las que se coloca un stent a nivel de la ACI extracraneal. Como ya se ha descrito previamente, la TH se puede dividir en IH-1 y 2 y HP-1 y 2 en función de la magnitud de la misma y de su efecto masa sobre el parénquima cerebral. A pesar de que clásicamente, los grados de IH-1 y 2 se han considerado benignos, sin impacto en el pronóstico a largo plazo de los pacientes, algunos estudios en los que se evaluaba la transformación hemorrágica el tratamiento endovascular de oclusiones intracraneales aisladas (sin lesión extracraneal asociada) han relacionado su ocurrencia con un peor resultado funcional a largo plazo.¹³⁰ En las diferentes series de casos publicadas, la incidencia de TH y TH sintomáticas son muy variables, como también lo es el tratamiento antiagregante administrado para prevenir la trombosis del stent. Como se puede observar en la Tabla 10, las tasas de TH oscilan entre el 11% reportada por Mpotsaris et al¹¹⁶ y el 50% publicado por Spiotta et al.¹²¹ De la misma manera, la tasa

de TH sintomática también oscila entre el 3% del estudio de Assis et al¹¹⁷ y el 22% publicado por Heck et al.¹²⁶

Tabla 8. Comparación de tasas de transformación hemorrágica y transformación hemorrágica sintomática en pacientes con oclusiones en tándem sometidos a tratamiento endovascular

	TH	sTH	Tratamiento antiagregante
Mpotsaris et al ¹¹⁶	11%	5%	Durante el procedimiento: bolus de 0.125 mg/kg peso. Después del procedimiento: dosis única de AAS 300 mg + Clopidogrel 300 mg. Posteriormente AAS 100 mg + Clopidogrel 75 mg diarios durante al menos 6 meses tras el procedimiento.
Stampfl et al ¹²⁴	-	16.6%	Durante el procedimiento (en 17 pacientes): Perfusión continua de Tirofiban iniciada con la colocación del stent hasta 24-48 horas. A las 24 horas: AAS 100 mg + Clopidogrel 75 mg. En 5 pacientes, en lugar de Tirofiban se administró dosis de carga de AAS + Clopidogrel en el momento del procedimiento.
Heck et al ¹²⁶	-	22.0%	Durante el procedimiento: AAS 300 mg vía rectal. Si no habían recibido tratamiento con rTPA endovenoso: Abciximab 0.25 mg/kg. También se permitía el uso de heparina no fraccionada según criterio del intervencionista. Después del procedimiento: Clopidogrel 600 mg a las 24 horas si no habían recibido Abciximab y a las 48 horas si lo habían recibido.
Lockau et al ¹¹⁵	29.7%	10.8%	Durante el procedimiento: Tirofiban en bolus ajustado a peso si no estaban previamente en

			tratamiento con antiagregación, seguido de infusión continua durante 24 horas. Tras TC craneal de control a las 24 horas: dosis de carga AAS 500 mg + Clopidogrel 300 mg. Posteriormente AAS 100 mg + Clopidogrel 75 mg durante al menos 3 meses.
Malik et al ¹¹⁴	40.3%	-	Durante el procedimiento: Eptifibatide, seguido de dosis de carga de AAS + Clopidogrel (sin especificar dosis). En los últimos meses del estudio, en lugar de Eptifibatide se administraban dosis de carga de AAS + Clopidogrel por sonda nasogástrica.
Papanagiotou et al ¹²³	18%	-	No especificado durante el procedimiento. Posteriormente AAS 100 mg + Clopidogrel 75 mg diarios durante al menos 6 semanas.
Steglich-Arnholm et al ¹²⁸	43%	4%	Durante el procedimiento: AAS 500 mg endovenoso ± Eptifibatide 0.09-018 mg/Kg peso ó Abciximab 0.125-125 mg/kg. Tras TC craneal, AAS + Clopidogrel (sin especificar dosis) diario durante mínimo 3 meses tras el procedimiento.
Spiotta et al ¹²¹	50%	-	Durante el procedimiento: Abciximab 0.25mg/kg intra-arterial en el momento de colocación del stent. Al finalizar el procedimiento: AAS 325 mg + Clopidogrel 600 mg. No especifican tratamiento posterior.
Assis et al ¹¹⁷	-	3%	Variable dependiendo del paciente.

sTH; transformación hemorrágica sintomática.

Como también se puede observar en la Tabla 8, los regímenes para evitar la trombosis del stent varían entre los diferentes estudios y también dentro del propio estudio, ya que, en muchos casos, la decisión de tratamiento depende del neurólogo o del intervencionista que realiza el procedimiento, variando desde la administración de dosis de carga de ácido acetilsalicílico (AAS) o clopidogrel, hasta el uso en bolus o en

perfusión continua de inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa, como son el abciximab o el eptifibatide, también a dosis variables. El hecho de que no haya un consenso en el tratamiento antiagregante tras el procedimiento endovascular en los pacientes con oclusiones en tándem, añade aún más incógnitas al proceso e impide sacar conclusiones esclarecedoras para estandarizar su manejo, tanto endovascular como farmacológico.

Muy pocos son los estudios en los que se han comparado las dos principales opciones terapéuticas para el tratamiento de la lesión de la ACI extracraneal en el contexto de las lesiones en tándem. En el registro STRATIS,¹³¹ un estudio prospectivo no randomizado de pacientes sometidos a trombectomía mecánica con Solitaire, se incluyeron 147 pacientes con oclusiones en tándem, siendo tratados 80 de ellos con *stenting* durante el procedimiento, 43 pacientes únicamente con angioplastia con balón y 24 pacientes no recibieron ningún tratamiento sobre la ACI extracraneal. Entre ambos grupos (pacientes tratados o no con *stenting* hiperagudo), no se encontraron diferencias significativas en las tasas de recanalización satisfactoria de la oclusión intracraneal, TH HP-2, TH sintomática y mortalidad. Sin embargo, los pacientes tratados mediante *stenting* hiperagudo, obtuvieron mejores tasas de pronóstico funcional a los 90 días tras el ictus (mRS ≤ 2) comparados con aquellos pacientes en los que no se colocó stent durante el procedimiento endovascular (68'5% vs. 42'2% respectivamente, $p = 0'003$). Como en los anteriores estudios, el tratamiento antiagregante en el caso del *stenting* hiperagudo variaba entre paciente y paciente, incluyendo Eptifibatide endovenoso o Abciximab intra-arterial o intravenoso. A pesar de la falta de estandarización del tratamiento, no se encontró asociación entre la tasa de TH HP-2 y TH sintomática y la administración de los diferentes regímenes antiagregantes.

En conclusión, si bien es cierto que el pronóstico de los pacientes con lesiones en tándem ha cambiado gracias al desarrollo de las técnicas de tratamiento endovascular, aún quedan muchas incógnitas por resolver. Empezando por el tipo de tratamiento que se debe realizar sobre la lesión extracraneal a nivel de la ACI, continuando por el tipo de abordaje (anterógrado vs. retrógrado) y finalizando por el tratamiento antiagregante adecuado en este contexto, son necesarios más estudios para perfilar el procedimiento óptimo a seguir, tanto a nivel intervencionista como a nivel farmacológico.

2. JUSTIFICACIÓN

Debido a que los ictus isquémicos secundarios a una oclusión en tándem representan uno de los peores escenarios en cuanto a pronóstico funcional de los pacientes, y a que el tratamiento fibrinolítico endovenoso obtiene una tasa de recanalización muy baja, siendo ésta uno de los principales factores predictores de buena recuperación funcional, la investigación sobre nuevas alternativas terapéuticas en este campo se hace indispensable.

En los últimos años, gracias al desarrollo de las diferentes técnicas de trombectomía mecánica, la tasa de recanalización tanto de la lesión extracraneal como de la intracraneal ha aumentado significativamente, impactando positivamente en el pronóstico de estos pacientes. No obstante, en el tratamiento endovascular del tándem existen dos objetivos que sugieren manejos terapéuticos opuestos y que complican la toma de decisiones. Por un lado, se debe establecer y mantener la permeabilidad de la ACI extracraneal, siendo necesaria, en función de la opción terapéutica, un inicio precoz de una terapia antiagregante agresiva para evitar una trombosis. Por otro lado, se debe evitar la TH, una de las principales y más temidas complicaciones de los procedimientos de reperfusión. La asociación entre la terapia antiagregante precoz y la TH es, cuanto menos, controvertida. La búsqueda de nuevas opciones terapéuticas y de un manejo antiagregante óptimo es uno de los actuales desafíos del tratamiento hiperagudo del ictus.

3. OBJETIVOS

El objetivo principal de la presente Tesis Doctoral es:

1. Investigar las diferencias en eficacia, seguridad, valor positivo combinado, evolución clínica y pronóstico funcional entre diferentes tratamientos de la lesión de la ACI extracraneal (*stenting* o angioplastia con balón) en el contexto de oclusiones en tándem sobre las que se realice un tratamiento endovascular.

Los objetivos secundarios de la presente Tesis Doctoral son:

2. Determinar si es factible la colocación de stents BX como tratamiento de la lesión de la ACI extracraneal en el contexto de oclusiones en tándem sometidas a tratamiento endovascular.
3. Evaluar las diferencias en eficacia, seguridad, evolución clínica y pronóstico funcional en función del tipo de stent colocado en la ACI extracraneal (BX o SX), en contexto de oclusiones en tándem sometidas a tratamiento endovascular.
4. Estudiar los diferentes factores asociados a la permeabilidad de la lesión extracraneal a nivel de la ACI, a la TH y al pronóstico funcional de los pacientes con oclusiones en tándem tratadas mediante procedimientos endovasculares.

4. METODOLOGÍA

4.1. SELECCIÓN DE PACIENTES

Realizamos un estudio prospectivo, no randomizado, unicéntrico y observacional de pacientes atendidos consecutivamente en el Servicio de Urgencias del Hospital Universitari Vall d'Hebron con diagnóstico de ictus isquémico secundario a una oclusión en tándem (lesión de alto grado a nivel de la ACI extracraneal y oclusión a nivel de territorio carotideo intracraneal) sometidos a trombectomía mecánica. El periodo de inclusión fue desde el 1 de abril de 2013 al 31 de marzo de 2018.

Los criterios de inclusión fueron los siguientes:

- Pacientes con ictus isquémico agudo secundario a una lesión en tándem (lesión de alto grado a nivel de la ACI extracraneal y oclusión arterial a nivel de territorio carotideo intracraneal ipsilateral), diagnosticados mediante TC craneal multimodal incluyendo angioTC de troncos supraaórticos y craneal, o RM cerebral con secuencia de angioRM de troncos supraaórticos y craneal.
- Tratamiento mediante trombectomía mecánica incluyendo una actuación directa sobre la ACI extracraneal (*stenting* o angioplastia con balón).
- Firma del consentimiento informado por parte de los pacientes o sus familiares para participar en el estudio.

Fueron considerados criterios de exclusión los siguientes:

- Origen cardioembólico de la lesión en tándem.
- Pacientes con una puntuación en escala mRS ≥ 3 .

4.2. VARIABLES BASALES

4.2.1. Variables clínicas

Las variables clínicas basales estudiadas fueron la edad, el sexo, los hábitos tóxicos (tabaquismo y enolismo), los principales factores de riesgo vascular (hipertensión arterial, dislipemia y diabetes mellitus tipo 2), la fibrilación auricular, la cardiopatía isquémica, la claudicación intermitente, la historia de ictus isquémico previo, el tratamiento previo que tomaban los pacientes (antiagregantes, anticoagulantes y estatinas), y la puntuación en la escala mRS.

En la evaluación inicial se determinó la temperatura corporal y la presión arterial sistólica y diastólica. Asimismo, se evaluó la situación neurológica mediante la escala NIHSS (Anexo 8.1.1).^{19, 132}

4.2.2. Variables radiológicas

A todos los pacientes se les realizó una neuroimagen basal mediante TC craneal o RM cerebral para descartar hemorragia intracraneal. Una vez descartada, se realizó angioTC o angioRM de troncos supra-aórticos y craneal. Se valoró la puntuación en la escala ASPECTS²³ en la TC o RM cerebral, y la oclusión a nivel de ACI extracraneal en angioTC o angioRM. La oclusión de la ACI extracraneal se definió como la ausencia de contraste a nivel de la ACI extracraneal distal a la lesión, mientras que la estenosis de alto grado fue definida como el llenado lento de contraste a nivel de la ACI extracraneal distal a la lesión. También se recogió la localización de la oclusión en territorio carotideo intracraneal (ACI terminal, ACM en sus segmentos M1 o M2, y ACA).

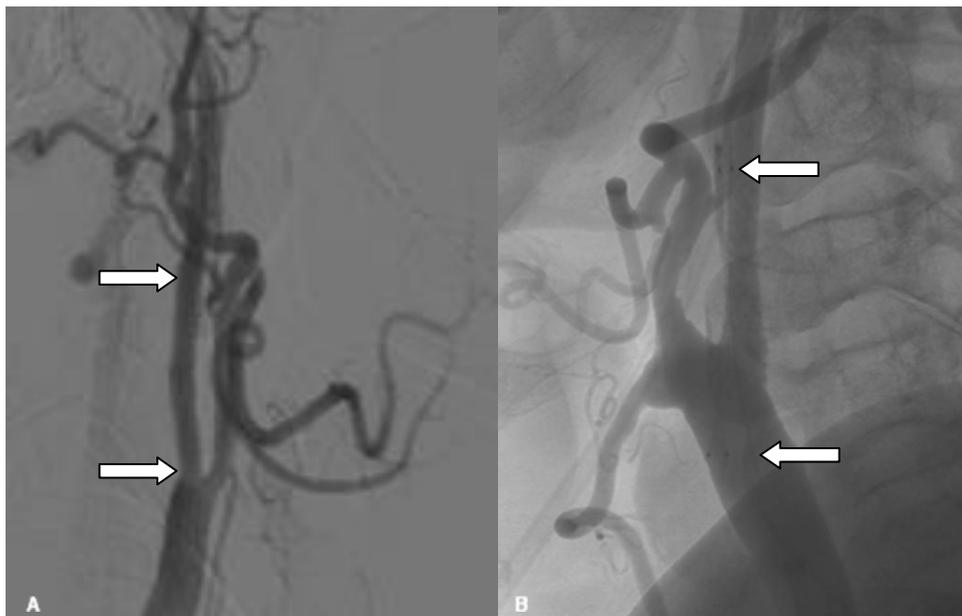
4.2.3. Variables terapéuticas

En aquellos pacientes que no presentaban contraindicaciones y dentro de ventana terapéutica (4'5 horas desde el inicio de la sintomatología), se administró rTPA endovenoso a dosis de 0'9 mg/kg de peso, administrando el 10% de la dosis total en un bolus endovenoso y el 90% restante en una perfusión continua durante 1 hora. En los pacientes tratados con rTPA endovenoso, se mantuvo la presión arterial por debajo de 185/110 mmHg, si era necesario, mediante la administración de medicación antihipertensiva endovenosa.

La trombectomía mecánica se realizó en la mayoría de las ocasiones bajo sedación consciente y anestesia local en el punto de punción. Todos los procedimientos se realizaron por acceso arterial femoral y con un abordaje retrógrado (primero se realizó la trombectomía intracraneal y posteriormente el tratamiento sobre la ACI extracraneal). Después de la realización de una arteriografía diagnóstica, se colocó un catéter-guía de 6-french a nivel de la ACC distal. La lesión de la ACI extracraneal (estenosis de alto grado u oclusión) se atravesó con una micro-guía seguida de un catéter intermedio y finalmente el catéter-guía. En algunos casos, para poder atravesar la lesión, fue necesario realizar una angioplastia con balón. Se recogió la causa de la lesión extracraneal en base a los hallazgos de la arteriografía (ateromatosis o disección). Tras una serie angiográfica a nivel intracraneal para identificar la oclusión, se realizó la trombectomía mecánica con stent-retrievers. De acuerdo con la escala mTICI, se consideró recanalización satisfactoria aquellos grados $\geq 2b$ en la serie angiográfica final.³⁹ Una vez realizada la trombectomía a nivel intracraneal, se realizó el tratamiento sobre la ACI extracraneal mediante *stenting* (con stent BX o SX) o angioplastia con balón. Los stent BX utilizados en el estudio fueron el Formula (Cook Medical,

Bjaeverskov, Dinamarca) y el Prokinetic (Biotronik, Bülach, Suiza), y el stent SX fue el Wallstent (Boston Cientific, MA, Estados Unidos) (Figura 11). Durante los primeros 20 meses del estudio, la lesión de la ACI extracraneal se trató mediante *stenting* con stent SX o con angioplastia con balón. A partir de esta fecha y hasta la finalización del estudio, el tratamiento se realizó con stent BX o angioplastia con balón. Se confirmó la permeabilidad de la ACI extracraneal con una serie angiográfica al finalizar el procedimiento.

Figura 11. Diferencias radiológicas entre los stents balón-expandible y los auto-expandible



Los stents BX (A), además de estar compuestos de acero inoxidable, presentan una menor longitud respecto a los SX (B), cosa que impide la cobertura total de la lesión carotídea desde la ACC. Las flechas delimitan la longitud del stent en ambos casos.

Cuando el tratamiento de la ACI extracraneal se realizó mediante *stenting* con stent SX, se inició tratamiento con antiagregación (ácido acetilsalicílico) de forma inmediatamente posterior a la finalización del tratamiento endovascular en la mayoría de los casos, y en algunos casos con doble antiagregación (ácido acetilsalicílico y clopidogrel). En cambio, en caso de *stenting* con stents BX o de angioplastia con balón, no se inició ningún tratamiento antiagregante hasta la valoración de la TC de control a las 24 horas en la mayoría de los pacientes. Una vez iniciada la terapia con doble antiagregación, en ambos tipos de stents se mantuvo durante al menos 3 meses tras el tratamiento.

En aquellos pacientes en los que se había colocado un stent BX en fase aguda, se les realizó un *re-stenting* en fase subaguda con un stent SX para asegurar una cobertura total de la placa carotidea y la zona más distal de la ACC, permitiendo así un anclaje correcto del sistema, excepto en aquellos pacientes con una situación clínica desfavorable tras el ictus (puntuación en la escala mRS ≥ 4). El *re-stenting* se realizó en todos los casos tras el inicio de terapia con doble antiagregación.

4.2.4. Parámetros de laboratorio

A todos los pacientes se les realizó una extracción de sangre venosa mediante venopunción a su llegada a Urgencias. Los principales parámetros de rutina que se recogieron fueron: hemoglobina, leucocitos, plaquetas, creatinina, leucocitos, plaquetas, fibrinógeno, albúmina y proteínas.

En los pacientes con etiología aterotrombótica, se realizó una nueva extracción sanguínea a las 24 horas. Los principales parámetros de rutina que se recogieron fueron: colesterol total, colesterol HDL, colesterol LDL, triglicéridos, y hemoglobina glicosilada (Hb1Ac).

4.3. HOSPITALIZACIÓN Y MANEJO TERAPÉUTICO

4.3.1. Seguimiento clínico

El seguimiento clínico se realizó a las 24 horas y a los 90 días tras la realización del procedimiento endovascular.

En la evaluación a las 24 horas se valoró el estado neurológico mediante la puntuación en la escala NIHSS^{19, 132}.

En la evaluación a los 90 días se registró la puntuación en la escala mRS^{72, 73} así como las recurrencias de ictus.

4.3.2. Seguimiento radiológico

El seguimiento radiológico se realizó mediante TC craneal a las 24 horas tras el tratamiento endovascular, o previamente en caso de presentar un deterioro neurológico o del nivel de conciencia que justificase la realización de la exploración. En esta exploración se valoró la presencia de TH según los criterios ECASS.⁷⁷ Se definió como TH sintomática la presencia de sangrado en el encéfalo junto a un empeoramiento del estado neurológico definido como un aumento ≥ 4 puntos en la escala NIHSS.⁷⁷

4.3.3. Seguimiento ecográfico

A las 24 horas del procedimiento endovascular se realizó una ecografía dúplex examinando ambas ACC y ACI y recogiendo la VPS en estas localizaciones. Asimismo, se realizó la exploración a nivel intracraneal examinando ambas ACI intracraneales, ACM, ACA y ACP y recogiendo VPS e IP a nivel de ambas ACM. Las exploraciones fueron realizadas por dos neurosonólogos experimentados y certificados por la *Comission for International Certification in Neurosonology*.

En los casos en los que se colocó stent a nivel de la ACI extracraneal, la re-estenosis de alto grado (>50%) se definió como una VPS ≥ 224 cm/s. En los casos en los que se realizó únicamente angioplastia con balón, se definió como re-estenosis de alto grado (>50%) una VPS >125 cm/s, en ambos casos de acuerdo con la Sociedad de Cirugía Vascular¹³³ y las recomendaciones de la Sociedad Española de Neurosonología.⁴⁶ La reoclusión a nivel de la ACI extracraneal se definió como la pérdida completa de la señal de flujo a nivel de la ACI extracraneal.

4.3.4. Definición de variables

Se definió la eficacia del tratamiento sobre la ACI extracraneal como la permeabilidad de la misma en la ecografía-dúplex a las 24 horas del procedimiento.

La seguridad del tratamiento sobre la ACI extracraneal se definió como la ausencia de TH en la TC craneal a las 24 horas del procedimiento.

La combinación de eficacia y seguridad del tratamiento sobre la ACI extracraneal se definió como variable positiva combinada (permeabilidad de la ACI extracraneal y ausencia de TH a las 24 horas del procedimiento).

Se definió como mejoría neurológica precoz una puntuación de 0 o un descenso de al menos 4 puntos en la escala NIHSS a las 24 horas. Por otra parte, se definió como deterioro neurológico precoz un empeoramiento de al menos 4 puntos en la escala NIHSS respecto a la basal o muerte en las primeras 24 horas.

La recurrencia de ictus fue definida como todo evento vascular cerebral ipsilateral a la lesión de la ACI extracraneal tratada mediante procedimiento endovascular, durante los primeros 90 días tras el ictus.

Definimos como pronóstico funcional desfavorable una puntuación mayor a 2 en la escala mRS a los 90 días.

4.4. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El análisis estadístico fue realizando utilizando el paquete estadístico SPSS 20.0. Las variables categóricas se presentan como porcentajes, mientras que las continuas son presentadas como medias y desviación estándar si están distribuidas normalmente, o como medianas y rangos intercuartílicos si no siguen una distribución normal. Se analizó la normalidad de las variables continuas mediante el test de Kolmogorov-Smirnov.

La significación estadística para diferencias intergrupo se evaluó mediante los tests Chi cuadrado de Pearson o exacto de Fisher para variables categóricas, o mediante los tests t de Student o U de Mann-Whitney para variables continuas.

Para estudiar los factores que pudieran ser considerados predictores independientes de la variable de eficacia, seguridad y mal pronóstico funcional se realizó un análisis de regresión logística múltiple. En el análisis de regresión logística múltiple se incluyeron aquellas variables que alcanzaron la significación estadística en el modelo univariante ($p < 0.05$), además de las variables confusoras que se seleccionaron en función de los resultados del análisis univariante (edad, sexo, tratamiento previo con antiagregantes y estatinas, puntuación basal en escala NIHSS, puntuación en escala ASPECTS, tiempo desde el inicio de los síntomas, tratamiento con rTPA endovenoso y grado de recanalización intracraneal medida mediante escala mTICI). Los resultados del análisis de regresión logística múltiple se presentan como *odds ratio* (OR) y 95% de intervalo de confianza. Se consideró significativo un valor de $p < 0.05$ fue para todos los test.

Teniendo en cuenta las diferencias en el manejo de ambos tipos de stents colocados en la ACI extracraneal en el periodo de estudio y previamente a la obtención

de resultados, se realizó un sub-análisis preespecificado para comparar los stents BX y SX en las diferentes variables analizadas.

5. RESULTADOS

5.1. DESCRIPCIÓN GENERAL DE LA MUESTRA

De un total de 128 pacientes consecutivos con ictus isquémico agudo secundario a oclusión en tándem sometidos a procedimiento endovascular con tratamiento sobre la ACI extracraneal durante el periodo de estudio, 113 pacientes fueron incluidos. Se excluyeron 15 por los siguientes motivos: 8 presentaban una oclusión en tándem de origen cardioembólico y 7 tenían una puntuación en la escala de mRS ≥ 3 .

En cuanto al tipo de tratamiento que se realizó en la ACI extracraneal, 72 pacientes (63'7%) fueron tratados mediante *stenting* y 41 (36'3%) con angioplastia con balón (Figura 11).

En las Tablas 9 y 10 se describen las principales características basales de los pacientes incluidos en el estudio.

Figura 12. Esquema de la selección de pacientes del estudio

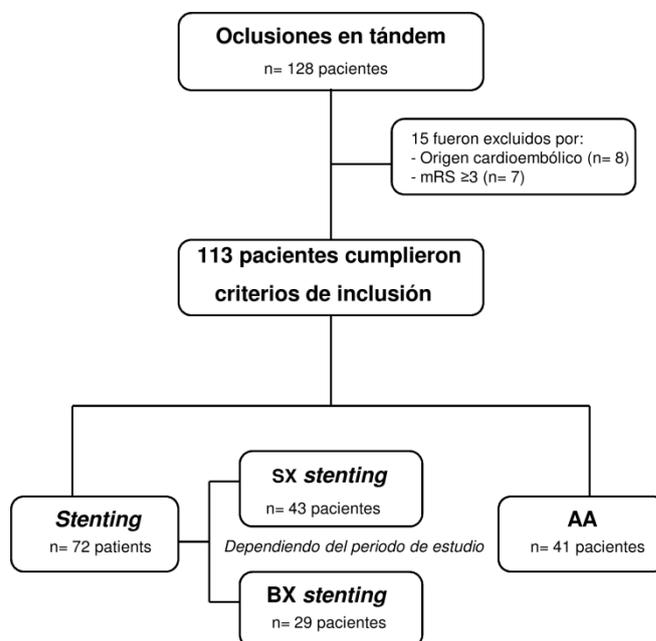


Tabla 9. Características basales de los pacientes en función del tratamiento realizado sobre ACI extracraneal

Variables	Total (N=113)	Stenting (n=72)	Angioplastia (n=41)	P
Edad, años	65.7±13.7	65.6±14.7	65.9±12	0.654
Sexo, masculino	92 (81.4)	59 (82.0)	33 (80.5)	0.848
Hipertensión arterial	75 (66.4)	50 (69.4)	25 (61.0)	0.410
Dislipemia	60 (53.1)	40 (55.6)	20 (48.8)	0.488
Diabetes mellitus tipo 2	27 (23.9)	17 (23.6)	10 (24.4)	0.926
Claudicación intermitente	10 (8.8)	8 (11.1)	2 (4.9)	0.162
Cardiopatía isquémica	13 (11.5)	8 (11.1)	5 (12.2)	0.862
Ictus previos	11 (9.7)	9 (12.5)	2 (4.9)	0.323
Fibrilación auricular	5 (4.4)	4 (5.6)	1 (2.4)	0.652
Hábito tabáquico	72 (63.7)	45 (62.5)	27 (65.9)	0.839
Hábito enólico	11 (9.7)	7 (9.7)	4 (9.8)	0.995
Antiagregación previa	30 (26.5)	20 (27.8)	10 (24.4)	0.825
Anticoagulación previa	1 (0.9)	1 (1.4)	0 (0.0)	1.000
Estatinas previas	38 (33.6)	26 (36.1)	12 (29.3)	0.537
Puntuación mRS	0 (0-1)	0 (0-0)	0 (0-1)	0.244

Los datos son n (%), media ± desviación estándar o mediana [rango intercuartílico]

Tabla 10. Características basales del ictus en función del tratamiento realizado sobre la ACI extracraneal

Variabes	Total (N=113)	Stenting (n=72)	Angioplastia (n=41)	P
Hemisferio afecto, derecho	50 (44'2)	31 (43'1)	19 (46'3)	0'844
Ictus del despertar e inicio indeterminado	11 (9'7)	7 (9'7)	4 (9'8)	0'544
Tiempo desde el inicio hasta el tratamiento, minutos	218 [150-334]	231 [151-348]	180 [115-320]	0'271
Puntuación NIHSS	16 [11-19]	17 [11-20]	16 [12-19]	0'890
Puntuación ASPECTS	9 [7-10]	9 [7-10]	8 [7-9]	0'351
Etiología lesión ACI extracraneal				0'214
Ateromatosis	92 (81'4)	56 (77'8)	36 (87'8)	
Diseción	21 (18'6)	16 (22'2)	5 (12'2)	
Localización de la oclusión intracraneal				0'114
ACM-M1	79 (69'9)	49 (68'1)	30 (73'2)	
ACM-M2	17 (15'0)	12 (16'7)	5 (12'2)	
ACA	3 (2'7)	3 (4'2)	0 (0'0)	
ACI intracraneal	14 (12'4)	8 (11'1)	6 (14'6)	

Los datos son n (%), media \pm desviación estándar o mediana [rango intercuartílico]

5.2. TRATAMIENTO MÉDICO Y ENDOVASCULAR

De los pacientes incluidos, 59 (52'2%) recibieron tratamiento con rTPA endovenoso: 34 (47'2%) en el grupo de *stenting* y 25 (60'9%) en el grupo de angioplastia con balón, sin diferencias significativas entre ellos ($P=0'176$).

La recanalización satisfactoria (mTICI \geq 2b) se consiguió en 92 (81'4%) de los pacientes, sin encontrar tampoco diferencias significativas entre grupos: 58 (80'6%) en el grupo de *stenting* y 34 (82'9%) en el grupo de angioplastia con balón ($P=0.291$).

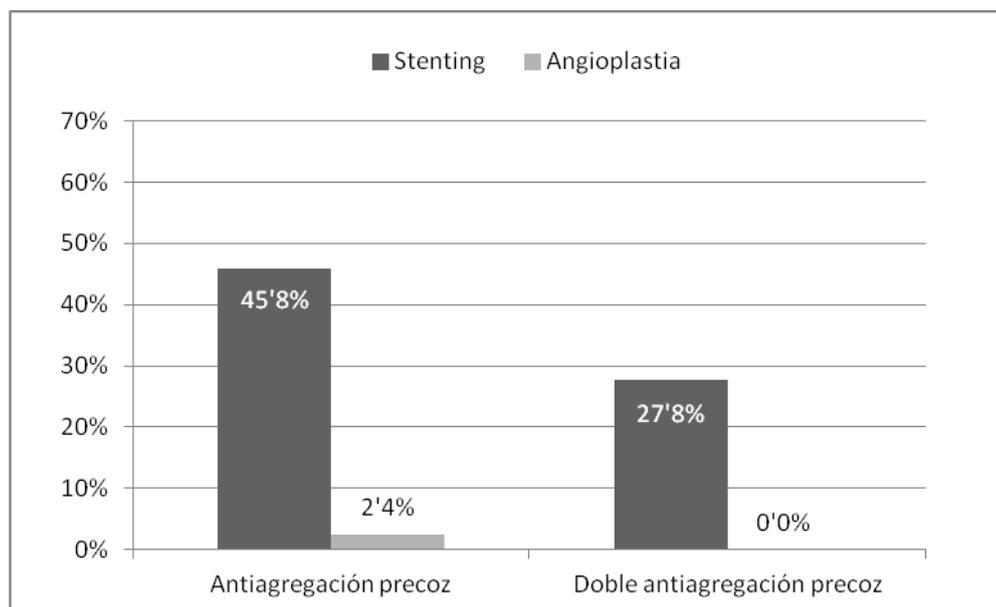
En todos los pacientes incluidos en el estudio se consiguió la repermeabilización de la ACI extracraneal durante el procedimiento endovascular.

El inicio inmediato de tratamiento antiagregante (con 1 ó 2 fármacos) tras el procedimiento fue significativamente más frecuente en aquellos pacientes en los que se trató la lesión de la ACI extracraneal mediante *stenting* (33 [45'8%]), que en aquellos en los que se realizó angioplastia con balón (1 [2'4%]) ($P < 0'001$). Se inició doble antiagregación inmediatamente tras el procedimiento endovascular en 20 (27'8%) pacientes en el grupo de *stenting*, mientras que en el grupo de angioplastia con balón no se inició en ninguno ($P < 0.001$) (Figura 13).

5.3. REOCLUSIÓN O REESTENOSIS DE ALTO GRADO A NIVEL DE LA ACI EXTRACRANEAL A LAS 24 HORAS DEL TRATAMIENTO

Se evaluó la permeabilidad de la ACI extracraneal a las 24 horas mediante ecografía-dúplex en 112 (99'1%) pacientes. La reoclusión de la ACI extracraneal tuvo lugar en 26 (23'0%) pacientes y la restenosis de alto grado ($>50\%$) en 23 (20'4%).

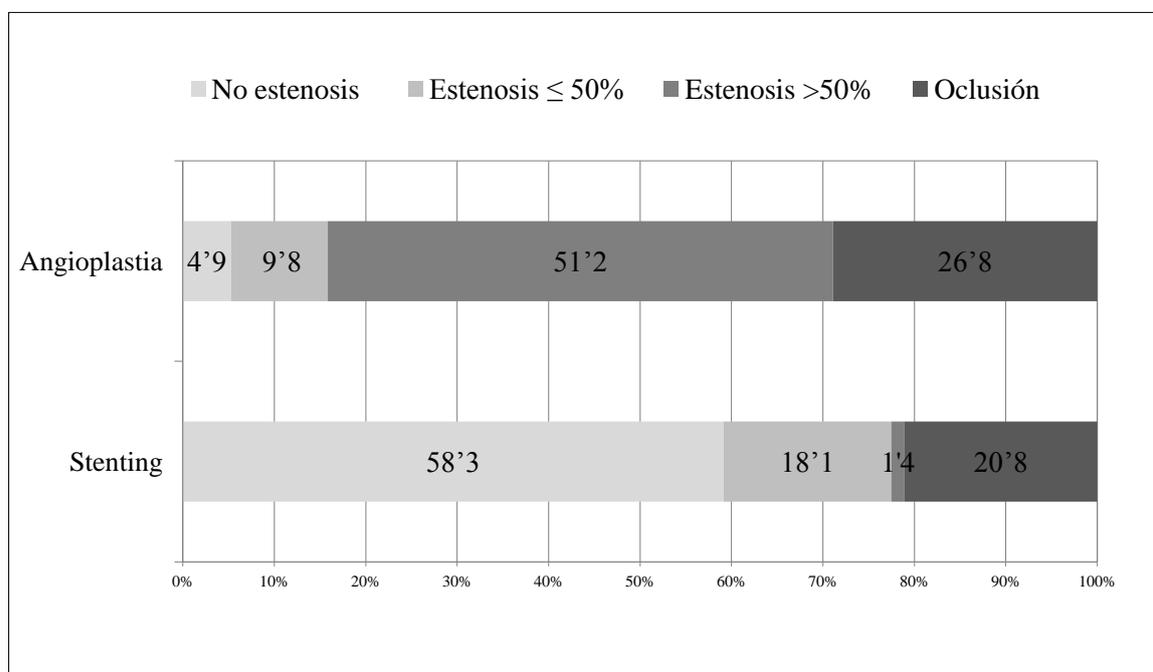
Figura 13. Inicio de antiagregación y doble antiagregación precoz en función del tratamiento sobre ACI extracraneal



Como puede observarse en el gráfico, el inicio de antiagregación con 1 ó 2 fármacos fue más frecuente en el grupo de *stenting* que en el grupo de angioplastia con balón. En el único grupo en el que se inició doble antiagregación precoz fue en el de *stenting*, concretamente en un 27'8% de los pacientes de este grupo.

Aquellos pacientes tratados mediante angioplastia con balón presentaron con una frecuencia mayor una reoclusión o restenosis de alto grado de la ACI extracraneal que aquellos tratados mediante *stenting* (33 [78'0%] y 16 [22.2%] respectivamente, $P < 0.001$). En la Figura 14 se muestran más detalles acerca de los grados de restenosis en cada uno de los grupos.

Figura 14. Permeabilidad de la ACI extracraneal a las 24 horas en función del tipo de tratamiento recibido



En el diagrama de barras se puede observar la permeabilidad de la ACI extracraneal a las 24 horas desde la realización del procedimiento endovascular en función del tratamiento recibido sobre la misma. En ella destaca una tasa significativamente mayor de permeabilidad de la ACI extracraneal en los pacientes sometidos a *stenting* durante el procedimiento endovascular hiperagudo.

5.4. TRANSFORMACIÓN HEMORRÁGICA

Un total de 34 (30'1%) de los pacientes incluidos en el estudio presentaron algún grado de TH. Por otra parte, 11 (9'7%) pacientes presentaron una TH sintomática. La tasa de TH (23 [31'9%] y 11 [26'8%], $P=0.671$) (Tabla 11) y TH sintomática (8

[11'1%] y 3 [7'3%], $P=0.743$) fue similar entre los grupos de *stenting* y angioplastia con balón.

Tabla 11. Clasificación de los grados de transformación hemorrágica en función del tratamiento recibido sobre la ACI extracraneal

Variables	Total (N=113)	<i>Stenting</i> (N=72)	Angioplastia (n=41)	<i>P</i>
IH-1	10 (8'8)	7 (9'7)	3 (7'3)	
IH-2	6 (5'3)	4 (5'6)	2 (4'9)	
HP-1	6 (5'3)	5 (6'9)	1 (2'4)	0'504
HP-2	8 (7'1)	6 (8'3)	2 (4'9)	
HSA	4 (3'5)	1 (1'4)	3 (7'3)	

5.5. RECURRENCIAS DE ICTUS

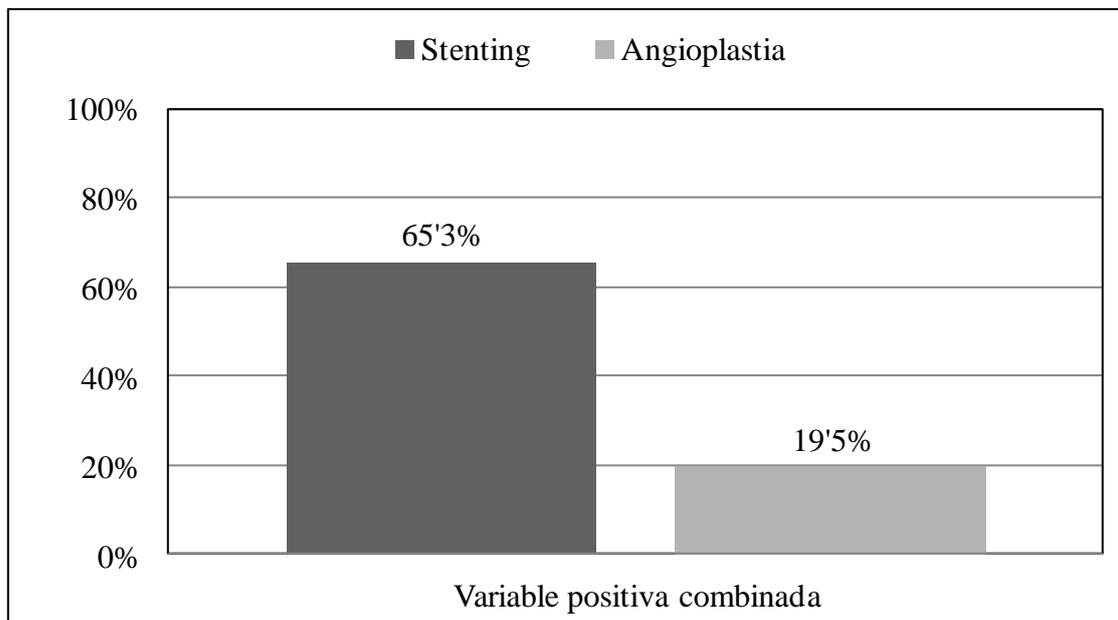
La tasa de recurrencia de ictus fue similar entre ambos grupos de tratamiento (3 [4'2%] en el grupo de *stenting* y 1 [2.4%] en el grupo de angioplastia con balón), $P=1.000$). Todas las recurrencias tuvieron lugar durante las primeras 72 horas tras el procedimiento endovascular.

5.6. VARIABLE POSITIVA COMBINADA

Un total de 55 (48'7%) pacientes presentaron la variable positiva combinada (ausencia de reoclusión o de restenosis de alto grado de la ACI extracraneal y ausencia de TH a las 24 horas tras el procedimiento endovascular). La frecuencia de la variable

positiva combinada fue mayor en los pacientes tratados mediante *stenting* (47 [65'3%]) que en aquellos tratados con angioplastia con balón (8 [19'5%]) ($P<0.001$) (Figura 15).

Figura 15. Variable positiva combinada en función del tratamiento realizado en la ACI extracraneal

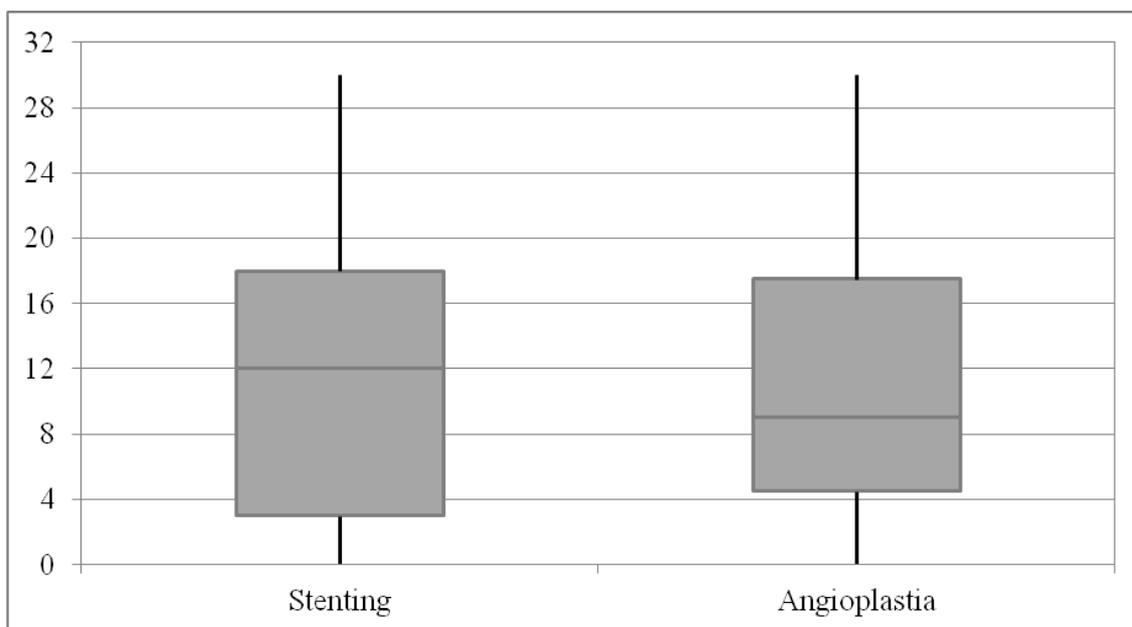


El gráfico de columnas muestra la frecuencia del valor positivo combinado en función del tratamiento que se ha realizado sobre la ACI extracraneal durante el procedimiento endovascular, siendo éste significativamente más frecuente en el grupo de *stenting* en comparación con el grupo de angioplastia con balón.

5.7. EVOLUCIÓN CLÍNICA

La puntuación en la escala NIHSS a las 24 horas del procedimiento endovascular fue de 11 [3-18] puntos, sin diferencias entre ambos grupos de tratamiento: 12 [3-18] en el grupo de *stenting* y 11 [4'5-17'5] en el de angioplastia con balón ($P=0'797$) (Figura 16).

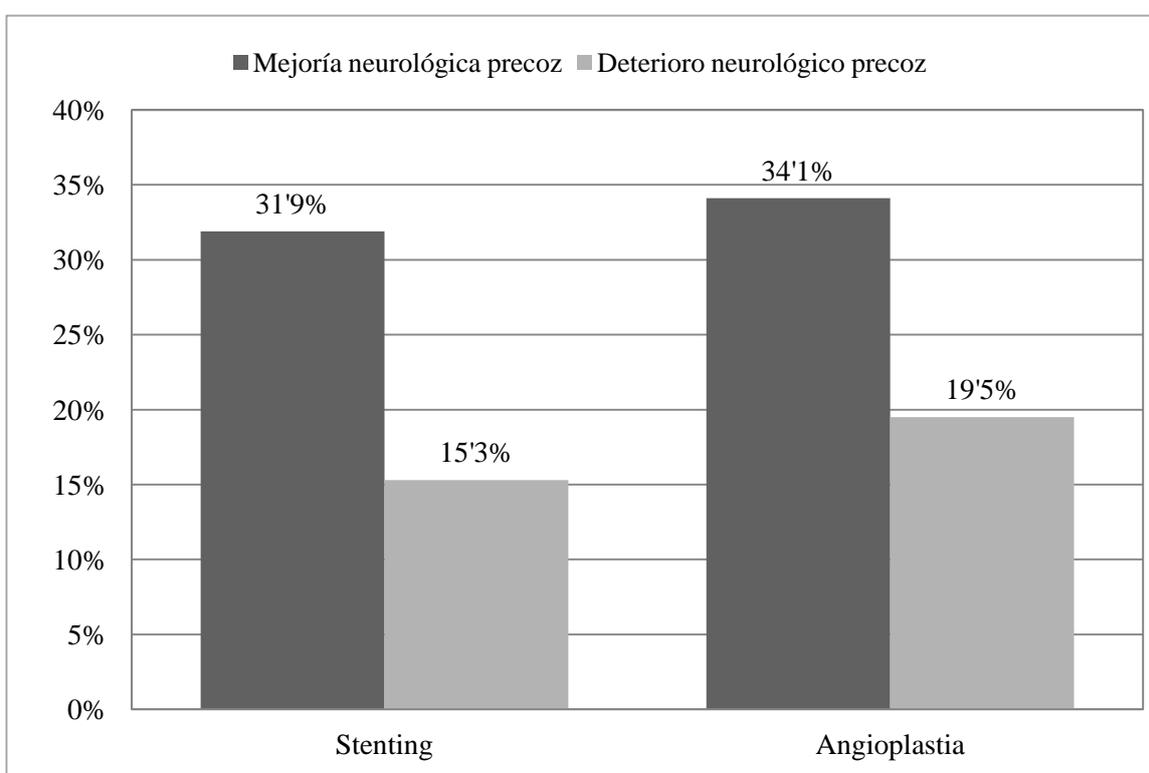
Figura 16. Puntuación en la escala NIHSS a las 24 horas en función del tratamiento recibido sobre la ACI extracraneal



En el diagrama de cajas se puede observar la gravedad de la afectación neurológica evaluada mediante la escala NIHSS a las 24 horas del procedimiento endovascular, en función del tratamiento que se ha realizado sobre la ACI extracraneal.

La mejoría neurológica precoz ocurrió en un total de 37 (32'7%) pacientes, siguiendo su frecuencia una distribución similar entre grupos: 23 [31'9%] en el grupo de *stenting* y 14 [34'1%] en el grupo de angioplastia con balón ($P=0.837$) (Figura 17).

Figura 17. Distribución de la mejoría neurológica precoz y deterioro neurológico precoz en función del tratamiento recibido sobre la ACI extracraneal



El gráfico de columnas muestra las diferencias en la distribución de la mejoría neurológica precoz y el deterioro neurológico precoz de acuerdo con el tratamiento recibido sobre la ACI extracraneal durante el procedimiento endovascular, sin diferencias significativas entre grupos.

Por otra parte, el deterioro neurológico precoz tuvo lugar en 20 (17'7%) pacientes, siguiendo también una distribución similar entre los grupos: 11 [15'3%] en el grupo de *stenting* y 8 [19'5%] en el grupo de angioplastia con balón ($P=0.837$) (Figura 17).

5.8. PRONÓSTICO FUNCIONAL

En 107 (94'7%) pacientes se obtuvieron datos acerca del pronóstico funcional a los 90 días tras el ictus. Se observó un mal pronóstico funcional ($mRS>2$) en 57 (53'3%) de los pacientes incluidos. La tasa de mal pronóstico funcional fue similar entre los diferentes grupos de tratamiento: 39 (54'2%) en el grupo de *stenting* y 18 (43'9%) en el de angioplastia con balón ($P=0'231$).

5.9. SUB-ANÁLISIS EN FUNCIÓN DEL TIPO DE STENT UTILIZADO

Centrándonos únicamente en el grupo de pacientes en el que se realizó *stenting* ($n= 72$), 29 (40'3%) pacientes fueron tratados mediante stents BX, mientras que en 43 (59'7%) se realizó *stenting* con stents SX. Las características demográficas y del ictus en cada uno de los grupos de muestran en las Tablas 12 y 13. La frecuencia de administración de rTPA endovenoso (16 [55'2%] y 18 [41'9%], $P= 0.338$) y de recanalización de la oclusión intracraneal satisfactoria (26 [89'7%] y 32 [74'4%], $P= 0'273$) fue similar en el grupo de stents BX y SX, respectivamente. En el grupo de stents BX, 22 (75'9%) pacientes fueron sometidos a un re-*stenting* con stents SX en los siguientes 14 días tras el ictus. En 7 (24'1%) pacientes, la situación clínica desfavorable motivó posponer la re-intervención.

En aquellos pacientes en los que se colocó un stent SX, la terapia antiagregante (27 [62'8%] y 6 [20'7%], $P= 0'001$) y la doble terapia antiagregante (20 [46'5%] y 0

Tabla 12. Características basales de los pacientes función del tipo de stent colocado en la ACI extracraneal

VARIABLES	Total (N=72)	Stent BX (n=29)	Stent SX (n=43)	P
Edad, años	65'6±14.7	69'1±12'6	61'9±14'9	0'566
Sexo, masculino	59 (82'0)	27 (93'1)	32 (74'4)	0'061
Hipertensión arterial	50 (69.4)	22 (75'9)	28 (65'1)	0'332
Dislipemia	40 (55.6)	20 (69)	20 (46'5)	0'090
Diabetes mellitus tipo 2	17 (23.6)	10 (34'5)	7 (16'3)	0'094
Claudicación intermitente	8 (11.1)	3 (10'3)	5 (11'6)	0'865
Cardiopatía isquémica	8 (11.1)	4 (13'8)	4 (9'3)	0'552
Ictus previos	9 (12.5)	5 (17'2)	4 (9'3)	0'318
Fibrilación auricular	4 (5.6)	2 (6'9)	2 (4'7)	1'000
Hábito tabáquico	45 (62.5)	17 (58'6)	28 (65'1)	0'577
Hábito enólico	7 (9.7)	4 (13'8)	3 (7'0)	0'338
Antiagregación previa	20 (27.8)	10 (34'5)	10 (23'3)	0'297
Anticoagulación previa	1 (1.4)	0 (0'0)	1 (2'3)	0'408
Estatinas previas	26 (36.1)	13 (44'8)	13 (30'2)	0'206
Puntuación mRS	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	0'255

Los datos son n (%), media ± desviación estándar o mediana [rango intercuartílico]

[0'0%], $P < 0'001$) se inició más frecuentemente inmediatamente después del procedimiento endovascular que en aquellos en los que se había colocado un stent BX.

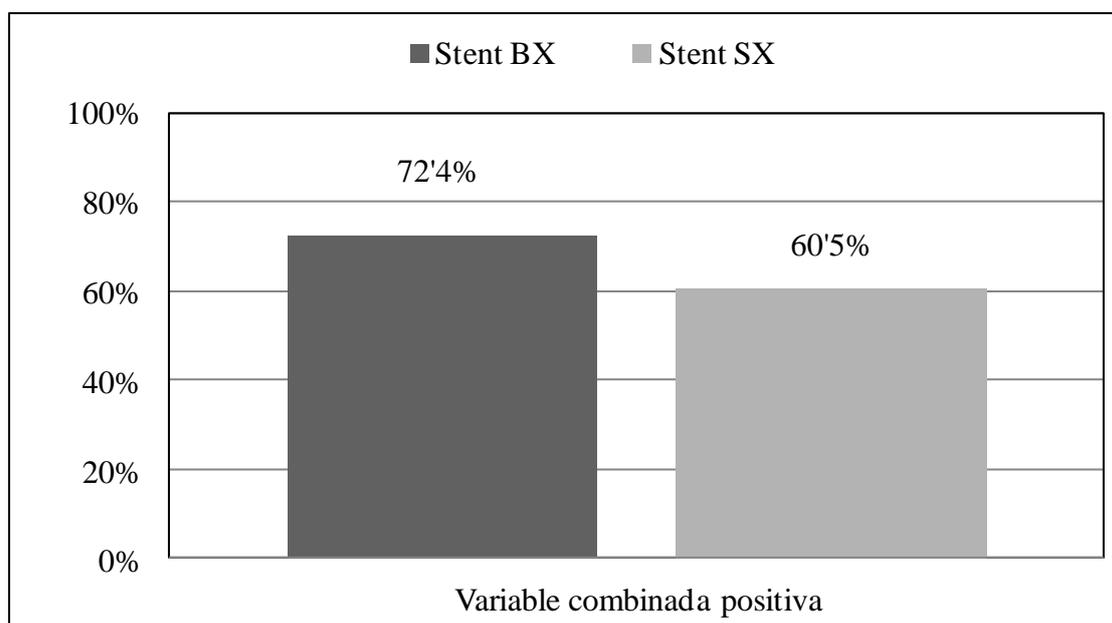
Tabla 13. Características basales del ictus en función del tipo de stent colocado en la ACI extracraneal

Variabes	Total (N=72)	Stent BX (n=29)	Stent SX (n=43)	P
Hemisferio afecto, derecho	31 (43'1)	13 (44'8)	18 (41'9)	0'803
Ictus del despertar e inicio indeterminado	7 (9'7)	4 (13'8)	3 (7'0)	0'554
Tiempo desde el inicio hasta el tratamiento, minutos	231 [151-348]	180 [115-320]	256 [175-310]	0'109
Puntuación NIHSS	17 [11-20]	18 [14-21]	16 [7-20]	0'888
Puntuación ASPECTS	9 7-10]	9 [7'5-10]	9 [7-10]	0'459
Etiología lesión ACI extracraneal				0'081
Ateromatosis	56 (77'8)	26 (89'7)	30 (69'8)	
Diseción	16 (22'2)	3 (10'3)	13 (30'2)	
Localización de la oclusión intracraneal				0'157
ACM-M1	49 (68'1)	21 (72'4)	28 (65'1)	
ACM-M2	12 (16'7)	4 (13'8)	8 (18'6)	
ACA	3 (4'2)	1 (3'4)	2 (4'7)	
ACI intracraneal	8 (11'1)	6 (20'7)	2 (4'7)	

Los datos son n (%), media \pm desviación estándar o mediana [rango intercuartílico]

La tasa de la variable combinada positiva fue similar entre ambos grupos de stents (21 [72'4%] en el grupo de stents BX y 26 [60'5%] en el grupo de SX, $P= 0'296$) (Figura 18).

Figura 18. Variable combinada positiva en función del tipo de stent colocado en la ACI extracraneal

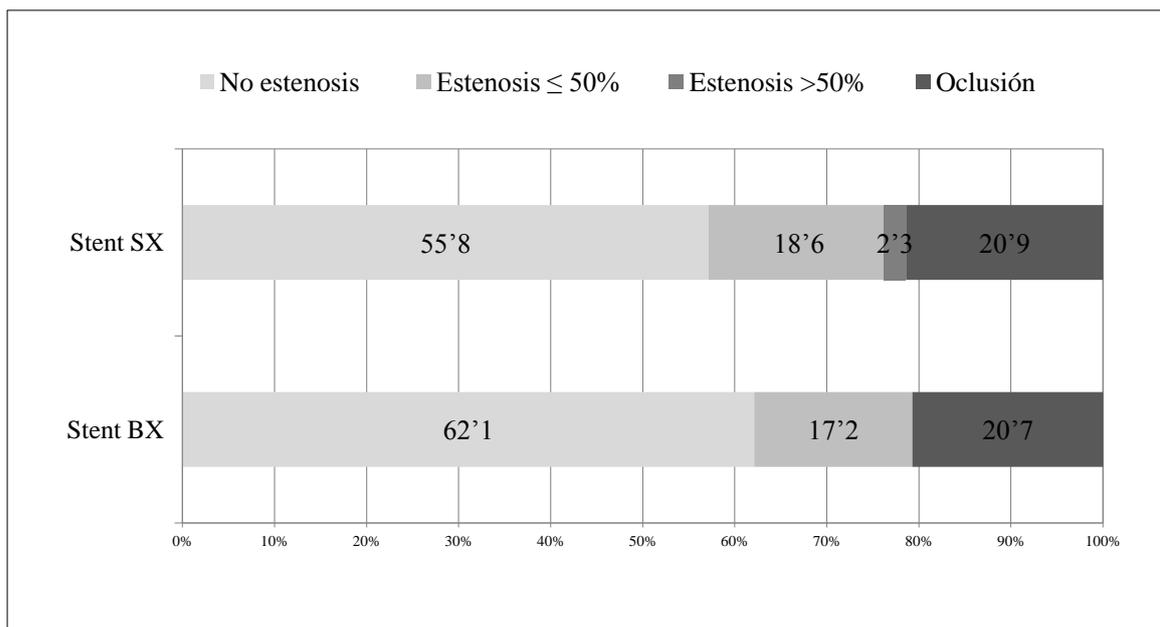


El gráfico de columnas muestra la frecuencia del valor positivo combinado (ausencia de reoclusión o restenosis de alto grado en la ACI extracraneal y ausencia de transformación hemorrágica a las 24 horas) en función del tipo de stent colocado en la ACI extracraneal durante el procedimiento endovascular.

De la misma manera, no se encontraron diferencias en la tasa de reoclusión o restenosis de alto grado de la ACI extracraneal a las 24 horas (6 [20'7%] y 10 [23'3%], $P= 1'000$) (Figura 19), TH (Tabla 14) (9 [31'0%] y 14 [32'6%], $P= 0'892$), TH

sintomática (1 [3'4%] y 7 [16'3%], $P= 0'069$) y recurrencia de ictus (2 [6'9%] y 1 [2'3%], $P= 0'561$) entre los grupos de stents BX y SX, respectivamente.

Figura 19. Permeabilidad de la ACI extracraneal a las 24 horas en función del tipo de stent colocado en ACI extracraneal



El gráfico de barras muestra la distribución de los diferentes grados de estenosis de la ACI extracraneal a las 24 horas del procedimiento endovascular en función del tipo de stent colocado en la ACI extracraneal, sin encontrarse diferencias significativas entre ellos.

En cuanto a la evolución clínica, la puntuación en la escala NIHSS a las 24 horas del procedimiento fue similar entre ambos grupos de tratamiento: 10 [3-16] en el grupo de stents BX y 14 [3-21] en el de stents SX ($P=0'552$) (Figura 20). Si bien la frecuencia de mejoría neurológica precoz similar entre los grupos de stents BX y SX (12 [41'4%] y

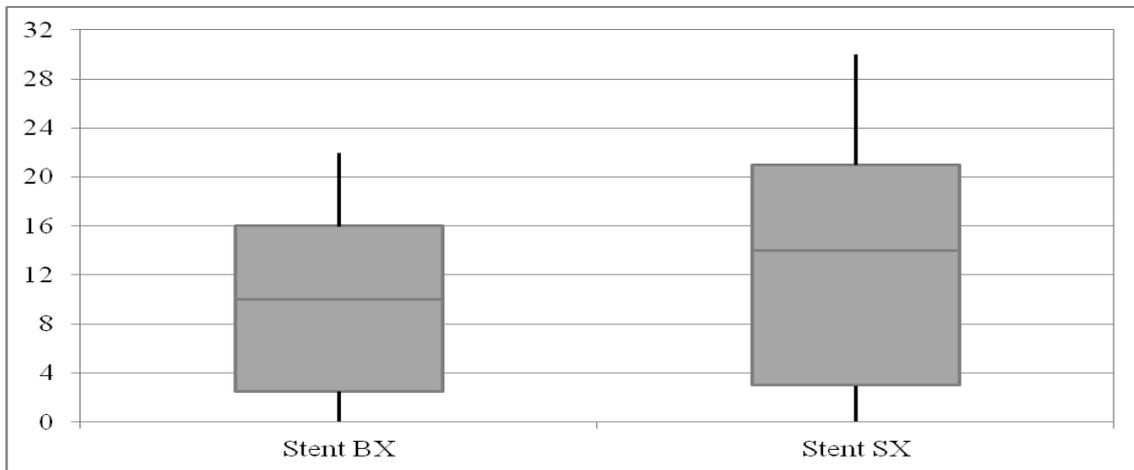
11 [25'6%], $P= 0'159$), la tasa de deterioro neurológico precoz fue menos frecuente en el grupo de stents BX (1 [3'4%] y 10 [23'3%], $P= 0'041$) (Figura 21).

Tabla 14. Clasificación de los grados de transformación hemorrágica en función del tipo de stent colocado en la ACI extracraneal

Variables	Total (N=72)	Stent BX (N=29)	Stent SX (n=43)	P
IH-1	7 (9'7)	3 (10'3)	4 (9'3)	
IH-2	4 (5'5)	3 (10'3)	1 (2'3)	
HP-1	5 (6'9)	3 (10'3)	2 (4'7)	0'075
HP-2	6 (8'3)	0 (0'0)	6 (14'0)	
HSA	1 (1'4)	0 (0'0)	1 (2'3)	

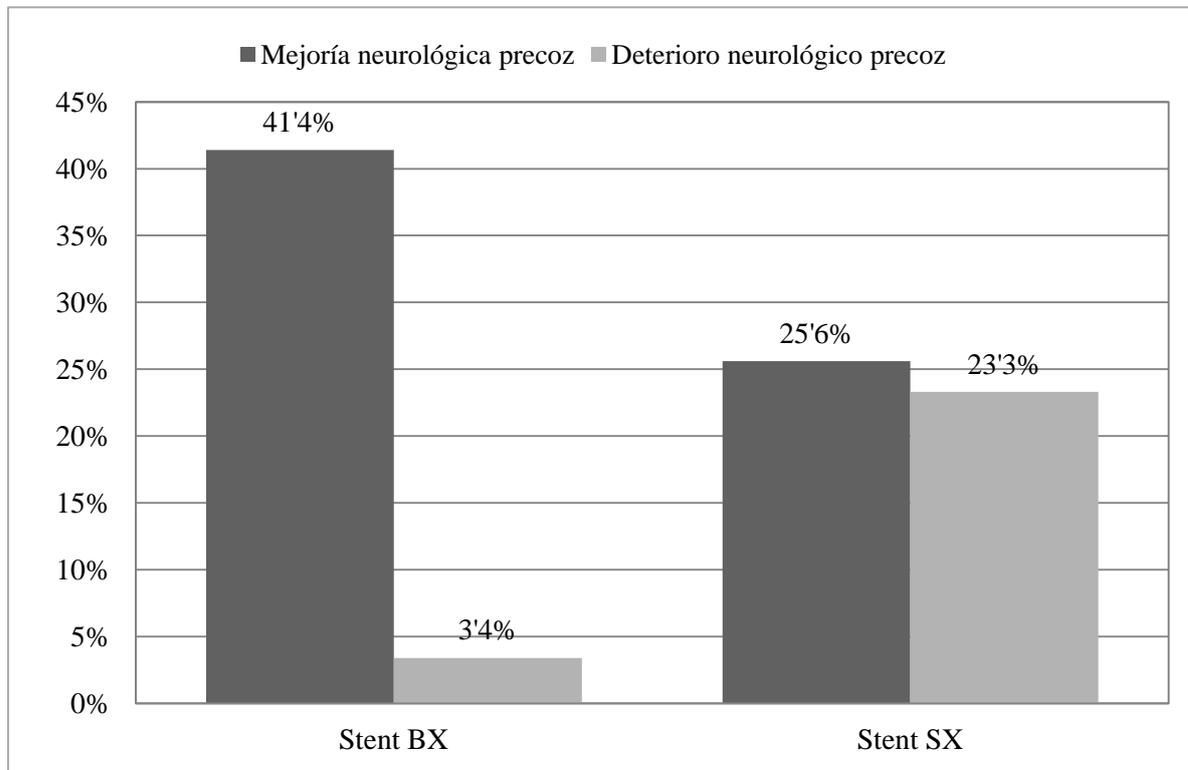
Se obtuvieron datos del pronóstico funcional en 67 (93'1%) de los pacientes sometidos a stenting durante el procedimiento endovascular. La tasa de mal pronóstico funcional a los 90 días tras el ictus también fue similar en ambos grupos: 14 (48'3%) de los pacientes tratados con stent BX y 25 [58'1%] de los tratados con stent SX ($P= 0'564$).

Figura 20. Puntuación en la escala NIHSS a las 24 horas en función del tipo de stent colocado en la ACI extracraneal



En el diagrama de cajas se puede observar la distribución de la puntuación en la escala NIHSS a las 24 horas del procedimiento endovascular en función del tipo de stent que se ha colocado en la ACI extracraneal durante el mismo, sin diferencias significativas entre ambos.

Figura 21. Distribución de la mejoría neurológica precoz y deterioro neurológico precoz en función del stent colocado en la ACI extracraneal



En este gráfico se presentan las frecuencias de mejoría neurológica precoz y deterioro neurológico precoz a las 24 horas del procedimiento endovascular en función del tipo de stent colocado sobre la ACI extracraneal. El porcentaje de deterioro neurológico precoz fue significativamente más bajo en el grupo de stents BX respecto al grupo de stents SX.

5.10. FACTORES PREDICTORES DE REOCLUSIÓN O RESTENOSIS DE ALTO GRADO DE LA ACI EXTRACRANEAL

En el análisis de regresión logística múltiple, la ausencia de colocación de un stent sobre la ACI extracraneal es un factor predictor independiente de reoclusión / restenosis de alto grado de la misma a las 24 horas tras el procedimiento (OR 0, IC al 95% 0-0'8).

5.11. FACTORES PREDICTORES DE TRANSFORMACIÓN HEMORRÁGICA

En el análisis de regresión logística múltiple no se encontraron factores predictores de TH entre las variables analizadas, incluyendo tratamiento con antiagregación previamente al ictus o con rTPA endovenoso.

5.12. FACTORES PREDICTORES DE MAL PRONÓSTICO FUNCIONAL

La ausencia de tratamiento antiagregante previo (OR 0'01, IC al 95% 0'0-0'01), una mayor puntuación en la escala NIHSS a la llegada al hospital (OR 30'83, IC al 95% 2'94-322'44) y la oclusión de la ACI extracraneal a las 24 horas (OR 5'76, IC al 95% 1'10-14'22) son factores independientes de mal pronóstico funcional a las 90 días tras el procedimiento endovascular en el análisis de regresión logística múltiple.

6. DISCUSIÓN

6.1. Colocación de stents BX como tratamiento de la lesión de la ACI extracraneal en el contexto de oclusiones en tándem sometidas a tratamiento endovascular

En nuestro estudio, la repermeabilización de la ACI extracraneal mediante *stenting* con stents BX durante el procedimiento endovascular fue del 100%.

La utilización de este tipo de stents en el tratamiento de las lesiones carotideas en el contexto de las oclusiones en tándem es novedosa, por lo que no se han publicado estudios hasta el momento en los que se investigue su colocación en este escenario concreto. Los stents BX tienen unas características físicas peculiares que hacen que puedan resultar francamente útiles en esta patología. Estos stents tienen una menor longitud y están compuestos de acero inoxidable,¹²⁰ un material menos corrosivo que el nitinol de los SX, que son los que habitualmente se colocan en los ejes carotideos. Estas dos características permiten obviar el inicio de una doble antiagregación de forma inmediatamente posterior al procedimiento para evitar su trombosis. El hecho de no tener que iniciar doble antiagregación precoz resulta particularmente interesante en pacientes con un ictus isquémico agudo por diferentes motivos. En primer lugar, estos pacientes presentan un determinado volumen de tejido cerebral dañado por la isquemia en mayor o menor grado, siendo, por tanto, susceptible de presentar TH. Por otro, se trata de pacientes que pueden haber recibido tratamiento con fibrinólisis endovenosa en función del tiempo de evolución, presentado un mayor riesgo de TH si se administra precozmente antiagregación.¹³⁴

Por otra parte, teniendo en cuenta la longitud que presentan este tipo de stents, que impide cubrir de forma completa la superficie de la placa carotidea a nivel del bulbo y zona más distal de la ACC, es necesario realizar un *re-stenting* en una fase subaguda

para asegurar un soporte correcto del sistema. El *re-stenting* se realiza con un stent SX que permite cubrir de forma adecuada la superficie carotídea. En nuestro estudio, el 75'9% de los pacientes con stent BX colocado en fase aguda fueron sometidos a un *re-stenting* en fase sub-aguda.

En base a los datos obtenidos en nuestro estudio, es factible la colocación de stents BX en la ACI extracraneal en el contexto de una oclusión en tándem sometida a tratamiento endovascular. Si bien es necesario un segundo procedimiento para asegurar una correcta cobertura y anclaje del sistema, durante el mismo no tuvieron lugar complicaciones.

6.2. Eficacia, seguridad, valor positivo combinado, evolución clínica y pronóstico funcional en función de los diferentes tratamientos de la lesión de la ACI extracraneal (*stenting* o angioplastia con balón) en el contexto de oclusiones en tándem sobre las que se realice un tratamiento endovascular.

La revascularización de la ACI extracraneal en el contexto de oclusiones en tándem sometidas a tratamiento endovascular es uno de los mayores desafíos actuales en el tratamiento del ictus agudo. Aproximadamente un 25% de los pacientes que presentan un ictus secundario a una oclusión intracraneal de gran vaso presentan de forma concomitante una lesión de alto grado asociada a nivel extracraneal.^{95, 96} Además, este tipo de lesiones presentan una peor respuesta al tratamiento fibrinolítico endovenoso, por lo que su pronóstico funcional a largo plazo es peor que en las oclusiones intracraneales aisladas.⁹⁵ Teniendo en cuenta tanto su frecuencia como el mal pronóstico funcional que estas lesiones confieren a los pacientes, la búsqueda de estrategias estandarizadas para su tratamiento es una necesidad real. La búsqueda de alternativas terapéuticas en este campo es compleja, dado que compiten dos conceptos

cuyo manejo es prácticamente opuesto: por un lado, establecer y mantener la permeabilidad de la ACI extracraneal y evitar recurrencias vasculares (para lo que es necesario, en la mayoría de ocasiones, el uso de antiagregantes) y por otro evitar la TH, una de las complicaciones más temidas en el tratamiento hiperagudo del ictus, una de las causas potenciales de morbi-mortalidad en estos pacientes.

En nuestro estudio, hemos comparado 2 tipos diferentes de tratamiento de la lesión de la ACI extracraneal: el *stenting* y la angioplastia con balón.

Respecto a la eficacia del tratamiento, en base a nuestros datos, los pacientes a los que se les colocó un stent en fase aguda presentaron mejores tasas de permeabilidad de la ACI extracraneal que aquellos a los que se les realizó únicamente angioplastia con balón. El inicio inmediato tras el procedimiento de tratamiento antiagregante, con 1 ó 2 fármacos, fue significativamente más frecuente en los pacientes tratados mediante *stenting* que aquellos que fueron tratados mediante angioplastia con balón. Asimismo, en un 27'8% de los pacientes tratados mediante *stenting* recibieron doble antiagregación inmediatamente posterior al tratamiento endovascular, cosa que no tuvo lugar en ningún paciente en el grupo de angioplastia con balón. La tasa de trombosis del stent a las 24 horas del procedimiento se sitúa alrededor del 20'0%. Esta tasa es ligeramente superior a la publicada en otros estudios^{114-116, 128}, hecho que podría justificarse por el régimen antiagregante tras el procedimiento endovascular, menos agresivo en nuestro estudio comparado con otros en los que se utilizaban terapias antiagregantes endovenosas más agresivas.

La TH es una de las complicaciones más temidas en el tratamiento del ictus agudo, pudiendo impactar directamente en el pronóstico funcional de los pacientes a largo plazo. En nuestro estudio, un 30'1% de los pacientes presentaron algún grado de

TH en la TC craneal a las 24 horas tras el procedimiento, y en un 9'7% de los pacientes la TH fue sintomática. Estas tasas son similares al 24'7% de IH publicada en un estudio multicéntrico reciente,¹³⁵ así como al 24'0% de TH y 8'0% de TH sintomática detectada en un meta-análisis.¹³⁰ En base a nuestros datos, la tasa de TH y TH sintomática fue similar entre los pacientes tratados con *stenting* y angioplastia con balón. En nuestro estudio, las tasas de TH y TH sintomática fueron similares entre los dos grupos de tratamiento. Esto hecho podría explicarse por el uso de una terapia antiagregante menos agresiva en el grupo de *stenting* en comparación con otros estudios, ya que, en nuestro caso, únicamente el 27'8% de los pacientes a los que se les colocó un stent en fase hiperaguda recibieron doble antiagregación inmediatamente tras el procedimiento endovascular. Otro de los puntos a tener en cuenta hablando de TH es la relación de la misma con el tratamiento con rTPA endovenoso. Si bien esta relación está claramente establecida en los grandes ensayos clínicos que estudiaron el tratamiento fibrinolítico en el ictus agudo,⁴² en el caso concreto de los pacientes con oclusiones en tándem quedan muchas incógnitas por despejar, especialmente cuando se utiliza el *stenting* como tratamiento de la lesión de la ACI extracraneal. En este estudio, aproximadamente un 50% de los pacientes recibieron tratamiento con rTPA endovenoso antes del procedimiento endovascular, una tasa menor si la comparamos con otros estudios publicados previamente.^{128, 136, 137} Este hecho se podría explicar por una mayor tasa de de ictus de inicio indeterminado y de ictus del despertar, no estando indicado en ninguno de los casos el tratamiento fibrinolítico endovenoso. El porcentaje de pacientes tratados con fibrinólisis endovenosa entre los 2 grupos de tratamiento sobre la ACI extracraneal fue similar, a pesar del diferente manejo terapéutico antiagregante entre ambos grupos de tratamiento.

En base a nuestros datos, aquellos pacientes con oclusiones en tándem en los que se realizó tratamiento endovascular con colocación de un stent a nivel de la ACI extracraneal, presentaron mejores tasas del valor combinado positivo, compuesto por una variable de eficacia (ausencia de reoclusión o restenosis de la ACI extracraneal a las 24 horas del procedimiento endovascular) y por una de seguridad (ausencia de TH a las 24 horas), comparándolos con aquellos pacientes tratados con angioplastia con balón únicamente. El valor combinado positivo aúna los dos conceptos a tener en cuenta en el tratamiento de las lesiones en tándem: por un lado asegurar la permeabilidad de la ACI extracraneal y por otro evitar la TH, causa de deterioro neurológico y mal pronóstico funcional. Como ya hemos mencionado anteriormente, los pacientes sometidos a un *stenting* en fase hiperaguda presentaron unas mejores tasas de permeabilidad de la ACI extracraneal a las 24 horas del procedimiento endovascular. A pesar de que los pacientes en el grupo de *stenting* recibieron terapia antiagregante con una frecuencia significativamente mayor que los del grupo de angioplastia con balón, este hecho no se ha visto traducido en una mayor tasa de TH. La combinación de ambos hechos podría explicar la mayor tasa de valor positivo combinado en los pacientes tratados mediante *stenting* con respecto a los tratados con angioplastia con balón.

Respecto a la evolución clínica, el estado neurológico a las 24 horas del procedimiento endovascular medido mediante la escala NIHSS fue similar entre ambos grupos de tratamiento de la ACI extracraneal, como también lo fueron las tasas de mejoría neurológica precoz y deterioro neurológico precoz.

En relación al pronóstico funcional de los pacientes a los 90 días del procedimiento endovascular, las tasas de mal pronóstico funcional (mRS >2) en nuestro estudio fueron similares entre los grupos de tratamiento de la ACI extracraneal. Tanto

la tasa global de mal pronóstico de los pacientes incluidos en el estudio como las tasas en cada uno de los grupos de tratamiento de la ACI extracraneal, que se sitúan en torno al 50%, son similares a las publicadas en otros estudios.^{116, 117, 121, 123, 128, 136}

En base a nuestros datos, el *stenting* hiperagudo de la ACI extracraneal es más eficaz en términos de permeabilidad de la ACI extracraneal a las 24 horas del procedimiento que la angioplastia con balón. A pesar del diferente manejo antiagregante no se han encontrado diferencias significativas en TH y TH sintomática entre ambos grupos. Ambos motivos combinados pueden explicar la mayor tasa de variable positiva combinada en los pacientes del grupo de *stenting*.

6.3. Evaluar las diferencias en eficacia, seguridad, variable positiva combinada, evolución clínica y pronóstico funcional en función del tipo de stent colocado en la ACI extracraneal (BX o SX), en contexto de oclusiones en tándem sometidas a tratamiento endovascular.

Como ya hemos comentado anteriormente, las oclusiones en tándem representan un peor escenario en cuanto a pronóstico funcional si las comparamos con las oclusiones intracraneales aisladas. Por tanto, en este caso concreto, la búsqueda de alternativas terapéuticas cobra aún si cabe más relevancia, por lo que es importante analizar ambos tratamientos en profundidad para poder sacar unas conclusiones adecuadas.

Centrando nuestra atención en el grupo de *stenting*, en función del periodo de estudio, el tipo de stent colocado en la ACI extracraneal varía. Durante los primeros 20 meses del periodo de inclusión, se utilizaron stents SX, que son los utilizados de forma habitual en el sistema carotideo. A partir de este punto, se tomó la decisión de utilizar

stents BX, que si bien son ampliamente utilizados en otras localizaciones con arterias de menor calibre, su utilidad, eficacia y seguridad a nivel del sistema carotideo no está establecida. No obstante, sus particulares características físicas pueden ser de utilidad en el contexto particular de las oclusiones en tándem. Dado que el manejo antiagregante requerido en ambos stents es diferente, se planeó un sub-análisis preespecificado para estudiar las diferencias entre ambos tipos. En el caso de los stents BX, debido a su menor longitud y diferente composición, no es imprescindible iniciar una doble antiagregación precoz tras el tratamiento endovascular, cosa que los hace particularmente interesantes en nuestro campo de estudio. Concretamente en nuestro estudio, únicamente un 20'7% de los pacientes a los que les fue colocado un stent BX recibieron antiagregación inmediatamente tras el procedimiento endovascular y ninguno de los pacientes recibió doble antiagregación antes de las 24 horas tras la trombectomía mecánica.

A pesar de este manejo antiagregante menos agresivo en el caso de colocación de un stent BX, las tasa de reoclusión o restenosis de alto grado de la ACI extracraneal a las 24 horas del procedimiento fueron similares en ambos casos, con una frecuencia de trombosis del stent también similar.

Respecto a la TH, si bien no se han encontrado diferencias en la tasa de TH y TH sintomática entre ambos tipos de stents, la frecuencia de TH sintomática en el grupo de pacientes tratados con stents BX fue del 3'4%. Esta tasa tiende a ser menor que la encontrada en los pacientes tratados con stents SX (16'3%), y es la más baja comparada con las publicadas en otros estudios similares al nuestro.^{123, 128, 136, 138} Además, en los dos ensayos ECASS^{70, 139} se determinó que únicamente los grados HP-2 de TH eran los que tenían una repercusión en el pronóstico funcional de los pacientes a

largo plazo. En nuestro estudio, si tenemos en cuenta de forma global los pacientes sometidos a un *stenting* hiperagudo, todos los casos detectados de TH grado HP-2 tuvieron lugar en el grupo de stents SX por lo que, en consecuencia, ningún paciente con stent BX presentó este grado de TH. Por lo tanto, en base a nuestros datos, podemos decir que, si bien el diferente régimen antiagregante utilizado de forma inmediatamente posterior al procedimiento entre ambos tipos de stents no tiene un impacto en la TH petequiral, sí que podría tenerlo en el grado más severo de TH, que es precisamente el que puede influir en el pronóstico funcional de los pacientes a largo plazo.

La frecuencia de la variable positiva combinada fue similar entre ambos tipos de stents, dada la similar tasa de reoclusión o restenosis de la ACI extracraneal entre ambos grupos a pesar del diferente tratamiento antiagregante, y a la frecuencia similar de TH.

Respecto a la evolución clínica de los pacientes del grupo de *stenting* hiperagudo, los tratados con stents BX presentaron tasas similares de mejoría neurológica precoz respecto a aquellos tratados con stent SX, pero menores tasas de deterioro neurológico precoz. Este hecho se puede explicar teniendo en cuenta la tendencia encontrada a una menor frecuencia en este grupo de tratamiento de TH sintomática, una de las potenciales causas de morbi-mortalidad en pacientes sometidos a terapia endovascular.

En relación al pronóstico funcional de los pacientes a los 90 días del procedimiento endovascular, las tasas de mal pronóstico funcional en nuestro estudio fueron similares entre ambos tipos de stent.

En base a los datos extraídos de nuestro estudio, los stents BX, a pesar de una terapia antiagregante menos agresiva, incluso sin inicio de ningún tratamiento hasta las

24 horas del procedimiento endovascular, presentan tasas similares de reoclusión o restenosis de la ACI extracraneal. La diferente terapia antiagregante puede impactar directamente en la tasa de deterioro neurológico precoz y, probablemente, en la de TH sintomática.

6.4. Factores asociados a la permeabilidad de la lesión extracraneal a nivel de la ACI, a la transformación hemorrágica y al pronóstico funcional a largo plazo de los pacientes con oclusiones en tándem tratadas mediante procedimientos endovasculares.

En nuestro estudio, la ausencia de colocación de un stent en la ACI extracraneal durante el procedimiento endovascular en pacientes con oclusiones es tándem es un factor predictor independiente de reoclusión o de restenosis de la ACI extracraneal a las 24 horas del procedimiento endovascular. Por otra parte, no se han encontrado factores predictores independientes de TH asintomática ni asintomática entre las variables analizadas, que incluían el tratamiento con antiagregación previo al ictus o la fibrinólisis endovenosa, entre otras. Por último, la reoclusión o restenosis de alto grado de la ACI extracraneal a las 24 horas del procedimiento endovascular, la ausencia de tratamiento antiagregante previo al ictus y la mayor puntuación en la escala NIHSS a la llegada al hospital se identificaron como factores predictores independientes de mal pronóstico funcional a largo plazo en los pacientes con oclusiones en tándem en nuestro estudio. En esta línea, en otros estudios publicados también se ha identificado la permeabilidad de la ACI extracraneal a las 24 horas del procedimiento endovascular, el *stenting* de la ACI extracraneal como parte del tratamiento endovascular hiperagudo y el menor tiempo hasta la recanalización de la ACI extracraneal como factores predictores, en este caso de buen pronóstico funcional (mRS ≤ 2).^{127, 131, 136}

Por tanto, contemplando en global los diferentes resultados del estudio, teniendo en cuenta que la reoclusión o restenosis de alto grado a nivel de la ACI extracraneal a las 24 horas del procedimiento endovascular es más frecuente en los pacientes tratados mediante angioplastia con balón únicamente, y está asociada de forma independiente a un mal pronóstico funcional a largo plazo, es necesaria resaltar la importancia de tratar la lesión de la ACI extracraneal mediante *stenting*. Los stents BX son una alternativa terapéutica prometedora, dado que la tasa de permeabilidad de la ACI extracraneal es similar a la de los stents SX, aunque con un régimen antiagregante menos agresivo, hecho que se traduce en una frecuencia menor de deterioro neurológico precoz y en una tendencia a presentar menos TH sintomática.

7. CONCLUSIONES

En pacientes que presentan un ictus isquémico agudo secundario a una oclusión en tándem sometidos a un tratamiento endovascular:

1. La colocación de stents balón-expandible como tratamiento de la lesión de la ACI extracraneal en combinación con la trombectomía mecánica intracraneal es factible.
2. Los pacientes tratados mediante stenting hiperagudo de la ACI extracraneal presentaron una menor tasa de reoclusión o restenosis de la ACI extracraneal a las 24 horas tras el procedimiento endovascular (eficacia) y una frecuencia similar de TH (seguridad) respecto a los tratados con angioplastia con balón.
3. Los pacientes tratados mediante *stenting* con stents BX presentaron una menor frecuencia de deterioro neurológico precoz y una tendencia a presentar menos TH sintomática respecto a los tratados con stents SX.
4. La colocación de un stent a nivel de la ACI extracraneal durante el procedimiento endovascular predice de forma independiente la permeabilidad de la ACI extracraneal a las 24 horas del procedimiento. La reoclusión o restenosis de alto grado a nivel de la ACI extracraneal a las 24 horas, la ausencia de tratamiento antiagregante previo al ictus y la mayor puntuación en la escala NIHSS son factores predictores independientes de mal pronóstico funcional a largo plazo.

8. FUTURAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN

El ictus isquémico agudo es una de las principales causas de morbi-mortalidad a nivel mundial en el momento actual. En los últimos años, se ha producido una verdadera revolución en el tratamiento agudo del mismo con el desarrollo del tratamiento fibrinolítico endovenoso inicialmente, y del tratamiento endovascular más recientemente. Gracias a la investigación científica en este campo, el pronóstico de los pacientes que sufren un ictus agudo ha experimentado un cambio radical, aumentando considerablemente las posibilidades de conseguir la independencia funcional a largo plazo. A pesar de esto, y siempre con el fin de mejorar el pronóstico de los pacientes, aún quedan muchos aspectos a mejorar.

Antes del desarrollo de las técnicas de tratamiento endovascular, las oclusiones en tándem representaban uno de los peores escenarios por su escasa respuesta al tratamiento fibrinolítico endovenoso, cosa que impactaba directamente de forma negativa en el pronóstico funcional de los pacientes. En la era de la trombectomía mecánica, las tasas de recanalización arterial han experimentado una mejora muy significativa. Sin embargo, el tratamiento endovascular de este tipo de lesiones sigue siendo un campo con muchas incógnitas por resolver. A día de hoy, no existe un protocolo estandarizado que defina la estrategia óptima a seguir para su tratamiento. Empezando por el abordaje endovascular (aproximación anterógrada tratando primero la lesión de la ACI extracraneal o aproximación retrógrada, iniciando el tratamiento por la oclusión intracraneal), siguiendo por el tipo de tratamiento de la ACI extracraneal (colocación de stent o realización de angioplastia con balón únicamente) y concluyendo con la terapia antiagregante que se desprende de dicho tratamiento, son necesarias varias líneas de investigación para dar una respuesta clara a estas incógnitas.

Considerando los resultados de nuestro estudio, se debería realizar un *stenting* hiperagudo de la ACI extracraneal durante el procedimiento endovascular para asegurar la permeabilidad de la ACI extracraneal, dado que la reoclusión o restenosis de alto grado de la misma a las 24 horas se ha revelado como un factor independiente de mal pronóstico funcional en estos pacientes. El hecho de colocar un stent en fase hiperaguda implica iniciar de forma precoz un tratamiento antiagregante para evitar la trombosis del dispositivo. En un paciente que ha padecido un ictus agudo y que, en consecuencia, presenta un volumen variable de tejido cerebral dañado por la isquemia, siendo éste más vulnerable a la TH, el hecho de iniciar antiagregación e incluso doble antiagregación no parece la opción más conveniente. Sin embargo, una de las principales limitaciones de los estudios que se han realizado investigando el *stenting* en fase aguda como parte del tratamiento endovascular de las lesiones en tándem es precisamente la falta de un tratamiento antiagregante estandarizado tras el mismo, cosa que limita la aplicabilidad de los resultados obtenidos en estos estudios a la práctica clínica habitual. Los stents BX no precisan de una terapia antiagregante precoz, por lo que son una opción terapéutica particularmente interesante en el tratamiento de este tipo de lesiones.

Los datos aportados con nuestro estudio, junto con los que se han realizado anteriormente, deben ser la base para el desarrollo de ensayos clínicos aleatorizados que den respuesta a las preguntas formuladas anteriormente. En primer lugar, se deberían estudiar las diferencias en eficacia entre los dos tipos de stent que se pueden utilizar en el tratamiento de este tipo de lesiones. Por otro lado, y claramente en relación con lo anterior, se debería estandarizar el tratamiento antiagregante en función del stent colocado. Teniendo en cuenta los diferentes materiales de los que están compuestos, en el caso de los stents SX se debería iniciar doble antiagregación de forma inmediata tras

el procedimiento endovascular, mientras que en el caso de los stents BX, la propuesta sería iniciarla al menos 24 horas después de la trombectomía mecánica. Otro de los puntos importantes a estudiar sería la seguridad de ambos tratamientos, en este caso concreto evaluada mediante la TH. El desarrollo de un ensayo clínico randomizado nos permitiría corroborar la teoría desprendida de nuestro estudio de que los pacientes tratados con stents BX parecen presentar una frecuencia menor del peor grado de TH, el HP-2, y de TH sintomática, que impactan de forma significativa en el pronóstico funcional a largo plazo de los pacientes.

Además de las contempladas en nuestro estudio, pueden resultar interesantes otras líneas de investigación en el campo del tratamiento de las oclusiones en tándem. Una de ellas es el papel de los datos de la TC perfusión realizada en el momento hiperagudo (que nos aporta una estimación del volumen de tejido cerebral dañado por la isquemia de forma presumiblemente irreversible) en la toma de decisión del tratamiento endovascular sobre la ACI extracraneal. Otra particularmente interesante es el estado de la circulación colateral en el polígono de Willis, que también podría aportar datos a tener en cuenta en la toma de decisiones terapéuticas. Por otro lado, también es necesario estudiar el papel del tratamiento fibrinolítico y su influencia en el riesgo de TH en este escenario concreto, cosa que también podría ayudar para decantarnos por uno u otro tratamiento.

En conclusión, a pesar de la gran mejora que ha supuesto el tratamiento endovascular en el pronóstico funcional de los pacientes con oclusiones en tándem, aún supone uno de los mayores retos terapéuticos por la gran cantidad de incógnitas a resolver. Nuestro estudio aporta datos que deben ser corroborados en ensayos clínicos aleatorizados, cuyos resultados puedan ser aplicados en la práctica clínica diaria.

Además, se deben desarrollar otras líneas de investigación, haciendo especial énfasis en los valiosos datos aportados por la TC craneal multimodal hiperaguda, que empoderen al neurólogo vascular y al intervencionista en la toma de la decisión terapéutica idónea en cada escenario particular.

9. BIBLIOGRAFÍA

1. Hatano S. Experience from a multicentre stroke register: a preliminary report. *Bull World Health Organ.* 1976; 54: 541-553.
2. Sacco RL, Kasner SE, Broderick JP, Caplan LR, Connors JJ, Culebras A, et al. An updated definition of stroke for the 21st century: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2013; 44: 2064-2089.
3. Bonita R, Mendis S, Truelsen T, Bogousslavsky J, Toole J, Yatsu F. The global stroke initiative. *Lancet Neurol.* 2004; 3: 391-393.
4. Diaz-Guzman J, Egido JA, Gabriel-Sanchez R, Barbera-Comes G, Fuentes-Gimeno B, Fernandez-Perez C, et al. Stroke and transient ischemic attack incidence rate in Spain: the IBERICTUS study. *Cerebrovasc Dis.* 2012; 34: 272-281.
5. Instituto Nacional de Estadística. Morbilidad hospitalaria 2017 [consultada el 2 de febrero de 2019]. Disponible en: <http://www.ine.es>.
6. Estrategia en Ictus del Sistema Nacional de Salud 2009 [consultada el 2 de febrero de 2019]. Disponible en <https://www.mscbs.gob.es>.
7. Instituto Nacional de Estadística. Defunciones según la causa de muerte 2016 [consulta el 2 de febrero de 2019]. Disponible en: <http://www.ine.es>.
8. Díez-Tejedor E, Cayula E, García de la Serna J, et al. Guía oficial para el diagnóstico y tratamiento del ictus. 2006;
9. Pantoni L. Cerebral small vessel disease: from pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges. *Lancet Neurol.* 2010; 9: 689-701.
10. Kang DW, Chu K, Ko SB, Kwon SJ, Yoon BW, Roh JK. Lesion patterns and mechanism of ischemia in internal carotid artery disease: a diffusion-weighted imaging study. *Arch Neurol.* 2002; 59: 1577-1582.

11. Arenillas JF, Molina CA, Montaner J, Abilleira S, Gonzalez-Sanchez MA, Alvarez-Sabin J. Progression and clinical recurrence of symptomatic middle cerebral artery stenosis: a long-term follow-up transcranial Doppler ultrasound study. *Stroke*. 2001; 32: 2898-2904.
12. Holmstedt CA, Turan TN, Chimowitz MI. Atherosclerotic intracranial arterial stenosis: risk factors, diagnosis, and treatment. *Lancet Neurol*. 2013; 12: 1106-1114.
13. Amarenco P, Cohen A, Tzourio C, Bertrand B, Hommel M, Besson G, et al. Atherosclerotic disease of the aortic arch and the risk of ischemic stroke. *N Engl J Med*. 1994; 331: 1474-1479.
14. Serena J, Marti-Fabregas J, Santamarina E, Rodriguez JJ, Perez-Ayuso MJ, Masjuan J, et al. Recurrent stroke and massive right-to-left shunt: results from the prospective Spanish multicenter (CODICIA) study. *Stroke*. 2008; 39: 3131-3136.
15. Fuentes B, Gallego J, Gil-Nunez A, Morales A, Purroy F, Roquer J, et al. Guidelines for the preventive treatment of ischaemic stroke and TIA (I). Update on risk factors and life style. *Neurologia*. 2012; 27: 560-574.
16. Bamford J, Sandercock P, Dennis M, Burn J, Warlow C. Classification and natural history of clinically identifiable subtypes of cerebral infarction. *Lancet*. 1991; 337: 1521-1526.
17. Hankey GJ, Blacker DJ. Is it a stroke? *BMJ*. 2015; 350: h56.
18. Whiteley WN, Wardlaw JM, Dennis MS, Sandercock PA. Clinical scores for the identification of stroke and transient ischaemic attack in the emergency department: a cross-sectional study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2011; 82: 1006-1010.

19. Brott T, Adams HP, Jr., Olinger CP, Marler JR, Barsan WG, Biller J, et al. Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale. *Stroke*. 1989; 20: 864-870.
20. Zimmerman RD. Stroke wars: episode IV CT strikes back. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2004; 25: 1304-1309.
21. von Kummer R, Allen KL, Holle R, Bozzao L, Bastianello S, Manelfe C, et al. Acute stroke: usefulness of early CT findings before thrombolytic therapy. *Radiology*. 1997; 205: 327-333.
22. Pexman JH, Barber PA, Hill MD, Sevick RJ, Demchuk AM, Hudon ME, et al. Use of the Alberta Stroke Program Early CT Score (ASPECTS) for assessing CT scans in patients with acute stroke. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2001; 22: 1534-1542.
23. Puetz V, Dzialowski I, Hill MD, Demchuk AM. The Alberta Stroke Program Early CT Score in clinical practice: what have we learned? *Int J Stroke*. 2009; 4: 354-364.
24. Berkhemer OA, Fransen PS, Beumer D, van den Berg LA, Lingsma HF, Yoo AJ, et al. A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2015; 372: 11-20.
25. Song D, Lee K, Kim EH, Kim YD, Kim J, Song TJ, et al. Value of utilizing both ASPECTS and CT angiography collateral score for outcome prediction in acute ischemic stroke. *Int J Stroke*. 2015; 10: 1018-1023.
26. Moftakhar P, English JD, Cooke DL, Kim WT, Stout C, Smith WS, et al. Density of thrombus on admission CT predicts revascularization efficacy in large vessel occlusion acute ischemic stroke. *Stroke*. 2013; 44: 243-245.

27. Saver JL, Goyal M, Bonafe A, Diener HC, Levy EI, Pereira VM, et al. Stent-retriever thrombectomy after intravenous t-PA vs. t-PA alone in stroke. *N Engl J Med.* 2015; 372: 2285-2295.
28. Jovin TG, Chamorro A, Cobo E, de Miquel MA, Molina CA, Rovira A, et al. Thrombectomy within 8 hours after symptom onset in ischemic stroke. *N Engl J Med.* 2015; 372: 2296-2306.
29. Campbell BC, Mitchell PJ, Kleinig TJ, Dewey HM, Churilov L, Yassi N, et al. Endovascular therapy for ischemic stroke with perfusion-imaging selection. *N Engl J Med.* 2015; 372: 1009-1018.
30. Thompson AL, Kosior JC, Gladstone DJ, Hopyan JJ, Symons SP, Romero F, et al. Defining the CT angiography 'spot sign' in primary intracerebral hemorrhage. *Can J Neurol Sci.* 2009; 36: 456-461.
31. Lima FO, Lev MH, Levy RA, Silva GS, Ebril M, de Camargo EC, et al. Functional contrast-enhanced CT for evaluation of acute ischemic stroke does not increase the risk of contrast-induced nephropathy. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2010; 31: 817-821.
32. Schaefer PW, Barak ER, Kamalian S, Gharai LR, Schwamm L, Gonzalez RG, et al. Quantitative assessment of core/penumbra mismatch in acute stroke: CT and MR perfusion imaging are strongly correlated when sufficient brain volume is imaged. *Stroke.* 2008; 39: 2986-2992.
33. Pan J, Konstas AA, Bateman B, Ortolano GA, Pile-Spellman J. Reperfusion injury following cerebral ischemia: pathophysiology, MR imaging, and potential therapies. *Neuroradiology.* 2007; 49: 93-102.

34. Bivard A, Levi C, Krishnamurthy V, McElduff P, Miteff F, Spratt NJ, et al. Perfusion computed tomography to assist decision making for stroke thrombolysis. *Brain*. 2015; 138: 1919-1931.
35. De Silva DA, Fink JN, Christensen S, Ebinger M, Bladin C, Levi CR, et al. Assessing reperfusion and recanalization as markers of clinical outcomes after intravenous thrombolysis in the echoplanar imaging thrombolytic evaluation trial (EPITHET). *Stroke*. 2009; 40: 2872-2874.
36. Olivot JM, Albers GW. Using advanced MRI techniques for patient selection before acute stroke therapy. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*. 2010; 12: 230-239.
37. Tomsick T, Broderick J, Carrozella J, Khatri P, Hill M, Palesch Y, et al. Revascularization results in the Interventional Management of Stroke II trial. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2008; 29: 582-587.
38. Soares BP, Tong E, Hom J, Cheng SC, Bredno J, Boussel L, et al. Reperfusion is a more accurate predictor of follow-up infarct volume than recanalization: a proof of concept using CT in acute ischemic stroke patients. *Stroke*. 2010; 41: e34-40.
39. Zaidat OO, Yoo AJ, Khatri P, Tomsick TA, von Kummer R, Saver JL, et al. Recommendations on angiographic revascularization grading standards for acute ischemic stroke: a consensus statement. *Stroke*. 2013; 44: 2650-2663.
40. Yoo AJ, Simonsen CZ, Prabhakaran S, Chaudhry ZA, Issa MA, Fugate JE, et al. Refining angiographic biomarkers of revascularization: improving outcome prediction after intra-arterial therapy. *Stroke*. 2013; 44: 2509-2512.

41. Broderick JP, Palesch YY, Demchuk AM, Yeatts SD, Khatri P, Hill MD, et al. Endovascular therapy after intravenous t-PA versus t-PA alone for stroke. *N Engl J Med.* 2013; 368: 893-903.
42. Khatri P, Neff J, Broderick JP, Khoury JC, Carrozzella J, Tomsick T, et al. Revascularization end points in stroke interventional trials: recanalization versus reperfusion in IMS-I. *Stroke.* 2005; 36: 2400-2403.
43. Investigators IIT. The Interventional Management of Stroke (IMS) II Study. *Stroke.* 2007; 38: 2127-2135.
44. Aaslid R, Markwalder TM, Nornes H. Noninvasive transcranial Doppler ultrasound recording of flow velocity in basal cerebral arteries. *J Neurosurg.* 1982; 57: 769-774.
45. Jimenez C, García E, Belarrinaga, B. Fundamentos de velocimetría Doppler por ultrasonidos. En: Irimia P, Segura T, Serena J, Moltó JM. *Neurosonología: aplicaciones diagnósticas para la práctica clínica.* 1ª edición. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2011. p 3-14.
46. Serena J, Irimia P, Calleja S, Blanco M, Vivancos J, Ayo-Martin O, et al. [Ultrasound measurement of carotid stenosis: recommendations from the Spanish Society of Neurosonology]. *Neurologia.* 2013; 28: 435-442.
47. Spencer MP, Reid JM. Quantitation of carotid stenosis with continuous-wave (C-W) Doppler ultrasound. *Stroke.* 1979; 10: 326-330.
48. Rodriguez-Luna D, Vilar RM, Peinazo M, del Villar A, Claramonte B, Vilar C, et al. Intravenous thrombolysis in an elderly patient with acute ischemic stroke masking aortic dissection. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2011; 20: 559-561.
49. Kunz A, Hahn G, Mucha D, Muller A, Barrett KM, von Kummer R, et al. Echo-enhanced transcranial color-coded duplex sonography in the diagnosis of

- cerebrovascular events: a validation study. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2006; 27: 2122-2127.
50. Ley-Pozo J, Ringelstein EB. Noninvasive detection of occlusive disease of the carotid siphon and middle cerebral artery. *Ann Neurol.* 1990; 28: 640-647.
 51. Rorick MB, Nichols FT, Adams RJ. Transcranial Doppler correlation with angiography in detection of intracranial stenosis. *Stroke.* 1994; 25: 1931-1934.
 52. Felberg RA, Christou I, Demchuk AM, Malkoff M, Alexandrov AV. Screening for intracranial stenosis with transcranial Doppler: the accuracy of mean flow velocity thresholds. *J Neuroimaging.* 2002; 12: 9-14.
 53. de Bray JM, Joseph PA, Jeanvoine H, Maugin D, Dauzat M, Plassard F. Transcranial Doppler evaluation of middle cerebral artery stenosis. *J Ultrasound Med.* 1988; 7: 611-616.
 54. Baumgartner RW, Mattle HP, Schroth G. Assessment of $\geq 50\%$ and $< 50\%$ intracranial stenoses by transcranial color-coded duplex sonography. *Stroke.* 1999; 30: 87-92.
 55. de Bray JM, Missoum A, Dubas F, Emile J, Lhoste P. Detection of vertebrobasilar intracranial stenoses: transcranial Doppler sonography versus angiography. *J Ultrasound Med.* 1997; 16: 213-218.
 56. Davalos A, Castillo J, Martinez-Vila E. Delay in neurological attention and stroke outcome. Cerebrovascular Diseases Study Group of the Spanish Society of Neurology. *Stroke.* 1995; 26: 2233-2237.
 57. Indredavik B, Bakke F, Solberg R, Rokseth R, Haaheim LL, Holme I. Benefit of a stroke unit: a randomized controlled trial. *Stroke.* 1991; 22: 1026-1031.
 58. Langhorne P, Williams BO, Gilchrist W, Howie K. Do stroke units save lives? *Lancet.* 1993; 342: 395-398.

59. Ringelstein EB, Chamorro A, Kaste M, Langhorne P, Leys D, Lyrer P, et al. European Stroke Organisation recommendations to establish a stroke unit and stroke center. *Stroke*. 2013; 44: 828-840.
60. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, Becker K, et al. 2018 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2018; 49: e46-e110.
61. Jauch EC, Saver JL, Adams HP, Jr., Bruno A, Connors JJ, Demaerschalk BM, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2013; 44: 870-947.
62. Collaboration CT, Dennis M, Sandercock P, Reid J, Graham C, Forbes J, et al. Effectiveness of intermittent pneumatic compression in reduction of risk of deep vein thrombosis in patients who have had a stroke (CLOTS 3): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2013; 382: 516-524.
63. Higashida RT, Furlan AJ, Roberts H, Tomsick T, Connors B, Barr J, et al. Trial design and reporting standards for intra-arterial cerebral thrombolysis for acute ischemic stroke. *Stroke*. 2003; 34: e109-137.
64. Randomised controlled trial of streptokinase, aspirin, and combination of both in treatment of acute ischaemic stroke. Multicentre Acute Stroke Trial--Italy (MAST-I) Group. *Lancet*. 1995; 346: 1509-1514.
65. Multicenter Acute Stroke Trial--Europe Study G, Hommel M, Cornu C, Boutitie F, Boissel JP. Thrombolytic therapy with streptokinase in acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 1996; 335: 145-150.

66. National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 1995; 333: 1581-1587.
67. Katzan IL, Hammer MD, Furlan AJ, Hixson ED, Nadzam DM, Cleveland Clinic Health System Stroke Quality Improvement Team. Quality improvement and tissue-type plasminogen activator for acute ischemic stroke: a Cleveland update. *Stroke*. 2003; 34: 799-800.
68. Albers GW, Olivot JM. Intravenous alteplase for ischaemic stroke. *Lancet*. 2007; 369: 249-250.
69. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, Toni D, Lesaffre E, von Kummer R, et al. Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke. The European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS). *JAMA*. 1995; 274: 1017-1025.
70. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, von Kummer R, Davalos A, Meier D, et al. Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS II). Second European-Australasian Acute Stroke Study Investigators. *Lancet*. 1998; 352: 1245-1251.
71. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, Brozman M, Davalos A, Guidetti D, et al. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2008; 359: 1317-1329.
72. Rankin J. Cerebral vascular accidents in patients over the age of 60. III. Diagnosis and treatment. *Scott Med J*. 1957; 2: 254-268.
73. Lindley RI, Wolfson AB, Livingstone M, Sandercock P, Dennis MS, Slattery J, Smith B, Warlow C. Can Simple Questions Assess Outcome after Stroke? *Cerebrovasc Dis*. 1994;

74. Hacke W, Donnan G, Fieschi C, Kaste M, von Kummer R, Broderick JP, et al. Association of outcome with early stroke treatment: pooled analysis of ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-PA stroke trials. *Lancet*. 2004; 363: 768-774.
75. 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.
76. Clark WM, Albers GW, Madden KP, Hamilton S. The rtPA (alteplase) 0- to 6-hour acute stroke trial, part A (A0276g) : results of a double-blind, placebo-controlled, multicenter study. Thrombolytic therapy in acute ischemic stroke study investigators. *Stroke*. 2000; 31: 811-816.
77. Larrue V, von Kummer RR, Muller A, Bluhmki E. Risk factors for severe hemorrhagic transformation in ischemic stroke patients treated with recombinant tissue plasminogen activator: a secondary analysis of the European-Australasian Acute Stroke Study (ECASS II). *Stroke*. 2001; 32: 438-441.
78. Wahlgren N, Ahmed N, Davalos A, Ford GA, Grond M, Hacke W, et al. Thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke in the Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study (SITS-MOST): an observational study. *Lancet*. 2007; 369: 275-282.
79. Huang X, MacIsaac R, Thompson JL, Levin B, Buchsbaum R, Haley EC, Jr., et al. Tenecteplase versus alteplase in stroke thrombolysis: An individual patient data meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Stroke*. 2016; 11: 534-543.

80. Parsons M, Spratt N, Bivard A, Campbell B, Chung K, Miteff F, et al. A randomized trial of tenecteplase versus alteplase for acute ischemic stroke. *N Engl J Med.* 2012; 366: 1099-1107.
81. Kim BJ, Kang HG, Kim HJ, Ahn SH, Kim NY, Warach S, et al. Magnetic resonance imaging in acute ischemic stroke treatment. *J Stroke.* 2014; 16: 131-145.
82. Furlan A, Higashida R, Wechsler L, Gent M, Rowley H, Kase C, et al. Intra-arterial prourokinase for acute ischemic stroke. The PROACT II study: a randomized controlled trial. *Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism.* *JAMA.* 1999; 282: 2003-2011.
83. Ogawa A, Mori E, Minematsu K, Taki W, Takahashi A, Nemoto S, et al. Randomized trial of intraarterial infusion of urokinase within 6 hours of middle cerebral artery stroke: the middle cerebral artery embolism local fibrinolytic intervention trial (MELT) Japan. *Stroke.* 2007; 38: 2633-2639.
84. Smith WS, Sung G, Starkman S, Saver JL, Kidwell CS, Gobin YP, et al. Safety and efficacy of mechanical embolectomy in acute ischemic stroke: results of the MERCI trial. *Stroke.* 2005; 36: 1432-1438.
85. Saver JL, Jahan R, Levy EI, Jovin TG, Baxter B, Nogueira RG, et al. Solitaire flow restoration device versus the Merci Retriever in patients with acute ischaemic stroke (SWIFT): a randomised, parallel-group, non-inferiority trial. *Lancet.* 2012; 380: 1241-1249.
86. Nogueira RG, Lutsep HL, Gupta R, Jovin TG, Albers GW, Walker GA, et al. Trevo versus Merci retrievers for thrombectomy revascularisation of large vessel occlusions in acute ischaemic stroke (TREVO 2): a randomised trial. *Lancet.* 2012; 380: 1231-1240.

87. Wilson MP, Murad MH, Krings T, Pereira VM, O'Kelly C, Rempel J, et al. Management of tandem occlusions in acute ischemic stroke - intracranial versus extracranial first and extracranial stenting versus angioplasty alone: a systematic review and meta-analysis. *J Neurointerv Surg.* 2018; 10: 721-728.
88. Ciccone A, Valvassori L, Nichelatti M, Sgoifo A, Ponzio M, Sterzi R, et al. Endovascular treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med.* 2013; 368: 904-913.
89. Nogueira RG, Gupta R, Davalos A. IMS-III and SYNTHESIS Expansion trials of endovascular therapy in acute ischemic stroke: how can we improve? *Stroke.* 2013; 44: 3272-3274.
90. Goyal M, Demchuk AM, Menon BK, Eesa M, Rempel JL, Thornton J, et al. Randomized assessment of rapid endovascular treatment of ischemic stroke. *N Engl J Med.* 2015; 372: 1019-1030.
91. Goyal M, Menon BK, van Zwam WH, Dippel DW, Mitchell PJ, Demchuk AM, et al. Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from five randomised trials. *Lancet.* 2016; 387: 1723-1731.
92. Jovin TG, Yonas H, Gebel JM, Kanal E, Chang YF, Grahovac SZ, et al. The cortical ischemic core and not the consistently present penumbra is a determinant of clinical outcome in acute middle cerebral artery occlusion. *Stroke.* 2003; 34: 2426-2433.
93. Nogueira RG, Jadhav AP, Haussen DC, Bonafe A, Budzik RF, Bhuva P, et al. Thrombectomy 6 to 24 Hours after Stroke with a Mismatch between Deficit and Infarct. *N Engl J Med.* 2018; 378: 11-21.

94. Lowhagen Henden P, Rentzos A, Karlsson JE, Rosengren L, Leiram B, Sundeman H, et al. General Anesthesia Versus Conscious Sedation for Endovascular Treatment of Acute Ischemic Stroke: The AnStroke Trial (Anesthesia During Stroke). *Stroke*. 2017; 48: 1601-1607.
95. Rubiera M, Ribo M, Delgado-Mederos R, Santamarina E, Delgado P, Montaner J, et al. Tandem internal carotid artery/middle cerebral artery occlusion: an independent predictor of poor outcome after systemic thrombolysis. *Stroke*. 2006; 37: 2301-2305.
96. El-Mitwalli A, Saad M, Christou I, Malkoff M, Alexandrov AV. Clinical and sonographic patterns of tandem internal carotid artery/middle cerebral artery occlusion in tissue plasminogen activator-treated patients. *Stroke*. 2002; 33: 99-102.
97. Christou I, Felberg RA, Demchuk AM, Burgin WS, Malkoff M, Grotta JC, et al. Intravenous tissue plasminogen activator and flow improvement in acute ischemic stroke patients with internal carotid artery occlusion. *J Neuroimaging*. 2002; 12: 119-123.
98. Behme D, Molina CA, Selim MH, Ribo M. Emergent Carotid Stenting After Thrombectomy in Patients With Tandem Lesions. *Stroke*. 2017; 48: 1126-1128.
99. Tsiskaridze A, Devuyst G, de Freitas GR, van Melle G, Bogousslavsky J. Stroke with internal carotid artery stenosis. *Arch Neurol*. 2001; 58: 605-609.
100. Blum CA, Yaghi S. Cervical Artery Dissection: A Review of the Epidemiology, Pathophysiology, Treatment, and Outcome. *Arch Neurosci*. 2015; 2:
101. Schievink WI, Mokri B, O'Fallon WM. Recurrent spontaneous cervical-artery dissection. *N Engl J Med*. 1994; 330: 393-397.

102. Bash S, Villablanca JP, Jahan R, Duckwiler G, Tillis M, Kidwell C, et al. Intracranial vascular stenosis and occlusive disease: evaluation with CT angiography, MR angiography, and digital subtraction angiography. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2005; 26: 1012-1021.
103. Michel P, Ntaios G, Delgado MG, Bezerra DC, Meuli R, Binaghi S. CT angiography helps to differentiate acute from chronic carotid occlusion: the "carotid ring sign". *Neuroradiology.* 2012; 54: 139-146.
104. Korogi Y, Takahashi M, Nakagawa T, Mabuchi N, Watabe T, Shiokawa Y, et al. Intracranial vascular stenosis and occlusion: MR angiographic findings. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1997; 18: 135-143.
105. Alexandrov AV. Ultrasound identification and lysis of clots. *Stroke.* 2004; 35: 2722-2725.
106. 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.
107. Linfante I, Llinas RH, Selim M, Chaves C, Kumar S, Parker RA, et al. Clinical and vascular outcome in internal carotid artery versus middle cerebral artery occlusions after intravenous tissue plasminogen activator. *Stroke.* 2002; 33: 2066-2071.
108. Kim YS, Garami Z, Mikulik R, Molina CA, Alexandrov AV, Collaborators C. Early recanalization rates and clinical outcomes in patients with tandem internal carotid artery/middle cerebral artery occlusion and isolated middle cerebral artery occlusion. *Stroke.* 2005; 36: 869-871.
109. Blinc A, Francis CW. Transport processes in fibrinolysis and fibrinolytic therapy. *Thromb Haemost.* 1996; 76: 481-491.

110. Rubiera M, Alvarez-Sabin J, Ribo M, Montaner J, Santamarina E, Arenillas JF, et al. Predictors of early arterial reocclusion after tissue plasminogen activator-induced recanalization in acute ischemic stroke. *Stroke*. 2005; 36: 1452-1456.
111. Tsivgoulis G, Katsanos AH, Schellinger PD, Kohrmann M, Varelas P, Magoufis G, et al. Successful Reperfusion With Intravenous Thrombolysis Preceding Mechanical Thrombectomy in Large-Vessel Occlusions. *Stroke*. 2018; 49: 232-235.
112. Mpotsaris A, Bussmeyer M, Buchner H, Weber W. Clinical outcome of neurointerventional emergency treatment of extra- or intracranial tandem occlusions in acute major stroke: antegrade approach with wallstent and solitaire stent retriever. *Clin Neuroradiol*. 2013; 23: 207-215.
113. Miyamoto N, Naito I, Takatama S, Shimizu T, Iwai T, Shimaguchi H. Urgent stenting for patients with acute stroke due to atherosclerotic occlusive lesions of the cervical internal carotid artery. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2008; 48: 49-55; discussion 55-46.
114. Malik AM, Vora NA, Lin R, Zaidi SF, Aleu A, Jankowitz BT, et al. Endovascular treatment of tandem extracranial/intracranial anterior circulation occlusions: preliminary single-center experience. *Stroke*. 2011; 42: 1653-1657.
115. Lockau H, Liebig T, Henning T, Neuschmelting V, Stetefeld H, Kabbasch C, et al. Mechanical thrombectomy in tandem occlusion: procedural considerations and clinical results. *Neuroradiology*. 2015; 57: 589-598.
116. Mpotsaris A, Kabbasch C, Borggrefe J, Gontu V, Soderman M. Stenting of the cervical internal carotid artery in acute stroke management: The Karolinska experience. *Interv Neuroradiol*. 2017; 23: 159-165.

117. Assis Z, Menon BK, Goyal M, Demchuk AM, Shankar J, Rempel JL, et al. Acute ischemic stroke with tandem lesions: technical endovascular management and clinical outcomes from the ESCAPE trial. *J Neurointerv Surg.* 2018; 10: 429-433.
118. Johansson E, Cuadrado-Godia E, Hayden D, Bjellerup J, Ois A, Roquer J, et al. Recurrent stroke in symptomatic carotid stenosis awaiting revascularization: A pooled analysis. *Neurology.* 2016; 86: 498-504.
119. Akpinar CK, Gurkas E, Aytac E. Carotid angioplasty-assisted mechanical thrombectomy without urgent stenting may be a better option in acute tandem occlusions. *Interv Neuroradiol.* 2017; 23: 405-411.
120. Levy EI, Sauvageau E, Hanel RA, Parikh R, Hopkins LN. Self-expanding versus balloon-mounted stents for vessel recanalization following embolic occlusion in the canine model: technical feasibility study. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2006; 27: 2069-2072.
121. Spiotta AM, Lena J, Vargas J, Hawk H, Turner RD, Chaudry MI, et al. Proximal to distal approach in the treatment of tandem occlusions causing an acute stroke. *J Neurointerv Surg.* 2015; 7: 164-169.
122. Maurer CJ, Joachimski F, Berlis A. Two in One: Endovascular Treatment of Acute Tandem Occlusions in the Anterior Circulation. *Clin Neuroradiol.* 2015; 25: 397-402.
123. Papanagiotou P, Roth C, Walter S, Behnke S, Grunwald IQ, Viera J, et al. Carotid artery stenting in acute stroke. *J Am Coll Cardiol.* 2011; 58: 2363-2369.
124. Stampfl S, Ringleb PA, Mohlenbruch M, Hametner C, Herweh C, Pham M, et al. Emergency cervical internal carotid artery stenting in combination with

- intracranial thrombectomy in acute stroke. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2014; 35: 741-746.
125. Cohen JE, Gomori JM, Rajz G, Itshayek E, Eichel R, Leker RR. Extracranial carotid artery stenting followed by intracranial stent-based thrombectomy for acute tandem occlusive disease. *J Neurointerv Surg.* 2015; 7: 412-417.
126. Heck DV, Brown MD. Carotid stenting and intracranial thrombectomy for treatment of acute stroke due to tandem occlusions with aggressive antiplatelet therapy may be associated with a high incidence of intracranial hemorrhage. *J Neurointerv Surg.* 2015; 7: 170-175.
127. Bricout N, Personnic T, Ferrigno M, Labreuche J, Estrade L, Bretzner M, et al. Day 1 Extracranial Internal Carotid Artery Patency Is Associated With Good Outcome After Mechanical Thrombectomy for Tandem Occlusion. *Stroke.* 2018; 49: 2520-2522.
128. Steglich-Arnholm H, Holtmannspotter M, Kondziella D, Wagner A, Stavngaard T, Cronqvist ME, et al. Thrombectomy assisted by carotid stenting in acute ischemic stroke management: benefits and harms. *J Neurol.* 2015; 262: 2668-2675.
129. Behme D, Mpotsaris A, Zeyen P, Psychogios MN, Kowoll A, Maurer CJ, et al. Emergency Stenting of the Extracranial Internal Carotid Artery in Combination with Anterior Circulation Thrombectomy in Acute Ischemic Stroke: A Retrospective Multicenter Study. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2015; 36: 2340-2345.
130. Sadeh-Gonik U, Tau N, Friehmann T, Bracard S, Anxionnat R, Derelle AL, et al. Thrombectomy outcomes for acute stroke patients with anterior circulation

- tandem lesions: a clinical registry and an update of a systematic review with meta-analysis. *Eur J Neurol*. 2018; 25: 693-700.
131. Jadhav AP, Zaidat OO, Liebeskind DS, Yavagal DR, Haussen DC, Hellinger FR, Jr., et al. Emergent Management of Tandem Lesions in Acute Ischemic Stroke. *Stroke*. 2019; 50: 428-433.
 132. Montaner J, Alvarez-Sabin J. [NIH stroke scale and its adaptation to Spanish]. *Neurologia*. 2006; 21: 192-202.
 133. AbuRahma AF, Pollack JA, Robinson PA, Mullins D. The reliability of color duplex ultrasound in diagnosing total carotid artery occlusion. *Am J Surg*. 1997; 174: 185-187.
 134. Zinkstok SM, Roos YB, investigators A. Early administration of aspirin in patients treated with alteplase for acute ischaemic stroke: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2012; 380: 731-737.
 135. Zhu F, Labreuche J, Haussen DC, Piotin M, Steglich-Arnholm H, Taschner C, et al. Hemorrhagic Transformation After Thrombectomy for Tandem Occlusions. *Stroke*. 2019; 50: 516-519.
 136. Yoon W, Kim BM, Kim DJ, Kim DI, Kim SK. Outcomes and prognostic factors after emergent carotid artery stenting for hyperacute stroke within 6 hours of symptom onset. *Neurosurgery*. 2015; 76: 321-329.
 137. Sivan-Hoffmann R, Gory B, Armoiry X, Goyal M, Riva R, Labeyrie PE, et al. Stent-Retriever Thrombectomy for Acute Anterior Ischemic Stroke with Tandem Occlusion: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Eur Radiol*. 2017; 27: 247-254.

138. Jovin TG, Gupta R, Uchino K, Jungreis CA, Wechsler LR, Hammer MD, et al. Emergent stenting of extracranial internal carotid artery occlusion in acute stroke has a high revascularization rate. *Stroke*. 2005; 36: 2426-2430.
139. Fiorelli M, Bastianello S, von Kummer R, del Zoppo GJ, Larrue V, Lesaffre E, et al. Hemorrhagic transformation within 36 hours of a cerebral infarct: relationships with early clinical deterioration and 3-month outcome in the European Cooperative Acute Stroke Study I (ECASS I) cohort. *Stroke*. 1999; 30: 2280-2284.

10. ANEXOS

10.1. ESCALAS

10.1.1. Escala de ictus del *National Institute of Health* (NIHSS)^{19, 132}

Versión española simplificada de la NIHSS

1a. Nivel de conciencia

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

1b. Preguntas LOC

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

1c. Órdenes LOC

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

2. Mirada

- 0. Normal

1. Parálisis parcial de la mirada
2. Desviación oculocefálica
3. Campos visuales
 0. Sin déficits campimétricos
 1. Cuadrantanopsia
 2. Hemianopsia homónima
 3. Hemianopsia homónima bilateral, cieguera
4. Parálisis facial
 0. Movimientos normales y simétricos
 1. Paresia ligera
 2. Parálisis parcial
 3. Parálisis completa
5. Motor. Brazo (5a. Izquierdo, 5b. Derecho)
 0. No claudica
 1. Claudica
 2. Algún esfuerzo contra gravedad
 3. Sin esfuerzo contra gravedad
 4. Ningún movimiento

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

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

7. Ataxia de miembros

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

8. Sensibilidad

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

9. Lenguaje

- 0. Normal
- 1. Afasia ligera a moderada
- 2. Afasia severa

3. Afasia global o mutismo

10. Disartria

0. Articulación normal

1. Ligera a moderada

2. Severa o anartria

11. Extinción o inatención (negligencia)

0. Sin anormalidad

1. Parcial (sólo una modalidad afecta)

2. Completa (más de una modalidad)

10.1.2. Escala *modified Rankin Score* ^{72,73}

0. Asintomático.

1. Discapacidad no significativa a pesar de la existencia de síntomas: capaz de llevar a cabo todas las tareas y actividades habituales.

2. Discapacidad ligera: incapaz de llevar a cabo todas sus actividades habituales previas, pero es capaz de realizar sus necesidades personales sin ayuda.

3. Discapacidad moderada: requiere alguna ayuda, pero es capaz de caminar sin la ayuda de otra persona.

4. Discapacidad moderadamente severa: incapaz de caminar y atender sus necesidades personales sin ayuda.

5. Discapacidad severa: confinamiento a la cama, incontinencia, requiere de cuidados y atenciones constantes.

6. Muerte.

10.2. ÍNDICE DE FIGURAS Y TABLAS

Índice de Figuras

Figura 1. Escala ASPECTS

Figura 2. Curva de Spencer-Reid

Figura 3. Disección de ACC diagnosticada mediante ecografía Dúplex

Figura 4. Clasificación de los grados de transformación hemorrágica

Figura 5. Efecto de la trombectomía mecánica por subgrupos

Figura 6. Signo del anillo carotideo por angioTC cervical

Figura 7. Resultados del meta-análisis en función del abordaje endovascular realizado

Figura 8. Angioplastia con balón a nivel de la ACI extracraneal

Figura 9. Stenting con stent auto-expandible a nivel de la ACI extracraneal

Figura 10. Stent auto-expandible versus balón-expandible

Figura 11. Diferencias radiológicas entre los stents balón-expandible y los auto-expandible

Figura 12. Esquema de la selección de pacientes del estudio

Figura 13. Inicio de antiagregación y doble antiagregación precoz en función del tratamiento sobre ACI extracraneal

Figura 14. Permeabilidad de la ACI extracraneal a las 24 horas en función del tipo de tratamiento recibido

Figura 15. Valor positivo combinado en función del tratamiento realizado en la ACI extracraneal

Figura 16. Puntuación en la escala NIHSS a las 24 horas en función del tratamiento recibido sobre la ACI extracraneal

Figura 17. Distribución de la mejoría neurológica precoz y deterioro neurológico precoz en función del tratamiento recibido sobre la ACI extracraneal

Figura 18. Valor positivo combinado en función del tipo de stent colocado en la ACI extracraneal

Figura 19. Permeabilidad de la ACI extracraneal a las 24 horas en función del tipo de stent colocado en ACI extracraneal

Figura 20. Puntuación en la escala NIHSS a las 24 horas en función del tipo de stent colocado en la ACI extracraneal

Figura 21. Distribución de la mejoría neurológica precoz y deterioro neurológico precoz en función del stent colocado en la ACI extracraneal

Índice de Tablas

Tabla 1. Clasificación etiológica de los ictus isquémicos

Tabla 2. Clasificación clínica de los ictus isquémicos (OCSP)

Tabla 3. Escala *revised* mTICI de perfusión cerebral

Tabla 4. Escala *Arterial Occlusive Lesion* (AOL)

Tabla 5. Criterios hemodinámicos de cuantificación ecográfica del grado de estenosis

Tabla 6. Valores de velocidad pico sistólico para el diagnóstico y la gradación de estenosis intracraneales por dúplex transcraneal

Tabla 7. Clasificación de los grados de transformación hemorrágica según criterios ECASS

Tabla 8. Comparación de tasas de transformación hemorrágica y transformación hemorrágica sintomática en pacientes con oclusiones en tándem sometidos a tratamiendo endovascular

Tabla 9. Características basales de los pacientes en función del tratamiento realizado sobre ACI extracraneal

Tabla 10. Características basales del ictus en función del tratamiento realizado sobre la ACI extracraneal

Tabla 11. Clasificación de los grados de transformación hemorrágica en función del tratamiento recibido sobre la ACI extracraneal

Tabla 12. Características basales de los pacientes función del tipo de stent colocado en la ACI extracraneal

Tabla 13. Características basales del ictus en función del tipo de stent colocado en la ACI extracraneal

Tabla 14. Clasificación de los grados de transformación hemorrágica en función del tipo de stent colocado en la ACI extracraneal