

HISTORIA NATURAL DE LA OCLUSIÓN AGUDA DE GRAN ARTERIA DE LA CIRCULACIÓN CEREBRAL ANTERIOR: SERIE CLÍNICA DE 120 PACIENTES

DEPARTAMENT DE MEDICINA
UNIVERSITAT AUTÒNOMA DE BARCELONA (UAB)

Trabajo de investigación, Convocatoria Junio 2012

Autora: María Hernández Pérez

Directores: Antoni Dávalos Errando
Domingo Escudero Rubí

CERTIFICAT DEL DIRECTOR DEL TREBALL DE RECERCA

Antoni Dávalos Errando, Director Clínic de neurociències (H.Germans Trias i Pujol), Professor associat del Departament de Medicina de la Universitat Autònoma de Barcelona,

FA CONSTAR,

que el treball titulat "Historia natural de la oclusión aguda de gran arteria de la circulación cerebral anterior: serie clínica de 120 pacientes" ha estat realitzat sota la meva direcció per la llicenciada María Hernández Pérez , trobant-se en condicions de poder ser presentat com a treball d'investigació de 12 crèdits, dins el programa de doctorat en Medicina Interna/Diagnòstic per la Imatge (curs 2011-2012), a la convocatòria de juny

Barcelona, 30 de maig de dos mil doce.

CERTIFICAT DEL CO-DIRECTOR DEL TREBALL DE RECERCA

Domingo Escudero Rubí, Cap de Servei de Neurologia (H.Germans Trias i Pujol), associat clínic del Departament de Medicina de la Universitat Autònoma de Barcelona,

FA CONSTAR,

que el treball titulat "Historia natural de la oclusión aguda de gran arteria de la circulación cerebral anterior: serie clínica de 120 pacientes" ha estat realitzat sota la meua direcció pel la llicenciada María Hernández Pérez , trobant-se en condicions de poder ser presentat com a treball d'investigació de 12 crèdits, dins el programa de doctorat en Medicina Interna/Diagnòstic per la Imatge (curs 2011-2012), a la convocatòria de juny

Barcelona, 30 de maig de dos mil doce.

GLOSARIO DE ACRÓNIMOS

ACA	Arteria cerebral anterior
ACM	Arteria cerebral media
ACLAO	Oclusión de gran vaso de la circulación anterior
ICA	Arteria carótida interna
DTC	Dúplex transcraneal
mRS	Escala modificada de Rankin
NIHSS	National Institutes of Health Stroke Scale
TIBI	Thrombolysis in Brain Ischemia

ÍNDICE

1	Resumen	7
2	Introducción	8
2.1	Relevancia del ictus en la actualidad	8
2.2	Recuerdo anatómico	10
2.3	Estudio neurosonológico como método de evaluación de la oclusión arterial	14
2.4	Historia natural de la oclusión de gran arteria de la circulación anterior: datos disponibles..	17
2.5	Historia natural de la oclusión de ACM y TICA: datos derivados de los grupos control de ensayos randomizados	19
2.6	Necesidad de estudio de la historia natural de la oclusión aguda de gran vaso de la circulación cerebral anterior en la actualidad	21
3	Hipótesis y objetivos	22
3.1	Hipótesis	22
3.2	Objetivos	23
3.2.1	<i>Objetivos principales</i>	23
3.2.2	<i>Objetivos secundarios</i>	23
4	Pacientes y método	24
4.1	Diseño del estudio	24
4.2	Diagnóstico de la oclusión arterial	24
4.3	Pacientes	25
4.4	Variables clínicas	26
4.5	Análisis estadístico	27
5	Resultados	28

5.1	Características basales de la muestra	28
5.2	Pronóstico funcional y complicaciones en relación con el lugar de la oclusión.....	30
5.3	Estudio del subgrupo	33
6	Discusión.....	35
6.1	Limitaciones del estudio	36
7	Conclusiones	38
8	Anexos.	39
8.1	Anexo 1: Escala modificada de Rankin.....	39
8.2	Anexo 2: Clasificación TOAST	40
9	Referencias.....	42

1 RESUMEN

La historia natural del ictus isquémico por oclusión de gran vaso de la circulación anterior (ACLAO) no es bien conocida. Esta información permitiría valorar el potencial beneficio clínico derivado del uso de las terapias de recanalización.

Seleccionamos de forma consecutiva a los pacientes con ACLAO no tratados ingresados entre Enero 2005 y Septiembre 2010 con oclusión arterial confirmada con dúplex transcraneal (DTC) de acuerdo con los grados TIBI. Consideramos oclusión de la arteria cerebral media (ACM) proximal si se hallaba un TIBI 0-1 a 45mm de profundidad, oclusión de ACM distal si se hallaba un TIBI 2-3 a dicha distancia y oclusión de arteria carótida interna terminal (TICA) si había ausencia de flujo de las arterias intracraneales de la circulación anterior asociada a un perfil de alta resistencia en el eje carotídeo extracraneal ipsilateral. Consideramos mal pronóstico un mRS>2 a los tres meses.

Estudiamos 120 pacientes (edad 68; 45% mujeres; NIHSS basal17). El lugar de la oclusión fue ICA terminal en 13 (10.8%), ACM proximal en 69 (57.5%) y ACM distal en 38 (31.7%). El 74.2% de los pacientes tuvo mal pronóstico a los tres meses. Se encontraron diferencias significativas en el mal pronóstico entre pacientes con oclusión de TICA, ACM proximal y ACM distal (93%, 87%, 44%, $p<0.001$) y en la mortalidad a los tres meses (23%, 12%, 3%).

El pronóstico del ictus agudo por ACLAO es desfavorable en los pacientes con oclusión de TICA o de ACM proximal, con mejor pronóstico en oclusión de ACM distal.

2 INTRODUCCIÓN

2.1 RELEVANCIA DEL ICTUS EN LA ACTUALIDAD

El ictus agudo representa una de las causas más frecuentes de muerte y discapacidad en la actualidad. Según los datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS), el ictus representa la tercera causa de muerte en el mundo occidental, la primera causa de discapacidad física en los adultos y la segunda causa de demencia. De los 15 millones de personas que sufren un ictus cada año, 5 millones mueren y otros 5 millones sufren como consecuencia una discapacidad permanente.

Según los datos del estudio Iberictus realizado en el 2009, la prevalencia del ictus en España se ha estimado en un 7% de la población urbana mayor de 65 años, mientras que su incidencia es de 128 por 100.000(1). Según datos del Instituto Nacional de Estadística, las enfermedades cerebrovasculares agudas representan la segunda causa de defunción en nuestro país siendo la primera causa en las mujeres y la tercera en los hombres.

Pese a que en Catalunya el número de pacientes ingresados por un ictus aumentó en un 6% en los últimos 5 años (datos del Pla Director de la Malaltia Vascular Cerebral de Catalunya), la mortalidad ha descendido un 2% en ese mismo periodo.

El panorama actual del paciente que sufre un ictus ha cambiado radicalmente en los últimos 15 años en cuanto a posibilidades terapéuticas y pronóstico funcional. La aprobación del tratamiento trombolítico con rTPAev en las tres primeras horas desde el inicio de los síntomas en el año 2002 y la ampliación de la ventana terapéutica hasta las cuatro horas y media en el 2008, ha marcado un hito en la neurología vascular en particular y en la medicina en general, siendo el único tratamiento farmacológico que ha demostrado reducir la mortalidad y la dependencia en el ictus isquémico agudo(2,3). La implementación del sistema del código ictus, la instauración de las unidades de ictus como estándar de tratamiento, la mejora de las técnicas de neuroimagen que ha permitido aumentar el número de pacientes candidatos a recibir un tratamiento en la fase aguda para restablecer el flujo cerebral, el desarrollo de las terapias de reperfusión intra-arterial y el inicio precoz de un tratamiento rehabilitador, han incidido indudablemente en el pronóstico del paciente que sufre un episodio cerebrovascular agudo.

No obstante y a tenor de las cifras referidas con anterioridad, es preciso continuar investigando y ofrecer nuevas alternativas a aquellos pacientes que no se benefician de las terapias de reperfusión.

La primera diana en la búsqueda de estrategias terapéuticas son probablemente los ictus por oclusión de gran vaso (aproximadamente el 30% del total), puesto que se presentan con clínica más grave y son más resistentes a la recanalización tras la administración de rTPAev. Así, en el momento actual asistimos al desarrollo y expansión de los tratamientos de recanalización intraarterial mediante trombectomía mecánica. Sin embargo, el tratamiento de reperfusión por vía endovascular se basa en estudios no controlados y no existe en este momento un nivel de evidencia alto que demuestre su beneficio. El conocimiento de la evolución natural de las oclusiones agudas de arterias cerebrales es de gran interés para poder valorar el beneficio clínico que ofrece el tratamiento de recanalización endovascular.

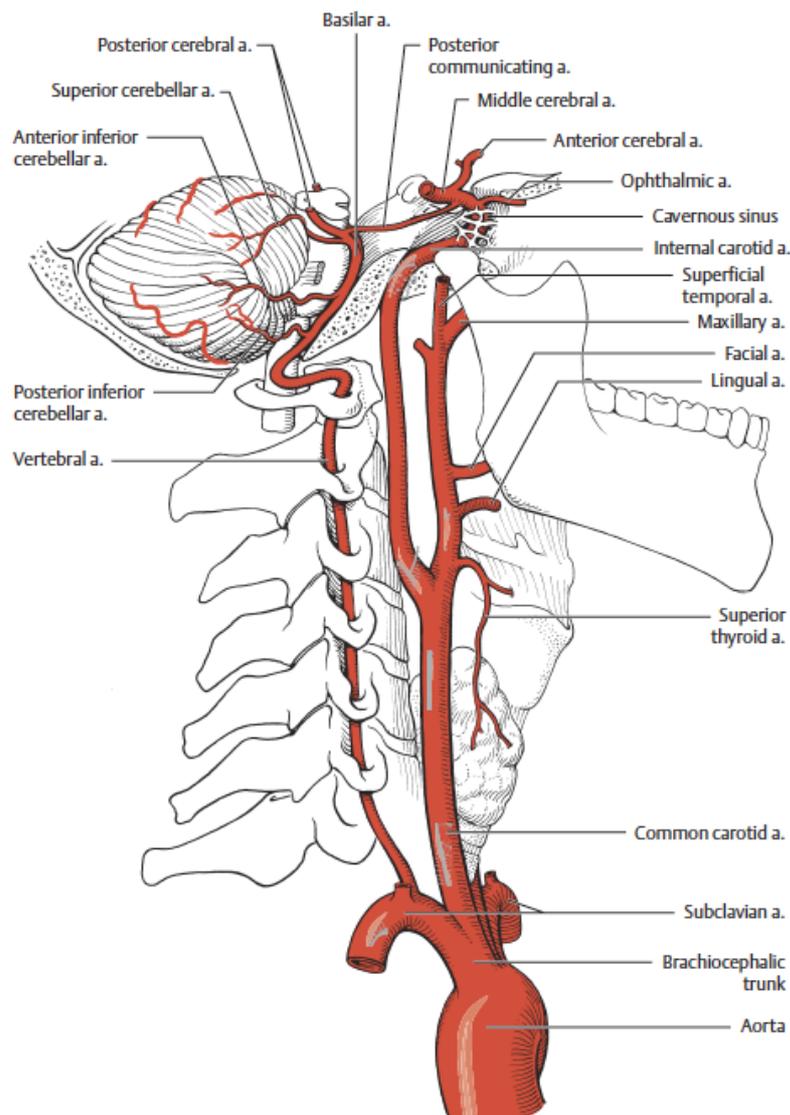
2.2 RECUERDO ANATÓMICO

La irrigación del encéfalo se lleva a cabo a partir de los vasos mayores del cuello: las arterias carótidas internas y las arterias vertebrales.

Tras penetrar en el cráneo a través del peñasco del temporal, la arteria carótida interna (ICA) describe un asa conocida como sifón carotideo donde emite la arteria oftálmica para, a continuación, dar origen a la arteria comunicante posterior y finalizar dividiéndose en la arteria cerebral media (ACM) y la arteria cerebral anterior (ACA).

Las arterias vertebrales entran en el cráneo a través del foramen magno y a continuación se unen entre sí para dar lugar a la arteria basilar, cuyas ramas terminales son las arterias cerebrales posteriores.

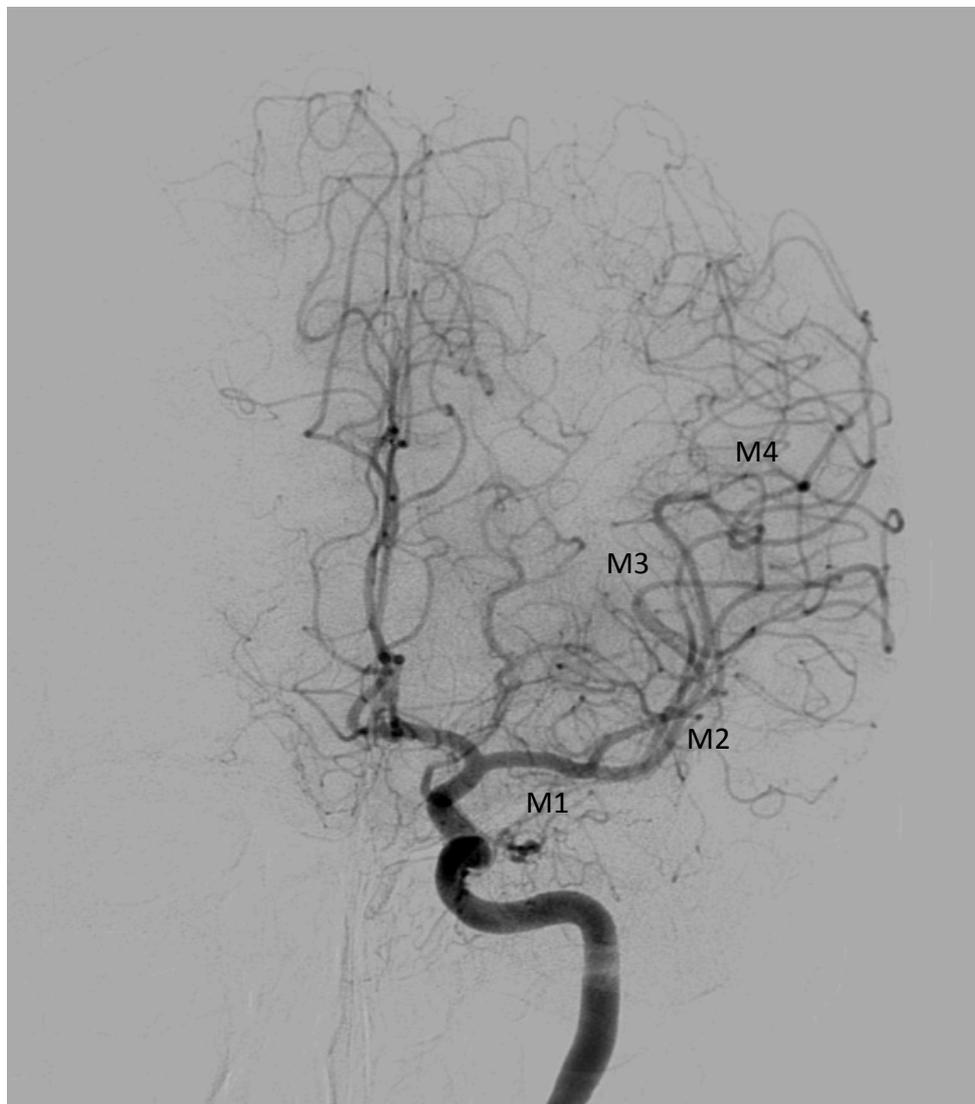
Figura 1. Vascularización del encéfalo (Tomado de Duu's Topical Diagnosis in Neurology)



Este sistema se halla comunicado a través del polígono de Willis que asegura un sistema anastomótico entre la circulación anterior y posterior.

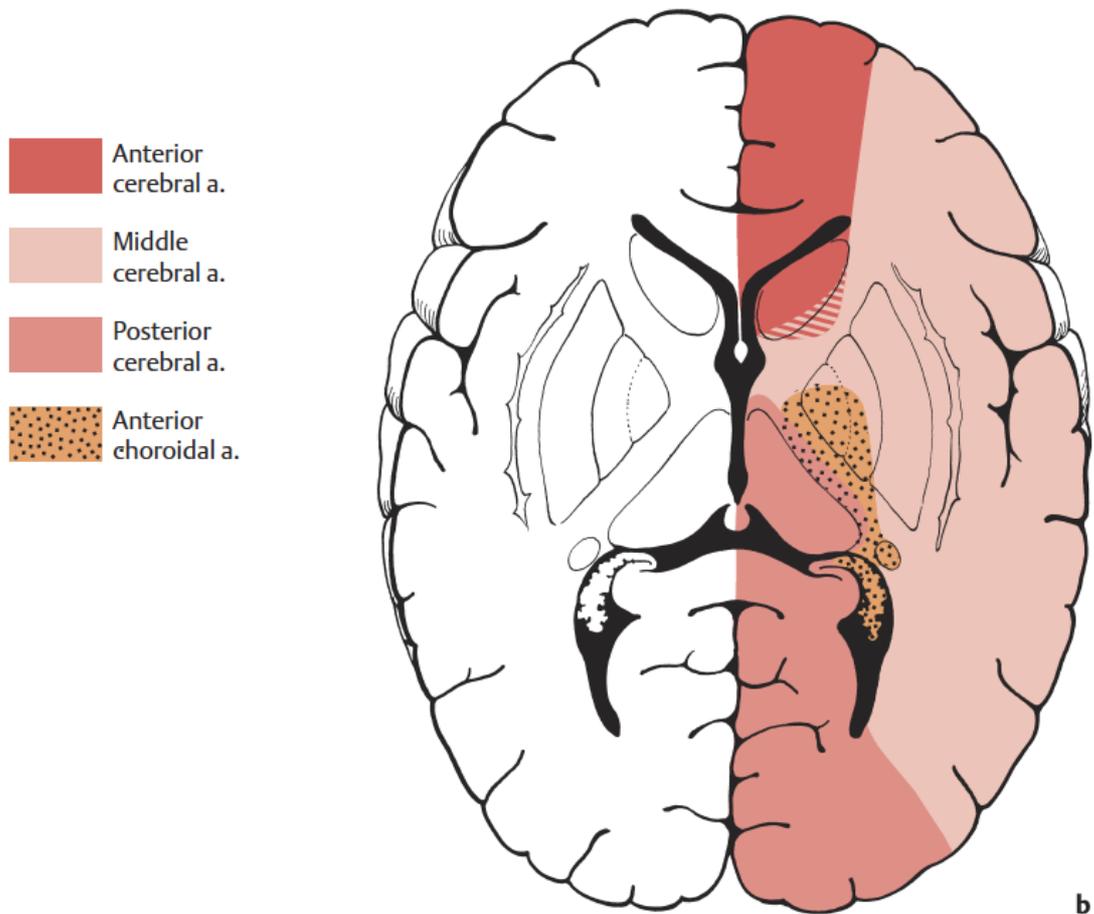
La ACM tiene un segmento inicial (tronco de la ACM o M1) horizontal del que emergen las arterias lenticuloestriadas, encargadas de la irrigación de las áreas cerebrales más profundas (ganglios basales y cápsula). Posteriormente, en la región insular adopta una disposición vertical (segmento M2) y se divide en los troncos superior e inferior. La parte distal está formada por ambos troncos y sus ramas terminales (M3 y M4).

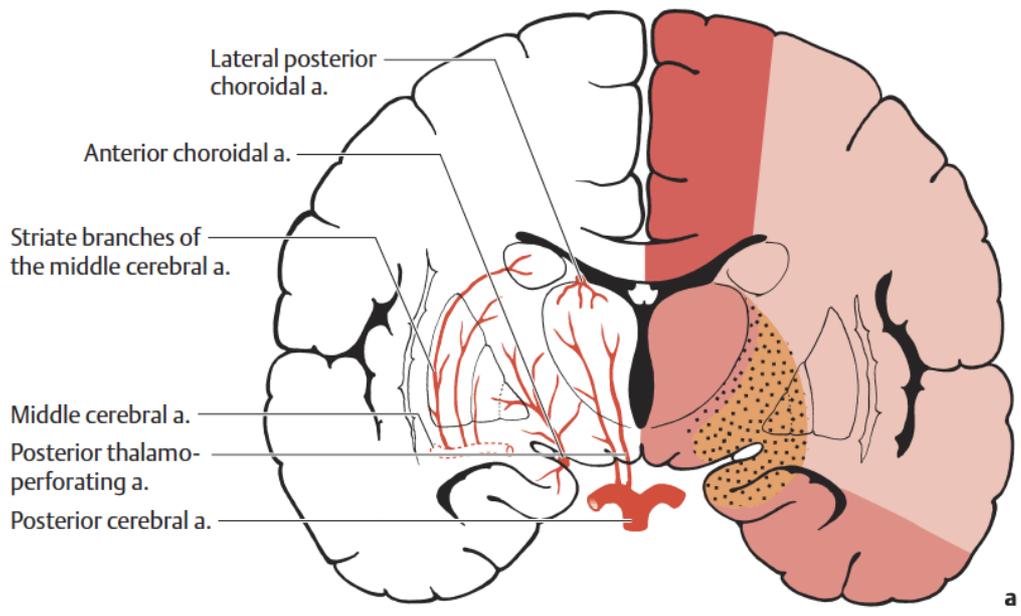
Figura 2. Segmentos de la ACM



La ACM irriga a la convexidad del hemisferio y la arteria cerebral anterior vasculariza aproximadamente la mitad anterior y superior de la cara medial del hemisferio hasta el precuneus. Las arterias cerebrales posteriores irrigan las caras posterior, medial y basal del hemisferio cerebral.

Figura 3. Territorios vasculares del cerebro (Tomado de Duu's Topical Diagnosis in Neurology)



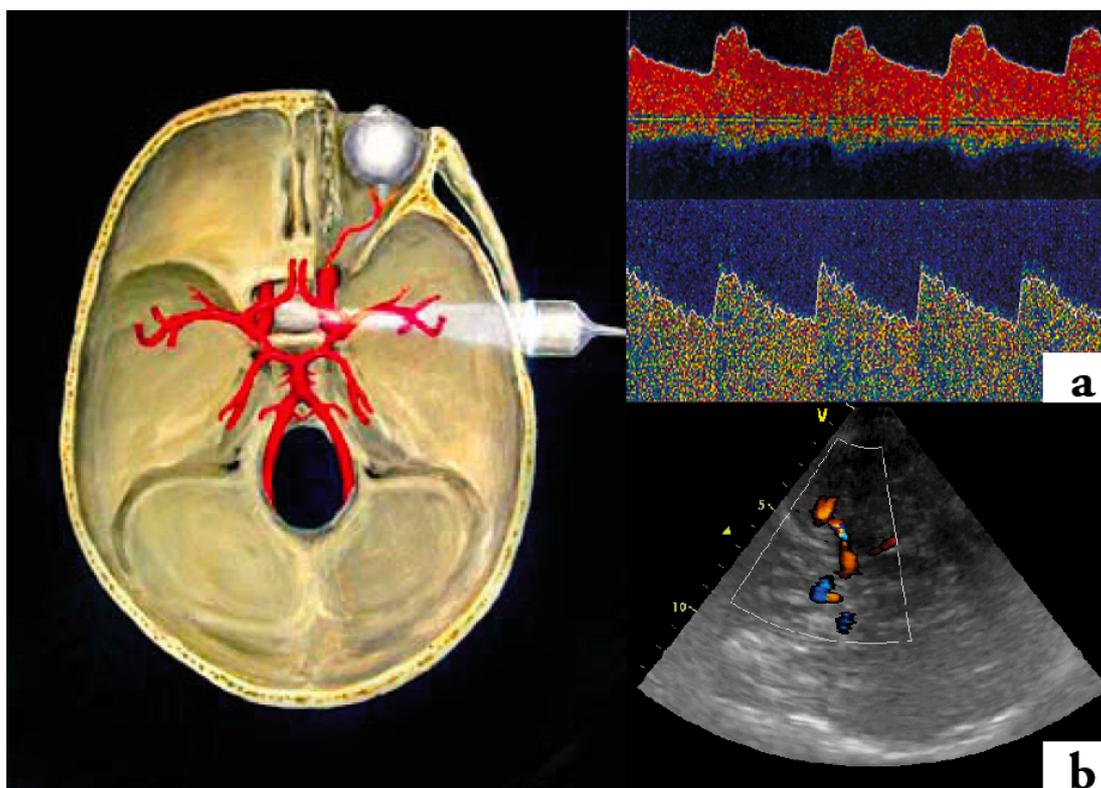


2.3 ESTUDIO NEUROSONOLÓGICO COMO MÉTODO DE EVALUACIÓN DE LA OCLUSIÓN ARTERIAL

El doppler transcraneal (DTC) es una técnica que utiliza los ultrasonidos para conocer la velocidad del flujo de la sangre en las arterias intracraneales permitiendo de este modo valorar el estado de los vasos.

Se trata de una técnica no invasiva y de bajo coste que se puede realizar a la cabecera del enfermo, cuya principal ventaja respecto a otras técnicas es que aporta información dinámica en detrimento de otros métodos como la angio-TC o la angio-RM. De este modo, podemos conocer el nivel de la oclusión o estenosis arterial y los flujos compensatorios que se establecen a través de las colaterales del polígono de Willis, así como monitorizar la recanalización arterial ya sea espontánea o tras tratamiento fibrinolítico.

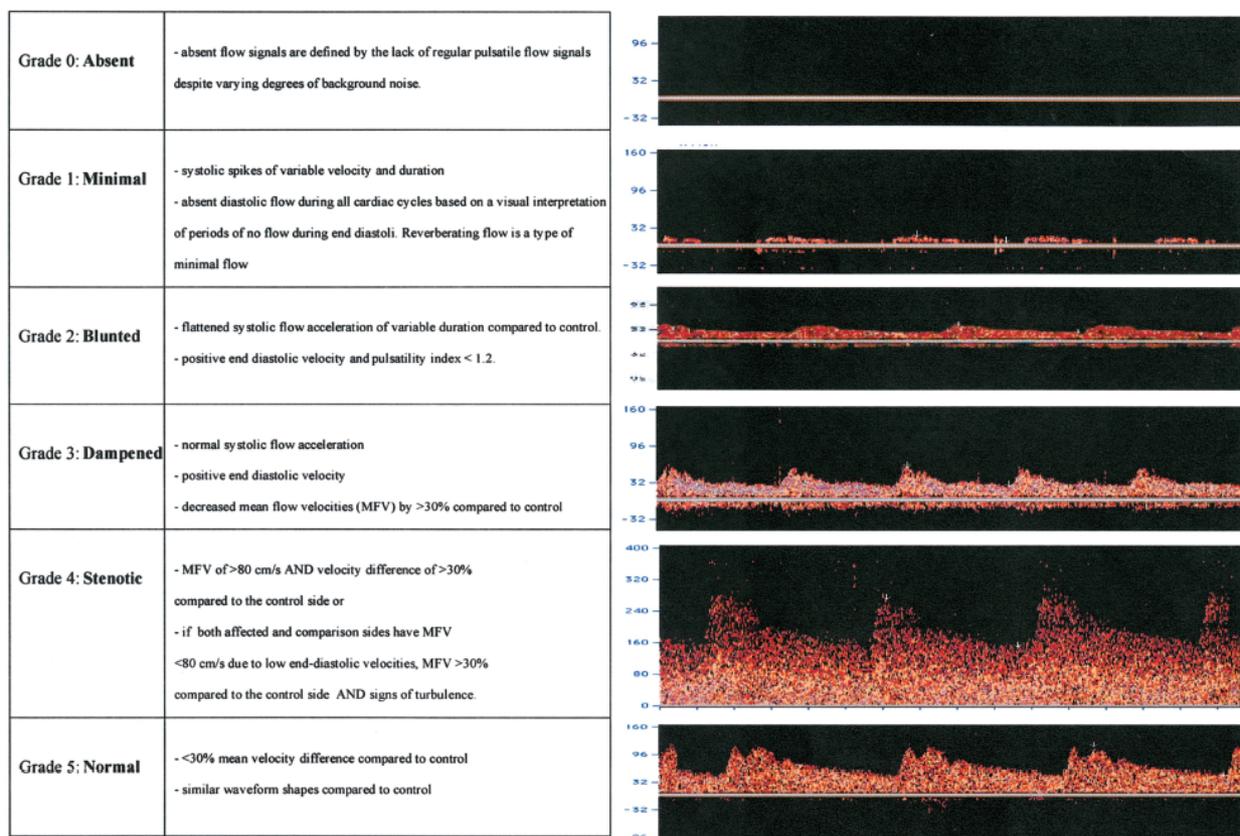
Figura 4. *Dúplex transcraneal: insonación, modo pulsado (a) y modo color (b).*



Gracias a los estudios desarrollados a principios de la década del 2000, el DTC se ha consolidado como un método diagnóstico de gran importancia en la evaluación del ictus isquémico agudo.

El desarrollo de los grados TIBI (Thrombolysis in Brain Ischemia, **figura 5**) representa la primera clasificación sistemática del flujo residual determinada por DTC en los grandes vasos intracraneales en los pacientes con ictus agudo por oclusión de arterias de gran calibre. De este modo, cuanto menor sea el grado TIBI, menor será el flujo distal residual existente y más cercana será la oclusión al punto de insonación. El patrón TIBI ha demostrado tener una buena correlación con la gravedad inicial del ictus, la recuperación y la mortalidad en pacientes que reciben tratamiento trombolítico(4).

Figura 5.- Grados TIBI (tomado de Demchuk et al, 2001)



En los trabajos de Demchuk et al se validaron los patrones de oclusión arterial intracraneal con una especificidad del 94% y una sensibilidad del 83% para la detección de cualquier oclusión arterial de la circulación anterior comparado con la arteriografía. Si consideramos por separado cada una de las arterias intracraneales, la sensibilidad fue del 81% para la ICA distal, del 93% para la ACM, del 56% para la arteria vertebral terminal y del 60% para la arteria basilar (5,6). Los estudios publicados con posterioridad confirmaron estos resultados, obteniendo una sensibilidad

para la detección de oclusión de la ACM de entre el 92.3% y el 95.6% y una especificidad de entre el 94.4% y el 96.2% (7-9).

La utilización del modo eco-Doppler color permite la visualización directa de los flujos arteriales por parte del investigador siendo codificada la dirección del flujo en un espectro de colores que facilitan la interpretación de los datos.

La mayor limitación de esta técnica es probablemente la presencia de una ventana transtemporal subóptima en algunos pacientes que impide la visualización y valoración de las estructuras vasculares intracraneales. No obstante, el uso de eco-contraste facilita la exploración en gran medida pudiendo valorarse en la mayor parte de los casos la existencia de patrones de oclusión.

2.4 HISTORIA NATURAL DE LA OCLUSIÓN DE GRAN ARTERIA DE LA CIRCULACIÓN ANTERIOR: DATOS DISPONIBLES.

A pesar del creciente conocimiento sobre la fisiopatología, prevención y tratamiento del ictus agudo, disponemos de pocos datos que relacionen la historia natural de la oclusión de gran vaso, remontándose a los años ochenta la mayor parte de las referencias disponibles en la literatura médica. Por otra parte, las series de casos en las que se evidencia oclusión arterial constan de pocos pacientes lo que impide extraer resultados concluyentes.

En la serie de Moulin(10), se incluyeron 24 pacientes en los que se había constatado una oclusión arterial mediante angiografía de forma retrospectiva y a los que se había realizado seguimiento clínico durante dos años; 17 de ellos padecían una oclusión del tronco de la ACM, mientras que 7 tenían una oclusión en una de las ramas de dicha arteria. De todos ellos, 5 fallecieron en fase aguda y otros 5 en los meses siguientes. Este estudio no describe la relación entre el lugar de la oclusión y la mortalidad y no ofrece datos claros sobre el pronóstico funcional.

Saito y colaboradores en 1987 presentan una serie de 40 pacientes afectados de oclusión de la ACM diagnosticada por angiografía considerando 4 patrones diferentes en función del lugar de la oclusión. Así el patrón 1 se refiere a oclusión de M1 proximal, el patrón 2 a oclusión de M1 distal a la salida de las arterias lenticuloestriadas, el patrón 3 a oclusión de dos ramas de la ACM respetando una rama, y el patrón 4 a oclusión de una única rama. Los pacientes en los que se constató una oclusión proximal (patrón 1) tenían un pronóstico variado, aquellos con patrones 2 o 3 tuvieron un pronóstico de gravedad o muerte, y en los que existía oclusión de una única rama la discapacidad fue moderada o leve(11).

Los datos aportados por estos estudios no son aplicables a la población actual ya que en los últimos 25 años se han desarrollado estrategias de intervención en la fase aguda del ictus que incluyen no solo el tratamiento de reperfusión arterial (sistémico o intraarterial) sino también la monitorización en Unidades de Ictus por neurólogos y enfermeros especializados ejerciendo un control exhaustivo de todos aquellos factores relacionados con la progresión del ictus (glucemia, tensión arterial, temperatura...). Estas medidas favorecen la prevención y resolución rápida de las complicaciones médicas y neurológicas que pueden asociarse al ictus agudo lo que influye sobre el pronóstico neurológico y funcional de dicha entidad clínica.

Más recientemente, Phan et al estudia la relación entre el patrón de lesión en resonancia magnética y el pronóstico a los 90 días en pacientes con oclusión aguda de la ICA (grupo ICA), de la ACM (grupo ACM) o de ambas (grupo ICA/ACM). Mientras que tanto la topografía del infarto como la probabilidad de mal pronóstico fue similar en los grupos ICA/ACM y ACM (mRS>2 en el 56% y 42.5% de los casos respectivamente), en el grupo ICA el infarto fue menos extenso, tuvo diferente distribución topográfica y conllevó menos discapacidad (mRS>2 15%). De este modo se pone en relieve la importancia del flujo arterial colateral tanto a través del polígono de Willis como de las colaterales piales y leptomeníngeas(12).

2.5 HISTORIA NATURAL DE LA OCLUSIÓN DE ACM Y TICA: DATOS DERIVADOS DE LOS GRUPOS CONTROL DE ENSAYOS RANDOMIZADOS

Son pocos los ensayos clínicos controlados que nos ofrezcan datos sobre la evolución natural de la oclusión de gran arteria de la circulación cerebral anterior.

Los ensayos randomizados para valorar la eficacia de la trombolisis intrarterial, PROACT y MELT, utilizaron la angiografía para seleccionar pacientes con oclusión del segmento M1 o M2 de la ACM. La proporción de pacientes con pronóstico favorable ($mRS < 2$) en el grupo control fue del 25% en el estudio PROACT, y del 38% en el estudio MELT, que incluyeron oclusiones en ambos segmentos de la ACM (13-15).

En los análisis post-hoc del estudio EPITHET (ensayo clínico randomizado con tPAev vs. Placebo entre 4.5h y 9h), se estudió el pronóstico funcional de acuerdo con el lugar de la oclusión. Así, el 40% de los pacientes con oclusión de la ACM (n total=16) y el 23% de los afectados de oclusión de la región terminal de la ICA ($n=12$) que no recibieron tratamiento trombolítico tuvieron un buen pronóstico funcional (mRS 0-2). No obstante, estos datos deben ser considerados cuidadosamente dado el pequeño tamaño de la muestra(16).

En los estudios DIAS, DIAS 2 y DEDAS, se incluyeron pacientes con ictus isquémico agudo hemisférico que fueron seleccionados con RM. En el DIAS 2 se registró una oclusión arterial intracraneal en el 27% de los casos del grupo control aunque esto no se tuvo en cuenta en el análisis de los datos. El resto de los estudios mencionados no facilitan los datos de oclusión arterial(17-19).

Los estudios no controlados que valoran la eficacia del tratamiento de reperusión con procedimientos endovasculares reportan datos de recanalización arterial de entre el 46% y el 90% (20-25). Solo en los estudios MERCI y MultiMERCi se analizó por separado el conjunto de pacientes en los que persistía la oclusión arterial tras el procedimiento de trombectomía. Las frecuencias de mal pronóstico funcional ($mRS > 2$) a los 90 días fueron del 97% para las oclusiones de la ICA intracraneal y del 95% para las oclusiones de la ACM y la mortalidad fue del 73.3% en el primer caso y del 52% en el segundo. No obstante, este no puede considerarse como un grupo control ya que a la historia natural del ictus se suman las complicaciones derivadas de los procedimientos

invasivos.

Tabla 1. Pronóstico clínico de los pacientes con ictus agudo por oclusión de gran vaso incluidos en los grupos control de estudios clínicos randomizados (PROACT, MELT y EPITHET) y de los grupos en los que no se produjo recanalización en estudios no controlados de reperfusión arterial (MERCİ y MultiMERCİ).

	n	NIHSS basal	Recanalización arterial	mRS ≤2 (90d)	mRS 6 (90d)
PROACT	14	19	14%	ND	43%
PROACT II	59	17	18%	25%*	27%
MELT	57	14	ND	38.6%*	3.5%
EPITHET					ND
ACM	16	15	80%*	40%	
ICA	9	16	25%*	23%	
Pooled MERCİ-					
MultiMERCİ					
ACM	65	19	0%	4.9%	48.4%
ICA	30	ND	0%	3%	73.3%

ND: Datos no disponibles. *: buen pronóstico definido como mRS 0-1. *: datos de recanalización obtenidos a las 72h del ictus.

2.6 NECESIDAD DE ESTUDIO DE LA HISTORIA NATURAL DE LA OCLUSIÓN AGUDA DE GRAN VASO DE LA CIRCULACIÓN CEREBRAL ANTERIOR EN LA ACTUALIDAD

En el momento actual, el estudio de la historia natural de la oclusión de gran vaso es necesaria por los siguientes motivos:

- I. En primer lugar, no disponemos de datos que permitan conocer la historia natural del ictus isquémico en función del lugar en el que se produzca la oclusión arterial. Dada la antigüedad y el pequeño tamaño muestral de los estudios realizados sus datos son poco aplicables en la actualidad.
- II. Todos los estudios sobre trombectomía mecánica para la revascularización arterial en el ictus agudo se han realizado sin grupo control. Por ello, el conocimiento de la historia natural de estas oclusiones es imprescindible para la valoración del beneficio potencial de la terapia endovascular.
- III. La población estudiada puede servir como control histórico y puede ayudar a la planificación de estudios controlados.

3 HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

3.1 HIPÓTESIS

La gravedad clínica inicial es mucho peor en los pacientes con ictus agudo afectados de una oclusión proximal, ya se trate de una oclusión de la porción distal de la ICA o bien del segmento inicial de la ACM, esperando hallar ictus de menor gravedad en las oclusiones distales de la ACM de acuerdo con el volumen de parénquima cerebral que es perfundido por cada uno de estos segmentos.

Del mismo modo, encontraremos mayor número de complicaciones médicas y neurológicas en pacientes con una oclusión proximal. En el primer supuesto, es conocido que una condición neurológica más grave se asocia en mayor medida con disminución del nivel de consciencia y disfagia implicando un mayor riesgo de broncoaspiración. Una mayor discapacidad puede determinar el confinamiento a una cama, con las complicaciones médicas que de ello se pueden derivar. En cuanto a las complicaciones neurológicas, esperamos encontrar mayor porcentaje de edema cerebral con efecto masa en los casos con oclusión proximal en que un mayor volumen de parénquima está siendo afectado.

En consecuencia, sería lógico encontrar datos de peor pronóstico funcional a los tres meses y mayor grado de mortalidad en los pacientes afectados de una oclusión proximal.

Puesto que los daños en el hemisferio no dominante pueden ser más silentes que aquellos que afectan al hemisferio dominante, hipotetizamos que una oclusión distal de la ACM del lado no dominante probablemente tendrá un comportamiento más benigno que la afectación del hemisferio contralateral.

3.2 OBJETIVOS

3.2.1 OBJETIVOS PRINCIPALES

- Conocer el pronóstico funcional a los tres meses de la población afecta de una oclusión aguda de gran arteria de la circulación cerebral anterior en función de la localización de la oclusión.
- Conocer la mortalidad a los tres meses en el mismo grupo de pacientes.

3.2.2 OBJETIVOS SECUNDARIOS

- Determinar si el lugar de la oclusión es relevante en cuanto al desarrollo de complicaciones infecciosas, cardiológicas o neurológicas por parte del paciente.
- Determinar si la lateralidad de la oclusión es relevante en cuanto al pronóstico funcional a los tres meses.
- Estudiar el pronóstico funcional a los tres meses y la mortalidad en un subgrupo de pacientes con características específicas que los harían potencialmente tratables con técnicas de reperfusión endovascular, proponiéndolo como control histórico en los ensayos no randomizados de reperfusión arterial.

4 PACIENTES Y MÉTODO

4.1 DISEÑO DEL ESTUDIO

Se trata de un estudio observacional, longitudinal y basado en datos recogidos de forma prospectiva.

El registro BADISEN es una base de datos en la que se compilan de forma prospectiva datos clínicos, analíticos y radiológicos de todos aquellos pacientes con ictus agudo que ingresan en nuestro centro. El registro se inicia en el momento de la llegada del paciente a nuestro centro, continúa a lo largo del ingreso hospitalario y se cierra tras la visita que se realiza a los tres meses del evento.

Para nuestro estudio, seleccionamos de dicha base, a aquellos pacientes registrados entre Enero de 2005 y Septiembre de 2010, y que acudieron a nuestro centro por un ictus isquémico agudo en menos de 24 horas desde el inicio de los síntomas. Sólo se estudiaron a aquellos pacientes en los que se constató una oclusión de gran arteria de la circulación anterior y que no recibieron tratamiento fibrinolítico ni endovascular.

4.2 DIAGNÓSTICO DE LA OCLUSIÓN ARTERIAL

La presencia y el lugar de la oclusión arterial se dictaminó mediante la realización de un estudio ultrasonográfico intra y extracraneal.

Para ello, se utilizó un ecógrafo General Electric Vivid 7 Pro (GE Vindamed Ultrasound, Horten, Norway) equipado con transductores multifrecuencia. Se realizó un examen de Dúplex cervical para valorar tanto la presencia de placas ateroscleróticas en las arterias carótidas como el patrón del flujo sanguíneo a lo largo de ellas. También se realizó un estudio de Dúplex transcraneal para valorar el segmento intracraneal de las arterias carótidas internas, las arterias cerebrales anteriores, cerebrales posteriores y la arteria basilar.

Se definió la presencia y el lugar de la oclusión arterial de acuerdo con los grados TIBI a determinada profundidad tal y como se ha descrito en la literatura (4,5) (figura 4). De este modo consideramos:

- Oclusión de ACM proximal (oclusión de segmento M1): patrón TIBI 0-1 a 45-55 mm de profundidad.
- Oclusión de ACM distal (es este caso se incluyeron oclusiones del segmento M2 y más distales): TIBI 2-3 a 45-55 mm de profundidad sin alteración del flujo carotídeo.
- Oclusión de la región terminal de la ICA si cumplía los siguientes criterios:
 - Flujo ausente en la ACM, arteria cerebral anterior (ACA) y región distal de la ICA.
 - Flujo de alta resistencia en la ICA extracraneal ipsilateral y en la a.carótida común).

4.3 PACIENTES

Del total de 394 pacientes con oclusión de gran arteria de la circulación anterior, excluimos para el análisis aquellos que habían recibido tratamiento de reperfusión (n=217, 54%).

Otros criterios de exclusión fueron;

- Discapacidad previa definida como puntuación en la escala de Rankin modificada (mRS) >2 (n=23).
- Oclusión de la a.carótida extracraneal (n=34).
- Tiempo desde el inicio de los síntomas de más de 24 horas (n=5).

Finalmente, 120 pacientes con oclusión de gran arteria de la circulación anterior no tratados con terapias de reperfusión fueron elegibles para nuestro estudio.

En este grupo de pacientes, las razones para la exclusión del tratamiento fueron:

- Signos de isquemia en la neuroimagen basal (n=64) entendiendo como tal:
 - Puntuación < 7 en la escala ASPECTS en la TC craneal basal.
 - Volumen de la lesión en RM-DWI >50% del territorio vascular de la arteria cerebral media.
 - Mismatch perfusión-difusión <20% en resonancia magnética multimodal.

- Tiempo desde el inicio de los síntomas que sobrepasa la ventana terapéutica vigente para rTPA (n=30), es decir:
 - Hasta la publicación del ensayo clínico randomizado ECASS III en 2008, la ventana terapéutica se establecía hasta las 3horas desde el inicio de los síntomas.
 - Tras la publicación de dicho estudio, la ventana se amplió hasta las 4.5h desde el inicio de los síntomas
- Anticoagulación (n=15).
- Ictus minor (n=4), definiéndose éste a criterio del neurólogo.
- Otras causas como tensión arterial elevada o intervención quirúrgica reciente (n=7).

Puesto que algunas de estas condiciones pueden conferir un peor pronóstico que podría influenciar nuestros resultados, realizamos un análisis de un subgrupo de pacientes en los que la única razón para no recibir terapia endovascular, fue que ésta no estaba disponible en la época en que los pacientes fueron ingresados. Para dicho análisis, excluimos a los pacientes que actualmente no serían candidatos a recibir un tratamiento endovascular debido a la presencia de signos de isquemia en la neuroimagen basal.

4.4 VARIABLES CLÍNICAS

Se recogieron datos demográficos, signos vitales en el momento del ingreso y etiología del ictus de acuerdo a la clasificación TOAST (anexo 2).

Todos los pacientes fueron ingresados en la Unidad de Ictus de nuestro centro y fueron tratados de acuerdo a las guías de práctica clínica de la EUSI (European Stroke Initiative)(26,27) y de acuerdo a nuestro protocolo institucional.

La gravedad del ictus fue valorada utilizando la NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale) en el momento de la llegada del paciente a Urgencias, y diariamente hasta el séptimo día de ingreso o bien hasta el momento del alta por neurólogos certificados.

Se realizó una TC craneal o una RM en el momento del ingreso que fue repetida durante la

hospitalización. Medimos el volumen del infarto en la neuroimagen de acuerdo a la siguiente fórmula: $(a \times b \times c/2)$ (28).

Se recogieron prospectivamente las complicaciones médicas ocurridas durante el ingreso:

- Cardíacas:
 - Síndrome coronario agudo.
 - Insuficiencia cardíaca.
- Infecciosas:
 - Neumonía.
 - Infección urinaria.
 - Fiebre $>37.5^{\circ}\text{C}$.
- Neurológicas:
 - Edema cerebral con efecto masa.
 - Transformación hemorrágica.
 - Recurrencia del ictus

Definimos mal pronóstico como una puntuación en la escala modificada de Rankin >2 a los tres meses del ictus. Durante el seguimiento se perdieron 15 pacientes; en estos casos extrapolamos la puntuación en la mRs (anexo 1) en el momento del alta al pronóstico funcional a los 3 meses.

4.5 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El análisis estadístico se realizó utilizando SPSS 12.0 software. Expresamos las variables continuas como media y desviación estándar o media y cuartiles y se compararon mediante el test t-Student, test de Mann-Whitney o test de Kruskal Wallis según fuera necesario. Las proporciones entre los tres grupos se compararon mediante el test chi-cuadrado.

Se realizó una regresión logística para determinar los factores asociados al pronóstico clínico, ajustando el modelo en función de aquellas variables basales que mostraban un valor de la $p < 0.1$ en el análisis univariado y de la edad (variable clásicamente asociada con el pronóstico). Los resultados de la regresión logística se mostraron como odds ratio (OR) con un intervalo de confianza del 95%. Consideramos significativos aquellos valores de la $p < 0.05$.

5 RESULTADOS

5.1 CARACTERÍSTICAS BASALES DE LA MUESTRA

Se incluyó un total de 120 pacientes en nuestro estudio, con una edad media de 68 años. El 45% eran mujeres.

El tiempo desde el inicio de los síntomas hasta la llegada al hospital fue de menos de tres horas en el 27% de los casos, y de menos de seis horas en el 54%.

El lugar de la oclusión arterial fue la porción terminal de la ICA en 13 pacientes (10.8%), el segmento proximal de la ACM en 69 pacientes (57.5%) y la ACM en sus porciones distales en 38 pacientes (31.7%).

Los factores clásicos de riesgo vascular (hipertensión, diabetes, dislipemia y hábito tabáquico) y la existencia de cardiopatía previa (cardiopatía isquémica o arritmia embolígena) se repartieron de forma uniforme en la muestra sin hallar diferencias entre estas variables y el lugar de la oclusión arterial. Del mismo modo, no se encontraron diferencias entre las constantes vitales a la llegada a Urgencias y el lugar de la oclusión. No hubo diferencias entre los distintos grupos y la etiología del ictus según la clasificación TOAST.

La gravedad del ictus basal (puntuación en la NIHSS) fue significativamente mayor en los pacientes con una oclusión de la región terminal de ICA o del segmento proximal de la arteria cerebral media, que en aquellos que tenían una oclusión distal de la ACM (20, 18 y 10; $p < 0.001$).

La **tabla 2** muestra las características basales de acuerdo con el lugar de la oclusión.

Tabla 2: características basales de la población en función del lugar de la oclusión

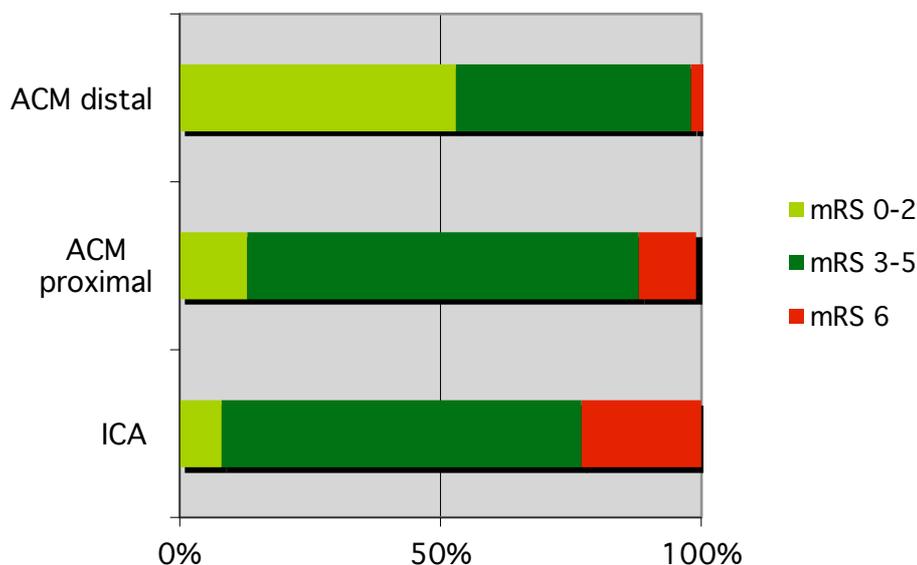
	TOTAL (n=120)	TICA (n=13)	Proximal (n=69)	Distal (n=38)	p value
Edad (años)	68.2 ± 12	70.5 ± 12	68.9 ± 12	66.2 ± 13	0.48
Sexo (mujer)	54 (45.0%)	8 (61.5%)	29 (42.0%)	17 (44.7%)	0.43
Hipertensión	71 (59.%)	10 (76.9%)	43 (62.3%)	18 (47.4%)	0.12
Diabetes Mellitus	34 (28.3%)	5 (38.5%)	19 (27.5%)	10 (26.3%)	0.69
Dislipemia	55 (45.8%)	5 (38.5%)	29 (42.0%)	21 (55.3%)	0.36
Cardiopatía isquémica	20 (16.7%)	2 (15.4%)	15 (21.7%)	3 (7.9%)	0.18
Fibrilación auricular	38 (31.7%)	7 (53.8%)	22 (31.9%)	9 (23.7%)	0.13
Fumador activo	33 (27.5%)	2 (15.4%)	21 (30.4%)	10 (26.3%)	0.53
Gravedad ictus (NIHSS)	17 [9-21]	20 [11-24]	18 [15-21]	10 [4-17]	<0.001
Tiempo desde el inicio					0.14
<3h	32 (27%)	4 (31%)	17 (25%)	11 (29%)	
3-6h	32 (27%)	4 (31%)	17 (25%)	11 (29%)	
6-12h	35 (29%)	0 (0%)	25 (36%)	10 (26%)	
12-24h	18 (15%)	5 (39%)	8 (44%)	5 (13%)	
TA sistólica (mmHg)	153 ± 31	154 ± 23	154 ± 30	151 ± 35	0.57
TA diastólica (mmHg)	81 ± 15	79 ± 9	81 ± 15	80 ± 17	0.92
Glicemia (mg/dL)	148 ± 66	141 ± 30	146 ± 69	155 ± 68	0.43
Temperatura (°C)	36.2 ± 0.6	36.3 ± 0,3	36.2 ± 0.6	36.1 ± 0.6	0.38
Etiología del ictus					0.67
Aterotrombótico	26 (22%)	4 (31%)	16 (23%)	6 (16%)	
Cardioembólico	72 (60%)	7 (54%)	39 (56%)	26 (68%)	
Criptogénico	19 (16%)	2 (15%)	14 (21%)	6 (16%)	

5.2 PRONÓSTICO FUNCIONAL Y COMPLICACIONES EN RELACIÓN CON EL LUGAR DE LA OCLUSIÓN

De los 120 pacientes incluidos en nuestro estudio, 90 (75%) tuvieron un mal pronóstico a los tres meses.

La proporción de pacientes con mal pronóstico funcional fue significativamente mayor en el grupo con oclusión de la región terminal de la ICA o del segmento proximal de la ACM en comparación con aquellos que tenían una oclusión distal de la ACM (mal pronóstico en 92.3% de TICA, 87% de ACM proximal y 44.7% de ACM distal; $p < 0.001$).

Figura 4. Pronóstico funcional en relación con el lugar de la oclusión arterial



Los pacientes en los que se constató una oclusión de la ICA terminal o del segmento proximal de la ACM tuvieron mayor tasa de mortalidad a los tres meses que aquellos con una oclusión distal (23.1%, 11.6% y 2.6%), mayor frecuencia de complicaciones infecciosas durante el ingreso (38.5%, 36.2% and 10.5%; $p = 0.01$) y mayor número de complicaciones neurológicas, especialmente edema cerebral con efecto masa (30.8%, 30.4% y NIHSS 5.3%; $p = 0.009$) (**Tabla 3**).

Tabla 3: pronóstico clínico de acuerdo con el lugar de la oclusión

	TOTAL (n=120)	TICA (n=13)	Proximal (n=69)	Distal (n=38)	p value
Volumen de infarto, mL	61 [11-127]	117[35-267]	81 [18-155]	25 [2-78]	<0.001
Complicaciones cardiológicas	7 (6%)	2 (15%)	4 (6%)	1 (3%)	0.24
Complicaciones infecciosas	34 (28%)	5 (38%)	25 (36%)	4 (10%)	0.01
Complicaciones neurológicas					
Efecto masa	26 (22%)	3 (21%)	21 (30%)	2 (5%)	0.01
Transf. hemorrágica	24 (20%)	5 (38%)	15 (22%)	4 (10%)	0.08
Recurrencia ictus	7 (6%)	2 (15%)	2 (3%)	3 (8%)	0.17
mRS al alta					
≤2	24 (20.0%)	1 (7.7%)	7 (10.1%)	16 (42.1%)	0.003
3-5	88 (73.3%)	10 (76.9%)	57 (82.6%)	21 (55.3%)	
6	8 (6.7%)	2 (15.4%)	5 (7.2%)	1 (2.6%)	
NIHSS al alta	13 [4-19]	18 [10-22]	15 [7-20]	3 [0-10]	<0.001
mRS a los 3 meses					<0.001
≤2	30 (25.0%)	1 (7.7%)	9 (13.0%)	20 (52.6%)	
3-5	78 (65%)	9 (69.2%)	52 (75.4%)	17 (44.7%)	
6	12 (10%)	3 (23.1%)	8 (11.6%)	1 (2.6%)	

No encontramos diferencias significativas en cuanto a pronóstico funcional entre oclusión de la ACM izquierda u oclusión de la ACM derecha en sus segmento proximales. No obstante, hallamos una tendencia hacia un peor pronóstico en el caso de las oclusión distales de la ACM izquierda con respecto a las de la ACM derecha (distal izquierda 64.7%, distal derecha 33.7%).

Los factores clínicos asociados a un mal pronóstico en el análisis univariado fueron una mayor gravedad del ictus inicial y una oclusión arterial proximal (**Tabla 4**).

Tabla 4. Análisis univariado: factores clínicos asociados con el pronóstico clínico a los tres meses.

	Buen pronóstico (n=30)	Mal pronóstico (n=90)	p value
Edad (años)	65 ± 15	69 ± 11	0.11
Sexo (mujer)	12 (40.0%)	42 (46.7%)	0.52
NIHSS basal	5 [2-10]	19 [15-22]	<0.001
Hemisferio izquierdo	14 (46.7%)	49 (55.1%)	0.57
Etiología del ictus			0.36
Aterotrombótico	5 (16.7%)	21 (23.3%)	
Cardioembólico	19 (63.3%)	53 (58.9%)	
Criptogénico	6 (20.0%)	16 (17.8%)	
Lugar de la oclusión			<0.001
Proximal	9 (30.0%)	60 (66.7%)	
Distal	20 (66.7%)	18 (20%)	
TICA	1 (3.3%)	12 (13.3%)	
Fumador	11 (36.7%)	22 (24.4%)	0.19
Hipertensión arterial	18 (60.0%)	53 (58.9%)	0.91
Diabetes	11 (36.7%)	23 (25.6%)	0.24
Dislipemia	14 (46.7%)	41 (45.6%)	0.91
Fibrilación auricular	7 (23.3%)	31 (34.4%)	0.25
Cardiopatía isquémica	1 (3.3%)	19 (21.1%)	0.02
PA sistólica, mmHg	151 ± 34	153 ± 29	0.74
PA diastólica, mmHg	82 ± 18	79 ± 13	0.51
Glicemia basal, mg/dL	139 ± 64	153 ± 66	0.13
Temperatura, °C	36.2 ± 0.6	36.2 ± 0.6	0.92

En la regresión logística ajustada por sexo, edad y gravedad inicial del ictus (NIHSS al inicio), se observó que al comparar con la oclusión distal de la ACM como valor de referencia, tanto la oclusión proximal de la ACM como la oclusión de la ICA terminal se asociaban de forma independiente con un mal pronóstico a los tres meses, con una OR de 6.5 (95%IC 1.4-28.5) y de 35.6 (95%IC 1.5-866) respectivamente (**Tabla 5**).

Tabla 5. Análisis multivariado

	OR	95%CI
Sexo (mujer)	2.99	0.63 - 14.23
Lugar de oclusión		
ACM proximal	6.41	1.44 - 28.47
TICA	35.60	1.46 - 865.96
Edad	1.05	0.98 - 1.11
NIHSS basal	1.41	1.22 - 1.63

5.3 ESTUDIO DEL SUBGRUPO

Del total de la muestra de 120 pacientes, 50 de ellos fueron seleccionados por cumplir todos los criterios para recibir terapias de reperfusión endovascular de acuerdo con nuestros protocolos actuales, pero que no fueron tratados al no encontrarse disponible este tipo de tratamiento en aquel momento.

Estos criterios son:

- Tiempo desde el inicio de los síntomas mayor de tres horas (antes de la publicación del estudio ECASSIII).
- Puntuación en la escala ASPECTS en la TC craneal basal ≥ 7 , o volumen de la lesión en difusión $< 50\%$ del territorio vascular de la ACM, y presencia de mismatch

difusión-perfusión >20% en una RM cerebral multimodal (n=29).

- Tratamiento anticoagulante oral con un INR ≤ 3 (n=11).
- Riesgo de hemorragia sistémica o intervención quirúrgica reciente (n=7).

En cuanto a las características de la muestra, el 44.7% de los pacientes eran mujeres, y la media de edad era de 71 años. El lugar de la oclusión fue la región distal de la ICA en 3 pacientes, la ACM proximal en 27 pacientes y la ACM distal en 20 pacientes. Dado el escaso número de pacientes con una oclusión de la ICA, decidimos excluirlos del análisis posterior, por lo que un total de 47 pacientes fueron finalmente incluidos para el análisis.

De forma similar a los hallazgos encontrados en la serie total, los pacientes con oclusión proximal mostraron una proporción mayor de mal pronóstico (85% vs. 35%; $p < 0.001$) y una mayor mortalidad a los tres meses (12% vs. 5%, $p = 0.04$), que aquellos con oclusiones distales.

6 DISCUSIÓN

Mediante la valoración de una cohorte prospectiva de paciente con ictus no tratados con terapias intravenosas ni intraarteriales, nuestro estudio demuestra que la historia natural del ictus agudo por oclusión de la TICA o la ACM proximal confiere un pronóstico extremadamente desfavorable (mRS<2 92.3% y 87% respectivamente). Las oclusiones de la ACM más distales (M2 y más distales), tienen un pronóstico significativamente menos grave (mRS<2 44.7%).

Tras una exhaustiva revisión bibliográfica, constatamos que existe una escasez de estudios relativos a la historia natural de la oclusión de gran arteria de la circulación cerebral anterior. Hasta hace pocos años, la mayor parte de los centros no realizaban pruebas de imagen vascular de forma rutinaria a los paciente ingresados, lo que puede explicar parcialmente la falta de estudios. El progresivo desarrollo de técnicas de neuroimagen vascular ha supuesto un cambio del paradigma de la práctica clínica. Además, el aumento progresivo de la disponibilidad de las terapias endovasculares ha llevado a un incremento del número de procedimientos intraarteriales realizados en pacientes con un ictus agudo debido a oclusión de gran vaso intracraneal, lo que interfiere claramente en el conocimiento de la historia natural de dicha patología.

Nuestros resultados son consistentes con los resultados observados en los grupos control de los pocos estudios randomizados que se han realizado hasta la fecha en pacientes con evidencia de oclusión arterial.

La proporción de mal pronóstico a los tres meses de los grupos control del estudio PROACT fue del 75%, cifra equiparable a la observada en nuestro estudio. A pesar de que dichos resultados no se comunicaron de acuerdo al lugar de la oclusión, fueron estratificados conforme a la gravedad del ictus inicial medido mediante la escala NIHSS. De este modo, en el grupo con puntuación en la NIHSS entre 4 y 10, el 37% de los pacientes tuvieron mal pronóstico, mientras que en el grupo con puntuación en la NIHSS basal entre 11 y 20, el mal pronóstico se elevó hasta el 76% de los pacientes. Estos datos confirman la relevancia pronóstica que confiere una mayor o menor puntuación en la escala NIHSS basal, hallazgo que se replica en nuestro estudio.

En el grupo control del estudio MELT el pronóstico fue ligeramente mejor que en nuestra muestra, en torno a un 62%. Esta diferencia podría explicarse por la mayor incidencia de aterosclerosis

intracraneal subyacente a la lesión oclusiva en la población japonesa. Mientras que en las oclusiones arteriales debidas a un proceso embólico no suele existir circulación colateral capaz de suplir las exigencias metabólicas del tejido cerebral en riesgo de infarto, las oclusiones aterotrombóticas son lesiones que evolucionan a lo largo de los años, lo que permite a la vasculatura desarrollar colaterales, un factor pronóstico favorable conocido en las enfermedades oclusivas intracraneales.

En el grupo control del estudio EPITHET se observó una tasa de mal pronóstico del 77% de las oclusiones de la ICA y del 53% de las oclusiones de la ACM, datos ligeramente más favorables que los obtenidos en nuestra serie. Por una parte, la NIHSS basal en nuestra muestra es mayor que la reportada en el grupo control del EPITHET, lo que podría explicar la diferencia. Por otra, el número de pacientes analizados en el estudio EPITHET fue demasiado pequeño para poder ofrecer resultados concluyentes.

En base a nuestros resultados, cabe destacar la tasa relativamente alta de pronóstico favorable en las oclusiones de la ACM distal. En el análisis conjunto de las oclusiones de segmento M2 de los estudios MERCI y MultiMERCI, el porcentaje de buen pronóstico a los tres meses tras la trombectomía, fue menor que en nuestra serie(29). No obstante, nosotros utilizamos la ultrasonografía Dúplex transcraneal para clasificar la oclusión como proximal o distal de acuerdo con los grados TIBI, un método que incluye en el último grupo, no solo las oclusiones del segmento M2 sino también oclusiones más distales. Probablemente por ello, la gravedad del ictus en las oclusiones distales fue menor en nuestro estudio (mediana NIHSS 10), que en las oclusiones de M2 de los estudios MERCI y MultiMERCI (mediana NIHSS 17). El tipo de terapia endovascular que podría ser beneficiosa para el tratamiento de oclusiones más distales, es un interrogante que necesita ser contestado a través del desarrollo de ensayos randomizados controlados.

6.1 LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Nuestro estudio presenta algunas limitaciones. En primer lugar, la oclusión fue detectada por ultrasonografía con Dúplex transcraneal, un método explorador-dependiente menos sensible y preciso que otros métodos angiográficos y mediante el cual la oclusión solamente puede ser definida como distal o proximal. No obstante, estudios publicados con anterioridad han demostrado una excelente correlación entre el diagnóstico de oclusión de la TICA o de la ACM mediante DTC y mediante angiografía(5). En segundo lugar, se produjeron 15 pérdidas durante el

seguimiento (12.5% de la muestra) perteneciendo la mayor parte de los casos (n=11) al grupo de oclusión proximal de la ACM. No obstante, en estos 15 pacientes la mediana de puntuación en la escala modificada de Rankin al alta fue de 5, por lo que la mayoría de los pacientes habrían presentado mal pronóstico. Finalmente, algunos pacientes de nuestra población tenían ciertas características por las que, hoy en día, no serían elegibles para recibir una terapia de reperfusión arterial. No obstante, cuando estudiamos el subgrupo de pacientes potencialmente tratables de acuerdo a nuestros criterios actuales, obtuvimos resultados similares a los del grupo global en la evolución clínica.

7 CONCLUSIONES

- **El pronóstico del ictus agudo por oclusión proximal de gran arteria de la circulación cerebral anterior en ausencia de tratamiento de reperfusión es muy desfavorable, con una tasa de mal pronóstico funcional del 93% en la oclusión de carótida interna terminal y del 87% en oclusión del segmento proximal de ACM. La mortalidad es del 23% y 12% respectivamente.**
- **El pronóstico funcional en la oclusión de ACM distal es menos desfavorable, con una tasa de mal pronóstico del 44% y una baja mortalidad, del 3%. El pronóstico difiere en función del hemisferio afecto, siendo peor en la oclusión distal izquierda (64% mal pronóstico) que en la derecha (33%).**
- **Nuestra población puede servir como control histórico de estudios que no disponen de grupo control y puede ayudar a la planificación de estudios controlados de reperfusión arterial.**

8 ANEXO.

8.1 ANEXO 1: ESCALA MODIFICADA DE RANKIN

Puntuación	Discapacidad
0	Asintomático
1	Muy leve Realiza tareas y actividades habituales sin limitaciones
2	Leve Incapacidad para realizar algunas actividades previas, pero puede valerse por sí mismo
3	Moderada Requiere algo de ayuda, pero puede caminar solo.
4	Moderadamente grave Dependiente para actividades básicas de la vida diaria, pero sin necesidad de supervisión continuada (necesidades personales sin ayuda)
5	Grave Totalmente dependiente. Requiere asistencia continuada.
6	Muerte

8.2 ANEXO 2: CLASIFICACIÓN TOAST

Clasificación de los infartos cerebrales en sus diferentes subtipos etiológicos según la clasificación TOAST(30).

1. **Infarto aterotrombótico:** ha de cumplir alguno de los dos criterios siguientes:
 - *Aterosclerosis con estenosis:* estenosis \geq 50% del diámetro luminal u oclusión de la arteria extracraneal correspondiente o de la arteria intracraneal de gran calibre en ausencia de otra etiología.
 - *Aterosclerosis sin estenosis:* presencia de placas o de estenosis $<$ 50% en la ACM, arteria cerebral posterior o basilar, en ausencia de otra etiología y en presencia de al menos dos factores de riesgo vascular (edad $>$ 50años, hipertensión arterial, diabetes mellitus, tabaquismo o hipercolesterolemia).
2. **Infarto cardioembólico:** se ha de evidenciar en ausencia de otra etiología, alguna de las siguientes cardiopatías embolígenas: presencia de un trombo o tumor intracardíaco, estenosis mitral reumática, prótesis aórtica o mitral, endocarditis, fibrilación auricular, enfermedad del nodo sinusal, aneurisma ventricular o acinesia después de un infarto agudo de miocardio, infarto agudo de miocardio (menos de 3 meses) o presencia de hipocinesia cardíaca global o discinesia.
3. **Infarto lacunar:** infarto de tamaño $<$ 1.5cm de diámetro en el territorio de una arteria perforante cerebral que clínicamente suele ocasionar un síndrome lacunar en un paciente con factores de riesgo cerebrovascular, en ausencia de otra etiología.
4. **Infarto cerebral de causa inhabitual:** infarto cerebral en un paciente en el que se ha descartado el origen aterotrombótico, cardioembólico o lacunar. Se suele producir por enfermedades sistémicas (conectivopatía, infección, neoplasia, síndrome mieloproliferativo, alteraciones metabólicas, de la coagulación...) o por otras enfermedades como: disección arterial, displasia fibromuscular, aneurisma sacular, malformación arteriovenosa, trombosis venosa cerebral, angeítis, migraña, etc.

5. **Infarto cerebral de origen indeterminado:** infarto cerebral en el que tras un estudio diagnóstico exhaustivo, se han descartado los subtipos aterotrombótico, cardioembólico, lacunar y de causa inusual, o bien coexistía más de una posible etiología.

9 REFERENCIAS

1. Díaz-Guzmán J, Egido-Herrero JA, Fuentes B, Fernández-Pérez C, Gabriel-Sánchez R, Barberà G, et al. [Incidence of strokes in Spain: the Iberictus study. Data from the pilot study]. *Rev Neurol*. 2009;48(2):61–5.
2. Hacke W, Donnan G, Fieschi C, Kaste M, Kummer von R, Broderick J, et al. Association of outcome with early stroke treatment: pooled analysis of ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-PA stroke trials. *The Lancet*. 2004;363(9411):768.
3. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E. Thrombolysis with Alteplase 3 to 4.5 Hours after Acute Ischemic Stroke — NEJM. ... *England Journal of ...*. 2008.
4. Demchuk AM, Burgin WS, Christou I, Felberg RA, Barber PA, Hill MD, et al. Thrombolysis in brain ischemia (TIBI) transcranial Doppler flow grades predict clinical severity, early recovery, and mortality in patients treated with intravenous tissue plasminogen activator. *Stroke*. *Am Heart Assoc*; 2001;32(1):89–93.
5. Demchuk AM, Christou I, Wein TH, Felberg RA, Malkoff M, Grotta JC, et al. Specific transcranial Doppler flow findings related to the presence and site of arterial occlusion. *Stroke*. *Am Heart Assoc*; 2000;31(1):140–6.
6. Demchuk AM, Christou I, Wein TH, Felberg RA, Malkoff M, Grotta JC, et al. Accuracy and criteria for localizing arterial occlusion with transcranial Doppler. *J Neuroimaging*. 2000 Jan.;10(1):1–12.
7. Saqqur M, Shuaib A, Alexandrov AV, Hill MD, Calleja S, Tomsick T, et al. Derivation of Transcranial Doppler Criteria for Rescue Intra-arterial Thrombolysis: Multicenter Experience From the Interventional Management of Stroke Study. *Stroke*. 2005 Apr. 1;36(4):865–8.
8. Brunser AM, Lavados PM, Hoppe A, Lopez J, Valenzuela M, Rivas R. Accuracy of Transcranial Doppler Compared With CT Angiography in Diagnosing Arterial Obstructions in Acute Ischemic Strokes. *Stroke*. 2009 May 22;40(6):2037–41.
9. Bar M, Skoloudík D, Roubec M, Hradílek P, Chmelová J, Czerný D, et al. Transcranial duplex sonography and CT angiography in acute stroke patients. *J Neuroimaging*. 2010 Jul.;20(3):240–5.
10. Moulin D, Lo R, Chiang J, Barnett H. Prognosis in Middle Cerebral Artery Occlusion. *Stroke*. 1985 Aug. 4;16:282–4.
11. Saito I, Segawa H, Shiokawa Y, Taniguchi M, Tsutsumi K. Middle cerebral artery occlusion: correlation of computed tomography and angiography with clinical outcome. *Stroke*. 1987 Sep.;18(5):863–8.
12. Phan TG, Donnan GA, Srikanth V, Chen J, Reutens DC. Heterogeneity in infarct patterns and clinical outcomes following internal carotid artery occlusion. *Archives of neurology*. *Am Med Assoc*; 2009;66(12):1523.
13. del Zoppo GJ, Higashida RT, Furlan AJ, Pessin MS, Rowley HA, Gent M. PROACT: a phase II

randomized trial of recombinant pro-urokinase by direct arterial delivery in acute middle cerebral artery stroke. PROACT Investigators. *Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism*. Stroke. 1998 Jan.;29(1):4–11.

14. Furlan A, Higashida R, Wechsler L, Gent M, Rowley H, Kase C, et al. Intra-arterial Prourokinase for Acute Ischemic Stroke. *JAMA*. 1999 Nov. 23;282:2003–11.
15. 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 Aug. 16;38(10):2633–9.
16. De Silva DA, Brekenfeld C, Ebinger M, Christensen S, Barber PA, Butcher KS, et al. The Benefits of Intravenous Thrombolysis Relate to the Site of Baseline Arterial Occlusion in the Echoplanar Imaging Thrombolytic Evaluation Trial (EPITHET). *Stroke*. 2010 Jan. 25;41(2):295–9.
17. Hacke W, Albers G, Al-Rawi Y, Bogousslavsky J, Davalos A, Eliasziw M, et al. The Desmoteplase in Acute Ischemic Stroke Trial (DIAS): a phase II MRI-based 9-hour window acute stroke thrombolysis trial with intravenous desmoteplase. *Stroke*. 2005 Jan.;36(1):66–73.
18. Hacke W, Furlan AJ, Al-Rawi Y, Davalos A, Fiebich JB, Gruber F, et al. Intravenous desmoteplase in patients with acute ischaemic stroke selected by MRI perfusion–diffusion weighted imaging or perfusion CT (DIAS-2): a prospective, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *The Lancet Neurology*. 2009 Feb.;8(2):141–50.
19. Furlan AJ, Eyding D, Albers G, Al-Rawi Y, Lees KR, Rowley HA, et al. Dose Escalation of Desmoteplase for Acute Ischemic Stroke (DEDAS). Evidence of safety and efficacy 3 to 9 hours after stroke onset. *Stroke*. 2006 Apr. 12;37:1227–31.
20. Castano C, Dorado L, Guerrero C, Millan M, Gomis M, Perez de la Ossa N, et al. Mechanical Thrombectomy With the Solitaire AB Device in Large Artery Occlusions of the Anterior Circulation: A Pilot Study. *Stroke*. 2010 Jul. 26;41(8):1836–40.
21. Roth C, Papanagiotou P, Behnke S, Walter S, Haass A, Becker C, et al. Stent-Assisted Mechanical Recanalization for Treatment of Acute Intracerebral Artery Occlusions. *Stroke*. 2010 Oct. 25;41(11):2559–67.
22. Mptsaris A, Bussmeyer M, Loehr C, Oelerich M, Buchner H, Weber W. Mechanical thrombectomy in severe acute stroke: preliminary results of the Solitaire stent. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2012 Jan.;83(1):117–8.
23. Galimanis A, Jung S, Mono M-L, Fischer U, Findling O, Weck A, et al. Endovascular therapy of 623 patients with anterior circulation stroke. *Stroke*. 2012 Apr.;43(4):1052–7.
24. Flint AC, Duckwiler GR, Budzik RF, Liebeskind DS, Smith WS, for the MERCI and Multi MERCI Writing Committee. Mechanical Thrombectomy of Intracranial Internal Carotid Occlusion: Pooled Results of the MERCI and Multi MERCI Part I Trials. *Stroke*. 2007 Apr. 1;38(4):1274–80.

25. Tarr R, Hsu D, Kulcsar Z, Bonvin C, Rufenacht D, Alfke K, et al. The POST trial: initial post-market experience of the Penumbra system: revascularization of large vessel occlusion in acute ischemic stroke in the United States and Europe. *Journal of NeuroInterventional Surgery*. 2010 Nov. 21;2(4):341–4.
26. Guidelines for Management of Ischaemic Stroke and Transient Ischaemic Attack 2008. *Cerebrovasc. Dis.* 2008;25(5):457–507.
27. Klijn CJM, Hankey GJ, American Stroke Association and European Stroke Initiative. Management of acute ischaemic stroke: new guidelines from the American Stroke Association and European Stroke Initiative. *Lancet Neurol.* 2003 Nov.;2(11):698–701.
28. Sims JR, Gharai LR, Schaefer PW, Vangel M, Rosenthal ES, Lev MH, et al. ABC/2 for rapid clinical estimate of infarct, perfusion, and mismatch volumes. *Neurology*. 2009 Jun. 16;72(24):2104–10.
29. Shi ZS, Loh Y, Walker G, Duckwiler GR, for the MERCI and Multi-MERCI Investigators. Clinical Outcomes in Middle Cerebral Artery Trunk Occlusions Versus Secondary Division Occlusions After Mechanical Thrombectomy: Pooled Analysis of the Mechanical Embolus Removal in Cerebral Ischemia (MERCI) and Multi MERCI Trials. *Stroke*. 2010 Apr. 26;41(5):953–60.
30. Adams H, Bendixen B, Kapelle P, Biller J, Love B, Gordon D, et al. Classification of Subtype of Acute Ischemic Stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in acute stroke treatment. *Stroke*. 1993 Apr. 9;24:35–41.