

TESIS DOCTORAL

UTILIDAD PRONÓSTICA DE LAS DIFERENTES SECUENCIAS DE LA TOMOGRAFÍA COMPUTERIZADA DE PERFUSIÓN EN EL TRATAMIENTO TROMBOLÍTICO ENDOVENOSO DEL ICTUS ISQUÉMICO.

AUTOR:

ELISA CORTIJO GARCÍA

DIRECTOR:

JUAN FRANCISCO ARENILLAS LARA

DEPARTAMENTO DE MEDICINA, DERMATOLOGÍA Y TOXICOLOGÍA UNIVERSIDAD DE
VALADOLID
2013





El Dr. Arenillas como director de esta Tesis

CERTIFICA:

Que **Elisa Cortijo García** ha realizado el trabajo de investigación correspondiente a la Tesis Doctoral titulada: “Utilidad pronóstica de las diferentes secuencias de la tomografía computerizada de perfusión en el tratamiento trombolítico endovenoso del ictus isquémico”, la cual se ha desarrollado en el Departamento de Medicina de la Universidad de Valladolid.

Y para que así conste y a los efectos oportunos, firma el certificado a 4 de Noviembre de 2013.

Firmado

A handwritten signature in black ink, appearing to be "J. F. Arenillas Lara".

Dr. Juan Francisco Arenillas Lara

La presente Tesis se ha desarrollado en el Departamento de Neurología, Unidad de Ictus del Hospital Clínico Universitario de Valladolid, con el soporte de un contrato de investigación Rio-Hortega, cofinanciado por el Instituto de Salud Carlos III y el Hospital Clínico Universitario de Valladolid.

Caminante no hay camino, se hace camino al andar....

Antonio Machado

A mis padres, porque gracias a vosotros soy lo que soy

AGRADECIMIENTOS

“Caminante no hay camino, se hace camino al andar. Al andar se hace el camino y al volver la vista atrás...” Recuerdo a mi madre recitándome estos y otros versos que, además de su amor por la literatura, me ha inculcado otros muchos valores como que el camino de una persona se forja con los actos que uno realiza a lo largo de su vida. Con la culminación de esta tesis acabo una etapa importante de mi camino. Un camino basado en el esfuerzo y en la constancia por conseguir las metas propuestas, cuyo objetivo es alcanzar la máxima excelencia y calidad en los proyectos desarrollados y en conseguir el mayor beneficio para los protagonistas de esta tesis, “nuestros pacientes”.

No hubiera alcanzado las metas y éxitos de este camino sin el apoyo y la confianza de las personas que han estado a mi lado. En primer lugar, la realización de esta tesis no habría sido posible sin el director de la misma, el Dr. Juan Arenillas. Juan, gracias por todo el apoyo y confianza que depositaste en mí desde que empecé como residente, por darme la oportunidad de participar en este gran proyecto de crear un centro terciario de ictus de referencia en nuestra comunidad. Sin ti, no hubiera podido optar al contrato de investigación Rio Hortega que me va a permitir seguir especializándome en la patología vascular. Gracias por todo lo que me has y me sigues enseñando, por tu ilusión y dedicación plena a los pacientes, por contagiarme el entusiasmo a la hora de trabajar y de alcanzar las metas propuestas. Muchas gracias Juan, porque sin ti nada de este proyecto hubiera sido posible.

A todos mis compañeros de la Unidad de ictus, porque trabajar con vosotros hace que el día a día sea fácil. Ana, desde mis inicios has sido mi ejemplo para seguir formándome en la Neurología, gracias por tu apoyo constante, por los buenos momentos que hemos pasado juntas y como tu bien dijiste en tu tesis por ser más que mi compañera, mi amiga. A Pablo,

gracias por todos los conocimientos en neurointervencionismo que me enseñaste en Barcelona y por el apoyo que me diste esos meses, me alegro de volver a tenerte con nosotros! A Javier, porque sin ti la investigación en nuestra Unidad no sería posible, por la ilusión que tienes por conseguir llegar al máximo siempre y por tu apoyo y cercanía. A Pedro, la última incorporación al equipo, gracias por la ilusión con la que has empezado y te has involucrado en todos los proyectos.

A todos mis compañeros del Servicio de Neurología, a los adjuntos, gracias por todo lo que me habéis enseñado en los años de mi residencia, cada uno de vosotros habéis contribuido a este trabajo, guardia tras guardia, ofreciendo con la realización del TC perfusión una posibilidad terapéutica a nuestros pacientes. En especial a Patri, pequeña, qué momentos hemos pasado en nuestra residencia y en estos meses de verano en los que hemos madurado como “adjuntillas” en la patología vascular, gracias por tu apoyo y tu cercanía. A los residentes, seguir siendo como sois, porque con vuestro entusiasmo forjáis la esencia del servicio, y hacéis que queramos seguir creciendo en este gran mundo de la Neurología.

También querría expresar mi agradecimiento a todo el equipo de enfermería. En especial a Rosa, por la calidad que das a la Unidad con tu manejo y atención de los pacientes, gracias por tu cariño y por preocuparte siempre tanto por nosotras. A Edita, porque a pesar de los cambios, has conseguido crear un equipo de grandes profesionales con los que es un placer trabajar, gracias por intentar buscar siempre la calidad en la atención en nuestra planta de Neurología. A Lourdes, gracias por tus consejos y por cuidar tanto a tus niñas del vascular.

Deseo expresar mi agradecimiento a los miembros del equipo de Neurorradiología, por que sin ellos no sería posible culminar este gran proyecto como centro terciario de ictus. A Mario,

por llevar a cabo las primeras trombectomias en nuestro centro y ver, que se puede hacer realidad este gran proyecto. A Santiago, por tu enseñanzas día tras día en las pruebas de neuroimagen, en especial en la TC perfusión, sin lo cual no hubiera podido salir adelante esta Tesis.

A mi familia y amigos, porque siempre habéis estado a mi lado. A ti, papá, por los consejos que me has dado, porque me has enseñado que hay que luchar para conseguir las metas y porque cuando me dices lo orgulloso que estas de mi, haces que quiera seguir esforzándome para crecer. A mi madre, por enseñarme el valor del esfuerzo y la constancia, por tu apoyo, por tus consejos y porque sin ti no habría llegado hasta el día de hoy. A mi hermana María, como tú misma dices mi mitad, la persona que siempre ha estado a mi lado apoyándome y ayudándome, y compartiendo todos los momentos de mi vida. A mi compañero, a mi vida, a ti Rubén, por ser como eres, por apoyarme de manera incondicional sin cuestionar, por entender mi trabajo y ayudarme con él, por hacerme feliz cada día, porque estar a tu lado me hace ser mejor persona.

GLOSARIO DE ACRÓNIMOS

AAS: Ácido acetil salicílico

ACA: Arteria cerebral anterior

ACM: Arteria cerebral media

ACP: Arteria cerebral posterior

ASPECTS: Alberta Stroke Program Early CT Score

ATH: Aterotrombótico

AUC: Área bajo la curva

CBV: Cerebral Blood Volumen

CCAL: Circulación arterial colateral leptomeníngea

CBF: Cerebral Blood Flow

CE: Cardioembólico

COR (curva): en inglés ROC, Receiver Operator Characteristic Curve

CTA: Tomografía computerizada angiográfica.

DEDAS: Dose Escalation of Desmoteplase for Acute Ischemic Stroke

DEFUSE: The Diffusion and perfusion imaging Evaluation For Understanding Stroke Evolution

DIAS: Desmoteplase in Acute Ischemic Stroke

DWI: Secuencia difusión de la RM cerebral

ECASS: European Cooperative Acute Stroke Study

EMA: Agencia Europea del Medicamento

EPITHET: Echoplanar imaging trombolytic evaluation trial

EXTEND: EXTending the time for thrombolysis in Emergency Neurological Deficits

FDA: Food and Drug Administration

FSC: Flujo sanguíneo cerebral

HTA: Hipertensión arterial

Iv: Intravenoso

LSN: Last seen normal time

MTT: Mean transit time

NINDS: National Institute of Neurological Disorders and Stroke

oSVD: oscillatory Singular Value Decomposition

OMS: Organización Mundial de la Salud

PCT-SI: perfusión conputed tomography - source images.

PET: Tomografía por emisión de positrones

PWI: secuencia de perfusión resonancia magnética.

rCBV: relative Cerebral Blood Volume

rCBF: relative Cerebral Blood Flow

RM: Resonancia Magnética

SICH: Transformación hemorrágica sintomática

SITS-MOST: Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study

sSVD: standar Singular Value Decomposition

TAD: Tensión arterial diastólica

TAS: Tensión arterial sistólica

TC: Tomografía computerizada

TCD: Doppler transcraneal

TCCD: Duplex transcraneal

TCP: Tomografía computerizada de perfusión

THS: Transformación hemorrágica sintomática

TIBI: Thrombolysis in Brain Ischemia

TICI: Thrombolysis in cerebral infarction

TICA: Arteria carótida intracraneal

Tmax: Time to peak of the deconvolved tissue residue function

TOAST: Trial of Org 10712 in Acute Stroke Treatment

tPA: Activador tisular del plasminógeno.

TSA: Troncos supraaórticos

TTP: Time to peak

PRESENTACIÓN

Esta Tesis doctoral es el compendio de cuatro artículos originales publicados en revistas indexadas que suman en total 13,973 puntos de factor de impacto. Los cuatro trabajos siguen una línea de investigación común centrada en la aplicabilidad clínica y utilidad pronóstica del TC perfusión para los pacientes con ictus isquémico tratados con trombólisis endovenosa.

Los cuatro trabajos que constituyen esta tesis son los siguientes:

1. La tomografía computarizada de perfusión permite superar importantes criterios de exclusión SITS-MOST para la trombólisis endovenosa del infarto cerebral. *Rev Neurol* 2012; 54: 271-6.
2. Intravenous thrombolysis in ischemic stroke with unknown onset using CT perfusion. *Acta Neurol Scand.* 2013. Epub ahead of print
3. Collateral circulation on perfusion-computed tomography-source images predicts the response to stroke intravenous thrombolysis. *Eur J Neurol.* 2013; 20: 795-802
4. Relative Cerebral Blood Volume as a marker of durable tissue-at-risk viability in hyperacute ischemic stroke. *Stroke.* 2013. En prensa.

Agradecimientos.....	I
Índice de acrónimos.....	II
Presentación.....	III
Índice general.....	IV
1. INTRODUCCIÓN.....	1
1.1 El ictus isquémico.....	1
1.1.1 Concepto e importancia epidemiológica.....	1
1.1.2 Fisiopatología básica. Base racional del tratamiento trombolítico.....	2
1.1.2.1 Penumbra isquémica como diana terapéutica del ictus isquémico.....	2
1.1.3 Objetivos del tratamiento del ictus isquémico en fase aguda	4
1.2 Terapias de reperfusión cerebral	5
1.2.1 Tratamiento trombolítico: Evidencia derivada de ensayos clínicos.....	5
1.2.2 Criterios de exclusión del tratamiento trombolítico endovenoso que podrían superarse basándose en la fisiopatología de la isquemia cerebral	7
1.2.3 Nuevas terapias de reperfusión	9
1.3 Métodos de neuroimagen para evaluar la penumbra isquémica	15
1.3.1 Tomografía por emisión de positrones (PET)	16
1.3.2 Resonancia magnética multimodal	17
1.3.3 Tomografía computerizada de perfusión	20
1.4 El ictus isquémico y la circulación colateral	24
1.4.1 Anatomía de la circulación colateral	24
1.4.2 Fisiopatología de la circulación colateral	26
1.4.3 Evaluación diagnóstica de la circulación colateral.....	29
1.4.4 Implicaciones pronósticas de la circulación colateral.....	35

1.4.4.1 La importancia de la circulación colateral para seleccionar candidatos para terapias de reperfusión	38
1.4.5 Consideraciones terapéuticas de la circulación colateral.....	38
1.4.6 Oportunidad y necesidad de la tesis	40
2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	45
3 METODOLOGÍA	49
3.1 Diseño de los estudios	49
3.2 Selección de pacientes	49
3.3 Muestra estudiada	53
3.4 Protocolo clínico	57
3.4.1 Manejo diagnóstico y terapéutico en la Unidad de Ictus	57
3.4.2 Definición de las variables clínicas	59
3.5 Protocolo de neuroimagen	59
3.5.1 Adquisición de TC basal y TC perfusión	59
3.5.2 Estudio de la circulación colateral mediante la imagen fuente del TC perfusión	60
3.5.3 Procesamiento de los parámetros cuantitativos del TC perfusión	61
3.6 Protocolo de Eco-Doppler	63
3.6.1 Eco-Doppler de troncos supraaórticos	64
3.6.2 Eco-Doppler/Doppler transcraneal	64

3.7	Análisis Estadístico	65
4	RESULTADOS	69
4.1	La tomografía computerizada de perfusión permite superar importantes criterios de exclusión SIST-MOST para la trombólisis endovenosa del infarto cerebral. <i>Rev Neurol</i> 2012; 54: 271-276	69
4.2	Intravenous thrombolysis in ischemic stroke with unknown onset using CT perfusion. <i>Acta Neurol Scand.</i> 2013. Epub ahead of print	77
4.3	Collateral circulation on perfusion-computed tomography-source images predicts the response to stroke intravenous thrombolysis. <i>Eur J Neurol.</i> 2013; 20: 795-802	85
4.4	Relative Cerebral Blood Volume as a marker of durable tissue-at-risk viability in hyperacute ischemic stroke. <i>Stroke.</i> 2013. En prensa	95
5.	SINTESIS DE RESULTADOS Y DISCUSIÓN	113
5.1	Perfil de eficacia y seguridad de la trombólisis intravenosa guiada por TC perfusión en pacientes a priori excluidos por criterios tradicionales	113
5.2	Comparación entre pacientes de más de 4.5 horas de evolución de inicio conocido vs desconocido	116
5.3	Impacto pronóstico de la circulación colateral evaluada por la imagen fuente del TC perfusión	118
5.4	Parámetros cuantitativos del TC perfusión que mejor predicen la circulación colateral	122
5.5	Valor pronóstico de los parámetros cuantitativos del TC perfusión	124
5.6	Interacción entre la recanalización arterial precoz y los parámetros de TCP que predicen el grado de las colaterales	125

5.7	Aplicabilidad de los resultados presentados	129
6.	CONCLUSIONES	133
7.	BIBLIOGRAFÍA	137
8.	ANEXOS	163
8.1	ANEXO I: Clasificación TOAST y algoritmo diagnóstico	163
8.2	ANEXO II: Escala NIHSS (Escala de ictus del National Institute Health)	164
8.3	ANEXO III: Escala Rankin modificada	167

1. INTRODUCCIÓN

1.1 EL ICTUS ISQUÉMICO

1.1.1 Concepto e importancia epidemiológica

El ictus consiste en una alteración brusca, transitoria o permanente, de la circulación cerebral que afecta a una o varias zonas del parénquima encefálico, bien sea en el sentido de una disminución súbita del flujo sanguíneo producida por una oclusión arterial (ictus isquémico) o bien en el de una extravasación de sangre desde el espacio intravascular al interior del tejido cerebral (ictus hemorrágico). El ictus isquémico representa el 85% de todos los ictus, mientras el 15% restante corresponde a los hemorrágicos.

El ictus constituye un problema sociosanitario de gran envergadura, según la Organización Mundial de la Salud las enfermedades cerebrovasculares representan la tercera causa de muerte en el mundo occidental, la segunda causa (la primera en las mujeres) de mortalidad específica en España, la primera causa de discapacidad en las personas adultas y la segunda de demencia¹ (OMS 2008, www.who.org). (Referencia: Instituto Nacional de Estadística. Salud. España en cifras 2011. Madrid: INE;2011.). El ictus ocupa el segundo lugar en cuanto a la carga de enfermedad en Europa (burden of disease) según información disponible en la misma página web (World Health Report 2004). Estudios europeos estiman que el coste individual del ictus en el primer año tras el evento se sitúa entre 20.000 y 30.000 euros por persona afectada². Por tanto, el ictus causa en nuestro medio un gran impacto económico y humano. La incidencia del ictus isquémico aumenta con la edad, con lo que el envejecimiento progresivo de la población conllevará un aumento de la incidencia y carga social del ictus en nuestra sociedad en las próximas décadas.

1.1.2 Fisiopatología básica. Base racional del tratamiento trombolítico

Como consecuencia de la oclusión aguda de una arteria cerebral, tiene lugar una reducción brusca del flujo sanguíneo cerebral regional en el territorio irrigado por dicha arteria. A medida que avanza el tiempo mientras la arteria cerebral permanece ocluida, tiene lugar de forma progresiva e irreversible la conversión del tejido cerebral isquémico aún viable y potencialmente recuperable en tejido infartado.

El objetivo del tratamiento trombolítico es la recanalización precoz de las arterias cerebrales ocluidas, y así restablecer la perfusión cerebral a tiempo para salvar el tejido cerebral isquémico que no ha experimentado un daño irreversible. De esta manera, conseguimos disminuir la extensión del infarto cerebral y mejorar así el pronóstico vital y funcional del ictus.

1.1.2.1 La penumbra isquémica como diana terapéutica del ictus isquémico

La interrupción del flujo sanguíneo cerebral en un territorio vascular provoca una zona de infarto rodeada del área de penumbra isquémica, que permanece viable a expensas de la eficacia de la circulación colateral y a ciertos reflejos locales que tienden a aumentar la presión de perfusión cerebral. La penumbra isquémica fue definida en primer lugar por Astrup et al³. Hay muchas definiciones del tejido en riesgo, una de las más reciente lo define como “el tejido isquémico el cual presenta un deterioro funcional y está en riesgo de infarto y es potencialmente salvable con reperusión o/y otras estrategias. Si este tejido no es rescatado, progresivamente se irá transformando en el core del infarto y con el tiempo este se expandirá hasta el máximo volumen del tejido en riesgo”⁴. En el infarto isquémico, existe un compromiso en el suministro de sangre cerebral que conduce a un deterioro funcional, seguido de una desintegración neuronal en ausencia de reperusión. La fase inicial de

disfunción es potencialmente reversible, previa a la posterior muerte celular. Mientras que parte del tejido cerebral ha sufrido un daño irreversible, parte es un área hipoperfundida que está en riesgo pero es potencialmente salvable (penumbra isquémica). Así mismo, existe una parte del tejido cerebral hipoperfundido pero estructuralmente intacto, que conserva su función y que no llegará a convertirse en infarto e incluso en ausencia de reperfusión, es la llamada oligemia cerebral. El grado de isquemia decrece según se aleja del core del infarto. El objetivo de las terapias de reperfusión es rescatar el tejido cerebral amenazado, denominado tejido en riesgo (“tissue at risk”) ó penumbra isquémica.

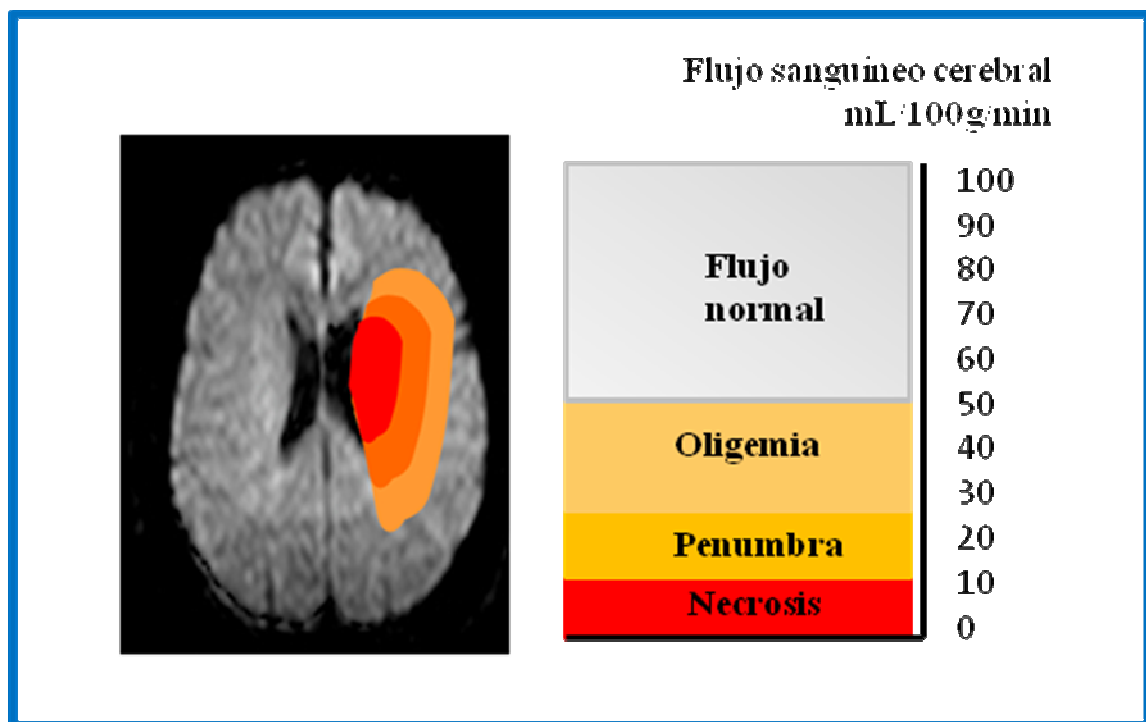


Figura 1: Esquema de las diferentes áreas del cerebro isquémico según el grado de hipoperfusión: zona de oligemia (FSC >22mL/100g/min), zona de penumbra isquémica (FSC < 22 mL/100g/min) y core del infarto (<10 mL/100gr(min)^{5,6}. Fuente: elaboración propia.

1.1.3 Objetivos del tratamiento del ictus isquémico en fase aguda

El tratamiento en fase aguda del ictus isquémico tiene tres objetivos fundamentales:

1) La recanalización precoz de la arteria cerebral ocluida con la subsiguiente reperfusión del tejido cerebral rescatable. A continuación se expondrán las diferentes terapias de reperfusión del ictus isquémico.

2) La cerebroprotección cuya finalidad es doble; por un lado, mantener viable el mayor tiempo posible el tejido en penumbra isquémica, y por otro, preservar la integridad de la barrera hematoencefálica para disminuir el riesgo de reperfusión hemorrágica. El mantenimiento de la homeostasis cerebral gracias al control estricto de la temperatura, oxigenación, glucemia y presión arterial, han demostrado tener un efecto determinante sobre la evolución del ictus isquémico. La posibilidad de vigilar estos parámetros en las Unidades de Ictus explica en gran parte el beneficio terapéutico que obtienen los pacientes que ingresan en ellas. Por otra parte, el uso de fármacos neuroprotectores, administrados de forma aislada ó combinada con el rtPA, pretenden bloquear los procesos bioquímicos (cascada isquémica) que se producen en el área de penumbra y que originan la apoptosis neuronal. Sin embargo, los estudios clínicos realizados hasta el momento, no han obtenido buenos resultados en la mayoría de los casos, por tanto, no hay evidencia científica para su recomendación.

3) La prevención de la reoclusión arterial y de la recurrencia precoz (mantener permeable el vaso una vez recanalizado). Las principales estrategias para evitar la recurrencia del ictus se centran, por un lado, en conocer el mecanismo subyacente causante del ictus y el subtipo de ictus lo cual se consigue mediante la realización de un estudio etiológico completo del ictus y posterior optimización del tratamiento en función de la causa del ictus. Por otro, llevar a cabo

un tratamiento óptimo de los factores de riesgo vascular (hipertensión arterial, diabetes Mellitus, dislipemia, hábitos tóxicos).

1.2. TERAPIAS DE REPERFUSIÓN CEREBRAL

1.2.1 Tratamiento trombolítico: Evidencia derivada de ensayos clínicos

La estrategia terapéutica más efectiva en el tratamiento del ictus isquémico es la reperfusión precoz. En la actualidad, en la Unión Europea, como único tratamiento trombolítico del ictus isquémico, está aceptado el activador tisular de plasminógeno (rt-PA) por vía sistémica a la dosis de 0,9 mg/kg durante las 4.5 primeras horas del inicio de la sintomatología. El estudio NINDS demostró la eficacia del rt-PA endovenoso en el tratamiento del infarto cerebral durante las primeras tres horas del inicio de la clínica⁷. Posteriormente, el estudio observacional SIST-MOST, confirmó la seguridad y eficacia del tratamiento trombolítico con alteplase en la práctica clínica, cuando se administra en las tres primeras horas del inicio de la clínica, empleando criterios de selección clínicos y de tomografía computerizada simple⁸.

Más tarde, en septiembre de 2008, el estudio ECASS-3, ensayo randomizado, placebo controlado, probó la eficacia y la seguridad del tratamiento con rt-PA endovenoso administrado entre 3 y 4.5 horas del inicio de la sintomatología, empleando similares criterios de selección clínicos y radiológicos del estudio SIST-MOST⁹. Tanto el estudio SITS-MOST como el ECASS-3 fueron requisitos de la Agencia Europea del Medicamento (EMA) para permitir el uso del rt-PA en Europa. Por el contrario, la aprobación del uso de alteplase por la FDA americana tras la publicación del estudio NINDS en 1995 fue mucho más rápida. Tanto el SITS-MOST como ECASS-3 emplearon criterios de selección conservadores en comparación con los americanos, con la intención de obtener un perfil de eficacia/seguridad

favorable que permitiese la implantación de la trombólisis en Europa. Sin embargo, una vez demostrada nuevamente la eficacia y seguridad del rt-PA endovenoso en nuestro medio, algunos de los criterios de selección de SITS-MOST y ECASS-3 pueden parecer demasiado rígidos y suponen en la práctica diaria causa de exclusión de un porcentaje considerable de pacientes con ictus isquémico, que podrían beneficiarse de un sistema de selección más basado en la fisiopatología de la isquemia cerebral, mediante la detección de tejido cerebral potencialmente salvable.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN SIST-MOST Y ECASS-3

- Hemorragia intracraneal.
- Tiempo desde el inicio de los síntomas superior a 4.5 horas.
- Tiempo del inicio de los síntomas desconocido.
- Mejoría significativa espontánea incompleta de los síntomas ó ictus minor (NIHSS<4) antes del inicio del tratamiento.
- Ictus severo clínicamente (NIHSS>25) ó valorado mediante técnicas de neuroimagen.
- Ictus o trauma craneal en los 3 meses anteriores.
- Combinación de ictus previo y Diabetes Mellitus.
- Cirugía mayor o traumatismo severo en los 3 meses previos.
- Historia de hemorragia cerebral, subaracnoidea o intracraneal.
- Presión arterial sistólica ≥ 185 mmHg y presión arterial diastólica ≥ 105 mmHg antes de la infusión, o cuando se precisen medidas hipotensoras agresivas (más de dos dosis iv de hipotensores tras el ingreso en la Unidad de Ictus).
- Síntomas sugestivos de hemorragia subaracnoidea.
- Convulsiones al inicio del ictus.
- Tratamiento con anticoagulantes orales.
- TTPA alargado si el paciente ha recibido heparina sódica en las 48 horas anteriores.
- Plaquetas $< 100.000/\text{mm}^3$.
- Glucemia > 400 mg/dl ó < 50 mg/dl.

Tabla 1: Criterios de exclusión tradicionales para trombólisis endovenosa derivados de los estudios SIST-MOST y ECASS-3

Además, el reciente ensayo clínico Internacional Stroke Trial-3 (IST-3), a pesar de no alcanzar significación en la variable pronóstica primaria (vivo e independiente al tercer mes,

dicotomizado), si observó una asociación significativa a favor del tPA en el análisis de regresión logística ordinal, permitiendo concluir que los pacientes de más de 80 años se benefician del tPA endovenoso¹⁰.

1.2.2 Criterios de exclusión del tratamiento trombolítico endovenoso que podrían superarse basándose en la fisiopatología de la isquemia cerebral.

La ventana terapéutica constituye, en la práctica clínica diaria, uno de los mayores obstáculos para el tratamiento del ictus isquémico en fase aguda, excluyendo a muchos pacientes que podrían beneficiarse del tratamiento trombolítico. De hecho, se calcula que únicamente son tratados con rt-PA aproximadamente el 10% de los pacientes con ictus en los centros de ictus, y el 2.4% de los pacientes de la población general¹¹. El tejido cerebral isquémico no infartado puede permanecer viable y rescatable durante más de tres horas desde el momento que ocurre la oclusión arterial¹²⁻¹⁴. Más del 44% de pacientes con ictus agudo mantiene la penumbra después de 18 horas¹⁵. Por lo que, en la actualidad es un objetivo de investigación la extensión de la ventana terapéutica más allá de los rígidos límites temporales, empleando el criterio de detección de tejido cerebral rescatable mediante técnicas de neuroimagen.

Lo mismo ocurre en los pacientes con ictus de inicio de los síntomas desconocido e ictus del despertar. Las guías actuales sobre el tratamiento endovenoso con rtPA excluyen su uso en estos pacientes. Sin embargo, aproximadamente un 25-30% de los pacientes con ictus isquémico pertenecen a este grupo^{16,17}. Se debe tener en cuenta que los ictus del despertar pueden tener su inicio en las primeras horas de la mañana, cerca del momento que el paciente o los familiares son conscientes del déficit neurológico y buscan atención médica urgente, mientras que la última vez que se ve asintomático al paciente suele ser antes de acostarse, en las primeras horas de la noche. Estudios previos, apoyan que al igual que ocurre en el infarto

de miocardio ó la muerte súbita¹⁸, existe en las horas del amanecer un pico con mayor probabilidad de que tengan lugar los ictus del despertar^{19,20}. Si esto fuera así, a la mayoría de los ictus del despertar probablemente se les atiende en una ventana terapéutica mucho más corta de la que se supone tomando como referencia la última vez que se vio al paciente asintomático. Es por ello, de gran interés clínico determinar si los pacientes con ictus del despertar pueden ser seleccionados para recibir tratamiento de reperfusión empleando técnicas de neuroimagen avanzada capaces de detectar la presencia de tejido cerebral rescatable.

Por otra parte, pacientes con ictus menor (NIHSS<4) o ictus severo clínicamente (NIHSS>25) son pacientes que podrían beneficiarse del tratamiento trombolítico. Los primeros, en ocasiones presentan un patrón en técnicas de neuroimagen avanzada que muestra isquemia correspondiente a la oclusión de una rama de la ACM, con parte del tejido hipoperfundido aún viable, y por tanto con gran probabilidad de empeorar si no se consigue la recanalización²¹, Y en los pacientes con déficit grave, lo que debe constituir criterio de exclusión no es la clínica en sí, que únicamente indica que hay un gran volumen de cerebro hipoperfundido, sino la extensión del tejido ya infartado²².

Así mismo, aquellos pacientes cuyo debut clínico son crisis comiciales, pérdida de conciencia ó cualquier tipo de “stroke mimics”, que en ocasiones reciben tratamiento trombolítico erróneo por dudas diagnósticas, la realización de una prueba de neuroimagen avanzada permite evitar riesgos innecesarios relacionados con el tratamiento endovenoso.

Por tanto, es de gran interés clínico determinar si en estos supuestos las técnicas de neuroimagen avanzada permiten convertir a estos pacientes, actualmente excluidos del tratamiento, en candidatos para recibir terapias de reperfusión mediante la detección del tejido

cerebral isquémico potencialmente rescatable. De este problema se ocuparán los dos primeros trabajos de esta Tesis.

1.2.3 Nuevas terapias de reperfusión

A pesar de que el tratamiento con alteplase por vía sistémica ha revolucionado el tratamiento del ictus, la recanalización arterial completa con la trombólisis sistémica se consigue en menos del 40% de los pacientes tratados, dependiendo en gran medida de la localización de la oclusión, siendo del 30% en oclusiones del segmento M1 proximal de la ACM ó menos del 10% en oclusiones de la TICA²³. Esta eficacia limitada del tPA endovenoso, ha motivado el desarrollo de numerosos estudios en diferentes ámbitos.

Ampliación de la ventana terapéutica para el tratamiento con trombólisis sistémica en pacientes seleccionados con técnicas de neuroimagen avanzada.

Una vez superada la ventana terapéutica de 4.5 horas no existe un tratamiento que disponga del nivel de evidencia suficiente, y por tanto se entra en el terreno de la investigación clínica. En estudios observacionales y ensayos clínicos la administración de alteplase iv entre 4.5 y 6 horas después del inicio de la sintomatología ha demostrado ser tan eficaz y seguro como el tratamiento en ventana terapéutica de 4.5 horas cuando la selección de pacientes se hace mediante criterios de RM multimodal^{24,25}.

Actualmente se encuentran en desarrollo varios ensayos clínicos con tPA iv en ventana extendida y selección basada en mismatch PWI/DWI, calculado en tiempo real mediante software automáticos: EXTEND²⁶ (Australia), y ECASS-4 (Europa). Existe otro ensayo clínico con tPA en ictus del despertar, desarrollado a través de un consorcio Europeo de

fondos del 7 Programa Marco, que emplea el concepto de mismatch entre DWI y FLAIR por resonancia magnética para seleccionar los pacientes (WAKE-UP stroke).

Nuevos fármacos trombolíticos por vía sistémica

Las principales ventajas que ofrecen los nuevos fármacos que están ahora en estudio frente al tPA iv, son su mayor afinidad a la fibrina y su vida media más larga. Los estudios en fase II DIAS y DEDAS^{27,28} mostraron resultados prometedores con el tratamiento con Desmoteplase que no se demostraron posteriormente en la fase III DIAS-2²⁹. En este último estudio, se incluyeron un gran número de pacientes sin oclusión arterial y escasa penumbra isquémica, hecho que pudo conducir a una elevada frecuencia de respuesta positiva en el grupo placebo. Actualmente, está en marcha la fase III del ensayo clínico DIAS3-DIAS 4 que pretende estudiar la eficacia y seguridad del tratamiento con desmoteplasa iv en ventana terapéutica de hasta 9 horas en pacientes con ictus isquémico y presencia de oclusión arterial. Actualmente se han publicado los resultados de un estudio en fase IIb que estudia la eficacia del tratamiento con tenecteplasa (dosis 0.1mg o 0.25 mg/kg de peso) frente tPA (0.9 mg/kg peso), demostrando que el tratamiento con tenecteplasa en ventana terapéutica de 6 horas se asocia a mejor evolución neurológica y mayor tasa de reperfusión comparado con los pacientes aleatorizados a tPA que mostraban tejido en penumbra en el TC perfusión³⁰.

Trombolíticos en combinación con otros fármacos adyuvantes

En la actualidad se está investigando la combinación de fármacos trombolíticos con otros fármacos antitrombóticos, para potenciar la acción lítica del rtPA y disminuir el riesgo de retrombosis. Algunos de estos fármacos son (1) Inhibidores directos de la trombina: Argatrobán, en un estudio piloto de seguridad, donde se empleaba combinado con tPA, habiendo demostrado una tasa de SICH de 6.2% en el grupo tratado con argatrobán³¹. Así

mismo, se está estudiando el empleo aislado de argatrobán (estudio ARGIS-1). (2) Antagonista de la glicoproteína GPIIb-IIIa: el estudio ABESST-II obtuvo resultados negativos para el abciximab, debido a que se asoció con un elevado riesgo de transformación hemorrágica³². En la actualidad se está estudiando la combinación de abciximab con el reteplase (ROSIE), y recientemente se ha publicado que la combinación de epitibatide y tPA (CLEAR-ER)³³ es seguro, justificando la necesidad del desarrollo de un ensayo clínico en fase III. (3) Otros antiagregantes: recientemente se han publicado los resultados del ensayo clínico ARTIS, que pretendía evaluar la eficacia y seguridad de la combinación del tPa iv con 300mg de ácido acetil salicílico. El uso de aspirina iv incrementó el riesgo de complicaciones hemorrágicas, sin asociarse a un mayor beneficio clínico³⁴.

Fármacos trombolíticos ó dispositivos de extracción mecánica de trombos a nivel intraarterial para mejorar la eficacia de recanalización arterial

La fibrinólisis intraarterial tiene varias ventajas sobre la trombólisis intravenosa, es un procedimiento en el que se infunde el fármaco fibrinolítico (alteplase, urokinasa) a nivel local, distal al trombo ó intratrombo mediante técnicas neurointervencionistas. De esta manera, se alcanzan altas concentraciones de fármaco a nivel local consiguiendo disminuir el riesgo de complicaciones hemorrágicas sistémicas. Además, puede realizarse la rotura mecánica del coágulo que facilitará la lisis del mismo. La eficacia y seguridad de la fibrinólisis intraarterial usada en las primeras 6 horas en pacientes con oclusión de la ACM ha sido evaluada en 3 ensayos clínicos, dos de ellos utilizando pro-urokinasa (PROACT I y II)^{35,36} y otro con urokinasa (MELT)³⁷. La recopilación de los resultados de todos ellos indica que el tratamiento intraarterial se asocia a una menor tasa de muerte ó discapacidad a largo plazo comparado con los controles tratados solo con heparina.

Por otro parte, la trombólisis combinada pretende asociar la rapidez en el inicio del tratamiento sistémico y el probable beneficio de un mayor grado de recanalización con el procedimiento intraarterial, en aquellos pacientes que el tratamiento endovenoso no haya sido eficaz. Los fármacos utilizados en los primeros estudios fueron la alteplase y la UK por vía intraarterial, y la alteplase por vía endovenosa. El estudio EMS comparó terapia endovenosa e intraarterial combinada frente a trombólisis intraarterial en las 3 primeras horas del inicio de la clínica, demostrando que la terapia combinada puede ofrecer más grado de recanalización que la terapia intraarterial aislada³⁸. Los estudios IMS I y II³⁹ compararon pacientes tratados con dosis reducidas de tPA intravenoso (0.6 mg/kg en 30 minutos) en las 3 primeras horas del inicio de la clínica, seguidas en caso de presencia de un coágulo residual de trombólisis intraarterial con tPA en las 5 horas siguientes, con los pacientes tratados con tPA endovenoso del estudio NINDS. El IMS II incorporó la aplicación de ultrasonidos con el dispositivo EKOS durante la infusión de tPA intraarterial. En el IMS I se observó que la terapia combinada es segura pero no consigue mejores resultados que los pacientes tratados por vía sistémica. En el estudio IMS II el porcentaje de recanalización fue superior al IMS (73% vs 56%), pero sin diferencias significativas en el pronóstico a largo plazo.

Recientemente se han publicado los resultados del ensayo clínico IMS-III, cuyo objetivo principal era determinar si el tratamiento combinado alcanzaba mejor pronóstico a largo plazo que el tratamiento con tPA intravenoso aislado en pacientes con ictus isquémico de menos de 3 horas de evolución y gravedad clínica moderada-severa (NIHSS ≥ 10). Este estudio fue finalizado prematuramente por futilidad, al no encontrar diferencias significativas entre ambos grupos en la variable pronóstica primaria (Rankin ≤ 2)⁴⁰. Probablemente, en este resultado negativo hayan influenciado un mal diseño del estudio, al no estudiar la presencia de oclusión intracraneal en la rama terapéutica de tratamiento endovenoso aislado, y el empleo de

dispositivos endovasculares ya obsoletos (Merci). Así mismo, el ensayo SYNTHESIS⁴¹, cuyos resultados también han sido publicados recientemente, no demuestra superioridad del tratamiento endovascular (terapia combinada ó trombectomía mecánica o la combinación de ambos) frente al tratamiento con tPA iv aislado en pacientes con ictus isquémico de menos de 4.5 horas de evolución. Este estudio incluyó 362 pacientes, 181 fueron randomizados en cada una de las ramas terapéuticas y objetivó que 55 (30.4%) pacientes sometidos a terapia endovascular presentaban un Rankin 0-1 al día 90 frente a un 34.8% de los que recibieron tPA iv aislado. Por otra parte tampoco encontraron diferencias significativas en el desarrollo de transformación hemorrágica sintomática ni otros eventos adversos⁴¹.

Además, existen técnicas mecánicas de recanalización arterial que permiten la fragmentación y extracción del trombo mediante el uso de dispositivos endovasculares. En la actualidad, disponemos de varias técnicas mecánicas para la extracción de coágulos de las arterias intracraneales. El estudio MERCI⁴² demostró una tasa de recanalización de arterias intracraneales (con dispositivo Merci mediante técnica de captura) del 48% en las primeras 8 horas, tasa significativamente más alta que la esperada usando como control el estudio PROACT II y controles históricos ($p < 0.0001$). El estudio Multi-MERCI⁴³ comparó la terapia combinada con alteplase endovenoso y trombectomía mecánica en las primeras horas del inicio de la clínica frente a pacientes tratados únicamente con trombectomía mecánica, obteniendo en ambos grupos resultados equiparables. El estudio Penumbra⁴⁴, evaluó 125 pacientes con ictus isquémicos de menos de 8 horas de evolución, y obtuvo una revascularización parcial ó completa (con el uso del dispositivo penumbra mediante mecanismo de tromboaspiración) en el 81,6% de las oclusiones arteriales, 11,2% sufrieron THS, buenos resultados a largo plazo se observaron en 25% de los pacientes. El uso de stents extraíbles (stent retrievers) como nueva modalidad de trombectomía mecánica ha demostrado

seguridad y eficacia en diferentes series clínicas^{45,46}, permitiendo una rápida restauración del flujo cerebral y una menor duración de tiempo de intervención. Así mismo, el estudio SWIFT, estudio randomizado, multicéntrico y controlado que comparó la eficacia y seguridad del dispositivo Solitaire con el dispositivo Merci en pacientes con ictus isquémico moderado-severo, con presencia de oclusión intracraneal y menos de 8 horas de evolución de la clínica, mostró una clara superioridad del Solitaire en todos los indicadores : recanalización Solitaire 60% vs. Merci 24,1%, buen pronóstico 58% vs. 33%, transformación hemorrágica sintomática 2% vs 11% y mortalidad 17% vs 38%⁴⁷. El estudio TREVO, también demostró una clara superioridad del stentriever Trevo frente al Merci, demostrando una mayor tasa de recanalización (Trevo 86% vs Merci 60%) y mejor pronóstico a largo plazo (Trevo 40% vs Merci 22%)⁴⁸. Sin embargo, a pesar de demostrar una muy buena tasa de recanalización y buenos resultados a largo plazo, la demostración definitiva del beneficio de la trombectomía mecánica con los stentriever solo se puede demostrar mediante la realización de ensayos que comparen el uso de trombectomía con la fibrinólisis endovenosa, como son los ensayos clínicos SWIFT-PRIME ó el REVASCAT, actualmente en desarrollo.

ESTUDIO	DISPOSITIVO	PACIENTES	RECANALIZACIÓN	BUEN PRONÓSTICO	MORTALIDAD
MERCI ⁴²	Merci X series	151	46%	25%	32%
MULTI-MERCI ⁴³	Merci L series	177	68%	36%	34%
PENUMBRA ⁴⁴	Penumbra System	125	82%	30,3%	32,8%
PENUMBRA-POST ⁴⁹	Penumbra System	157	87%	41%	20%
SOLITAIRE REGISTRY ⁴⁵	Solitaire FR	141	85%	55% (66% si tPA previo)	20%
TREVO REGISTRY ⁴⁶	Trevo	60	73,3%	45%	27,8%
SWIFT ⁴⁷	Solitaire vs Merci	114 (58 vs 56)	60% vs 24.1%	58% vs 33%	17% vs 38%
TREVO ⁴⁸	Trevo vs Merci	178 (88 vs 90)	86% vs 60%	40% vs 22%	33% vs 24%

Tabla 2: Resumen de los principales registros de pacientes con ictus isquémico tratados mediante dispositivo de trombectomía mecánica

Por tanto, diferentes estudios han demostrado que el tratamiento endovascular del ictus isquémico consigue mayores tasas de recanalización arterial que la terapia endovenosa⁵⁰. Sin embargo, los resultados de los ensayos clínicos aleatorizados publicados hasta el momento no han podido demostrar la superioridad del tratamiento endovascular con el uso de dispositivos mecánicos frente al mejor tratamiento médico disponible^{40,41,51}. Estos resultados, probablemente se pueden deber a un fallo en la metodología de los estudios y selección de los candidatos a estas terapias. Esto hace plantearse, que una adecuada selección de los pacientes candidatos a estas nuevas terapias de reperfusión puede ser igual de importante que el tratamiento empleado. En este sentido, la neuroimagen avanzada juega un papel crítico, mediante la identificación de la extensión del core de infarto, la penumbra isquémica y el estado de la circulación colateral, seleccionando los mejores candidatos subsidiarios a las terapias de reperfusión.

1.3 MÉTODOS DE NEUROIMAGEN PARA EVALUAR LA PENUMBRA ISQUÉMICA

Existen varias técnicas de neuroimagen capaces de identificar la penumbra isquémica en un infarto cerebral y que permitiría seleccionar candidatos que podrían beneficiarse de terapias de recanalización arterial cerebral más allá de la ventana terapéutica tradicional⁵². Desde mediados de los años 1970, el PET, SPECT y años más tarde la RM han permitido evaluar el funcionamiento cerebral, y diferenciar el tejido dañado irreversiblemente del potencialmente salvable. El PET es la técnica patrón oro para distinguir entre tejido normal, penumbra e infarto en la fase aguda del ictus⁵³. La RM cerebral, con las secuencias de difusión (DWI), perfusión (PWI) y la angioRM, ha demostrado en diferentes estudios clínicos, ser una poderosa herramienta para seleccionar pacientes candidatos a terapias de reperfusión más allá

de las 4.5 horas del inicio de la clínica^{24,25,54}. Recientemente la TC perfusión ha sido presentada como una de las técnicas disponibles para identificar de forma precoz en urgencias la presencia de tejido cerebral infartado y diferenciarlo del área de penumbra⁵⁵.

1.3.1 Tomografía por emisión de positrones (PET)

La primera descripción experimental de la penumbra isquémica en humanos se obtuvo utilizando como prueba de imagen el PET⁵⁶⁻⁵⁸. El PET permite evaluar la relación entre el CBF y parámetros metabólicos como son la tasa de metabolización de oxígeno cerebral (CMRO2) y la de extracción de oxígeno (OEF) del tejido cerebral⁵⁹. En la situación basal cerebral, la relación entre CBF y CMRO2 es proporcionalmente lineal y con OEF es similar en todo el cerebro. En presencia de una situación de isquemia cerebral se han descrito 4 patrones diferentes⁵³. El primer patrón, en el que se objetiva un incremento en el CBV con CBF mantenido en respuesta a las demandas metabólicas (autorregulación). Un segundo patrón, definido como oligemia, donde se produce un incremento del OEF en respuesta a la reducción de CBF, manteniendo niveles de CMRO2. El tercer patrón que define la penumbra isquémica, donde se produce un incremento de OEF en las regiones cerebrales con CBF y CMRO2 disminuido para intentar mantener el metabolismo cerebral todo el tiempo que sea posible. Y por último, el cuarto patrón que representa el core del infarto, donde se objetivan bajos niveles de CBF, CMRO2 y OEF. Así mismo, el PET puede aportar información sobre el estado del parénquima cerebral en la fase aguda del ictus mediante el uso de marcadores, como el C-flumazenilo⁵³ y F- fluoromisonidazole⁶⁰, que tienden a unirse al área de tejido dañado irreversiblemente y a la penumbra isquémica, respectivamente. A pesar de la alta especificidad fisiopatológica de esta técnica, el PET no es una técnica de neuroimagen disponible en la práctica clínica diaria, lo que hace necesario el desarrollo de otras técnicas de neuroimagen para identificar la penumbra isquémica⁶¹.

1.3.2 Resonancia Magnética Multimodal

La RM multiparamétrica ofrece una amplia información fisiopatológica del infarto, las diferentes secuencias permiten diferenciar el tejido cerebral amenazado del dañado irreversiblemente, y de esta manera seleccionar potencialmente a pacientes candidatos a terapias de reperfusión⁶². La secuencia de difusión (DWI) detecta, tan sólo unos minutos tras el inicio de la oclusión arterial, el tejido cerebral que ha sufrido un edema citotóxico con disminución del movimiento browniano del agua en el espacio intercelular⁶³. Este tejido cerebral que muestra una alteración aguda en la secuencia de difusión, se ha considerado clásicamente el núcleo ó core del infarto cerebral, ó lo que es lo mismo, el tejido lesionado de forma irreversible⁶⁴. La secuencia de perfusión (PWI) ofrece una medida del compromiso del tejido cerebral, lo que se refiere a la extensión del tejido hipoperfundido⁶⁵. La diferencia ó mismatch entre el tejido cerebral hipoperfundido, definido en la secuencia de PWI, y el tejido dañado irreversiblemente, delimitado en la DWI, sería el tejido en riesgo de isquemia pero que es potencialmente salvable y recuperable, es decir lo que correspondería a la penumbra isquémica⁶⁶.

Se han realizado varios estudios en los que se compara el empleo de la RM multimodal y el PET para identificar el área de core del infarto y la penumbra isquémica, demostrando que la RM es la técnica de neuroimagen que ofrece la mejor aproximación del tejido en riesgo de isquemia y del volumen final del infarto^{61,67}.

Por tanto, la secuencia de difusión se ha establecido como una representación exacta del tejido dañado irreversiblemente⁶⁸⁻⁷⁰. Sin embargo, la secuencia de perfusión (PWI) puede sobreestimar el tejido hipoperfundido, debido a que áreas de oligemia benigna se pueden incluir dentro de la lesión-PWI. Una técnica para reducir el volumen de oligemia benigna

incluida dentro de la lesión-PWI es el uso de un umbral para excluir áreas con un mínimo retraso en los tiempos de llegada de contraste (Tmax). El umbral óptimo Tmax para identificar el tejido hipoperfundido no está claro, aunque diversos estudios han demostrado que $T_{max} > 5$ a 6 segundos es el mejor predictor del tejido hipoperfundido en ausencia de reperfusión⁷¹⁻⁷⁴.

Se han realizado varios estudios clínicos que apoyan la utilidad de la RM en la selección de pacientes con ictus agudo que se puedan beneficiar de las terapias de reperfusión más allá de las 4.5 horas del inicio de la clínica. Dos ensayos clínicos en fase II estudiaron la penumbra isquémica en el tratamiento trombolítico con alteplase. En primer lugar el estudio DEFUSE, estudio multicéntrico prospectivo, en el que se incluyeron 74 pacientes con ictus isquémico entre 3 y 6 horas del inicio de la clínica tratados con rt-PA y se les realizó una RM multiparamétrica basal antes del tratamiento y otra posterior. Se observó que una precoz reperfusión fue asociada con un incremento significativo en la respuesta clínica de pacientes que presentaban mismatch entre PWI y DWI, mientras que en aquellos sin mismatch en la RM no se obtuvo beneficio de una precoz reperfusión. En este estudio se confirmó que la RM multiparamétrica es capaz, en pacientes con ictus tratados entre 3 y 6 horas, de identificar subgrupos que puedan obtener beneficio de terapias de reperfusión, ó seleccionar aquellos pacientes con pocas posibilidades de obtener beneficio e incluso aquellos para quienes el tratamiento pueda ser perjudicial²⁴.

Un segundo estudio, el estudio EPITHET, prospectivo, randomizado, alteplase-placebo, se realizó en pacientes con ictus agudo en las 3-6 primeras horas del inicio de la clínica. Se incluyeron 101 pacientes, a quienes se realizó una RM previa y posterior al tratamiento. Se confirmó que la alteplase estaba significativamente asociada con un incremento en la

reperfusión en pacientes con mismatch PWI/DWI en la RM, pero no significativamente asociado a un menor crecimiento del infarto²⁵. En un análisis posterior donde se utilizaron técnicas de registro conjunto de las imágenes de ponderación de DWI-PWI para calcular el volumen de la hipodensidad, se confirmó que el tratamiento con tPA si que se asociaba de manera significativa con un menor crecimiento del infarto⁷⁵.

La determinación de mismatch PWI/DWI en la RM, ha sido propuesto como uno de los métodos para seleccionar pacientes con ictus isquémico candidatos para tratamientos de reperfusión seleccionados en base a la detección de tejido cerebral rescatable, y por tanto, de un modo fisiopatológico. En la literatura, se describen otros métodos de RM que permiten identificar pacientes subsidiarios a trombólisis endovenosa más allá de la ventana terapéutica del ECASS-3: mismatch entre angiografía-difusión en RM⁵⁴ y mismatch clínico-difusión⁷⁶⁻⁸⁰. En una serie de 1210 pacientes, se comparó la seguridad y la eficacia de la trombólisis más allá de las tres horas con criterios de RM con la trombólisis en menos de tres horas con criterios de Tomografía computerizada convencional. Se observó que la trombólisis basada en la RM multiparamétrica fue más segura y potencialmente más eficaz que la trombólisis estándar con criterios de TC⁸¹. Otro estudio comparó la evolución de 174 pacientes con ictus isquémico de menos de 6 horas tratados con rt-PA según criterios de RM multimodal, con la evolución de los pacientes incluidos en los ensayos clínicos ATLANTIS, ECASS Y NINDS (rt-PA vs placebo). Los pacientes seleccionados con RM presentaron una mejor evolución clínica y radiológica que los pacientes tratados con rt-PA ó con placebo en los ensayos clínicos⁸².

Recientemente, se han publicado los resultados del estudio DEFUSE 2⁸³, cuyo objetivo era determinar si el uso de la RM permite identificar los mejores candidatos para recibir terapias

de reperfusión. Para ello, 138 pacientes fueron incluidos en el estudio, de ellos a 110 se les realizó una angiografía cerebral y 98 recibieron tratamiento endovascular. 104 pacientes presentaron un patrón específico en la RM cerebral, 78 (75%) un patrón target mismatch y 26 (25%) un patrón no target mismatch. El patrón target mismatch se definió como tejido hipoperfundido ≥ 15 cc, ratio mismatch ≥ 1.8 y core del infarto < 70 cc. Este estudio objetivó que los resultados tras el tratamiento endovascular difieren entre pacientes con y sin patrón target mismatch. Aquellos con patrón target mismatch con una precoz reperfusión tras el tratamiento endovascular se asocian con mejores resultados clínicos. Sin embargo, no se objetivó asociación entre reperfusión y buenos resultados clínicos en los pacientes sin patrón target mismatch en la RM basal⁸³. Por lo que los resultados obtenidos en este estudio, sugieren que los pacientes con patrón target mismatch podrían ser los mejores candidatos para recibir terapias de reperfusión.

Si tenemos en cuenta los resultados de todos estos estudios clínicos, la RM multimodal es una poderosa herramienta que nos permite identificar pacientes candidatos a terapias de reperfusión. Sin embargo, uno de los principales inconvenientes de esta prueba, es su disponibilidad limitada, de ahí la importancia del desarrollo de otras pruebas de neuroimagen más accesibles capaces de identificar la isquemia cerebral y la presencia de tejido cerebral potencialmente salvable.

1.3.3 Tomografía Computerizada de Perfusión

La **TC perfusión**, es otra de las técnicas de neuroimagen avanzada disponible para identificar de manera precoz en urgencias la presencia de tejido cerebral potencialmente salvable. Técnica accesible en los servicios de urgencias que requiere la administración de contraste yodado, explora secciones cerebrales de 40-50 mm de espesor y tras realizar un procesado de

la imágenes con un software específico, determina una serie de parámetros y mapas de imagen, que permiten definir la zona de penumbra isquémica y el core del infarto. Determina mapas de Volumen sanguíneo cerebral (CBV), Flujo sanguíneo cerebral (CBF), Tiempo de tránsito medio (MTT), Tiempo de tránsito al pico (TTP) y tiempo tránsito al pico en la función residual de la deconvolución (Tmax).

El área de penumbra isquémica se caracteriza por un enlentecimiento del tiempo circulatorio y una disminución del flujo sanguíneo cerebral que corresponde con un MTT aumentado y un CBF disminuido⁸⁴. El CBV del área hipoperfundida se mantiene inicialmente elevado, gracias a los mecanismos compensadores, vasodilatación y circulación colateral, y conforme estos fracasan este parámetro disminuye^{85,86}. El core del infarto es un tejido irreversiblemente dañado que se caracteriza en la TC perfusión por un descenso del CBV y el CBF está aún más disminuido que en el tejido de penumbra⁸⁷⁻⁸⁹.

A diferencia de la RM multimodal, la experiencia en la selección de pacientes candidatos a tratamiento con rtPA endovenoso en ventana extendida con TC perfusión es escasa. Sin embargo, se han realizado varios estudios en el que se compara el empleo de TC perfusión y la RM multimodal para identificar el área de core del infarto y la penumbra isquémica y su capacidad para seleccionar candidatos para terapias de reperfusión, objetivándose que ambas técnicas son equivalentes⁹⁰⁻⁹². En un estudio se incluyeron 42 pacientes, a los que se les realizó un TC perfusión y una RM multimodal, para comparar la equivalencia de ambas técnicas. Se vio una correlación excelente entre ambas en cuanto al tamaño del infarto, afectación cortical, lugar oclusión arterial y relación entre penumbra e infarto. En cuanto a la decisión final de tratamiento, ambas técnicas coincidieron, salvo en un caso⁹⁰. Así mismo, otro estudio determinó la alta correlación que existía entre la TC perfusión y la RM multimodal

para determinar el mismatch core-penumbra, para ello evaluó 45 pacientes a los que realizó ambas técnicas y objetivó una asociación significativa entre MR-DWI y TCP-CBV ($r^2=0.88$ $p<0.001$) para definir el core del infarto, MR-MTT vs TCP-MTT ($r^2=0.86$ $p<0.001$) para definir la penumbra isquémica y MR-MTT/DWI vs CTP-MTT/CBV ($r^2=0.81$ $p<0.001$) para definir el mismatch. Los únicos casos que hubo desacuerdo fue debido a una mala adquisición del TC perfusión⁹². Por tanto, dada la estrecha relación entre los mapas de TC perfusión con la DWI y PWI en la RM multimodal en identificar la penumbra isquémica y el core del infarto, cabe pensar que la TC perfusión podría dar resultados similares que la RM multiparamétrica para seleccionar pacientes candidatos a tratamiento trombolítico.

Por otra parte, se ha relacionado la TC perfusión con la TC convencional sin contraste, valorando la correlación existente entre cambios isquémicos precoces en TC convencional sin contraste y cambios en los mapas de TC perfusión. Se ha demostrado que en regiones con una hipodensidad establecida en la TC convencional, existe una disminución del CBV y CBF en la perfusión, que corresponde con un tejido dañado irreversiblemente. Cambios precoces en la TC convencional se correlacionaban con un CBV aumentado y CBF disminuido, indicando que se trata de tejido potencialmente salvable⁸⁴.

Al contrario que con la RM multimodal, no están establecidos con exactitud cual son los mejores parámetros y umbrales más óptimos para definir la penumbra isquémica y el core del infarto. Esta discrepancia se debe a las diferencias existentes en la adquisición y en el procesamiento de las imágenes del TC perfusión, para lo cual se utilizan diferentes softwares y algoritmos de cálculo. Diferentes definiciones han sido propuestas con los datos obtenidos de las secuencias del TC perfusión, basándose en parámetros y umbrales obtenidos de diferentes estudios^{86,93,94}, algunos de ellos con pequeño tamaño muestral.

Los primeros estudios realizados con TC perfusión para identificar los parámetros que mejor definieran el core del infarto y la penumbra isquémica sugerían que el CBF absoluto era el parámetro más óptimo para definir el core del infarto^{91,95}. Sin embargo, se trataban de estudios piloto con pequeño tamaño muestral y con una selección arbitraria de los umbrales relativos o absolutos de los parámetros de TC perfusión. En 2006, Witermark et al⁸⁶, analizó de manera sistemática todos los parámetros de TC perfusión, tanto en términos de absoluto como relativo, en una serie de 130 pacientes con ictus isquémico de ≤ 12 horas de evolución de los síntomas. En este estudio realizó un análisis de curvas COR donde identificó que el CBV absoluto era el parámetro que mejor definía el core del infarto, obteniendo el valor 2.0 ml/100g como mejor umbral y el MTT relativo el parámetro más óptimo para definir el tejido en riesgo de isquemia, identificando 145% como mejor umbral.

Por otro lado, Murphy et al⁹⁶, identificó que el uso conjunto de los valores de CBV y CBF tiene mayor sensibilidad y especificidad para identificar el infarto que el uso de ambos parámetros aislados. Teniendo en cuenta esto, se caracterizó la penumbra isquémica como un mismatch entre CBF y CBV, mientras que las áreas de infarto presentan una disminución conjunta de ambos parámetros.

Recientemente, Campbell et al han demostrado la concordancia de los parámetros de TC perfusión con las diferentes secuencias de la RM para comprobar los mejores predictores del core del infarto y mismatch. En contra de lo referido por estudios previos⁸⁶, identificó el CBF relativo como el parámetro más óptimo para determinar el core del infarto, siendo el valor de 31% el mejor umbral⁹⁷. Posteriormente, evaluó la concordancia entre el parámetro Tmax del TC perfusión con el parámetro utilizado en la RM para definir el tejido hipoperfundido ($T_{max} > 6$ segundos), determinando tras realizar un análisis con curvas COR que el umbral de

6 segundos también es el más óptimo en la TC perfusión para definir el tejido en riesgo de isquemia⁹⁸. Más tarde, utilizando los parámetros obtenidos, $T_{max} > 6$ segundos para definir el tejido hipoperfundido y $rCBF < 31\%$ para definir el core del infarto, demostró que existía una concordancia del 90% para identificar el mismatch entre la TC perfusión (T_{max} - $rCBF$) y la RM cerebral (perfusión-difusión), con índice Kappa de 0.8, sensibilidad 88% y especificidad del 92%⁹⁸.

Esta ausencia de consenso sobre cuáles son los mejores parámetros para definir el core del infarto y la penumbra isquémica, hace necesario el desarrollo de ensayos clínicos que determinen un protocolo de procesamiento específico y determinación de umbrales específicos de los parámetros cuantitativos del TC perfusión. Sin embargo, a pesar de esta heterogeneidad y falta de validación, el TC perfusión ha demostrado su capacidad para seleccionar pacientes candidatos a tratamiento endovenoso y otras terapias de reperfusión.

1.4. EL ICTUS ISQUÉMICO Y LA CIRCULACIÓN COLATERAL

El estado de las arterias colaterales es un factor crítico en el mantenimiento de la penumbra isquémica, así como en la predicción del pronóstico de los pacientes con ictus isquémico. Estos hechos han convertido a la circulación colateral en una diana terapéutica fundamental en la fase aguda del ictus^{99,100}.

1.4.1 Anatomía de la circulación colateral.

La circulación cerebral colateral hace referencia a una red de canales vasculares que estabilizan el flujo sanguíneo cerebral cuando las arterias cerebrales principales fallan.

Disponemos de tres sistemas de colaterales arteriales capaces de abrir vías de irrigación alternativas ante un evento vascular agudo, las cuales están representadas en la figura 2.

- 1) Las que se establecen entre las ramas de la carótida externa y de la carótida interna, que conectan la circulación extracraneal con la intracraneal, como el caso del flujo retrógrado a través de la arteria oftálmica¹⁰¹.
- 2) El anillo vascular que conforma el polígono de Willis con sus frecuentes variantes anatómicas, determinantes muchas veces de la respuesta variable de cada individuo a la isquemia cerebral. El flujo cerebral interhemisférico se mantiene a través de la arteria comunicante anterior y las arterias comunicantes posteriores que permiten el soporte de flujo entre la circulación anterior y posterior. Aproximadamente un 50% de la población, presenta una anatomía completa del polígono de Willis¹⁰². La presencia de variantes anatómicas, como la hipoplasia de segmentos arteriales o el origen fetal de las arterias cerebrales posteriores, pueden comprometer la capacidad para compensar el flujo cerebral en presencia de una oclusión arterial aguda¹⁰³.
- 3) Las colaterales piales leptomeníngicas, que proporcionan flujo en los territorios vasculares frontera corticales¹⁰⁴⁻¹⁰⁷. A este nivel, el flujo arterial puede ir en ambas direcciones en función de las necesidades metabólicas ó hemodinámicas de los territorios vasculares conectados. Así mismo, estas anastomosis son importantes vías de circulación colateral, al ser capaces de realizar una irrigación retrógrada, si el gradiente de presión local se invierte debido a la presencia de una oclusión arterial proximal. Estas anastomosis arteriolas unen la ACM tanto con la ACA como con la ACP.

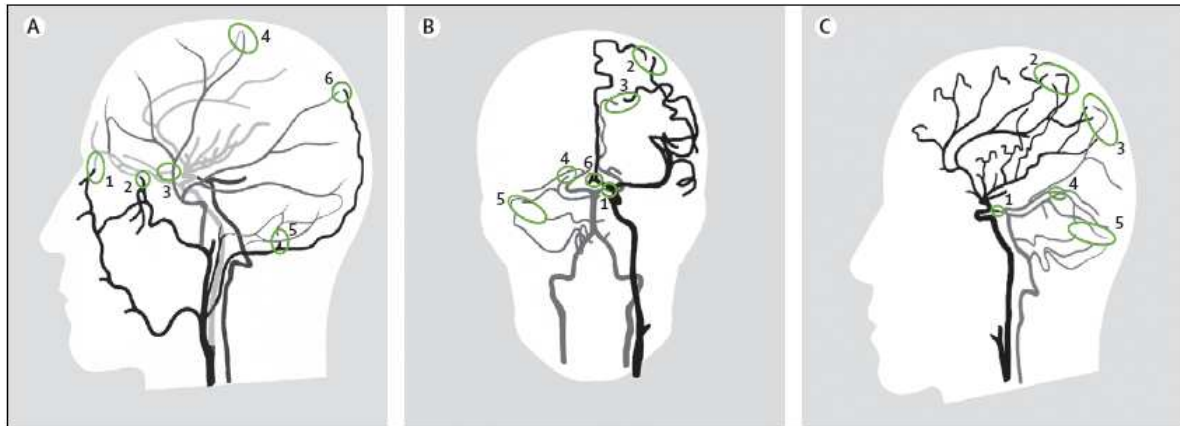


Figura 2: Circulación arterial cerebral. (A) Circulación colateral arterial extracraneal: anastomosis entre arteria facial (1), maxilar (2) y arteria meníngea media (3) y la arteria oftálmica y anastomosis durales de ACM (4) y arteria occipital a través del foramen mastoideo (5) y parietal (6). Circulación arterial colateral intracraneal en vistas frontal (B) y lateral (C): arteria comunicante posterior (1), anastomosis leptomeníngicas entre ACA y ACM (2) y entre ACP y ACM (3); plexo tectal entre ACP y arteria cerebelosa superior (4); anastomosis de arterias cerebelosas distales (5); y arteria comunicante anterior (6). Adaptada y traducida de Shuaib A et al, Lancet 2011¹⁰⁸

1.4.2 Fisiopatología de la circulación colateral

El flujo sanguíneo cerebral (FSC) normal se encuentra entre 50 y 60 mL/100 g/min y está estrechamente controlado por los mecanismos de autorregulación cerebral³. La muerte neuronal depende en gran medida de la disminución del FSC en la zona del parénquima cerebral afectado. Cuando el FSC es menor de 10 mL/100 g/min, el daño es brusco y la muerte neuronal se produce en unos pocos minutos. Sin embargo, cuando el FSC se encuentra entre 10 y 20 mL/100 g/min, las neuronas dejan de funcionar pero se mantienen estructuralmente intactas y son potencialmente recuperables si se restaura el flujo cerebral¹⁰⁹. De ahí la importancia del aporte sanguíneo a través de la circulación colateral, que puede

permitir que el territorio vascular afectado por la oclusión arterial se mantenga viable horas e incluso días¹¹⁰.

Además de estar regulado por las demandas metabólicas, el FSC es también regulado por inervaciones intrínsecas y extrínsecas de los vasos cerebrales¹¹¹. La inervación intrínseca se origina principalmente en el tronco del encéfalo y se distribuye para inervar los vasos del parénquima cerebral, por el contrario la inervación extrínseca se encarga de la vasculatura de la superficie cerebral¹¹². La estimulación de los nervios simpáticos causan una reducción del FSC, por otro lado, la estimulación del sistema parasimpático ocasiona una vasodilatación de los vasos corticales incrementando el flujo cerebral¹¹². La mayoría de los trabajos realizados sobre la estimulación de la inervación intrínseca y sus efectos sobre el flujo cerebral se han realizado en animales¹⁰⁸. Por el contrario, diferentes ensayos clínicos se están llevando a cabo con el objetivo de evaluar el potencial valor terapéutico de la estimulación de la inervación extrínseca parasimpática en el ictus isquémico. La estimulación del ganglio esfenopalatino en animales y humanos produce una respuesta vasodilatadora inmediata en los vasos cerebrales ipsilaterales a la estimulación, produciendo un aumento del flujo cerebral en más de un 40% en el cortex cerebral ipsilateral¹¹³. Así mismo, la estimulación del sistema trigéminovascular también puede causar vasodilatación en los vasos cerebrales del lado de la estimulación¹¹⁴. Sin embargo, en la actualidad disponemos de pocos datos sobre los efectos de la manipulación de estos sistemas extrínsecos.

El proceso de reclutamiento de las arterias colaterales depende del calibre y la permeabilidad de las principales arterias colaterales primarias que pueden compensar con rapidez la disminución del flujo cerebral y de la idoneidad de las arterias colaterales secundarias¹¹⁵. Estudios realizados en roedores han objetivado la gran variación que existe entre el diámetro

y densidad de las arterias colaterales y de su capacidad para mantener viable el tejido amenazado por la isquemia¹¹⁶.

Así mismo, existen múltiples factores sistémicos que influyen en el desarrollo de la circulación colateral:

- Tensión arterial: en la fase hiperaguda del ictus isquémico, la presión intravascular distal a la oclusión disminuye de manera brusca. Al mismo tiempo, la presión de las arterias leptomeníngicas se mantiene conservada, lo que provoca un gradiente de presión que invierte el flujo a través de las anastomosis, aportando una perfusión al tejido cerebral afectado por la isquemia¹⁰⁷. Estudios realizados en animales, sugieren que la presión arterial sistémica puede influir en la magnitud de este gradiente y por tanto en la capacidad para estimular el reclutamiento de las arterias colaterales, observando que al inducir hipotensión en estos animales se provocaban déficits neurológicos, los cuales se evitaban manteniendo presiones arteriales elevadas¹¹⁷. Por el contrario, un estudio con pacientes con ictus isquémico e historia de hipertensión arterial crónica demostró que en la fase aguda estos pacientes presentaban pobres colaterales, relacionando que el antecedente de HTA causa una alteración en la autorregulación cerebral provocando un escaso desarrollo de la circulación colateral¹¹⁸.
- Por otro lado, el uso de estatinas en pacientes que sufren un ictus isquémico está relacionado con un mejor desarrollo de la circulación colateral¹⁰⁷.
- Así mismo, la capacidad de la circulación colateral puede disminuir con la edad¹⁰⁷.

- La aterosclerosis, especialmente la intracraneal, podría influir de manera negativa en el desarrollo de las arterias colaterales, debido a la presencia de estenosis entre las anastomosis cerebrales¹⁰⁷
- Otro factor que tiene un importante efecto en la solidez de las arterias colaterales es la rapidez con que se produce la oclusión. Una oclusión puede ocurrir gradualmente, como es el caso de las estenosis críticas ó oclusiones aterotrombóticas de las arterias carótidas internas, permitiendo un desarrollo progresivo de las arterias colaterales que pueden ofrecer mayor compensación de flujo. Mientras que cuando se produce la oclusión de manera aguda por mecanismo embólico, la falta de adaptación de las arterias colaterales supone un factor limitante para ofrecer una correcta compensación¹⁰⁷.

1.4.3 Evaluación diagnóstica de la circulación colateral.

En la actualidad, no existe una prueba de imagen ideal o específica para el estudio de la circulación colateral, sin embargo diferentes técnicas de imagen proporcionan información sobre el estado de las arterias colaterales en los pacientes que sufren un ictus isquémico, aunque ninguna de ellas ha sido sistemáticamente estudiada ni validada.

La angiografía cerebral

La angiografía cerebral aporta la información más completa y real sobre la anatomía del polígono de Willis, las anastomosis leptomeningeeas y anastomosis extra-intracraneales, considerándola la técnica de imagen gold-estandar para evaluar el flujo aportado por la circulación colateral. Sin embargo, se trata de una técnica invasiva asociada a riesgos y con un uso limitado. Diferentes estudios han descrito distintas escalas para evaluar el grado de la circulación colateral, pero ninguna ha sido validada en posteriores ensayos clínicos. Kucinski

et al, hablan de buenas colaterales ante la presencia de relleno retrógrado de más de 3 ramas distales de ACM¹⁰⁴. Higashida et al¹¹⁹ clasifican las colaterales en 5 puntos basándose en una escala aprobada por la Sociedad Americana de Neurorradiología intervencionista y terapéutica y la Sociedad de Radiología intervencionista, la cual está descrita en la Tabla 3. Este score describe el llenado de las arterias colaterales en el territorio isquémico y la dispersión del flujo hasta la fase venosa

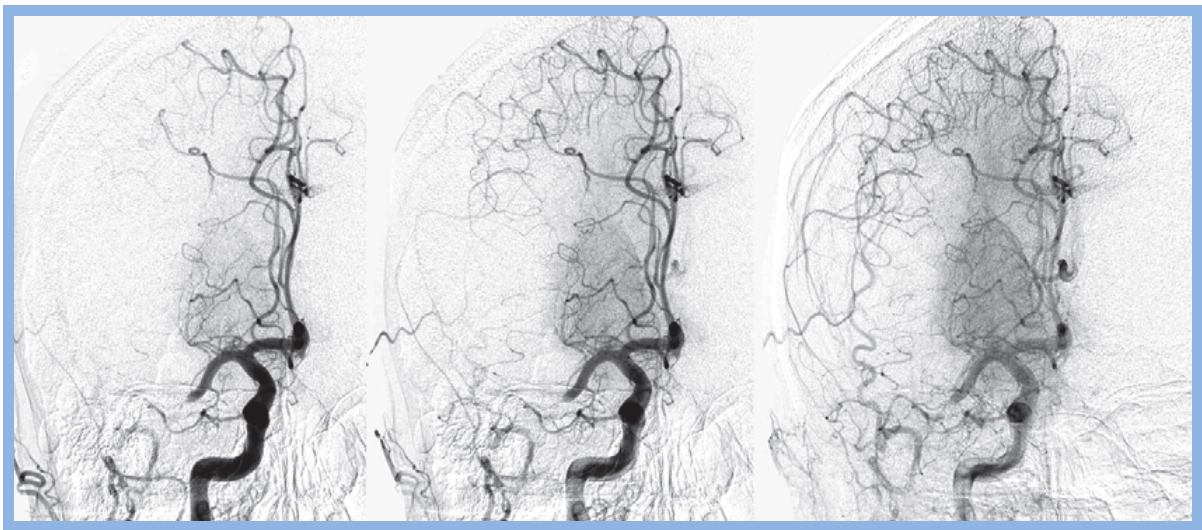


Figura 3: Flujo colateral evaluado mediante angiografía cerebral.

Tomografía computerizada angiográfica (CTA) no invasiva

La CTA, además de identificar la localización de la oclusión arterial, ofrece información amplia sobre la extensión del flujo colateral^{120,121}. Diversos estudios han usado la CTA para estudiar el estado de la circulación colateral, en los cuales comparan la vascularización del hemisferio afectado por la isquemia con el lado contralateral (ver figura 4). La naturaleza no invasiva de esta técnica y su fácil disponibilidad hacen del CTA una técnica ideal para estudiar el estado de la circulación colateral. Por otro lado, hay que tener en cuenta que la evaluación de la circulación colateral mediante CTA se basa en la adquisición de imágenes de manera estática y discontinua tras la inyección del contraste, y por tanto, proporciona poca

información sobre el flujo arterial dinámico. Además, este hecho dificulta distinguir entre las arterias cerebrales y las venas, lo cual podría conducir a sobreestimar el estado de la circulación colateral¹²².

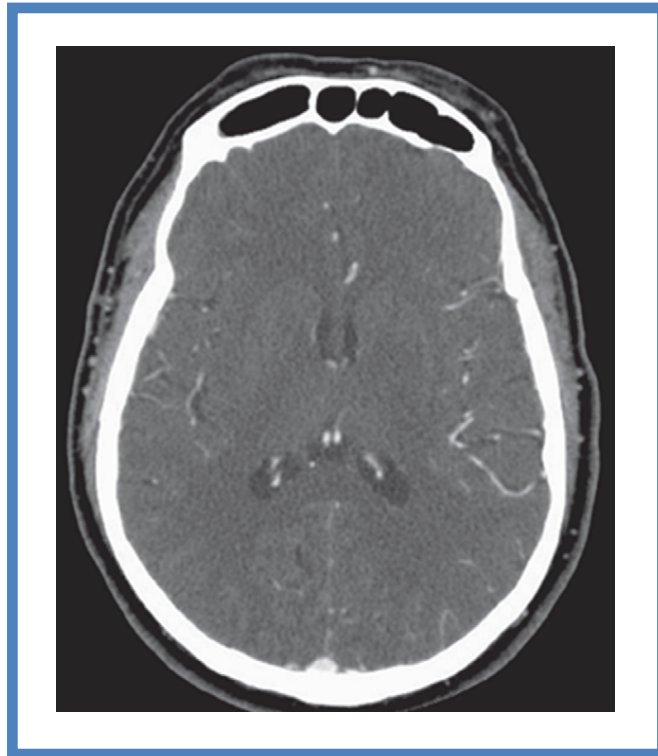


Figura 4: Imagen de la circulación colateral evaluada mediante CTA. En esta imagen se ve mayor relleno de las arterias colaterales leptomeningeadas si se comparan con el lado contralateral, en un paciente con una oclusión aguda de la arteria cerebral media izquierda.

Diferentes escalas para evaluar el grado de colaterales han sido propuestas en diversos estudios, sin embargo no existe validación de ninguna de ellas. Miteff et al¹²³ describen 3 categorías en función del estado de las arterias colaterales (ver tabla 3), en este estudio incluyeron 92 pacientes con ictus isquémico de ACM, donde describieron buenas colaterales en 51 (55%), colaterales en grado moderado en 24 (26%) y pobres colaterales en 17 (18%). Una puntuación baja en la escala NIHSS se asoció de manera significativa con buenas colaterales ($p=0.012$). Además buenas colaterales se asociaron con menor tamaño del infarto

y mejor pronóstico. Por otro lado, Mass y colaboradores clasificaron el estado de la circulación colateral en 5 grados distintos (descritos en la tabla 3); el estudio comparó 134 pacientes con ictus isquémico y evidencia de oclusión de ACM con 235 pacientes con ictus isquémico que no presentaban oclusión y estudió los efectos de la circulación colateral sobre las fluctuaciones clínicas prehospitalarias, el tamaño del infarto y el pronóstico. Objetivaron que los pacientes con pobres colaterales presentaban cuatro veces más empeoramiento neurológico precoz, que los pacientes con buenas colaterales¹²⁴.

Resonancia Magnética Multiparamétrica

La RM multimodal permite obtener una rápida información sobre la localización de la oclusión, el estado de territorio hipoperfundido y la extensión del core del infarto. La secuencia de perfusión, aporta además información del grado de las arterias colaterales. Así, la perfusión a través de colaterales puede ser evidente ante la presencia de una prolongación en el mapa de tiempo de tránsito al pico (TTP) ó del mapa de tiempo de tránsito medio (MTT) con preservación del mapa de volumen sanguíneo cerebral (CBV)⁹⁹.

Por otro lado, la secuencia FLAIR de la RM también aportar información sobre el grado de la circulación colateral¹²⁵. La presencia de una imagen hiperintensa a nivel proximal de los vasos intracraneales en la secuencia FLAIR en pacientes con ictus isquémico orienta a la presencia de un trombo intraarterial. De la misma manera, la presencia de imágenes hiperintensas de los vasos distales con formas serpenteantes, orientan a un flujo colateral retrógrado lento, aunque esta teoría genera mucho debate. En un estudio, donde se evaluaron 52 pacientes con ictus isquémico de menos de 3 horas de evolución y oclusión proximal de las arterias cerebrales a los que se realizó RM basal en la fase aguda, hiperintensidades prominentes de los vasos cerebrales distales fueron evidentes en 46%, mientras que en 27%

de los pacientes estas hiperintensidades fueron imperceptibles. Se determinó que los pacientes con evidencia de hiperintensidad de los vasos cerebrales distales tenían menor volumen del infarto final y mayor patrón mismatch difusión-perfusión que los pacientes sin evidencia de hiperintensidades distales¹²⁵.

TC perfusión

Como ya se ha comentado anteriormente, la TC perfusión proporciona amplia información del ictus isquémico en varios aspectos, siendo capaz de distinguir entre tejido infartado (core del infarto) y tejido en riesgo de isquemia (penumbra isquémica). Por otra parte, la TC perfusión presenta una adquisición dinámica de las imágenes tras la administración de un bolo de contraste yodado, lo cual podría ser utilizado para obtener información sobre la circulación colateral. Así, la naturaleza dinámica de la imagen fuente de la TC perfusión (PCT-SI) muestra en modo cine la dinámica arterial y venosa del contraste. Así mismo, permite una correcta visualización del flujo dinámico real de las arterias leptomeningeas en caso de presentar un aumento de Tiempo de transito medio (MTT), permitiendo hacer una corrección del retraso¹²⁶. A pesar de ser una técnica prometedora a priori para el estudio de la circulación colateral, no se ha descrito ninguna escala de circulación colateral empleando este método, ni por tanto su eventual valor pronóstico. Los trabajos tercero y cuarto de esta Tesis se centran en el estudio de la utilidad del TCP para evaluar el estado de la circulación colateral en el ictus isquémico del la ACM.

Neurosonología: Doppler transcraneal-TCCD

El TCD y el TCCD pueden proporcionar una rápida información sobre el estado de la circulación colateral a través de las vías de compensación del polígono de Willis¹²⁷⁻¹³¹. Así mismo, se puede objetivar la presencia de flujo retrógrado distal al trombo. La

vasorreactividad cerebral evidenciada mediante TCD en la fase subaguda del ictus puede proporcionar información sobre la autorregulación cerebral y el estado de las colaterales, realizando una evaluación seriada del flujo cerebral en respuestas a estímulos vasodilatadores como la inhalación de dióxido de carbono, administración de acetazolamida ó la apnea^{100,132}.

	MODALIDAD	SCORE	Comentarios
Kuciski et al ¹⁰⁴	Angiografía cerebral	1(buenas): ≥ 3 ramas de ACM (llenado retrógrado) 2(malas): < 3 ramas de ACM	Serie muestral de tamaño pequeño y score no validado
Higashida et al ¹¹⁹	Angiografía cerebral	0: ausencia de relleno de colaterales 1: relleno lento de colaterales 2: relleno rápido 3: colaterales con lento pero completo flujo en el área de isquemia 4: colaterales con rápido y completo flujo en el área de isquemia	Score no validado
Miteff et al ¹²³	CTA	1 (buenas): reconstitución de todas las ramas MCA distal a la oclusión 2 (moderadas): algunas ramas de ACM en fisura de Silvio 3 (malas): solo ramas superficiales	Serie de trombólisis amplia, buen pronóstico en pacientes con buenas colaterales
Mass et al ¹²⁴	CTA	1: ausencia de colaterales 2: menos que el lado contralateral 3: igual al lado contralateral 4: más colaterales que el lado contralateral 5: exuberante	Serie amplia de 2 centros. Score no validado
Tan et al ¹³³	CTA	0: ausencia 1: relleno $< 50\%$ que MCA contralateral 2: $> 51-99\%$ 3: 100%	Serie pequeña. Volumen del trombo también calculado. Score no validado

Lee et al ¹²⁵	ARM	Vasos distales hiperintensos en secuencia FLAIR 1: ausencia 2: imperceptible 3: prominente	Serie pequeña. Todos los pacientes tienen oclusión de ACM. Score no validado.
Silvestrini et al ¹³⁴	TCD	Flujo colateral compensado por arteria oftálmica, arteria comunicante anterior y comunicante posterior. Buenas: ≥ 2 Malas: ≤ 1	Serie de casos de disección carotídea. Buenas colaterales se asoció con buen pronóstico. Estudio no validado

Tabla 3: Estudios de diferentes sistemas para clasificar el estado de la circulación colateral.

Adaptada y traducida de Shuaib A et al, Lancet 2011¹⁰⁸

Es necesario avanzar en el desarrollo metodológico de los sistemas no invasivos de evaluación de las colaterales y correlacionarlos con el patrón oro que es la angiografía cerebral, para contar en un futuro con un método fiable no invasivo de análisis de la circulación colateral. La disponibilidad de información en tiempo real, por métodos no invasivos, fiables, sobre el estado de la circulación colateral en un paciente con ictus isquémico, es uno de los objetivos esenciales de la investigación en la patología neurovascular aguda en la actualidad. Puede suponer un antes y un después en la selección de los pacientes para los distintos tratamientos de fase aguda del ictus.

1.4.4 Implicaciones pronósticas de la circulación colateral.

El estado de la circulación colateral en la fase aguda del ictus isquémico tiene diferentes implicaciones pronósticas. Numerosos estudios que evalúan el estado de las arterias colaterales utilizando diferentes técnicas de neuroimagen, sugieren que el grado de las arterias colaterales leptomenígeas puede predecir el pronóstico a largo plazo^{118,123,124}, el volumen final del infarto¹³⁵ y grado de recanalización¹³⁶ de los pacientes que sufren un ictus isquémico.

El efecto del flujo aportado a través de la arterias leptomeníngicas sobre el tejido hipoperfundido es mejor evaluado si se sabe el estado de la arteria (presencia o no de oclusión) y del parénquima cerebral, lo cual solo lo obtenemos en una misma técnica utilizando la neuroimagen avanzada. En una serie de 92 pacientes con ictus isquémico de menos de 6 horas de evolución y oclusión intracraneal proximal, 55 presentaban patrón de penumbra en la TC perfusión. Este estudio evaluó la respuesta a la terapia trombolítica en función del grado de colaterales y determinó el valor predictivo de la reperfusión sobre el pronóstico a largo plazo. Todos los pacientes con buenas colaterales y reperfusión (n=17) se asociaron con buen pronóstico a largo plazo. Siete de 19 (37%) con buenas colaterales pero en ausencia de reperfusión tuvieron una respuesta positiva al tratamiento. En cambio, en aquellos pacientes con ausencia de colaterales a pesar de presentar reperfusión, solo 3 de 9 (33%) presentaron un resultado favorable. Así mismo, todos los pacientes (n=10) con ausencia de colaterales e hipoperfusión tuvieron mal pronóstico a largo plazo¹²⁴.

Lima et al estudiaron la relación del estado de la circulación colateral con el pronóstico¹¹⁸, para ello estudiaron de manera prospectiva 196 pacientes con ictus isquémico y oclusión intracraneal de gran vaso. El score utilizado para definir el grado de colaterales fue el definido por Mass et al¹²⁴ (Tabla 3). De los 196 pacientes, 60 recibieron tratamiento trombolítico, 45 (23%) tenían menos colaterales, 96 (49%) igual y 55 (28%) más arterias colaterales, cuando se comparaban con el lado contralateral no afectado por la isquemia. La presencia de arterias colaterales leptomeníngicas fue asociado con una alta puntuación en la escala ASPECTS basal. Una mortalidad precoz fue asociado de manera significativa con pobres colaterales (p=0.01) y por el contrario, pacientes con mejores colaterales presentaban menor tasa de mortalidad a los 6 meses que los pacientes con pobres colaterales basales. En un análisis multivariado, menor edad, baja puntuación en la escala NIHSS, el uso de alteplase y presentar un patrón de buenas

colaterales (tener un grado de colateralidad igual o mayor que el hemisferio sano) fue significativamente asociado con mejor pronóstico¹¹⁸. Otro estudio evaluó el estado de la circulación colateral mediante angiografía cerebral¹⁰⁴ de 111 pacientes con ictus isquémico y oclusión de ACM y determinó que el único parámetro asociado de manera independiente con el buen pronóstico tras realizar un análisis de regresión logística fue la presencia de buenas colaterales.

Además, se ha demostrado que la circulación colateral puede predecir el volumen final del infarto, la presencia de mejores colaterales se asocian con un menor volumen y con mejores resultados clínicos¹³⁵. Así mismo, otros estudios demuestran que el grado de circulación colateral determina el índice de recanalización tras terapias endovasculares; un buen grado de circulación colateral se asocia a mayor probabilidad de recanalización arterial tras tratamiento endovascular y mejores resultados clínicos, mientras que en los pacientes con pobres colaterales a pesar de conseguir la recanalización no se obtienen beneficios clínicos¹³⁶.

Por otro lado, se ha demostrado que conocer el estado de las arterias colaterales leptomeníngicas puede predecir el riesgo de transformación hemorrágica (TH) tras el tratamiento endovascular. Un estudio que incluyó 222 pacientes consecutivos con ictus isquémico tratados con terapia endovascular, evaluó la influencia de las arterias colaterales sobre el desarrollo de TH, en función del grado de colaterales evaluado mediante angiografía y de la presencia o no de recanalización. La presencia de TH fue más frecuente en pacientes con pobres colaterales y presencia de recanalización ($p=0.048$). Así mismo, tras realizar un análisis de regresión múltiple identificó tratamiento agresivo, pobres colaterales y recanalización como factores independientes de desarrollo de transformación hemorrágica¹³⁷.

1.4.4.1 La importancia de la circulación colateral para seleccionar candidatos para terapias de reperfusión

Los datos de los ensayos clínicos IMS III⁴⁰, MR RESCUE⁵¹, SWIFT⁴⁷ y TREVO 2⁴⁸ demuestran el dramático impacto de la circulación colateral en el ictus isquémico agudo. En el brazo del tratamiento endovascular del IMS III, se evaluó el estado de la circulación colateral previamente a recibir el tratamiento intraarterial en 331 casos, de los cuales 278 (84%) presentaban unas adecuadas colaterales. Las colaterales fueron asociadas con una exitosa recanalización, reperfusión y buen pronóstico a largo plazo (mRs 0-2 en el día 90)⁴⁰. En el estudio MR RESCUE, la perfusión colateral ó el patrón de penumbra fue predictivo de tener un buen resultado clínico a largo plazo, independientemente del tratamiento recibido⁵¹. El ensayo SWIFT, fue uno de los primeros ensayos realizados sobre la terapia endovascular, en el se demostró que las buenas colaterales se asociaban con mayor reperfusión (TICI 2b o 3) ($p=0.019$), menor puntuación en la escala NIHSS en el día 7 ($p<0.001$) y mejor pronóstico a largo plazo ($p<0.001$)⁴⁷. Así mismo, buen grado de colaterales se asoció de manera independiente a buen pronóstico clínico en el día 90 en el ensayo clínico TREVO 2 (OR 1.85, $p=0.003$)⁴⁸. Estos resultados orientan a que futuros ensayos clínicos endovasculares deberían tener en cuenta el estado de la circulación colateral para realizar una selección óptima de los mejores candidatos con ictus isquémico para recibir una terapia de reperfusión específica.

1.4.5 Consideraciones terapéuticas de la circulación colateral.

El tratamiento médico en la fase aguda de los pacientes con ictus isquémico, incluyendo una adecuada hidratación y evitar fluctuaciones de la tensión arterial, puede ayudar a mantener el flujo aportado por las arterias colaterales. Existen diferentes medidas para incrementar el FSC a través de las arterias colaterales, sin embargo no existen ensayos clínicos que evalúen los efectos de estas medidas terapéuticas sobre la circulación colateral:

- Tratamiento vasodilatador: aquellos fármacos que provocan vasodilatación arterial cerebral podrían incrementar el flujo sanguíneo de la zona isquémica a través de las colaterales. Entre ellos se han utilizado los derivados de la Metilxantina (pentoxifilina, propentofilina), inhibidores de la agregación plaquetaria y la liberación de radicales libres de oxígeno¹³⁸. Ensayos clínicos de pequeño tamaño muestral en los que se utilizan vasodilatadores los 3-7 primeros días del ictus no han objetivado un claro beneficio en el pronóstico clínico.
- Inducción de hipertensión arterial: un incremento en la tensión arterial podría mejorar el flujo cerebral a través de las vías colaterales. Estudios con un número pequeño de pacientes han visto que un incremento de la presión arterial podría reducir la penumbra evaluada mediante SPECT. En una serie de 30 pacientes tratados con penilefrina en las primeras 12 horas del inicio de la clínica para inducir hipertensión arterial, se objetivó que un tercio de los pacientes presentaba mejoría neurológica¹³⁹.
- Estimulación del ganglio esfenopalatino: la estimulación del ganglio esfenopalatino activa la inervación parasimpática de la vasculatura intracraneal lo que provoca una vasodilatación y un incremento del flujo en el hemisferio ipsilateral¹⁴⁰. El acceso al ganglio esfenopalatino se realiza a través de la cavidad bucal y se realiza mediante estimulación eléctrica¹¹³. Estudios en animales han visto que la estimulación de este ganglio incrementa el flujo sanguíneo cerebral y reduce el volumen del infarto^{141,142}. En la actualidad, está en marcha el ensayo clínico IMPACT 24, ensayo multicéntrico, randomizado, controlado cuyo objetivo es valor la eficacia de la estimulación del ganglio esfenopalatino en las primeras 24 horas del inicio de los síntomas.
- Oclusión aórtica parcial: aumentar el flujo sanguíneo cerebral mediante la restricción del flujo de la aorta abdominal fue inicialmente estudiado en animales desde 1980. El

catéter Neuroflo ha sido desarrollado para pacientes con ictus isquémico restringiendo la luz de la aorta en un 80% en 2 niveles (supra e infrarrenal). Este dispositivo es seguro cuando se usa en las primeras 24 horas del inicio de la clínica¹¹⁰. Sin embargo, el ensayo SENTIS el cual incluyó 515 pacientes con 14 horas de evolución de la clínica no vio beneficios clínicos del uso dispositivo al compararlo con el tratamiento médico¹⁴³.

- **Contrapulsación externa:** consiste en dispositivos no invasivos con aire comprimido que producen compresión en las extremidades inferiores incrementando la resistividad arterial periférica con la intención de aumentar el flujo sanguíneo en regiones específicas. Estudios en el ámbito de la cardiología demuestran que estos dispositivos aumentan el flujo cardiaco en pacientes con angina o infarto de miocardio. Un estudio reciente¹⁴⁴ ha demostrado que el uso de dispositivos de contrapulsación externa induce cambios importantes en el pico diastólico y en las velocidades medias de la ACM cuando se monitoriza con Duplex TC, resultados que pueden ser alentadores para el desarrollo de ensayos clínicos que demuestren la eficacia y seguridad de estos dispositivos como mecanismo para incrementar el flujo sanguíneo cerebral en pacientes con ictus isquémico no subsidiarios a terapias de reperfusión¹⁴⁴.

1.4.6 Oportunidad y necesidad de la Tesis

Estudios con RM multimodal han demostrado su capacidad para seleccionar candidatos para tratamiento trombolítico en los supuestos de SIST-MOST superables basándose en la fisiopatología del infarto, sin embargo, uno de los principales inconvenientes de esta prueba es su limitada disponibilidad. La TC perfusión es una prueba de neuroimagen capaz de identificar el tejido cerebral en riesgo de isquemia, no obstante es escasa la literatura que

demuestra que la TC perfusión permite seleccionar candidatos a tratamiento trombolítico con seguridad y eficacia. Es por ello, de gran interés clínico determinar si la TC perfusión, técnica más accesible que la RM multimodal, permite identificar candidatos para tratamiento trombolítico en los supuestos de SIST-MOST mencionados.

Por otra parte, las limitaciones descritas del CTA para evaluar la circulación colateral hacen plantearse si el estudio del estado de la circulación colateral evaluado por la imagen fuente del TC perfusión (PCT-SI), que permite una adquisición dinámica de las imágenes, podría tener valor pronóstico en los pacientes con ictus isquémico tratados con trombólisis endovenosa.

Por todo lo expuesto, sería ideal disponer de un método no invasivo, fiable, en tiempo real, que permitiera estimar de manera automática y cuantificable objetivamente el grado de la circulación colateral. Disponemos de software automáticos capaces de procesar cuantitativamente los mapas de TC perfusión, pero no se ha explorado suficientemente la relación entre los parámetros cuantitativos obtenidos tras el procesamiento y el grado de la circulación colateral.

2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

HIPÓTESIS

Existen evidencias clínicas que demuestran que las técnicas de neuroimagen avanzada son una poderosa herramienta para seleccionar candidatos para terapias de reperfusión, basándose en la fisiopatología de la isquemia cerebral y no en el límite de la ventana temporal. Varios estudios demuestran la capacidad de la RM multimodal para seleccionar candidatos a tratamiento trombolítico más allá de las 4.5 horas, no obstante, son pocos los estudios realizados con TC perfusión para comprobar si permite la selección de candidatos a tratamiento trombolítico con seguridad y eficacia. En este sentido, la hipótesis de los dos primeros trabajos de esta tesis es que el tratamiento con rtPA intravenoso guiado por TC perfusión, en determinados criterios de exclusión tradicionales de SIST-MOST, alcanza un perfil de seguridad y eficacia comparable al reportado en el registro SIST-MOST de pacientes tratados en base a TC simple.

Además, las técnicas de neuroimagen avanzada ofrecen una información relevante sobre el estado de la circulación colateral leptomenígea. Basándonos en que diferentes estudios han demostrado que la circulación colateral evaluada por diversas técnicas de neuroimagen (angiografía cerebral, y CTA) es capaz de predecir el pronóstico de los pacientes con ictus isquémico, postulamos en el tercer trabajo de esta tesis que el grado de circulación colateral evaluada mediante la imagen fuente del TC perfusión (PCT-SI) predice el pronóstico de los pacientes con ictus isquémico tratados con trombólisis endovenosa.

Por otra parte, es de esperar que el beneficio terapéutico de la recanalización arterial precoz tras el tratamiento con tPA endovenoso vendrá modulado por el estado de la circulación colateral. En este sentido, la hipótesis del cuarto trabajo es que existen parámetros cuantitativos específicos de los mapas de TC perfusión que son buenos predictores de la

circulación colateral y existirá una interacción entre ellos y la recanalización arterial precoz, de manera que el efecto de la recanalización se verá modulado por los parámetros de TC perfusión indicadores del estado de la circulación colateral.

OBJETIVOS

Los objetivos principales de esta tesis son:

1. Evaluar con qué frecuencia la TC perfusión permite la selección para el tratamiento trombolítico de pacientes con ictus isquémico excluidos a priori en base a criterios tradicionales (SITS-MOST y ECASS-3), y describir el perfil de seguridad y eficacia del tratamiento trombolítico en ese grupo de pacientes.
2. En pacientes con ictus isquémico de más de 4.5 horas de evolución seleccionados por TC perfusión, estudiar si la elegibilidad y la respuesta al tratamiento trombolítico endovenoso son comparables entre los grupos de pacientes con inicio conocido vs. inicio desconocido de los síntomas.
3. Estudiar el impacto pronóstico del estado de la circulación arterial colateral leptomenígea (CCAL) evaluada con la imagen fuente del TC perfusión sobre la respuesta a la trombólisis endovenosa en pacientes con ictus isquémico del territorio de la arteria cerebral media.
4. Identificar el mejor predictor del estado de la circulación arterial colateral leptomenígea de entre los parámetros cuantitativos obtenidos del análisis de los mapas de TC perfusión en pacientes con ictus isquémico de la arteria cerebral media.
5. Analizar si la respuesta a la recanalización arterial precoz tras el tratamiento trombolítico está modulada por los parámetros cuantitativos de la TC perfusión que reflejan el estado de la circulación colateral leptomenígea.

3. METODOLOGÍA

3.1 DISEÑO DE LOS ESTUDIOS.

Los 4 trabajos que conforman esta Tesis, son estudios prospectivos y longitudinales de cohortes hospitalarias de pacientes con ictus isquémico agudo que ingresaron en la Unidad de Ictus de un Hospital Universitario (Hospital Clínico Universitario de Valladolid) entre mayo 2009 y agosto 2012. El periodo de seguimiento fue de 90 días e incluyó evaluaciones neurológicas, de neuroimagen y neurosonológicas, mediante la utilización de un protocolo preestablecido. Los datos se registraron en una base de datos común para todos los trabajos de forma prospectiva, y posterior análisis.

En octubre de 2008, el Comité de Ética de Investigación Clínica de nuestro centro aprobó un protocolo de investigación que permitió tratar pacientes más allá de las 4.5 horas de evolución de la clínica o de inicio desconocido guiándose por los criterios de TC perfusión (Código de referencia: CASVE-PI_08-007 (v.9/08)). Este estudio fue diseñado cuando no había otras opciones terapéuticas para aquellos pacientes con más de 4.5 horas de evolución de la sintomatología, como la terapia endovascular o los ensayos clínicos. En todos los estudios, se obtuvo el consentimiento informado bien por parte del propio paciente ó de sus representantes legales.

3.2 SELECCIÓN DE PACIENTES

Criterios de inclusión

Criterios comunes a los cuatro trabajos

- Síntomas atribuibles a un ictus isquémico no lacunar con afectación del territorio de la ACM.
- Ausencia de hemorragia en TC cerebral simple

- Ausencia de marcada hipodensidad sugerente de infarto isquémico establecido ó signos precoces de isquemia que superen 1/3 del territorio de la ACM en TC cerebral simple.
- Realización de tratamiento trombolítico con tPA iv en una dosis estándar de 0.9 mg/kg. En pacientes con evolución de la clínica < 4.5 horas basándose en criterios habituales de TC simple y en aquellos con ventana extendida (>4.5h) ó inicio desconocido la indicación se basará en los criterios de TC perfusión.
- Cumplir criterios de trombólisis endovenosa guiados por TC perfusión, tras inspección visual de los mapas de MTT, CBF y CBV (véase protocolo de neuroimagen)
 - Core del infarto (definido como $CBV < 2 \text{ ml}/100\text{g}$) < 1/3 del territorio de la ACM hipoperfundido.
 - La penumbra isquémica (definida como $MTT > 145\%$ que el lado contralateral y $CBV > 2.0 \text{ ml}/100\text{g}$) supera al core del infarto en más del 20% (mismatch $\geq 20\%$)
- Obtención del consentimiento informado.

Criterios de inclusión específicos de cada trabajo

Primer trabajo (*Rev Neurol* 2012)

En el primer trabajo, se incluyen como criterios específicos de inclusión, aquellos criterios de exclusión tradicionales para trombólisis endovenosa que podrían ser superables empleando como criterio de selección la detección de tejido cerebral rescatable mediante TC perfusión

- Tiempo de inicio de los síntomas mayor de 4.5 horas.
- Tiempo de inicio de los síntomas desconocido ó ictus del despertar.

- Mejoría espontánea incompleta de la clínica ó ictus minor (NIHSS<4).
- Ictus severo clínicamente (NIHSS>25)
- Presencia de signos precoces de infarto en una zona superior a 1/3 del territorio de la ACM (ASPECTS < 7) en pacientes evaluados en ventana tradicional de menos de 4.5 horas con inicio conocido de los síntomas (discordancia entre el tiempo de evolución y extensión de signos precoces de infarto).
- Debut con crisis epiléptica ó dudas diagnósticas.

Segundo trabajo (*Acta Neurol Scand* 2013)

En el segundo trabajo, los criterios específicos se centran en el inicio de los síntomas, mayor de la ventana terapéutica tradicional ó de inicio desconocido:

- Tiempo de inicio de los síntomas mayor de 4.5 horas.
- Tiempo de inicio de los síntomas desconocido, incluyendo ictus del despertar, siempre que el tiempo desde la última vez que se vio al paciente asintomático supere las 4.5 horas de evolución.

Tercer (*Eur J Neurol* 2013) y cuarto (*Stroke* 2013) trabajo

El tercer y cuarto trabajos, tienen unos criterios de inclusión específicos comunes:

- Detección de una oclusión de la ACM mediante TCCD/TCD.
- MTT en hemisferio afectado \geq 145% del lado no afectado, con ASPECTs en mapa MTT afectando al menos a dos áreas del territorio cortical de ACM (M1-M6)
- Ausencia de contraindicación a contrastes iodados o fracaso renal.
- Calidad de la imagen fuente del TC perfusión óptima que permita una correcta interpretación de las arterias colaterales leptomeníngicas.

Así mismo, el cuarto trabajo, además de estos criterios específicos mencionados, incluye un criterio específico exclusivo de este estudio:

- Los pacientes deben presentar un patrón target-mismatch en los mapas cuantitativos del TC perfusión definido como un volumen hipoperfundido ≥ 15 cc, un core del infarto < 70 cc y un mismatch ratio ≥ 1.8 , definición basada en anteriores trabajos reportados en la literatura⁸³.

Criterios de exclusión

- Denegación del consentimiento informado.
- Imposibilidad de realizar TC perfusión por alergia a contrastes yodados, por insuficiencia renal que impida el uso de contrastes yodados ó por agitación importante del paciente.
- Presencia de alguno de los siguientes criterios de exclusión para el tratamiento con tPA iv:
 - Hemorragia intracerebral en la neuroimagen.
 - TTPA alargado si el paciente ha recibido heparina sódica en las 48 horas anteriores.
 - Tratamiento con heparinas de bajo peso molecular a dosis anticoagulantes en las últimas 24 horas.
 - Tratamiento con anticoagulantes orales y INR ≥ 1.7 .
 - Ictus o trauma craneal en los 3 meses anteriores.
 - Historia previa de hemorragia cerebral, subaracnoidea o intracraneal.
 - Lesión previa conocida en el SNC (neoplasia con riesgo aumentado de sangrado, aneurisma, MAV, cirugía espinal).
 - Plaquetas $< 100.000/mm^3$

- Presión arterial sistólica ≥ 185 mmHg y presión arterial diastólica ≥ 105 mmHg antes de la infusión, o cuando se precisen medidas hipotensoras agresivas (más de dos dosis iv de hipotensores tras el ingreso en la Unidad de Ictus).
- Glucemia >400 ó < 50 mg/dl.
- Diátesis hemorrágica conocida.
- Hemorragia sistémica importante reciente ó manifestada en el último mes.
- Retinopatía diabética hemorrágica (relativa en función de la situación neurológica del paciente)
- Punción lumbar ó arterial no susceptible de compresión en los 7 días anteriores.
- Cirugía mayor en los 14 días anteriores.
- Aneurisma arterial ó malformación arteriovenosa cerebral.

3.3 MUESTRA ESTUDIADA

A continuación, se expone la muestra estudiada de cada trabajo

Primer trabajo (*Rev Neurol* 2012)

En el primer trabajo, 66 pacientes con ictus isquémico que cumplían criterios de exclusión tradicionales de SIST-MOST y ECASS-3 fueron incluidos en el protocolo de TC perfusión. A todos ellos se les realizó un TC simple (para descartar hemorragia ó hipodensidad establecida) seguido de un TC perfusión según el cual se indicó o se desestimó el tratamiento con fibrinólisis endovenosa. Las razones de exclusión están esquematizadas en la figura 5.

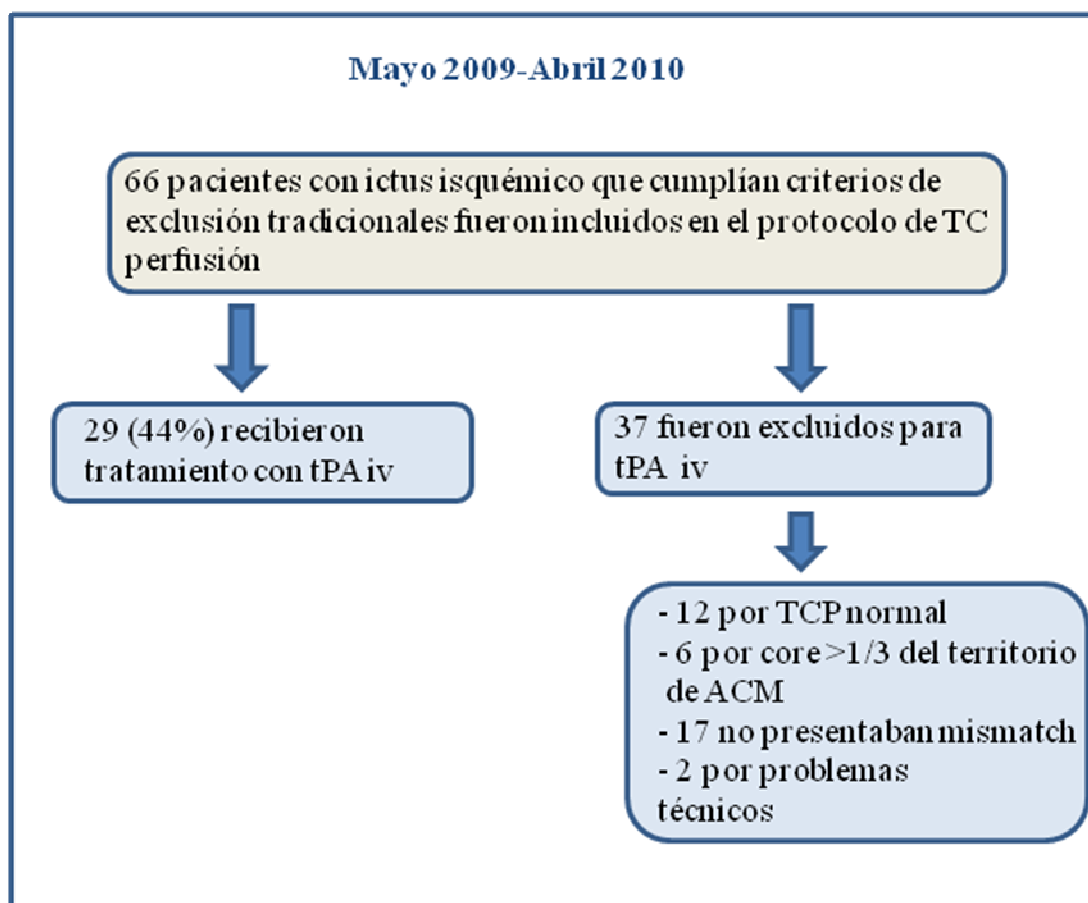


Figura 5: Diagrama explicativo de la muestra estudiada en el primer trabajo.

Segundo trabajo (*Acta Neurol Scand* 2013)

En el segundo trabajo, se estudiaron pacientes con ictus isquémico no lacunares de ACM de más de 4.5 horas de evolución de la clínica desde la última vez que fueron vistos asintomáticos, que ingresaron en la Unidad de ictus en el periodo de mayo de 2009 a diciembre de 2011. A todos ellos se le realizó un TC simple (para descartar presencia de hemorragia ó hipodensidad franca establecida) y posteriormente un TC perfusión. Los pacientes estudiados fueron clasificados en 2 grupos basándose en si el ictus era de inicio conocido ó desconocido (incluyendo ictus del despertar). En la figura 6 se exponen los motivos de exclusión de este segundo trabajo.

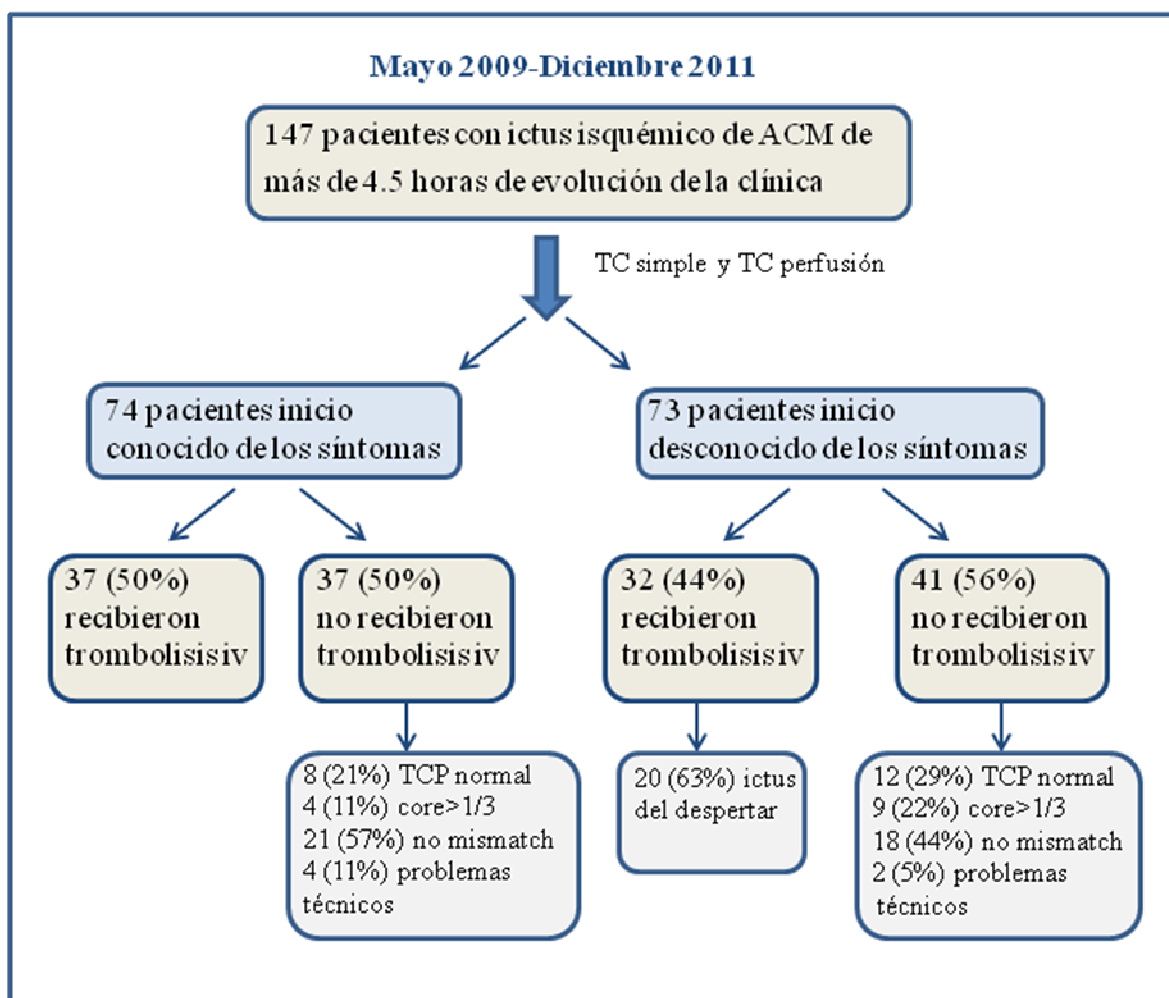


Figura 6: Diagrama explicativo de la muestra estudiada en el segundo trabajo.

Tercer trabajo (*Eur J Neurol* 2013)

En el tercer trabajo de esta tesis, entre enero de 2010 y mayo de 2011, se estudiaron todos los pacientes que ingresaron en la unidad de ictus que recibieron tratamiento con tPA endovenoso y tenían realizado un TC perfusión previo. En los pacientes con menos de 4.5 horas de evolución la indicación de fibrinólisis endovenosa se basó en la TC simple, mientras aquellos pacientes con ictus isquémico que llegaban en ventana extendida o eran de inicio desconocido se indicó el tratamiento trombolítico en base a los criterios de TC perfusión. De todos los pacientes incluidos, se analizó la imagen fuente del TC perfusión para evaluar el estado de la

circulación colateral. En la figura 7 se muestra el proceso de selección de los pacientes incluidos en este trabajo y los motivos de exclusión.

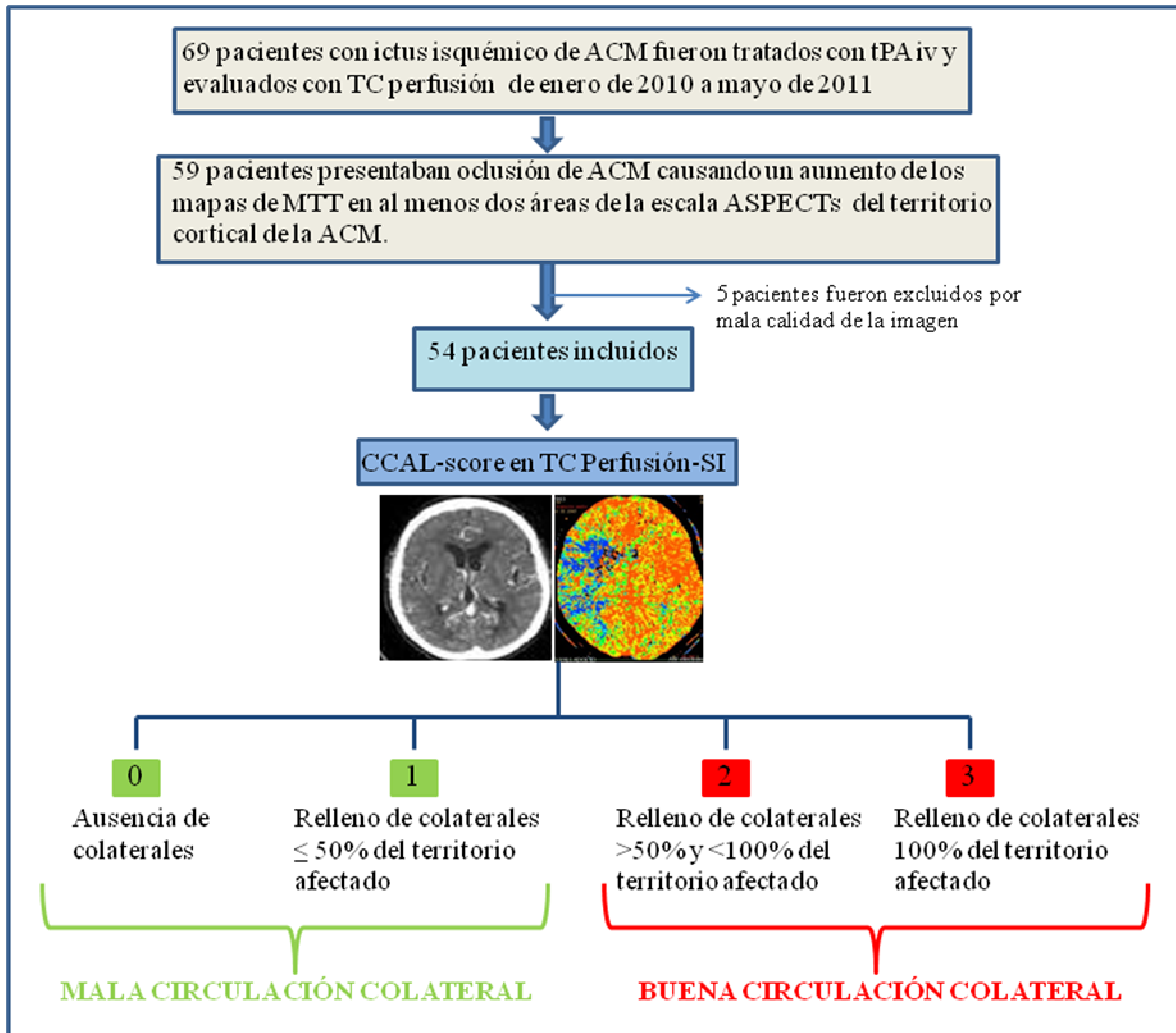


Figura 7: Diagrama explicativo del proceso de selección del tercer trabajo

Cuarto trabajo (Stroke. 2013)

En el cuarto trabajo, de un total de 100 pacientes que tenían realizado un TC perfusión previamente a la trombólisis sistémica, 68 cumplieron todos los criterios de inclusión. De los pacientes incluidos finalmente en este estudio, se realizó un postprocesado de sus imágenes fuentes de TC perfusión, para lo cual se usó un software automático disponible

comercialmente (Perfscape 2.0 y Neuroscape 2.0 por Olea Medical). En la figura 8 se muestran las razones que motivaron la exclusión de los posibles candidatos

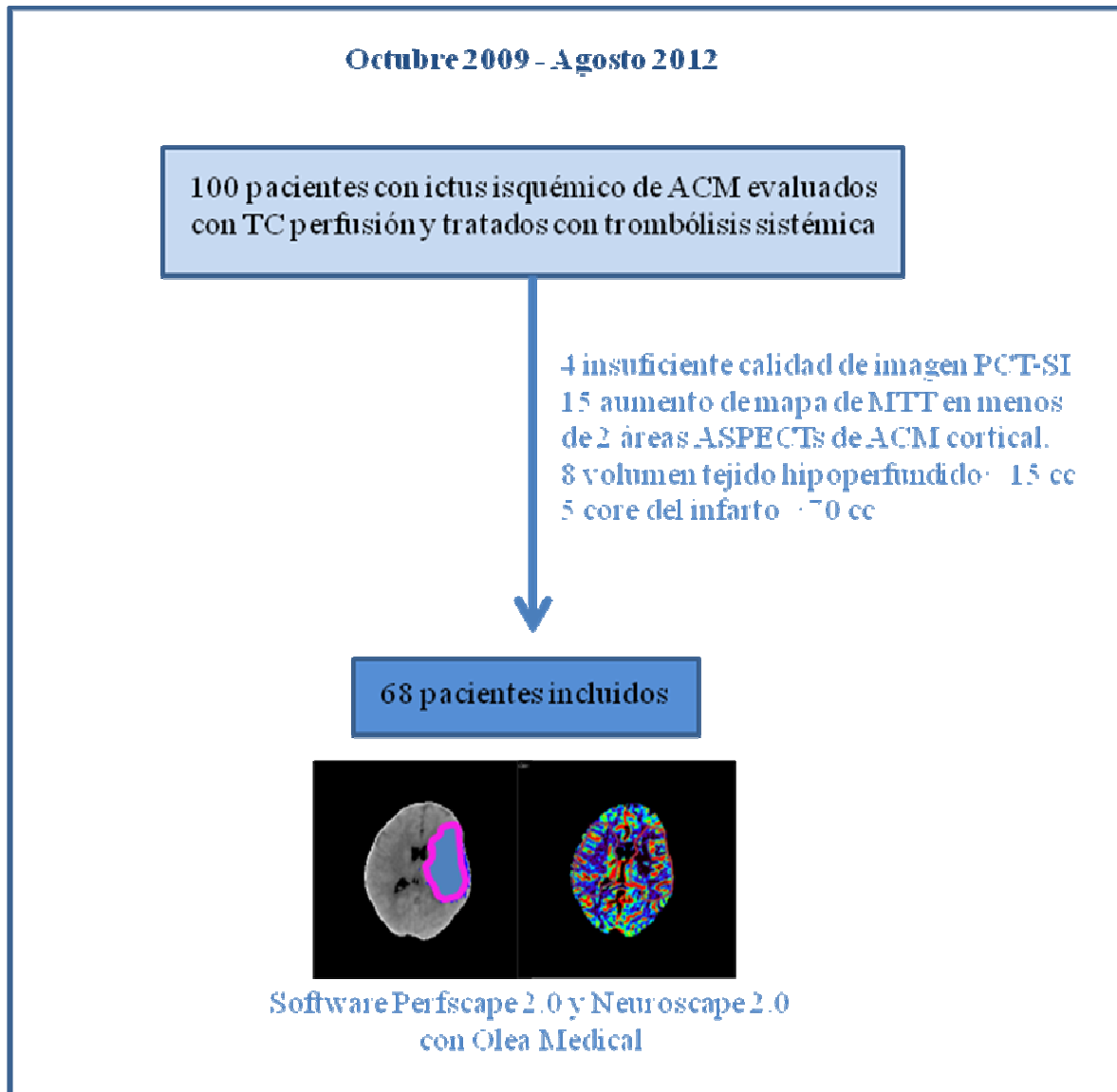


Figura 8: Proceso de selección de los pacientes incluidos en el cuarto trabajo.

3.4 PROTOCOLO CLÍNICO

3.4.1 Manejo diagnóstico y terapéutico en la Unidad de Ictus.

Tras la realización de las pruebas de neuroimagen, todos los pacientes de los cuatro trabajos ingresaron en la Unidad de Ictus, donde se procedió a la monitorización no invasiva de tensión arterial, glucemia capilar, temperatura, ECG, saturación de oxígeno, de acuerdo con

los protocolos de la Unidad de Ictus, basados en guías internacionales¹⁴⁵. A su llegada a urgencias se determinó TAS, TAD, glucemia capilar y temperatura corporal.

Para asegurar la correcta selección de los pacientes en cada estudio, se realizaron de forma sistémica las siguientes exploraciones en todos los trabajos:

1. Historia clínica detallada.
2. Exploración física.
- 3 Analítica de urgencias, incluyendo hemograma, pruebas básicas de coagulación y bioquímica, previa al tratamiento trombolítico.
4. Electrocardiograma.
5. Radiografía de tórax.
6. Estudio de neuroimagen con TC cerebral simple, TC perfusión (cuando fuese indicado según protocolo) y TC cerebral a las 24 horas de control.
7. Eco-Doppler de TSA.
8. TCD o TCCD previo al inicio del tratamiento trombolítico y de control a las dos horas y 24 horas desde el final de la infusión de tPA, para monitorizar el estado de la arteria.
9. Durante el ingreso se completó el estudio etiológico del ictus mediante la realización de ecocardiografía transtorácica y/o transesofágica, ECG-Holter, detección de shunt derecha-izquierda por DTC. El estudio inmunológico, serológico y de trombofilias se reservó para los pacientes sin factores de riesgo vascular conocidos

Con la información de las pruebas complementarias y los datos de neuroimagen, se clasificó el ictus según la clasificación TOAST¹⁴⁶ (Anexo I) en las siguientes categorías etiológicas: CE, ATH, indeterminado y otras causas.

3.4.2 Definición de variables clínicas.

En todos los estudios, la gravedad del déficit neurológico al ingreso fue evaluada mediante la escala National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS)¹⁴⁷ (Anexo II) en el momento basal (previamente a la administración del bolo del tPA), a la hora, 2 y 24 horas tras el tratamiento fibrinolítico.

La mejoría clínica precoz se definió como una disminución de 4 puntos o más en la escala NIHSS en las primeras 24 horas o ante un NIHSS de 0 o 1 a las 24 horas del tratamiento.

El grado de discapacidad funcional se evaluó al tercer mes mediante la escala de Rankin modificada (mRS)¹⁴⁸ (Anexo III). Se consideró buen pronóstico funcional al tercer mes ante una puntuación en la escala Rankin inferior o igual a 2.

3.5 PROTOCOLO DE NEUROIMAGEN

3.5.1 Adquisición de TC basal y TC perfusión

En los cuatro trabajos, a todos los pacientes se les realizó a su llegada a urgencias un TC cerebral simple basal para descartar la presencia de hemorragia ó hipodensidad franca ya establecida y evaluar los signos precoces de isquemia, de acuerdo con la escala ASPECTS¹⁴⁹. Tras 24 horas, o antes en caso de empeoramiento clínico, se practicó un nuevo TC craneal. La presencia de transformación hemorrágica intracraneal se definió según los criterios de los estudios ECASS¹⁵⁰. Si la presencia de cualquier hemorragia en la prueba de neuroimagen se asociaba a un incremento de 4 ó más puntos en la escala NIHSS, se consideró como transformación hemorrágica sintomática (SICH). En el TC de control realizado a las 24 horas, se calculó el volumen del infarto utilizando la fórmula del volumen irregular $(Ax BxC/2)$ ¹⁵¹, donde A era el diámetro más largo de la hipodensidad, B el diámetro perpendicular y C el diámetro coronal.

Ambos estudios (TC y TCP) se realizaron mediante equipos de TC multicorte, General Electric Lightspeed 64 filas de detectores ó con Toshiba Aquilion 32 filas de detectores, dependiendo de su disponibilidad. En cada estudio de TCP, se administró 50 ml contraste yodado (Omnipaque 300 mg I/ml, GE Healthcare Biosciences) a un flujo de 4-5 ml/segundo. Se obtuvieron 8 cortes de 5 mm por segundo durante 50 segundos en el caso del GE Lightspeed TC y 4 cortes de 8 mm por segundo durante 34 segundos en el Toshiba Aquilion. El nivel de referencia anatómico que se tomó fue los ganglios basales. Las imágenes fuente de la perfusión cerebral fueron procesadas de manera inmediata y semiautomática mediante un software disponible comercialmente (General Electric CT Perfusion 2.6.10) que permitió calcular los mapas de volumen sanguíneo cerebral (CBV), flujo sanguíneo cerebral (CBF) y tiempo de tránsito medio (MTT). De acuerdo a la literatura previa publicada^{88,90}, el core de infarto fue definido como el mapa $CBV < 2\text{ml}/100\text{g}$, mientras que el tejido hipoperfundido se definió como un valor de mapa $MTT > 145\%$ respecto al lado contralateral y $CBV > 2.0\text{ mL}/100\text{ g}$ en el mismo territorio.

3.5.2 Estudio de la circulación colateral mediante la imagen fuente del TC perfusión.

En los trabajos 3 y 4, se utilizó la imagen fuente del TC perfusión para graduar la circulación arterial colateral leptomenígea (CCAL). Todas las imágenes fueron revisadas de forma independiente por dos neurólogos vasculares los cuales eran ciegos a la evaluación clínica de los pacientes. En caso de desacuerdo, el score definitivo fue llevado a cabo por un tercer neurorradiólogo.

La puntuación se fundamentó atendiendo a la máxima opacificación de las arterias leptomenígeas del área que tenía un incremento del MTT en comparación con el área correspondiente del hemisferio sano; de tal modo que 0 se definió como ausencia de

colaterales, 1 como relleno $\leq 50\%$ del territorio afectado, 2 relleno entre el 50-100% y 3 relleno $\geq 100\%$ en comparación con el hemisferio sano, categorizando el score 0-1 como malas colaterales y 2-3 como buenas colaterales.

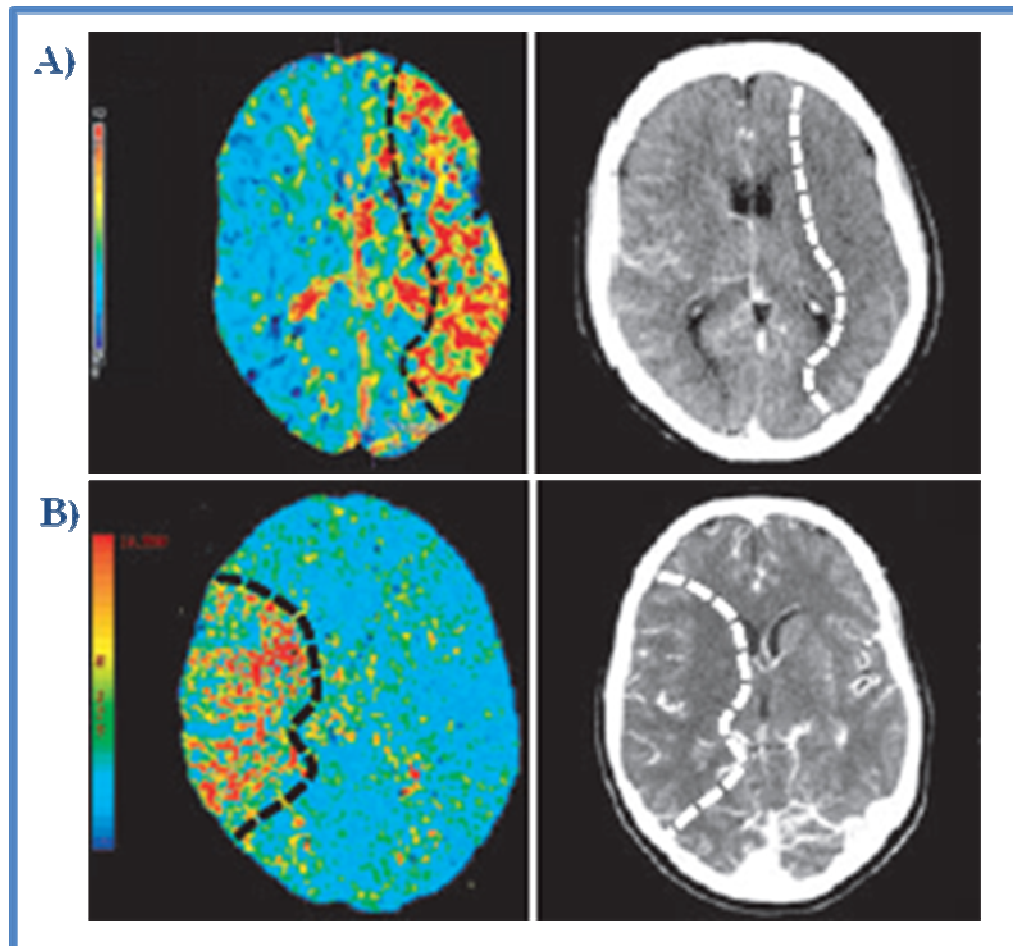


Figura 9: Evaluación de CCAL mediante PCT-SI. La imagen seleccionada representa la máxima opacificación arterial del hemisferio afectado. A) Score 0: ausencia de colaterales. B) Score 3: relleno $\geq 100\%$ en comparación con el hemisferio sano

3.5.3 Procesamiento de los parámetros cuantitativos del TC perfusión

En el cuarto trabajo, todas las imágenes fuente de las TC perfusión de los pacientes incluidos, fueron nuevamente procesadas con un software automático (Perfscape 2.0 y Neuroscape 2.0 con Olea Medical). El procesamiento de las imágenes fue realizado por un neurólogo, con

posterior supervisión de otro, permaneciendo ambos ciegos a la evaluación de la circulación arterial colateral leptomeníngea.

La ACA fue la arteria seleccionada como la referencia arterial, mientras que como referencia venosa se tomó el seno sagital superior. Se seleccionaron los algoritmos estándar de sSVD y oSVD para crear de manera automática los mapas tiempo de tránsito al pico (TTP), volumen sanguíneo cerebral (CBV), flujo sanguíneo cerebral (CBF), tiempo de tránsito medio (MTT) y tiempo tránsito al pico en la función residual de la deconvolución (Tmax). Basándonos en literatura previa reciente^{97,98}, el core del infarto fue definido como CBF relativo < 31% respecto al hemisferio contralateral y el tejido hipoperfundido como Tmax > 6 segundos. Así mismo, el software generó de manera automática los valores del volumen de core del infarto, tejido hipoperfundido y del mismatch. El volumen mismatch se calculó restando el volumen del tejido hipoperfundido menos el volumen del core del infarto.

Una vez obtenidos los mapas de TC perfusión, se seleccionaron las regiones de interés (ROIs) en ambos hemisferios cerebrales. Las áreas hipoperfundidas, definidas en el mapa de Tmax, fueron manualmente delineadas en el hemisferio afectado por la isquemia en cada corte (4 en el Toshiba Aquilion y 8 en el GE Lightspeed), posteriormente de manera automática se dibujaba el correspondiente área en el hemisferio contralateral. El software utilizado proporcionó de manera automática los valores de todos los ROIs de todos los mapas obtenidos. Una vez obtenidos estos valores, se calculó el valor relativo de los mapas CBV (rCBV) y CBF (rCBF), para ello se realizó un cociente entre los valores de CBV y CBF en los ROIs del hemisferio afectado por la isquemia entre los valores en los ROIs del hemisferio contralateral, realizando este cociente en todos los cortes. Finalmente, se calculó el valor medio de rCBV y rCBF, que se obtuvo realizando una suma de todos los valores obtenidos en

cada corte divididos entre el número de cortes, en función de si la TC perfusión se realizó en el GE Lightspeed o en el Toshiba Aquilion.

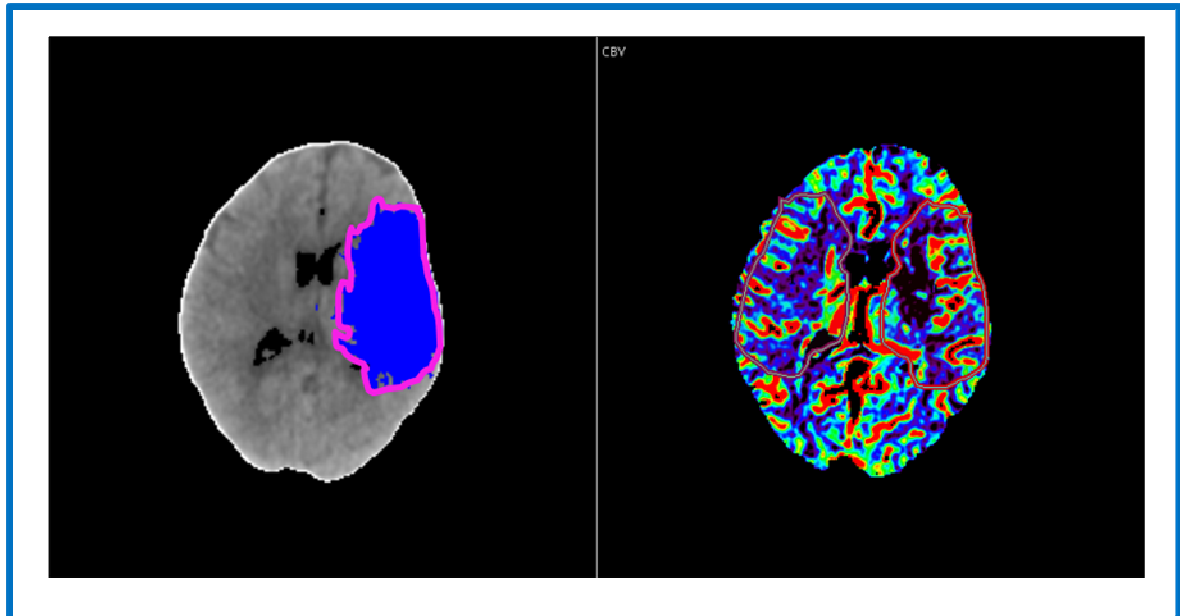


Figura 10: Imagen obtenida tras el procesamiento con el software Perfscope 2.0 y Neuroscape 2.0 con Olea Medical. El área azul corresponde al tejido hipoperfundido en el corte representado (izquierda), tras trazar su borde externo se obtiene automáticamente su representación en el mapa de CBV (derecha), tanto en el hemisferio hipoperfundido como de manera especular en el hemisferio contralateral.

3.6 PROTOCOLO DE ECO-DOPPLER

El protocolo de estudio neurosonológico incluyó un Eco-Doppler o Dúplex TSA y un TCD o TCCD previo al inicio del tratamiento trombolítico, además de un TCD o TCCD de control a las dos horas y 24 horas desde el final de la infusión de tPA, para monitorizar el estado de la arteria.

3.6.1 Eco-Doppler de troncos supraaórticos

Todos los estudios de neurosonología de Dúplex TSA se realizaron con el ecógrafo Toshiba Aplio XG echograph (Toshiba Medical Systems Europe, Zoetermeer, the Netherlands). para valorar la presencia de patología extracraneal. El diagnóstico de estenosis carotídea y la valoración de su gravedad se basó en los parámetros de velocidad pico sistólica (VPS) y velocidad final diastólica (VFD).

3.6.2 Eco-Doppler/Doppler transcraneal

Los estudios de neurosonología de TCCD se realizaron con el ecógrafo Toshiba Aplio XG echograph (Toshiba Medical Systems Europe, Zoetermeer, the Netherlands). En caso de TCD se realizó mediante un equipo power-M-mode-equipped Sonara (Viasys Healthcare).

En la exploración basal, se determinó la presencia y localización de la oclusión arterial mediante la escala TIBI¹⁵². Una oclusión proximal se definió por la ausencia de flujo o la presencia de una señal de flujo mínimo (TIBI 0 ó 1), mientras que el diagnóstico de oclusión distal se realizó ante la presencia de un flujo amortiguado o disminuido (TIBI 2 ó 3) en la ACM con una velocidad menor del 30% con respecto a la misma arteria contralateral, y signos de diversión de flujo hacia las arterias vecinas

Para identificar si se había producido la recanalización arterial, se repitió el estudio neurosonológico de control a las dos horas y 24 horas desde el final de la infusión de tPA. Se definió como recanalización parcial la aparición de un flujo amortiguado o disminuido (TIBI 2 ó 3) en una arteria que presentaba inicialmente flujo ausente o mínimo (TIBI 0 ó 1). La mejoría del flujo hasta alcanzar un patrón estenótico (TIBI 4) o normal (TIBI 5) se consideró

recanalización completa¹⁵³. La ausencia de cambios de flujo arterial se consideró falta de recanalización arterial.

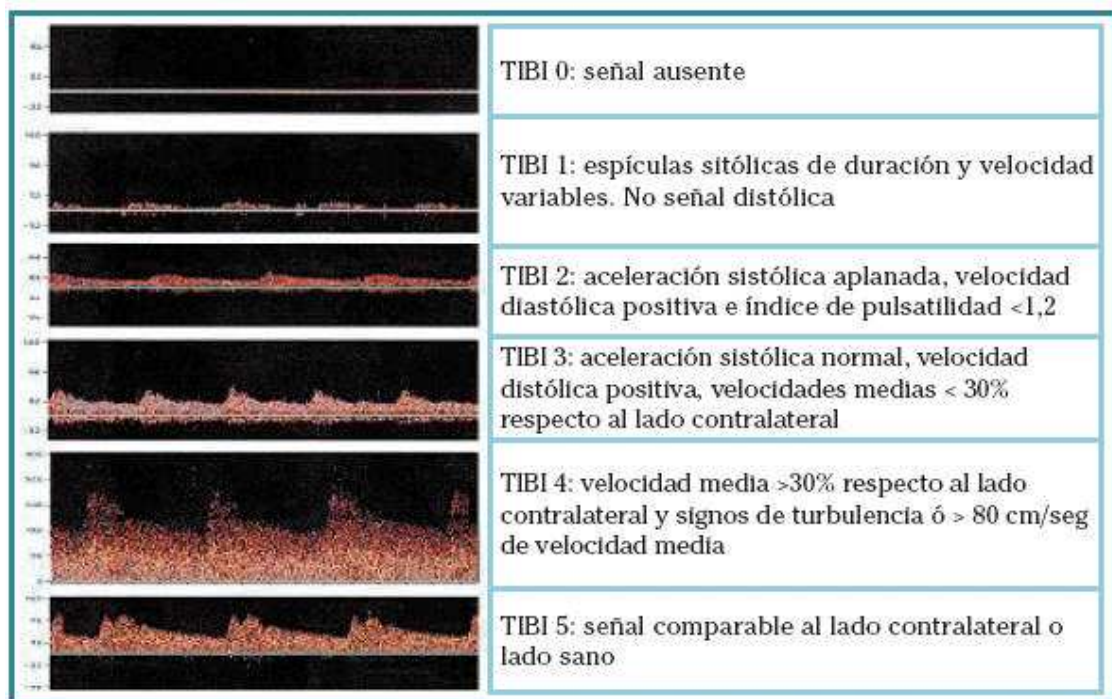


Figura 11: Patrones de flujo de TIBI. Modificado de Demchuk et al, Stroke 2001¹⁵²

3.7 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se creó una base de datos prospectiva de los pacientes que recibieron trombólisis endovenosa común para todos los trabajos que constituyen esta tesis, donde se recogieron datos clínicos, ultrasonográficos y radiológicos. El análisis estadístico se realizó con el paquete estadístico SPSS (versión 17.0; SPSS, Chicago, IL) y está detallado específicamente en cada uno de los artículos. Las variables pronósticas de los diferentes trabajos están descritas en los artículos originales.

4. RESULTADOS

4.1 ARTICULO 1: La tomografía computarizada de perfusión permite superar importantes criterios de exclusión SITS-MOST para la trombólisis endovenosa del infarto cerebral.

Rev Neurol 2012; 54: 271-6.

La tomografía computarizada de perfusión permite superar importantes criterios de exclusión SITS-MOST para la trombólisis endovenosa del infarto cerebral

Elisa Cortijo, Ana I. Calleja, Pablo García-Bermejo, Santiago Pérez-Fernández, José M. del Monte, Nieves Téllez, Dulce M. Campos-Blanco, Miguel A. García-Porrero, M. Rosario Fernández-Herranz, Juan F. Arenillas-Lara

Objetivo. Estudiar la frecuencia, seguridad y eficacia de la trombólisis intravenosa guiada por tomografía computarizada de perfusión (TCP) mediante la identificación de tejido cerebral rescatable en ictus isquémicos *a priori* excluidos por criterios tradicionales (SITS-MOST y ECASS-3).

Pacientes y métodos. Incluimos ictus isquémicos no lacunares consecutivos. Tras tomografía convencional, se realizó TCP en los siguientes supuestos: inicio 4,5-6 h, desconocido o al despertar, signos precoces de infarto extenso, ictus menor o grave, e inicio con crisis epiléptica o pérdida de conciencia. Se indicó alteplasa intravenosa 0,9 mg/kg si: ausencia de infarto establecido en tomografía simple, *core* en mapa de volumen sanguíneo cerebral menor de un tercio del territorio de la arteria cerebral media, *mismatch* > 20% entre mapas de tiempo de tránsito medio y volumen sanguíneo cerebral, y consentimiento informado. Las variables pronósticas fueron parámetros de seguridad-eficacia del SIST-MOST.

Resultados. De mayo de 2009 a abril de 2010, 66 pacientes con ictus isquémico *a priori* no candidatos para trombólisis intravenosa fueron estudiados con TCP. Las indicaciones fueron: > 4,5 h en 18 pacientes, ictus del despertar o inicio desconocido en 25, signos precoces extensos en 6, inicio con crisis epilépticas en 11, e ictus menor (escala del ictus del National Institute of Health < 4) en seis. Veintinueve (44%) recibieron trombólisis intravenosa de acuerdo con los hallazgos de la TCP. De ellos, 2 (6,9%) sufrieron transformación hemorrágica sintomática y 18 (62,1%) alcanzaron un Rankin igual o menor a 2 al tercer mes.

Conclusión. Una alta proporción de pacientes con ictus isquémico, excluibles *a priori* según criterios tradicionales, podría recibir trombólisis intravenosa de manera eficaz-segura utilizando protocolo de TCP. No obstante, estos hallazgos necesitarían confirmación en ensayos clínicos aleatorizados.

Palabras clave. ECASS-3. Ictus isquémico. *Mismatch*. SIST-MOST. TC de perfusión. Trombólisis intravenosa.

Introducción

El objetivo del tratamiento trombolítico es la recanalización precoz de las arterias cerebrales ocluidas [1], y así restablecer la perfusión cerebral a tiempo para salvar el tejido cerebral isquémico que no ha experimentado un daño irreversible. En la actualidad, un porcentaje considerable de pacientes con ictus isquémico agudo son excluidos del tratamiento trombolítico por determinados criterios tradicionales de exclusión de los ensayos clínicos SIST-MOST [2] y ECASS-3 [3], los cuales podrían beneficiarse de un sistema de selección basado en la detección de tejido cerebral potencialmente salvable mediante técnicas de neuroimagen avanzada. Los criterios de exclusión a los que nos referimos son:

- Tiempo desde el inicio de los síntomas < 4,5 h.
- Tiempo de inicio de los síntomas desconocido (incluyendo ictus del despertar).

- Mejoría espontánea incompleta de los síntomas o ictus menor (escala del ictus del National Institute of Health, NIHSS < 4) previo al inicio del tratamiento.
- Ictus grave clínicamente (NIHSS > 25) o evaluado mediante técnicas de neuroimagen (*Alberta Score Program Early CT Score*, ASPECTS < 7).
- Inicio con crisis epilépticas.

Los objetivos principales de este trabajo son:

- Averiguar qué proporción de pacientes excluibles *a priori* para recibir tratamiento trombolítico por criterios de exclusión convencionales SIST-MOST podría ser seleccionada para tratamiento trombolítico mediante la demostración de tejido isquémico rescatable según criterios de tomografía computarizada de perfusión (TCP).
- Conocer si el tratamiento trombolítico realizado bajo criterios de TCP en los supuestos mencio-

Servicio de Neurología (E. Cortijo, A.I. Calleja, P. García-Bermejo, N. Téllez, D.M. Campos-Blanco, M.R. Fernández-Herranz, J.F. Arenillas-Lara); Servicio de Radiología (S. Pérez-Fernández, J.M. del Monte, M.A. García-Porrero); Unidad de Ictus; Hospital Clínico Universitario de Valladolid; Valladolid, España.

Correspondencia:

Dra. Elisa Cortijo García. Servicio de Neurología. Hospital Clínico Universitario de Valladolid. Ramón y Cajal, 3. E-47005 Valladolid.

E-mail:

elicortigar@hotmail.com

Presentado parcialmente como póster en la XIX European Stroke Conference, Barcelona, mayo de 2010.

Aceptado tras revisión externa: 22.09.11.

Cómo citar este artículo:

Cortijo E, Calleja AI, García-Bermejo P, Pérez-Fernández S, Del Monte JM, Téllez N, et al. La tomografía computarizada de perfusión permite superar importantes criterios de exclusión SITS-MOST para la trombólisis endovenosa del infarto cerebral. Rev Neurol 2012; 54: 271-6.

© 2012 Revista de Neurología

nados tiene una seguridad y eficacia comparables a las comunicadas en el estudio SIST-MOST para pacientes tratados en la ventana terapéutica convencional.

Pacientes y métodos

Selección de pacientes

En el período de mayo de 2009 a abril de 2010, registramos de manera prospectiva los pacientes consecutivos que acudían vía código ictus a nuestro centro con el diagnóstico clínico de ictus isquémico en los siguientes supuestos: tiempo de inicio de los síntomas entre 4,5 y 6 h, tiempo de inicio de los síntomas desconocido o ictus del despertar, mejoría espontánea incompleta de la clínica o ictus menor (NIHSS < 4), ictus grave clínicamente (NIHSS > 25) o evidencia de signos precoces extensos en la tomografía computarizada (TC) simple evaluados mediante una puntuación en la escala ASPECTS < 7 [4], e inicio con crisis epiléptica o dudas diagnósticas. Todos ellos fueron explorados con un protocolo de TC simple (para descartar hemorragia o una hipodensidad franca indicativa de infarto ya establecido), seguida de TCP, según la cual se indicó o desestimó el tratamiento trombolítico endovenoso. Este protocolo fue aprobado por el Comité de Ética de Investigación Clínica de nuestro centro (octubre 2008). Todos los pacientes o sus familiares firmaron el consentimiento informado antes de entrar en el estudio.

Protocolo de la TCP

Las exploraciones de TCP se realizaron mediante equipos de TC multicorte (General Electric Lightspeed con 64 filas de detectores y Toshiba Aquilion con 32 filas de detectores). Las imágenes fuente fueron procesadas de forma inmediata y semiautomática en las estaciones de trabajo de ambos equipos, y se generaron mapas de volumen sanguíneo cerebral, flujo sanguíneo cerebral y tiempo de tránsito medio. La indicación de tratamiento trombolítico se realizó según los siguientes criterios:

- Evidencia de isquemia cerebral aguda como causa de los síntomas, definida como la existencia de un área de parénquima cerebral con retraso circulatorio en el tiempo de tránsito medio.
- Presencia de *core* del infarto (definido como volumen sanguíneo cerebral < 2 mL/100 g) menor de un tercio del territorio de la arteria cerebral media hipoperfundido.

- Penumbra isquémica (definida como tiempo de tránsito medio > 145% respecto a valores del lado contralateral y volumen sanguíneo cerebral > 2 mL/100 g) que supera el *core* del infarto en más del 20% (*mismatch* > 20%).

Protocolo clínico de la unidad de ictus

Tras la realización de la TCP, los pacientes ingresaron en la unidad de ictus, donde se procedió a la monitorización no invasiva de tensión arterial, glucemia capilar, temperatura y saturación de oxígeno. La gravedad del déficit neurológico al ingreso se evaluó mediante la NIHSS (neurólogos) y la escala canadiense (enfermería). Los pacientes que cumplieron criterios TCP para el activador tisular de plasminógeno recombinante (rt-PA) intravenoso fuera de los supuestos SIST-MOST recibieron tratamiento con rt-PA intravenoso en dosis de 0,9 mg/kg (10% de la dosis en bolo y 90% en infusión continua durante una hora). Siempre que la ventana acústica del paciente lo permitió, se realizó sonotrombólisis, monitorizando la arteria cerebral ocluida mediante una sonda de Doppler transcraneal de 2 MHz (Sonara, Quermed). Se registraron las variables clínicas habituales (Tabla I) en todos los pacientes que se incluyeron en el estudio.

Variables pronósticas de seguridad y eficacia

La mejoría clínica precoz se definió como una disminución de 4 puntos o más en la NIHSS en las primeras 24 horas o ante un NIHSS de 0 o 1 a las 24 horas del tratamiento. A las 24 horas, o antes en caso de deterioro neurológico, se realizó una nueva TC de control para evaluar la presencia de transformación hemorrágica, considerando ausencia de transformación hemorrágica sintomática definida según SIST-MOST como criterio de seguridad. Finalmente, se evaluó la eficacia del tratamiento trombolítico en función de la respuesta clínica a largo plazo mediante la escala Rankin a los tres meses, considerando buen pronóstico funcional una puntuación en la escala Rankin ≤ 2 al tercer mes.

Análisis estadístico

Se utilizó el programa estadístico SPSS v. 17.0. Se realizó la estadística descriptiva (media, desviación estándar, mediana, intervalo, tablas de frecuencia) de las principales variables. Se emplearon los test de χ^2 o test exacto de Fisher para comparar variables categóricas, y *t* de Student, análisis de varianza, *U* de Mann-Whitney o test de Kruskal-Wallis, se-

gún procediese, para variables continuas. Se realizó un análisis de la probabilidad de cada variable pronóstica en los pacientes tratados según criterios de TCP y en el grupo de pacientes excluidos. Finalmente, se comparó la evolución de los pacientes tratados con la evolución de la cohorte tratada en el estudio SIST-MOST.

Resultados

Selección de pacientes e indicaciones de la TCP

De todos los pacientes con ictus isquémico agudo que acudieron vía código ictus en el período de mayo de 2009 a abril de 2010, 66 que presentaban criterios de exclusión tradicionales de trombólisis según SIST-MOST y ECASS-3 fueron incluidos en el protocolo de TCP. Las indicaciones de TCP fueron: en seis pacientes, por presentar NIHSS < 4 o una mejoría incompleta de la clínica; en 25, por desconocimiento del inicio de la clínica o ser un ictus del despertar; en 18, por evolución de la clínica entre 4,5 y 6 h; en 6, por presentar en TC simple signos precoces de ictus isquémico extensos, que sugerían un inicio más precoz de la clínica que el notificado en la anamnesis inicial; y, por último, en 11, por dudas diagnósticas al inicio de la clínica o presencia de crisis convulsivas.

Pacientes tratados con trombólisis y causas de exclusión del tratamiento

De los 66 pacientes, 29 (44%) recibieron tratamiento trombolítico con rt-PA endovenoso en base a los criterios de TCP. Treinta y siete pacientes fueron excluidos de recibir tratamiento: 12 por TCP normal; en 6 ya se objetivaba la presencia de *core* del infarto mayor de un tercio del territorio de la arteria cerebral media; en 17 no existía *mismatch*; y en 2 hubo problemas técnicos en la realización del TCP (Tabla II).

Evolución de los pacientes tratados con rt-PA y comparación con SIST-MOST

De los 29 pacientes que recibieron tratamiento con rt-PA basándose en criterios de TCP, 13 (44,8%) experimentaron una mejoría clínica precoz, 2 (6,9%) presentaron transformación hemorrágica sintomática, y 18 (62,1%), buen pronóstico funcional al tercer mes (Rankin ≤ 2). La evolución de los 37 pacientes excluidos para el tratamiento trombolítico se resume en la tabla III. Destacamos que el porcen-

Tabla I. Características basales. Grupo tratado con activador tisular de plasminógeno recombinante con criterios de tomografía computarizada de perfusión (n = 29).

Edad media (años)	68,9 ± 13,7
Sexo (femenino)	15 (51,7%)
Hipertensión	18 (62,1%)
Diabetes mellitus	6 (20,7%)
Hipercolesterolemia	14 (48,3%)
Tiempo medio inicio-puerta (min)	258,7 ± 193,6
Lesión en el hemisferio cerebral derecho	13 (44,8%)
NIHSS basal media (rango)	12 (7-20)
Etiología (TOAST): cardioembólico	15 (51,7%)
Lesión del territorio de la ACM	29 (100%)
Doppler transcraneal: oclusión de la ACM	21 (72,4%)

ACM: arteria cerebral media; NIHSS: escala de ictus del National Institute of Health; TOAST: *Trial on Org 10172 in Acute Stroke*.

taje de buen pronóstico al tercer mes fue del 100% entre los pacientes excluidos por TCP normal, del 33% entre los excluidos por *core* extenso y del 58% entre los excluidos por ausencia de *mismatch*. Estos resultados de seguridad y eficacia son comparables a los observados en el registro SITS-MOST con pacientes trombolizados en menos de 3 horas de evolución clínica. En dicho estudio, de una muestra de 6.483 pacientes tratados con rt-PA endovenoso, 468 (7,3%) experimentaron transformación hemorrágica sintomática, frente a un 6,9% en nuestra serie. Respecto al buen pronóstico al tercer mes, en el SITS-MOST, un 54,8% de los pacientes alcanzó la independencia funcional, frente a nuestro 62,1%.

Discusión

En la actualidad, en la Unión Europea, como único tratamiento trombolítico del ictus isquémico está aceptado el rt-PA por vía sistémica durante las tres primeras horas del inicio de la sintomatología. El estudio observacional SIST-MOST confirmó la seguridad y eficacia del tratamiento trombolítico con alteplasa en la práctica clínica, cuando se administra en las tres primeras horas del inicio de la clínica,

Tabla II. Indicaciones de trombolisis según tomografía computarizada de perfusión y causas de exclusión (n = 66).

	Trombolisis intravenosa guiada por TCP (n = 29; 44%)	Excluidos por TCP normal (n = 12; 18%)	Excluidos por <i>core</i> del infarto aumentado (n = 6; 9%)	Excluidos por ausencia de <i>mismatch</i> (n = 17; 26%)
NIHSS < 4 o mejoría espontánea incompleta de síntomas (n = 6)	3	2	–	1
Inicio desconocido o ictus del despertar (n = 25)	11	4	3	6
Ventana terapéutica de 4,5-6 h (n = 18)	9	2	1	5
Ictus grave o ASPECTS < 7 (n = 6)	3	–	1	2
Crisis o pérdida del nivel de conciencia; dudas diagnósticas (n = 11)	3	4	1	3

ASPECTS: *Alberta Score Program Early CT Score*; NIHSS: escala de ictus del National Institute of Health; TCP: tomografía computarizada de perfusión.

empleando criterios de selección clínicos y de TC simple [2]. Más tarde, en septiembre de 2008, el estudio ECASS-3 amplió la ventana terapéutica hasta 4,5 horas del inicio de la clínica [3]. Ambos estudios emplearon algunos criterios de selección que son demasiado rígidos y suponen, en la práctica diaria, causa de exclusión de un porcentaje considerable de pacientes con ictus isquémico, que podría beneficiarse, al menos en teoría, de un sistema de selección más basado en la fisiopatología cerebral, mediante la detección de tejido cerebral potencialmente salvable. El principal hallazgo de este estudio fue que una alta proporción de pacientes (44%) con ictus isquémico, *a priori* excluibles de recibir tratamiento trombolítico según criterios tradicionales de exclusión de SIST-MOST y ECASS-3, se beneficiaron de las terapias de reperfusión intravenosa indicadas según nuestro protocolo basado en la detección de tejido cerebral rescatable mediante TCP. Más aún, observamos en nuestros pacientes cifras de seguridad y eficacia equiparables e incluso ligeramente superiores a las de los pacientes tratados dentro de los supuestos SIST-MOST.

La resonancia magnética (RM) cerebral multiparamétrica ha demostrado en diferentes estudios clínicos su utilidad para seleccionar pacientes candidatos a terapias de reperfusión más allá de las tres horas del inicio de la clínica [5-9]. Recientemente, la TCP aparece como una de las técnicas disponibles para identificar de forma precoz la presencia de tejido cerebral infartado y diferenciarlo del área de penumbra [10-19]. A diferencia de la RM multinodal, la experiencia en la selección de pacientes candidatos a trombolisis endovenosa más allá de

4,5 horas con TCP es escasa. Sin embargo, se han realizado varios estudios en los que se compara el empleo de TCP y la RM multimodal para identificar el área de *core* del infarto y la penumbra isquémica en pacientes con isquemia cerebral aguda, objetivándose que ambas técnicas son equivalentes [17-20] y, por tanto, dispondrían teóricamente de una capacidad similar para seleccionar candidatos para terapias de reperfusión cerebral. Según nuestro estudio, la TCP, y no sólo la RM, permitiría una selección adecuada de pacientes para tratamiento trombolítico basándose en la detección de tejido cerebral rescatable, incluso fuera de determinados supuestos SIST-MOST referentes al tiempo de evolución clínica, gravedad de los síntomas o presencia de crisis epilépticas al inicio del cuadro.

Merece la pena destacar también que, de los pacientes excluidos para tratamiento trombolítico según los criterios de TCP, el 100% de los que tuvieron una TCP normal presentó buen pronóstico al tercer mes (Rankin \leq 2) sin recibir tratamiento, por lo que la realización de TCP también resultaría útil para seleccionar a los pacientes que no van a beneficiarse del tratamiento trombolítico y así evitar el riesgo de complicaciones éste. Esta situación es particularmente relevante en los pacientes con ictus menor o recuperación incompleta de los síntomas. Por el contrario, de los pacientes excluidos basándose en la presencia de *core* del infarto mayor de un tercio del territorio de la arteria cerebral media, sólo un 33% alcanzó buen pronóstico. Este patrón correspondería al identificado como 'patrón maligno' por los estudios EPITHET y DEFUSE, asociado al desarrollo de edema postisquémico o trans-

Tabla III. Variables resultado-pacientes incluidos en el protocolo de tomografía computarizada de perfusión.

	Transformación hemorrágica sintomática	Mejoría neurológica precoz	Buen pronóstico a largo plazo (Rankin \leq 2)
Tratados con rt-PA intravenoso ($n = 29$)	2 (6,9%)	13 (44,8%)	18 (62,1%)
Excluidos por TCP normal ($n = 12$)	0 (0%)	10 (83,3%)	12 (100%)
Excluidos por <i>core</i> aumentado ($n = 6$)	1 (16,7%)	1 (16,7%)	2 (33,3%)
Excluidos por ausencia de <i>mismatch</i> ($n = 17$)	1 (5,9%)	5 (29,4%)	10 (58,8%)

rt-PA: activador tisular de plasminógeno recombinante; TCP: tomografía computarizada de perfusión.

formación hemorrágica masivos [5,6]. En este sentido, parecería especialmente importante en aquellos pacientes con ASPECTS < 7 en la TC basal, sobre todo cuando existen dudas sobre el momento del inicio de los síntomas, intentar delimitar mejor la extensión del *core* del infarto mediante técnicas de neuroimagen avanzada, como la TCP.

Nuestros resultados apoyan la capacidad de la TCP en la práctica clínica diaria para seleccionar pacientes con ictus isquémico para terapias de perfusión cerebral basándose en la presencia de tejido cerebral recuperable. La TCP tiene una mayor accesibilidad que la RM en la urgencia hospitalaria, y por ello su empleo en los supuestos tratados en este estudio podría contribuir a incrementar el porcentaje de pacientes con ictus tratados con trombólisis. Sin embargo, nuestro estudio no permite extraer conclusiones acerca del beneficio real del tratamiento trombolítico con rt-PA en estas situaciones, para lo que será necesario realizar ensayos clínicos aleatorizados y controlados con placebo, como los que están previstos en un futuro próximo en los ictus de más de 4,5 h y en los ictus del despertar. Este estudio sí sugiere, en cambio, la factibilidad del empleo de TCP y no sólo de RM multimodal como técnica de selección para dichos ensayos clínicos.

En conclusión, una alta proporción (44%) de pacientes con ictus isquémico *a priori* excluibles por los criterios SIST-MOST mencionados cumple los criterios de TCP para recibir tratamiento trombolítico y podría beneficiarse de éste. El tratamiento trombolítico endovenoso realizado según criterios de TCP en los supuestos mencionados (criterios de exclusión SIST-MOST) parece tan eficaz y seguro como el realizado siguiendo los criterios convencionales en el estudio SITS-MOST.

Bibliografía

- Rha JH, Saver JL. The impact of recanalization on ischemic stroke outcome: a meta-analysis. *Stroke* 2007; 38: 967-73.
- Wahlgren N, Ahmed N, Dávalos A, Ford GA, Grond M, Hacke W, et al; SIST-MOST investigators. Thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke in the Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study (SIST-MOST): an observational study. *Lancet* 2007; 369: 275-82.
- Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, Brozman M, Dávalos A, Guidetti D, et al. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2008; 359: 1317-29.
- Barber PA, Demchuk AM, Zhang J, Buchan AM, for the ASPECTS Study Group. The validity and reliability of a novel quantitative CT score in predicting outcome in hyperacute stroke prior to thrombolytic therapy. *Lancet* 2000; 355: 1670-4.
- Albers GW, Thijs VN, Wechsler L, Kemp S, Schlaug G, Skalabrin E, et al; DEFUSE investigators. Magnetic resonance imaging profiles predict clinical response to early reperfusion: the diffusion and perfusion imaging evaluation for understanding stroke evolution (DEFUSE) study. *Ann Neurol* 2006; 60: 508-17.
- Davis SM, Donnan GA, Parsons MW, Lev C, Butcher KS, Peeters A, et al; for the EPITHET investigators. Effects of alteplase beyond 3 hour after stroke in the Echoplanar Imaging Thrombolytic Evaluation Trial (EPITHET): a placebo-controlled randomised trial. *Lancet Neurol* 2008; 7: 299-309.
- Schellinger PD, Thomalla G, Fiehler J, Köhrmann M, Molina CA, Neumann-Haefelin T, et al. MRI-based an CT-based thrombolytic therapy in acute stroke within and beyond established time windows: an analysis of 1210 patients. *Stroke* 2007; 38: 2640-5.
- Thomalla G, Schwark C, Sobesky J, Bluhmki E, Fiebich JB, Fiehler J, et al. MRI in Acute Stroke Study Group of the German Competence Network Stroke. Outcome and symptomatic bleeding complications of intravenous thrombolysis within 6 hours in MRI-selected stroke patients: comparison of a German multicenter study with the pooled data of ATLANTIS, ECASS and NINDS tPA trials. *Stroke* 2006; 37: 852-8.
- Fayed-Miguel N, Castillo-Blandino J, Medrano-Lin J. Perfusión por resonancia magnética: bases físicas y aplicación clínica. *Rev Neurol* 2010; 50: 23-32.
- Wintermark M, Bogousslansky J. Imaging of acute ischemic brain injury: the return of computed tomography. *Curr Opin Neurol* 2003; 16: 59-63.
- Parsons MW, Pepper EM, Bateman GA, Wang Y, Levi CR. Identification of the penumbra and infarct core on hyperacute noncontrast and perfusion CT. *Neurology* 2007; 68: 730-6.
- Wintermark M, Flanders AE, Velthuis B, Meuli R, Van Leeuwen M, Goldsher D, et al. Receiver operating characteristic curve analysis in 130 patients suspected of acute hemisphere stroke. *Stroke* 2006; 37: 979-85.

E. Cortijo, et al

13. Parsons MW, Pepper EM, Chan V, Siddique S, Rajaratnam S, Bateman GA, et al. Perfusion computed tomography: prediction of final infarct extent and stroke outcome. *Ann Neurol* 2005; 58: 672-9.
14. Hellier KD, Hampton JL, Guadagno JV, Higgins NP, Antoun NM, Day DJ, et al. Perfusion CT helps decision making for thrombolysis when there is no clear time of onset. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; 77: 417-9.
15. Wintermark M, Meuli R, Browaeys P, Reichhart M, Bogousslavsky J, Schnyder P, et al. Comparison of CT perfusion and angiography and MRI in selecting stroke patient for acute treatment. *Neurology* 2007; 68: 694-7.
16. Wintermark M, Fischbein NJ, Smith WS, Ko NU, Quist M, Dillon WP. Accuracy of dynamic perfusion CT with deconvolution in detecting acute hemispheric stroke. *AJNR Am J Neuroradiol* 2005; 26: 104-12.
17. Wintermark M, Reichhart M, Cuisenaire O, Maeder P, Thiran JP, Schnyder P, et al. Comparison of admission perfusion computed tomography and qualitative diffusion and perfusion-weight magnetic resonance imaging to acute stroke patients. *Stroke* 2002; 33: 2025-31.
18. Wintermark M, Reichhart M, Thiran JP, Maeder P, Chalaron M, Schnyder P, et al. Prognostic accuracy of cerebral blood flow measurement by perfusion computed tomography, at the time of emergency room admission, in acute stroke patients. *Ann Neurol* 2002; 51: 417-32.
19. Murphy BD, Fox AJ, Lee DH, Sahlas DJ, Black SE, Hogan MJ, et al. Identification of penumbra and infarct in acute ischemic stroke using computed tomography perfusion-derived blood flow and blood volume measurements. *Stroke* 2006; 37: 1771-7.
20. Eastwood JC, Lev MH, Wintermark M, Fitzek C, Barboriak DP, Delong DM, et al. Correlation of early dynamic CT perfusion imaging while whole-brain MP diffusion and perfusion imaging in acute hemispheric stroke. *AJNR Am J Neuroradiol* 2003; 24: 1869-75.

Perfusion computed tomography makes it possible to overcome important SITS-MOST exclusion criteria for the endovenous thrombolysis of cerebral infarction

Aim. To study the frequency, safety and efficacy of perfusion computed tomography (PCT), through identification of brain tissue-at-risk, to guide intravenous thrombolysis in stroke patients with regulatory exclusion criteria (SITS-MOST and ECASS-3).

Patients and methods. We studied consecutive acute non-lacunar ischemic stroke patients. After conventional CT was considered eligible, PCT was performed in the following circumstances: 4.5 to 6 h window, wake-up stroke or unknown time of onset; extent early infarct signs on CT; minor or severe stroke; seizures or loss of consciousness. Intravenous 0.9 mg/kg alteplase was indicated if: cerebral blood volume lesion covered < 1/3 of middle cerebral artery territory; mismatch > 20% between mean transit time and cerebral blood volume maps existed; and informed consent. SITS-MOST safety-efficacy parameters were used as endpoint variables.

Results. Between May 2009-April 2010, 66 hyperacute ischemic stroke patients a priori not eligible for intravenous thrombolysis underwent PCT. Indications were: > 4.5 h in 18 patients, wake up stroke or unknown onset in 25, extent infarct signs in 6, seizures at onset in 11, and minor stroke (NIHSS < 4) in 6. Twenty-nine (44%) of them finally received intravenous thrombolysis. Symptomatic hemorrhagic transformation occurred in 2 (6.9%) patient and 18 (62.1%) achieved a modified Rankin scale score equal or less than 2 on day 90.

Conclusion. A high proportion of acute stroke patients with SITS-MOST and ECASS-3 exclusion criteria can be safely and efficaciously treated with intravenous thrombolysis using a PCT selection protocol. However randomized control trials will be needed to confirm our results.

Key words. ECASS-3. Ischemic stroke. Mismatch. Perfusion computed tomography. SITS-MOST. Thrombolysis.

4.2 ARTICULO 2: Intravenous thrombolysis in ischemic stroke with unknown onset using CT perfusion.

Acta Neurol Scand. 2013. Epub ahead of print

Intravenous thrombolysis in ischemic stroke with unknown onset using CT perfusion

Cortijo E, García-Bermejo P, Calleja AI, Pérez-Fernández S, Gómez R, del Monte JM, Reyes J, Arenillas JF. Intravenous thrombolysis in ischemic stroke with unknown onset using CT perfusion. *Acta Neurol Scand*: DOI: 10.1111/ane.12160.

© 2013 John Wiley & Sons A/S. Published by John Wiley & Sons Ltd.

Background – Acute ischemic stroke patients with unclear onset time presenting >4.5 h from last-seen-normal (LSN) time are considered late patients and excluded from i.v. thrombolysis. We aimed to evaluate whether this subgroup of patients is different from patients presenting >4.5 h from a witnessed onset, in terms of eligibility and response to computed tomography perfusion (CTP)-guided i.v. thrombolysis. **Methods** – We prospectively studied consecutive acute non-lacunar middle cerebral artery (MCA) ischemic stroke patients presenting >4.5 h from LSN. All patients underwent multimodal CT and were considered eligible for i.v. thrombolysis according to CTP criteria. Two patient groups were established based on the knowledge of the stroke onset time. We compared the proportion of candidates suitable for intravenous thrombolysis between both groups, and their outcome after thrombolytic therapy. **Results** – Among 147 MCA ischemic stroke patients presenting >4.5 h from LSN, stroke onset was witnessed in 74 and unknown in 73. Thirty-seven (50%) patients in the first group and 32 (44%) in the second met CTP criteria for thrombolysis ($P = 0.7$). Baseline variables were comparable between both groups with the exception of age, which was higher in the unclear onset group. The rates of early neurological improvement (54.1% vs 46.9%), 2-h MCA recanalization (43.5% vs 37%), symptomatic hemorrhagic transformation (3% vs 0%) and good 3-month functional outcome (62.2% vs 56.3%) did not differ significantly between both groups. **Conclusion** – Delayed stroke patients with unknown onset time were no different than patients >4.5 h regarding eligibility and response to CTP-based i.v. thrombolysis.

E. Cortijo¹, P. García-Bermejo¹, A. I. Calleja¹, S. Pérez-Fernández², R. Gómez², J. M. del Monte², J. Reyes¹, J. F. Arenillas¹

¹Stroke Unit, Department of Neurology and Medicine, Hospital Clínico Universitario, Universidad de Valladolid, Valladolid, Spain; ²Section of Neuroradiology, Department of Radiology and Medicine, Hospital Clínico Universitario, Universidad de Valladolid, Valladolid, Spain

Key words: ischemic stroke; intravenous thrombolysis; perfusion CT; wake-up stroke

E. Cortijo, Stroke Unit, Department of Neurology, Hospital Clínico Universitario, Avda. Ramón y Cajal 3, 47005 Valladolid, Spain
Tel.: +34983420000, ext. 20212
Fax: 983420011
e-mail:elicortigar@hotmail.com

Accepted for publication May 14, 2013

Introduction

Current guidelines on stroke thrombolysis with intravenous tissue plasminogen activator (tPA) exclude its use in patients with unknown stroke onset time if the time elapsed from last-seen-normal (LSN) moment exceeds 4.5 h (1). However, approximately 25–30% of ischemic stroke patients belong to this group (2, 3). Thus, new strategies to select delayed stroke patients with unknown onset time who may benefit from thrombolytic therapy need to be explored.

In wake-up strokes, onset might be closer to awakening, when the patients or their relatives

become aware of stroke symptoms and seek urgent medical attention, than to LSN time usually occurring during early night hours. According to previous studies, there seems to be an early morning peak of ischemic stroke (4, 5), which parallels what has been observed in acute myocardial infarction and sudden death (6). If this was the case, the majority of wake-up stroke patients would not be truly delayed patients, since the time elapsed between stroke onset and neurological evaluation would be much shorter than the time elapsed from LSN moment. Similar reasoning could be applied to other stroke patients with unclear onset time. Following this statement, the

Cortijo et al.

hypothesis of this study is that delayed (>4.5 h from LSN) stroke patients with an unknown onset time would have a different response to tPA than ischemic stroke patients presenting beyond 4.5 h but with a witnessed onset time, that is, with acute cerebral ischemia lasting at least 4.5 h. The group of late patients without known onset time may include a subgroup of patients with a real stroke onset occurring within the 4.5 h window, and this fact may make this group respond better to tPA than the group of late patients with a known onset more than 4.5 h before hospital admission. We designed a prospective study in acute ischemic stroke patients presenting beyond 4.5 h from LSN time with initial non-contrast-CT scan not showing signs of established or extent cerebral infarction, who were screened for i.v. thrombolysis by means of computed tomography perfusion (CTP). Two subgroups of patients were established: those patients with a witnessed stroke onset and those with an unknown onset. Our aim was to compare both subgroups in terms of the proportion of patients fulfilling CTP criteria for i.v. thrombolysis and the response to that therapy.

Patients and methods

Patient selection

We evaluated patients with an acute non-lacunar middle cerebral artery (MCA) ischemic stroke presenting beyond 4.5 h from LSN time, admitted to our stroke unit (May 2009–December 2011). All patients underwent an initial non-contrast brain CT scan (NCCT) to exclude intracranial hemorrhage or a marked hypodensity suggesting established acute cerebral infarction, or early signs of ischemia exceeding one-third of the MCA territory. If these conditions were met, a CTP was performed right away to check eligibility for i.v. thrombolysis (please see Imaging protocol). Studied patients were classified into two groups based on whether stroke onset was witnessed or not.

In October 2008, our Institutional Review Board approved a research protocol which allowed CTP-guided extension of the therapeutic window for iv thrombolysis in patients presenting beyond 4.5 h from onset or in cases with unclear onset time. (Reference Code: CASVE-PI_08-007 (v.9/08)). This study was designed in a time when there were no other therapeutic options for late patients, such as clinical trials or endovascular therapy. An informed consent was obtained from all patients or their legal representatives.

Clinical assessment

All included patients were managed according to our institutional protocol, which is based on international guidelines. Intravenous thrombolysis was administered in a 0.9 mg/kg tPA-dose (7). Stroke subtypes were classified using modified Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST) criteria, in agreement with the results of the additional diagnostic procedures performed (8).

Early neurological improvement was defined as a decrease ≥ 4 points in NIHSS score during the first 24 h, or as a NIHSS score 0 or 1 at 24 h. Symptomatic hemorrhagic transformation was defined as any hemorrhage causing an increase of at least 4 points in the NIHSS. Good long-term functional outcome was defined as a mRS score ≤ 2 or mRS score 0–1 at day 90.

Imaging protocol

Our CTP protocol has been described in detail elsewhere (9). Briefly, Cerebral CT scans were carried out before tPA bolus and repeated after 24 h or earlier when neurological deterioration occurred. Early ischemic changes on admission's CT were evaluated using ASPECTS score (10). Both NCCT and PCT were performed in either a GE Lightspeed scanner with 64 rows of detectors or a Toshiba Aquilion equipped with 32 rows of detectors depending on their availability. Anatomical coverage was adjusted to the level of the basal ganglia, parallel, and superior to the orbital roof. To achieve cerebral perfusion data, we used a commercially available perfusion analysis software (General Electric CT perfusion 2.6.10; Lightspeed VCT General Electric Medical Systems 3000 N, Waukesha, WI, USA), which allows the calculation of mean transit time (MTT), cerebral blood flow (CBF), and cerebral blood volume (CBV) maps. Following previously published protocols (11, 12), infarct core was defined as an area within CBV map < 2 ml/100 g, whereas brain tissue at risk was defined by MTT $> 145\%$ of the contralateral side values & CBV > 2.0 ml/100 g in the same territory. The following imaging criteria were considered mandatory to select candidates for thrombolysis beyond 4.5 h: (1) infarct core on CBV maps not exceeding one-third of MCA territory, and (2) tissue at risk as defined by MTT–CBV mismatch $> 20\%$. Exclusion criteria for CTP were contrast medium allergy or renal failure.

Statistical analysis

Statistical analyses were performed with the SPSS statistical package (version 17.0; SPSS Inc,

Chicago, IL). The means of numeric variables were tested for significance using Student's *t*-test and the median using the Kruskal–Wallis test. For categorical variables, the singular *P*-value corresponds to a chi-squared test. All continuous variables except NIHSS and ASPECTS scores were normally distributed. Both study groups were compared in terms of eligibility for i.v.tPA and treatment response. Long-term clinical outcome and symptomatic hemorrhagic transformation were considered primary endpoints, whereas early neurological recovery and radiological classification of hemorrhagic transformation were considered secondary endpoints. Multivariate logistic regression models were to be applied in case significant differences in respective bivariate analysis for each endpoint were observed. A probability value <0.05 was considered significant. Statistical power to detect a significant difference in good long-term outcome between both study groups, accepting an alpha error of 0.05, was calculated using the statistical EPIDAT program.

Results

Eligibility for intravenous thrombolysis

During the study period, 147 patients with an acute MCA stroke presenting beyond 4.5 h from LSN time fulfilled NCCT criteria and underwent a subsequent CTP. Of them, 74 patients had a witnessed stroke onset, whereas in 73, the stroke onset time was unknown. Thirty-seven patients (50%) in the first group and 32 (44%) in the second met CTP eligibility criteria for thrombolysis (*P* = 0.7). Twenty (63%) of the 32 thrombolysed patients without known onset have a stroke on awakening. The remaining seventy-eight patients were excluded from treatment, due to the reasons exposed in Table 1. Interestingly, the proportion of patients excluded due to absence of mismatch or large infarct cores was similar in both study groups. The subgroups of patients treated and not treated with thrombolysis according to CTP findings were comparable regarding main baseline variables such as age, sex, vascular risk factors, and admission's NIHSS score (data not shown).

Table 1 Neuroimaging exclusion criteria

> 4.5H FROM LSN Excluded, <i>n</i> = 78	Normal CTP (%)	Core>1/3 (%)	No mismatch (%)	Technical problems (%)
Witnessed onset <i>n</i> = 37	8 (21)	4 (11)	21 (57)	4 (11)
Unknown onset <i>n</i> = 41	12 (29)	9 (22)	18 (44)	2 (5)

LSN, Last-seen-normal time. Distribution of CTP exclusion criteria in both groups (*P* = 0.979).

CT perfusion in stroke with unknown onset

Table 2 Baseline characteristics in thrombolysed patients

Variables	>4.5-h witnessed onset (<i>n</i> = 37)	>4.5 unknown onset (<i>n</i> = 32)	<i>P</i>
Sex, female	19 (51.47%)	14 (43.8%)	0.528
Age, (years)	68.6 ± 12.9	75.4 ± 10.7	0.02
Smoking	13 (35.1%)	2 (6.3%)	0.004
Hypertension	24 (64.9%)	25 (78.1%)	0.226
Diabetes mellitus	6 (16.2%)	5 (15.6%)	0.947
Hypercholesterolemia	7 (18.9%)	7 (21.9%)	0.761
Cardioembolic etiology	19 (51.4%)	15 (46.9%)	0.974
Baseline NIHSS score	10 (5–17)	12 (8–16)	0.168
Prebolus glycemia, mg/dL	113.4 ± 30.1	121.4 ± 26.3	0.252
Prebolus SBP, mm Hg	150 ± 19.5	147.8 ± 12.5	0.594
Prebolus DBP, mm Hg	81 ± 12.9	78.9 ± 14.05	0.529
Onset to needle/LSN to needle. Mean (range),min	389.23 (270–1090)	678.32 (310–1520)	<0.001
Right side affected	25 (67.6%)	16 (50%)	0.138
Baseline ASPECTS	10 (8–10)	10 (8–10)	0.440

ASPECTS, Alberta Stroke Program Early CT Score; DBP, diastolic blood pressure; LSN, last-seen-normal time; NIHSS, National Institutes of Health Stroke Scales; SBP, systolic blood pressure. Results are expressed as mean ± SD, No (%), or median (interquartile range), as appropriate.

Response to intravenous thrombolysis in both subgroups

Baseline characteristics of the 69 thrombolysed patients are shown in Table 2. The distribution of main baseline variables was comparable between both groups with the exception of age, which was higher in the unclear onset group. Moreover, a higher proportion of smokers were observed in the witnessed onset group.

The response to intravenous thrombolysis in terms of all predetermined endpoints was comparable between both subgroups (Table 3). The pro-

Table 3 Distribution of primary and secondary endpoints among thrombolysed patients of both study groups

Variables	>4.5-h witnessed onset (<i>n</i> = 37)	>4.5 unknown onset (<i>n</i> = 32)	<i>P</i>
Primary endpoints			
Good 3-month functional outcome			
mRS score 0–1	17 (45.9%)	10 (31.2%)	0.212
mRS score ≤ 2	23 (62.2%)	18 (56.3%)	0.618
Symptomatic hemorrhagic transformation	1	0	0.356
Secondary endpoints			
Early neurological improvement	20 (54.1%)	15 (46.9%)	0.552
Radiological hemorrhagic transformation			0.468
HI1	2 (6.3%)	1 (2.7%)	
HI2	3 (9.4%)	0 (0%)	
PH1	2 (6.3%)	4 (10.8%)	
PH2	1 (3.1%)	1 (2.7%)	
RH	1 (3.1%)	1 (2.7%)	

HI, hemorrhagic infarction; mRS score, modified Rankin Score; PH, parenchymal hematoma; RH, remote hemorrhagic transformation.

Cortijo et al.

portion of patients achieving good functional outcome was similar in both groups (62.2% vs 56.3%, $P = 0.618$). The statistical power provided by our sample size is $>80\%$, which rules out the possibility of a type 2 error as the cause of the trend toward a better outcome observed in the witnessed group. Finally, because no significant differences were found in bivariate analyses for any endpoint, multivariate logistic regression models were not needed.

Discussion

Against our initial hypothesis, ischemic stroke patients with unknown onset time had a similar behavior than patients presenting beyond 4.5 h from a witnessed onset time. First, the proportion of patients who were excluded from thrombolysis attending advanced neuroimaging criteria was similar between both groups, which is against the widespread idea that patients with wake-up stroke and stroke of unknown onset are not really late but early patients. Second, the response to CTP-guided i.v. thrombolysis was comparable between both groups, with acceptable values of good long-term outcome and symptomatic hemorrhagic transformation, similar to those reported in the SIST-MOST registry for patients treated within 3 h of evolution after a conventional NCCT (7). However, it should be clearly stated that our study design precludes to reach any valid conclusion about the safety and efficacy of CTP-guided i.v. thrombolysis beyond the approved 4.5-h time window. Only a randomized clinical trial could answer that question.

We found that a significant proportion of delayed patients with unknown onset time had to be excluded from i.v. thrombolysis due to the presence of a large infarct core or to the lack of salvageable brain tissue, as defined by CTP. This observation suggests that the group of unknown onset stroke patients includes a significant percentage of truly late patients. Another potential explanation for this finding is that hemodynamic conditions in late night hours, characterized by lower blood pressure values, might promote a faster recruitment of the ischemic penumbra, leading to larger infarct cores and less extent tissue at risk. Our results are in agreement with previous studies in wake-up stroke patients imaged by NCCT, also showing that a significant proportion of them exhibit extensive early signs of ischemia on initial CT scan (13–16).

According to previous studies, exclusion of large infarct core and identification of significant

mismatch seem to be critical issues in the selection of delayed ischemic stroke patients who may benefit from reperfusion therapies (17, 18). Early reperfusion may have no therapeutic effect in delayed patients with a no-mismatch profile, or can even be harmful and associated with fatal intracranial hemorrhage in patients with a malignant profile, who are characterized by large infarct cores. In this setting, NCCT may be less sensitive than CTP in the detection of large infarct cores, and this lower sensitivity to identify the malignant pattern could at least partially explain the excess of hemorrhagic transformations occurred in the wake-up patients included in the Abciximab in Emergency Treatment of Stroke Trial (ABESST), in which the imaging technique used was a plain-CT (15, 16). In our series, 22% of the patients with unknown onset had to be excluded from thrombolysis due to too large infarct cores detected by CTP that had been missed by initial NCCT. Thus, our results support the need to perform advanced neuroimaging techniques, including CTP, in this particular subgroup of patients to select the best candidates for reperfusion therapies (19, 20).

The observed rates of good functional outcome and symptomatic hemorrhagic transformation support further research with intravenous thrombolysis in delayed stroke patients, aimed to dramatically increase the proportion of stroke patients who could benefit from this therapy. Regarding baseline characteristics, patients with unknown onset time were significantly older than those with a witnessed onset, probably because older patients tend to have less family support, live more alone, or sleep in separate bedrooms (21). This significant difference in age between both groups did not translate into a worse prognosis for the unknown onset group. To explain this unexpected observation, we hypothesize that our imaging protocol may have helped us select patients with good collateral circulation and therefore with highly viable penumbral tissue in both groups.

This study has several limitations. First, we do not have data available of the exact number of delayed patients not considered to enter this study based on initial NCCT findings, and these data may have allowed to evaluate whether the proportion of delayed patients not considered for reperfusion therapies based on NCCT was also comparable among both study groups. Second, following the literature available at the time the study was designed, we used CBV maps to define infarct core. More recent data support that CBF lesion volume correlates better with DWI-defined

infarct core and suggests that CBV lesion may underestimate the core (22, 23). Recent studies comparing CTP and positron emission tomography (PET) have shown that relative CBF and rTTP maps showed the best estimate of penumbral flow. Regarding CBV, the best relative cutoff value to identify penumbral flow was 0.47 (24). Third, the acquisition of CTP source images was performed with two different scanners depending on their availability. However, we have not found any significant differences neither in baseline nor outcome variables among the groups of patients examined with each scanner. Fourth, visual assessment of mismatch may have led to the selection of false positives for treatment, because no automated volumetric calculation software was available (25).

In conclusion, ischemic stroke patients without known onset time presenting beyond 4.5 h from LSN time seem to be comparable to late stroke patients with a witnessed onset time, both in the proportion of patients eligible for intravenous thrombolysis and in the response to thrombolytic therapy after selection by means of CTP. Finally, our study was not designed to evaluate the safety and efficacy of i.v.tPA in ischemic stroke with unknown onset time, as our findings reaffirm the need to perform randomized clinical trials with this purpose.

Acknowledgments

A.I.C. was the recipient of a research grant from Instituto de Salud Carlos III (Río Hostega program), Ministry of Science, Spain (2008-2011). P.G.B. was the recipient of a fellowship contract in interventional Neuroradiology co-financed between the Stroke Program, Hospital Clínico Universitario, Valladolid, and the Department of Neurosciences, Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona (2011-2012).

The authors thank Rosa Alcaide and Edita Sánchez on behalf of the nursing staff of the Stroke Unit, without whom completion of this study would have never been possible.

Sources of funding

The studied was founded by the research budget of the Stroke Program, Hospital Clínico Universitario, Valladolid.

Conflict of interest

No potential conflicts of interest relevant to this article were reported.

References

1. HACKE W, KASTE M, BLUHMKI E et al. Thrombolysis with Alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2008;**359**:1317–29.

CT perfusion in stroke with unknown onset

2. FINK JN, KUMAR S, HORKAN C et al. The stroke patient who woke up: clinical and radiological features, including diffusion and perfusion MR. *Stroke* 2002;**33**:988–93.
3. KELLIER KD, HAMPTON JL, GUADAGNO JV et al. Perfusion CT helps decision making for thrombolysis when there is no clear time of onset. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006;**77**:417–9.
4. SERENA J, DAVALOS A, SEGURA T, MOSTACERO E, CASTILLO J. Stroke on awakening: looking for a more rational management. *Cerebrovasc Dis* 2003;**16**:128–33.
5. BARRETO AD, MARTIN-SCHILD S, HALLEVI H et al. Thrombolytic therapy for patients who wake up with stroke. *Stroke* 2009;**40**:827–32.
6. MULLER JE. Circadian variation in cardiovascular events. *Am J Hypertens* 1999;**12**:35S–42S.
7. WAHLGREN N, AHMED N, DÁVALOS A et al. Thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke in the Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study (SIST-MOST): an observational study. *Lancet* 2007;**369**:275–82.
8. ADAMS HP Jr, BENDIXEN BH, KAPPELLE LJ et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. *Stroke* 1993;**24**:35–41.
9. GARCÍA-BERMEJO P, CALLEJA AI, PÉREZ-FERNÁNDEZ S et al. Perfusion computed tomography guided intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke beyond 4.5 hours: a case-control study. *Cerebrovasc Dis* 2012;**34**:31–7.
10. BARBER PA, DEMCHUK AM, ZHANG J, BUCHAN AM; for the ASPECTS Study Group. The validity and reliability of a novel quantitative CT score in predicting outcome in hyperacute stroke prior to thrombolytic therapy. *Lancet* 2000;**355**:1670–4.
11. WINTERMARK M, MEULI R, BROWAEYS P et al. Comparison of CT perfusion and angiography and MRI in selecting stroke patient for acute treatment. *Neurology* 2007;**68**:694–7.
12. WINTERMARK M, REICHHART M, CUISENAIRE O et al. Comparison of admission perfusion computed tomography and qualitative diffusion and perfusion-weight magnetic resonance imaging to acute stroke patients. *Stroke* 2002;**33**:2025–31.
13. TODO K, MORIWAKI H, SAITO K, TANAKA M, OE H, NARITOMI H. Early CT findings in unknown-onset and wake-up strokes. *Cerebrovasc Dis* 2006;**21**:367–71.
14. HUISA NB, RAMAN R, ERNSTROM K et al. Alberta Stroke Program Early CT Score (ASPECTS) in patients with wake-up stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2010;**19**:475–9.
15. ADAMS HP, EFFRON MB, TORNER J et al. Emergency administration of abciximab for treatment of patients with acute ischemic stroke: results of an International Phase III Trial: Abciximab in Emergency Treatment of Stroke Trial (AbESTT-II). *Stroke* 2008;**39**:87–99.
16. ADAMS HP Jr, LEIRA EC, TORNER JC et al. Treating patients with “wake-up” stroke: the Experience of the AbESTT-II Trial. *Stroke* 2008;**39**:3277–82.
17. ALBERS GW, THUIS VN, WECHSTER L et al. Magnetic resonance imaging profiles predict clinical response to early reperfusion: the diffusion and perfusion imaging evaluation for understanding stroke evolution (DEFUSE) Study. *Ann Neurol* 2006;**60**:508–17.
18. DAVIS SM, DONNAN GA, PARSONS MW et al. Effects of alteplase beyond 3 hour after stroke in the Echoplanar Imaging Thrombolytic Evaluation Trial (EPITHET): a placebo-controlled randomised trial. *Lancet Neurol* 2008;**7**:299–309.

Cortijo et al.

19. KONDZIELLA D, CORTSEN M, ESKESEN V et al. Update on acute endovascular and surgical stroke treatment. *Acta Neurol Scand* 2013;**127**:1–9.
20. STRBIAN D, SOINNE L, SAIRANEN T et al. Intravenous thrombolysis in ischemic stroke patients with isolated homonymous hemianopia. *Acta Neurol Scand* 2012;**126**: e17–9.
21. KOZERA G, CHWOJNICKI K, GÓJSKA-GRYMAJLO A, GASECKI D, SCHMINKE U, NYKA WM; Pomeranian Stroke Register collaborators. Pre-hospital delays and intravenous thrombolysis in urban and rural areas. *Acta Neurol Scand* 2012;**126**:171–7.
22. CAMPBELL BC, CHRISTENSEN S, LEVI CR et al. Cerebral blood flow is the optimal CT perfusion parameter for assessing infarct core. *Stroke* 2011;**42**:435–40.
23. KAMALIAN S, KAMALIAN S, MAAS MB et al. CT cerebral blood flow maps optimally correlate with admission diffusion-weighted imaging in acute stroke but thresholds vary by postprocessing platform. *Stroke* 2011;**42**:1923–8.
24. ZEBER-WEBER O, KRACHT L, AUER F, NEVELING M, HEISS WD. Perfusion Computed Tomography in Ischemic Stroke Compared to 15O-water-PET. *Cerebrovasc Dis* 2012;**33**(Suppl 2):1–944. Abstract, European Stroke Conference, Lisbon, May 2012
25. CAMPBELL BC, CHRISTENSEN S, FOSTER SJ et al. Visual assessment of perfusion-diffusion mismatch is inadequate to select patients for thrombolysis. *Cerebrovasc Dis* 2010;**29**:592–6.

4.3 ARTICULO 3: Collateral circulation on perfusion-computed tomography-source images predicts the response to stroke intravenous thrombolysis.

Eur J Neurol. 2013; 20: 795-802

Collateral circulation on perfusion-computed tomography-source images predicts the response to stroke intravenous thrombolysis

A. I. Calleja^a, E. Cortijo^a, P. García-Bermejo^a, R. D. Gómez^b, S. Pérez-Fernández^b, J. M. del Monte^b, M. F. Muñoz^c, R. Fernández-Herranz^a and J. F. Arenillas^a

^aStroke Unit, Department of Neurology; ^bSection of Neuroradiology, Department of Radiology; and ^cResearch Support Unit, Hospital Clínico Universitario, Valladolid, Spain

Keywords:

collateral, perfusion-CT, stroke, thrombolysis

Received 4 April 2012

Accepted 1 November 2012

Background and purpose: Perfusion-computed tomography-source images (PCT-SI) may allow a dynamic assessment of leptomeningeal collateral arteries (LMC) filling and emptying in middle cerebral artery (MCA) ischaemic stroke. We described a regional LMC scale on PCT-SI and hypothesized that a higher collateral score would predict a better response to intravenous (iv) thrombolysis.

Methods: We studied consecutive ischaemic stroke patients with an acute MCA occlusion documented by transcranial Doppler/transcranial color-coded duplex, treated with iv thrombolysis who underwent PCT prior to treatment. Readers evaluated PCT-SI in a blinded fashion to assess LMC within the hypoperfused MCA territory. LMC scored as follows: 0, absence of vessels; 1, collateral supply filling $\leq 50\%$; 2, between $> 50\%$ and $< 100\%$; 3, equal or more prominent when compared with the unaffected hemisphere. The scale was divided into good (scores 2–3) vs. poor (scores 0–1) collaterals. The predetermined primary end-point was a good 3-month functional outcome, while early neurological recovery, transcranial duplex-assessed 24-h MCA recanalization, 24-h hypodensity volume and hemorrhagic transformation were considered secondary end-points.

Results: Fifty-four patients were included (55.5% women, median NIHSS 10), and 4-13-23-14 patients had LMC score (LMCs) of 0-1-2-3, respectively. The probability of a good long-term outcome augmented gradually with increasing LMCs: (0) 0%; (1) 15.4%; (2) 65.2%; (3) 64.3%, $P = 0.004$. Good-LMCs was independently associated with a good outcome [OR 21.02 (95% CI 2.23–197.75), $P = 0.008$]. Patients with good LMCs had better early neurological recovery ($P = 0.001$), smaller hypodensity volumes ($P < 0.001$) and a clear trend towards a higher recanalization rate.

Conclusions: A higher degree of LMC assessed by PCT-SI predicts good response to iv thrombolysis in MCA ischaemic stroke patients.

Introduction

In the setting of an acute cerebral large-artery occlusion, leptomeningeal collateral arteries (LMC) provide a vascular network that has the potential to maintain a retrograde blood flow that may prolong the viability of the ischaemic brain tissue [1]. The crucial prognostic relevance of these interarterial connections has been shown in animal [2] and human studies [3]. However, *in vivo* and real-time imaging of LMC in human stroke remains challenging.

Different scores to assess LMC have been described using digital subtraction cerebral angiography (DSA) [4] and computed tomography angiography (CTA) [5]. Although DSA is the gold standard to visualize the pial collateral circulation, it has the disadvantages of an invasive technique and provides scarce information regarding the brain parenchyma status. On the other hand, the assessment of LMC by CTA, which is based on the acquisition of discontinuous static images after a contrast bolus injection, may provide little information about the arterial flow dynamics. It therefore makes difficult the distinction of cerebral arteries and veins, which might lead to an overestimation of the degree of the LMC [6]. Moreover, an additional perfusion-computed tomography (PCT) after CTA may be required to assess the viability of the ischaemic

Correspondence: Ana I. Calleja Sanz, MD, Stroke Unit, Department of Neurology, Hospital Clínico Universitario, Avda. Ramón y Cajal 3, 47005 Valladolid, Spain (tel.: +34983420000 (ext 212); fax: +34983257511; e-mail: aicsanz@hotmail.com).

2 A. I. Calleja *et al.*

brain tissue. In contrast, the combination of PCT and PCT-source images (SI) may allow the evaluation of both brain perfusion [7] and LMC with no extra acquisition or processing times.

PCT-SI has a video-clip format that shows a dynamic LMC flow motion, allowing a clear distinction between arterial filling and emptying. Thus, the possibility to use delay correction [8] represents an additional potential advantage over CTA, as it may permit a correct visualization of real LMC dynamics in case of prolonged flow mean-transit-time (MTT) due to a significant proximal stenosis. Despite these theoretical advantages, the clinical applicability of the PCT [9] and PCT-SI approach remains largely unexplored. We described a regional LMC score (LMCs) on PCT-SI and aimed to evaluate its capacity to predict the response to intravenous (iv) thrombolysis in acute ischaemic stroke patients.

Patients and methods

Patient selection

We prospectively studied consecutive acute non-lacunar middle cerebral artery (MCA) ischaemic stroke patients admitted to our stroke unit from January 2010 to May 2011, who fulfilled criteria to receive iv thrombolysis and underwent PCT prior to tPA bolus injection. Our institutional protocol allows PCT-guided extension of the therapeutic window for iv thrombolysis in patients presenting beyond 4.5 h from onset or in cases with unclear onset time. Additionally, PCT may be performed in < 4.5 h patients keeping with the context of avoiding unnecessary delays in a time-is-brain scenario. In patients presenting within the first 4.5 h from onset, indication of iv thrombolysis was based on plain CT images. Patients admitted beyond 4.5 h received iv tPA if the following imaging conditions were met: (i) infarct core on cerebral blood volume (CBV) maps less than one-third of the MCA territory; and (ii) tissue-at-risk as defined by MTT-CBV mismatch greater than 20%. Additional criteria specific for this study included: (i) no contraindication for iodinated contrast agent administration; (ii) documented acute MCA occlusion defined by thrombolysis in brain ischaemia (TIBI) grades 0–3 in transcranial Doppler/transcranial color-coded duplex (TCD/TCCD) examination [10]; (iii) single acute ischaemic lesion affecting the MCA territory; (iv) acute ischaemic involvement of at least two contiguous MCA cortical Alberta Stroke Program Early CT Score (ASPECTS) areas (M1–M6) as shown on MTT maps [11]; and (v) good PCT-SI image quality allowing LMC interpretation. Only those PCT-SI studies with

a clear visualization of arterial phase and internal cerebral veins in the normal hemisphere were included.

During the study period, 69 acute MCA territory ischaemic stroke patients imaged with PCT received iv thrombolysis. Of them, 59 had an acute MCA occlusion causing increased MTT in at least two of the MCA cortical ASPECTS areas. After excluding patients without optimal imaging ($n = 5$), 54 patients were included in the study.

The study protocol was approved by the local ethics committee, and informed consent was obtained from all patients or their legal representatives.

Clinical assessment

All included patients received a standard 0.9 mg/kg dose of iv tPA and were clinically managed according to our institutional protocol, which is based on international guidelines. Pre-bolus systolic and diastolic blood pressure values, temperature and glycemia were determined on admission. Stroke severity was assessed with the National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) on admission and periodically during the next 24 h.

Stroke subtypes were classified using modified Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST) criteria [12], in agreement with the results of additional diagnostic procedures performed.

Early neurological improvement was defined as a decrease ≥ 4 points in NIHSS score during the first 24 h, or as a NIHSS score 0 or 1 at 24 h. Good long-term functional outcome was defined as a modified Rankin score (mRS) score ≤ 2 at day 90.

Imaging protocol

Cerebral CT scans were carried out before tPA bolus and repeated after 24 h, or earlier when neurological deterioration occurred. Early ischaemic changes on admission CT scans were evaluated using ASPECTS score [11]. On the follow-up CT, brain hypodensity volume was calculated using the formula for irregular volumes and we also assessed the presence of symptomatic hemorrhagic transformation (SHT) during admission, according to the SITS-MOST definition.

Both non-contrast CT (NCCT) and PCT were performed in either a GE Lightspeed scanner with 64 rows of detectors or a Toshiba Aquilion equipped with 32 rows of detectors depending on their availability. For each study, serial CT was performed 5 s (GE) or 7 s (Toshiba) after administration of a bolus of 50 ml non-ionic iodinated contrast agent (Omnipaque 300 mg I/ml; GE Healthcare Biosciences, Princeton,

NJ, USA). Eight adjacent 5-mm-thick sections were obtained per second for 50 s in the case of GE Light-speed, whereas Toshiba Aquilion rendered four adjacent 8-mm-thick sections per second during 34 s. Anatomic coverage was adjusted to the level of the basal ganglia, parallel and superior to the orbital roof. The acquisition parameters for PCT series included 80 kVp/200 mAs (GE) and 70 kVp/120 mAs (Toshiba). To achieve cerebral perfusion data, we used a commercially available perfusion analysis software (General Electric CT perfusion 2.6.10), which allows calculation of MTT, cerebral blood flow and CBV maps. The scale setting values used to display the color in the MTT maps ranged from 0 to 12 s (Toshiba), and from 0 to 15 s (GE). Infarct core was defined as an area within CBV map < 2 ml/100 g, whereas brain tissue-at-risk was defined by $MTT > 145\%$ of the contralateral side values and $CBV > 2.0$ ml/100 g in the same territory [7].

PCT-SI LMCs

Dynamic PCT-SI was used to assess LMC. Image review was performed on a picture archiving and communications system workstation (Impax 6.0: AGFA Technical Imaging System, Mortsel, Belgium) by two neurologists experienced in stroke imaging interpretation (A.I.C., J.F.A.). Disagreements in LMC scoring were resolved by independent evaluation of a neuroradiologist (S.P.). Image reviewers were blinded to all clinical information at the time of LMC grading.

Perfusion-computed tomography-source images LMCs were based on the extent of cortical arteries within the hypoperfused MCA territory as defined by MTT maps. For this purpose, PCT-SI and PCT MTT maps were evaluated side by side in adjacent workstation screens. Regarding the degree of LMC arterial filling within ischaemic tissue boundaries, the following LMCs grades were defined: 0, absence of vessels; 1, collateral supply filling $\leq 50\%$; 2, collateral supply filling between $> 50\%$ and $< 100\%$; 3, equal or more prominent when compared with the unaffected hemisphere. For statistical analysis the scale was divided into two groups: good (score 2–3); and poor collaterals (score 0–1). Figure 1 shows examples of good and poor LMC based on PCT-SI instantaneous images obtained at the time of maximum arterial opacification.

Transcranial ultrasound assessment of MCA recanalization

All extracranial ultrasound imaging and TCCD were performed with a Toshiba Aplio XG echograph (Toshiba Medical Systems Europe, Zoetermeer, the

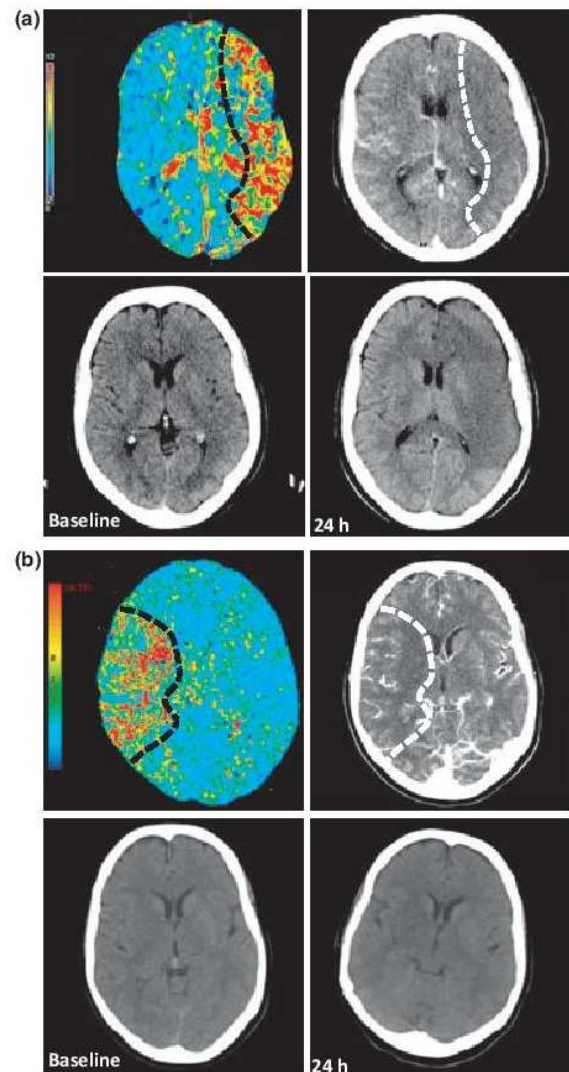


Figure 1 PCT-SI LMCs. Snapshot made at the time of maximum arterial opacification of the affected hemisphere. (a) Upper images show score 0, absence of vessels; lower images show baseline (left) and 24 h follow-up (right) NCCT. (b) Score 3, collateral supply filling equal or more prominent when compared with the contralateral unaffected hemisphere; lower images show baseline (left) and 24 h follow-up (right) NCCT.

Netherlands). TCD examinations were conducted with a power-M-mode-equipped Sonara device (Viasys Healthcare). Standard TCD and/or TCCD examinations were performed right before tPA infusion and 24 h after tPA bolus. MCA occlusions were defined according to the TIBI grading system [10], which establishes grades 0–3 as indicative of arterial occlusion. Complete arterial recanalization was defined when the end-diastolic flow velocity increased (TIBI grade 4) or became normal (TIBI grade 5) in the 24-h control transcranial ultrasound examination.

Statistical analysis

Statistical analyses were performed with the SPSS statistical package (version 17.0; SPSS Inc, Chicago III, USA). Interobserver agreement for LMC assessment was calculated with the Kappa test. Statistical significance for intergroup differences was assessed by the χ^2 test for categorical variables, and the Student's *t*-test and Mann–Whitney *U*-test for continuous variables. All continuous variables except NIHSS score, NCCT ASPECTS score, leukocyte and platelet count were normally distributed. Long-term clinical outcome was considered the primary end-point, whereas 24-h hypodensity volume, early neurological recovery, complete 24-h MCA recanalization and hemorrhagic transformation were considered secondary end-points. To evaluate the relationship between LMCs and significant end-points, multivariate-adjusted logistic regression models were applied when significant differences in respective bivariate analysis were observed. Variables showing a value of $P < 0.1$ on respective bivariate analysis were included in those models. Results of the regression analyses are expressed as odds ratio (OR) and their corresponding confidence intervals (CIs). A P -value < 0.05 was considered significant.

Results

Descriptive analysis

We studied 54 consecutive acute MCA ischaemic stroke patients imaged with PCT and treated with iv tPA, 25 in a standard time-window and 29 beyond 4.5 h from symptom onset. Thirty (55.5%) of them were female, and the mean age was 73.4 ± 11.9 years. Overall, 4, 13, 23 and 14 patients had LMCs of 0, 1, 2 and 3, respectively. Of them, 37 (68.5%) were classified as having good collaterals, while 17 (31.5%) showed poor collaterals. There was good interobserver agreement for the assessment of LMCs on PCT-SI (Kappa index = 0.724, $P < 0.001$). Other demographic characteristics and baseline clinical variables are shown in Table 1. Patients with poor LMCs were more likely to have a history of diabetes ($P = 0.031$) and lower baseline NCCT ASPECTS ($P < 0.001$). However, no significant differences were observed in other relevant baseline variables, such as age or initial stroke severity.

PCT LMCs and long-term outcome

Three months after stroke onset, 26 (48.1%) patients had a mRS score ≤ 2 , of whom 24 (92.3%) had good LMCs on baseline PCT-SI and two (7.7%) had poor LMCs ($P < 0.001$). The probability of a good clinical

outcome increased gradually with increasing LMCs (0) 0%; (1) 15.4%; (2) 65.2%; (3) 64.3%, $P = 0.004$. The magnitude of the effect of LMCs on outcome is illustrated in Fig. 2.

Bivariate analysis, shown in Table 2, identified female sex ($P = 0.015$), history of diabetes ($P = 0.007$), higher baseline NIHSS score ($P = 0.002$), lower baseline NCCT ASPECTS ($P = 0.001$) and LMCs ($P < 0.001$) as significantly associated with long-term poor clinical outcome. After adjustment for those variables with $P < 0.1$ on bivariate analysis, good LMCs were independently associated with good outcome [OR 21.02 (95% CI 2.23–197.75), $P = 0.008$]. Other independent predictors of good outcome were male sex [OR 8.84 (95% CI 1.41–55.36), $P = 0.020$] and baseline stroke severity [OR 0.86 (95% CI 0.76–0.99), $P = 0.034$].

Relationship between PCT LMCs and secondary end-points

Early neurological recovery

Twenty-four hours after tPA treatment, 21 (38.9%) patients had a favorable early clinical course, of them 20 (95.2%) had good LMCs and one (4.8%) had poor LMCs ($P = 0.001$). The probability of achieving good early recovery increased gradually with increasing LMCs (0) 0%; (1) 7.7%; (2) 52.2%; (3) 57.1%, $P = 0.009$, as illustrated in Fig. 3a. A multivariate-adjusted logistic regression model showed that having good LMCs was independently associated with early neurological recovery [OR 15.4 (95% CI 1.8–134.9), $P = 0.014$].

Recanalization by TCCD

Control TCD or TCCD to assess MCA status at 24 h was performed in 52/54 patients. The remaining two patients died within the first 24 h and could not be evaluated. Complete MCA recanalization was observed in 27 (51.9%); of them 22 (42.3%) had good LMCs and five (9.6%) had poor LMCs ($P = 0.08$). The relationship between LMCs and the probability of MCA recanalization is shown in Fig. 3b.

Hypodensity volume

Brain hypodensity volume measured on follow-up CT was significantly smaller in patients with good LMCs [5 cc (2–22 cc)] as compared with poor LMCs [103 cc (63–212 cc)], $P < 0.001$. Hypodensity volume decreased gradually with increasing LMCs ($P < 0.001$), as shown in Fig. 3c.

SHT

No relationship was found between LMC and SHT ($P = 0.56$). Twenty-four hours after tPA treatment,

Table 1 Demographic and baseline variables in the whole study sample and across the group of patients with good collateral score and poor collateral score

Variables	All (n = 54)	Good collateral (n = 37)	Poor collateral (n = 17)	P-value
Sex, female	30 (55.5%)	20 (54.0%)	10 (58.8%)	0.743
Age, years	73.4 ± 11.9	73.6 ± 11.9	72.9 ± 12.5	0.841
Smoking	12 (22.2%)	6 (16.2%)	6 (35.2%)	0.117
Ethanol abuse (> 40 g/dl)	5 (9.2%)	3 (8.1%)	2 (11.7%)	0.667
Hypertension	35 (64.8%)	25 (67.5%)	10 (58.8%)	0.532
Diabetes mellitus	10 (18.5%)	4 (10.8%)	6 (35.2%)	0.031
Hypercholesterolemia	16 (29.6%)	8 (21.6%)	8 (47.0%)	0.057
Previous on ASA	13 (24.0%)	9 (24.3%)	4 (23.5%)	0.949
Previous on clopidogrel	1 (1.8%)	1 (2.7%)	0 (0%)	0.494
Previous on statin	13 (24.0%)	7 (18.9%)	6 (35.2%)	0.191
Cardioembolic etiology	26 (48.1%)	20 (54.0%)	6 (35.2%)	0.496
Baseline NIHSS score	10 (6–19)	10 (7–19)	10 (6–18)	0.971
Pre-bolus glycemia, mg/dl	119.4 ± 23.9	119.3 ± 21.9	119.6 ± 28.9	0.971
Admission SBP, mm Hg	148.6 ± 15.7	148.4 ± 13.0	149.1 ± 21.1	0.875
Admission DBP, mm Hg	78.7 ± 11.4	79.4 ± 12.8	77.1 ± 7.5	0.503
ASPECTS on NCCT	9 (7–10)	10 (8–10)	7 (6–9)	< 0.001
Onset-treatment time, min	236.9 ± 146.9	240.0 ± 95.9	232.0 ± 210.0	0.875
Onset-treatment time < 4.5 h	25 (46.3%)	14 (37.8%)	11 (64.7%)	0.071

ASA, acetylsalicylic acid; ASPECTS, Alberta Stroke Program Early CT Score; DBP, diastolic blood pressure; NCCT, non-contrast CT; NIHSS, National Institutes of Health Stroke Scale; SBP, systolic blood pressure.

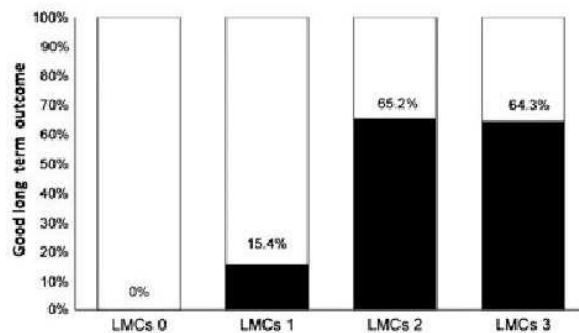


Figure 2 Leptomeningeal collateral arteries score (LMCs) and long-term clinical outcome. Black bars show the probability of achieving good clinical outcome across LMCs categories (graph $P = 0.004$).

two (3.7%) patients had a SHT, one of them (2.70%) had good LMCs and the other one (5.88%) had poor LMC ($P = 0.56$).

Comparative impact of LMCs and MCA recanalization on end-points

As expected, 24-h recanalization was associated with better long-term clinical outcome [OR 15.3 (95% CI 2.4–99.4), $P = 0.004$]. To compare the prognostic impact of MCA recanalization versus LMCs, the study sample was divided into four categories depending on the possible combination of both variables. Figure 4 shows the distribution of the probability of good outcome across the four categories. Collateral

circulation seemed to be more markedly associated with long-term outcome and hypodensity volume, whereas MCA recanalization seemed to be more strongly related to early clinical course.

Leptomeningeal collateral arteries remained an independent predictor of good long-term clinical outcome after adjustment for all significant baseline variables and 24-h recanalization [OR 21 (95% CI 2.2–197.8), $P = 0.008$]. However, LMCs were no longer independently associated with favorable early clinical course after inclusion of 24-h recanalization into the logistic regression model.

Discussion

This study provides a description of a new LMCs using PCT-SI, and demonstrates its prognostic value in patients with acute ischaemic stroke treated with iv thrombolysis. We found that in patients with an acute MCA occlusion, the presence of good collateral score as assessed by PCT-SI was independently associated with a better response to iv thrombolysis in terms of short- and long-term clinical outcomes and final infarct volume. In addition, the clinical applicability of our combined PCT and PCT-SI approach is supported by the high interobserver agreement obtained.

In line with our results based on PCT-SI, other studies with CTA or DSA have previously shown that collateral status predicts clinical outcome [2, 5, 6], final infarct volume [13] and recanalization rates [14]. The characteristics of the available methods for

6 A. I. Calleja *et al.***Table 2** Bivariate analysis of variables associated with good long-term clinical outcome

Variables	Good outcome at 3 months (n = 26)	Poor outcome at 3 months (n = 28)	P-value
Sex, female	10 (38.5%)	20 (71.4%)	0.015
Age, years	73.5 ± 11.4	73.2 ± 12.6	0.940
Smoking	7 (26.9%)	5 (17.8%)	0.423
Ethanol abuse (> 40 g/dl)	2 (7.6%)	3 (10.7%)	0.702
Hypertension	17 (65.3%)	18 (64.3%)	0.933
Diabetes mellitus	1 (3.8%)	9 (32.1%)	0.007
Hypercholesterolemia	6 (23.0%)	10 (35.7%)	0.310
Previous on ASA	5 (19.2%)	8 (28.5%)	0.422
Previous on clopidogrel	1 (3.8%)	0 (0%)	0.295
Previous on statin	6 (23.0%)	7 (25%)	0.869
Cardioembolic etiology	14 (53.8%)	2 (7.1%)	0.657
Baseline NIHSS score	10 (5–17)	16 (12–23)	0.002
Pre-bolus glycemia, mg/dl	118.9 ± 24.2	119.8 ± 24.2	0.894
Admission SBP, mm Hg	146.0 ± 12.9	151.1 ± 17.8	0.246
Admission DBP, mm Hg	79.2 ± 13.5	78.1 ± 9.2	0.734
ASPECTS on NCCT	10 (8–10)	8 (7–10)	0.001
Onset-treatment time, min	229.1 ± 89.6	245.3 ± 192.5	0.743
LMCs (good)	24 (64.9%)	13 (35.1%)	< 0.001

ASA, acetylsalicylic acid; ASPECTS, Alberta Stroke Program Early CT Score; DBP, diastolic blood pressure; LMCs, leptomeningeal collateral arteries score; NCCT, non-contrast CT; NIHSS, National Institutes of Health Stroke Scale; SBP, systolic blood pressure; Systolic Blood pressure.

assessing LMCs in acute ischaemic stroke have been reviewed recently [15]. As stated in that review, the addition of PCT to CTA offered important dynamic information to confirm that collateral flow is truly retrograde. However, the role of PCT-SI as a direct measure of LMC adequacy was not previously reported. In this setting, besides the potential advantages of PCT-SI over CTA and DSA, PCT-SI may provide a parenchymal and dynamic estimation of LMCs, whereas CTA/DSA shows the anatomical extent of collateral circulation. Thus, PCT MTT maps combined with PCT-SI appear a promising strategy to select patients with the highest chance of benefit from thrombolytic therapy, thanks to the evaluation of both hyperperfused tissue on PCT maps and collateral status on PCT-SI.

Noteworthy, PCT-SI-based LMCs remained a predictor of good long-term outcome after adjustment for MCA recanalization. Even in the absence of

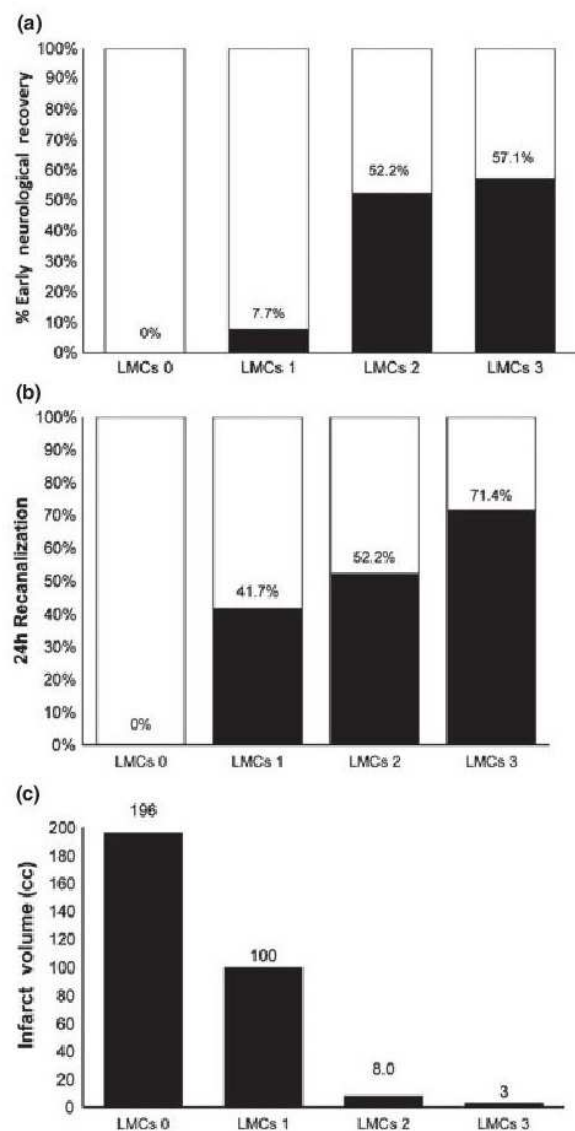


Figure 3 Leptomeningeal collateral arteries score (LMCs) and secondary end-points. Black bars illustrate the probability of early neurological recovery ($P = 0.009$) (a), complete MCA recanalization 24 h after t-PA bolus ($P = 0.1$) (b), and median hypodensity volume ($P < 0.001$) (c) across LMCs categories.

MCA recanalization at 24 h, patients showing good collaterals on admission's PCT-SI had a higher probability of achieving good long-term functional outcome. In contrast, patients with weak collaterals seemed to perform poorly even if MCA fully recanalized within the first 24 h after tPA bolus. This observation is in agreement with previous literature showing that the amount of collateral circulation may determine the speed of recruitment of penumbral tissue into the infarct core. In line with this idea,

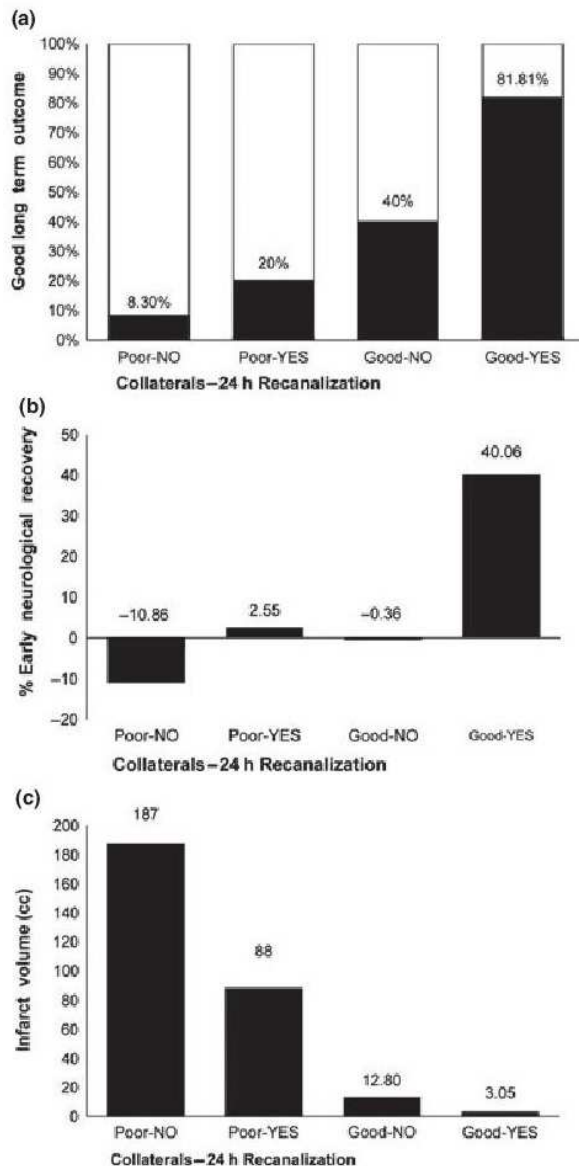


Figure 4 Influence of LMCs and recanalization: black bars illustrate the probability of good long-term clinical outcome ($P < 0.001$) (a), % mean early neurological recovery (baseline NIHSS – 24 h NIHSS)/baseline NIHSS $\times 100$ ($P < 0.001$) (b), and median infarct volume ($P < 0.001$) (c), across the four categories resulting from the combination of the variables LMCs (poor/good) and 24-h MCA recanalization (no/yes).

patients with poorer collaterals on PCT-SI had lower ASPECTS scores on initial plain CT.

The factors that influence our individual capacity to recruit collaterals after acute ischaemic stroke remain largely unknown and deserve further study. Regarding baseline variables, in our series diabetes was significantly associated with poorer collaterals on admission. The relationship observed between diabetes and

impaired collateral circulation could act as an important contributor in the aggravation of stroke outcome seen in diabetic patients. Similar findings have been described in the coronary circulation, where vascular risk factors like hypertension, diabetes or history of smoking may affect the capacity of collaterals to be dilated [16]. Finally, genetic factors may play an important role as suggested by basic research in animal models [17].

This study carries several limitations. First, the size of the final sample was small, although highly selected. Second, we did not perform CTA routinely in order to reduce our patients' exposure to radiation and iodinated contrast. The lack of an additional CTA precludes the comparison between CTA and PCT-SI in the assessment of collateral score in our series. Also, our diagnosis of MCA occlusion was based on TCCD, which may not be as reliable as CTA in identifying the exact site of an arterial occlusion. Moreover, TCCD is time consuming, more operator dependent and less straightforward compared with CTA in the detection of arterial occlusion. Third, brain coverage provided by our PCT scanners is limited to a thickness of 4 cm and 3.2 cm, respectively. We tried to minimize the risk of missing relevant information by selecting patients with a documented MCA occlusion causing hypoperfusion in highly predictable cortical areas. Thus, the results of our exploratory study should be interpreted with caution and warrant validation in a larger sample preferably using whole-brain PCT.

In conclusion, PCT-SI-assessed LMC was a robust predictor of long-term outcome in acute MCA ischaemic stroke patients treated with iv thrombolysis. This additional information provided by PCT could be highly useful in the selection of candidates for reperfusion therapies. Finally, our collateral score or other PCT-SI-based scales could be used as end-points in future clinical trials for treatments targeted to enhance collateral flow in acute ischaemic stroke.

Disclosure of conflict of interest

The authors declare no financial or other conflict of interests.

References

1. Liebeskind DS. Stroke: the currency of collateral circulation in acute ischemic stroke. *Nat Rev Neurol* 2009; **5**: 645–646.
2. Miteff F, Levi CR, Bateman GA, Spratt N, McElduff P, Parsons MW. The independent predictive utility of computed tomography angiographic collateral status in

8 A. I. Calleja *et al.*

- acute ischaemic stroke. *Brain* 2009; **132** (Pt 8): 2231–2238.
3. Brozici M, van der Zwan A, Hillen B. Anatomy and functionality of leptomeningeal anastomoses: a review. *Stroke* 2003; **34**: 2750–2762.
 4. Christoforidis GA, Mohammad Y, Kehagias D, Avutu B, Slivka AP. Angiographic assessment of pial collaterals as a prognostic indicator following intra-arterial thrombolysis for acute ischemic stroke. *Am J Neuroradiol* 2005; **26**: 1789–1797.
 5. Maas MB, Lev MH, Ay H, *et al.* Collateral vessels on CT angiography predict outcome in acute ischemic stroke. *Stroke* 2009; **40**: 3001–3005.
 6. Lima FO, Furie KL, Silva GS, *et al.* The pattern of leptomeningeal collaterals on CT angiography is a strong predictor of long-term functional outcome in stroke patients with large vessel intracranial occlusion. *Stroke* 2010; **41**: 2316–2322.
 7. Parsons MW, Pepper EM, Bateman GA, Wang Y, Levi CR. Identification of the penumbra and infarct core on hyperacute noncontrast and perfusion CT. *Neurology* 2007; **68**: 730–736.
 8. Shetty SK, Lev MH. CT perfusion in acute stroke. *Neuroimaging Clin N Am* 2005; **15**: 481–501, ix.
 9. Garcia-Bermejo P, Calleja AI, Perez-Fernandez S, *et al.* Perfusion computed tomography-guided intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke beyond 4.5 hours: a case-control study. *Cerebrovasc Dis* 2012; **34**: 31–37.
 10. Demchuk AM, Burgin WS, Christou I, *et al.* Thrombolysis in brain ischemia (TIBI) transcranial Doppler flow grades predict clinical severity, early recovery, and mortality in patients treated with intravenous tissue plasminogen activator. *Stroke* 2001; **32**: 89–93.
 11. Barber PA, Demchuk AM, Zhang J, Buchan AM. Validity and reliability of a quantitative computed tomography score in predicting outcome of hyperacute stroke before thrombolytic therapy. ASPECTS Study Group. Alberta Stroke Programme Early CT Score. *Lancet* 2000; **355**: 1670–1674.
 12. Adams HP Jr, Bendixen BH, Kappelle LJ, *et al.* Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke* 1993; **24**: 35–41.
 13. Kim JJ, Fischbein NJ, Lu Y, Pham D, Dillon WP. Regional angiographic grading system for collateral flow: correlation with cerebral infarction in patients with middle cerebral artery occlusion. *Stroke* 2004; **35**: 1340–1344.
 14. Bang OY, Saver JL, Kim SJ, *et al.* Collateral flow predicts response to endovascular therapy for acute ischemic stroke. *Stroke* 2011; **42**: 693–699.
 15. McVerry F, Liebeskind DS, Muir KW. Systematic review of methods for assessing leptomeningeal collateral flow. *Am J Neuroradiol* 2012; **33**: 576–582.
 16. Schirmer SH, van Nooijen FC, Piek JJ, van Royen N. Stimulation of collateral artery growth: travelling further down the road to clinical application. *Heart* 2009; **95**: 191–197.
 17. Zhang H, Prabhakar P, Sealock R, Faber JE. Wide genetic variation in the native pial collateral circulation is a major determinant of variation in severity of stroke. *J Cereb Blood Flow Metab* 2010; **30**: 923–934.

4.4 ARTÍCULO 4: Relative Cerebral Blood Volume as a marker of durable tissue-at-risk viability in hyperacute ischemic stroke.

Stroke. 2013. En prensa

Relative Cerebral Blood Volume as a marker of durable tissue-at-risk viability in hyperacute ischemic stroke.

Elisa Cortijo MD¹, Ana Isabel Calleja PhD¹, Pablo García-Bermejo MD⁴, Patricia Mulero MD¹, Santiago Pérez-Fernández MD², Javier Reyes BS¹, M^a Fe Muñoz MD³, Mario Martínez-Galdámez MD², Juan Francisco Arenillas PhD¹.

Background and Purpose: Selection of best responders to reperfusion therapies could be aided by predicting the duration of tissue-at-risk viability, which may be dependant on collateral circulation status. We aimed to identify the best predictor of good collateral circulation among perfusion computed tomography (PCT) parameters in middle cerebral artery (MCA) ischemic stroke, and to analyze how early MCA response to intravenous-thrombolysis and PCT-derived markers of good collaterals interact to determine stroke outcome.

Methods: We prospectively studied acute MCA ischemic stroke patients treated with intravenous-thrombolysis who underwent PCT prior to treatment showing a target-mismatch profile. Collateral status was assessed using a PCT-source-images based score. PCT-maps were quantitatively analyzed. Cerebral blood volume (CBV), cerebral blood flow (CBF) and Tmax were calculated within the hypoperfused volume and in the equivalent region of unaffected hemisphere. Occluded MCAs were monitored by transcranial-Duplex to assess early recanalization. Main outcome variables were brain hypodensity volume and modified Rankin-score at day 90.

Results: One-hundred MCA ischemic stroke patients imaged by PCT received intravenous-thrombolysis, and 68 met all inclusion criteria. A relative CBV (rCBV) >0.93 emerged as the only predictor of good collaterals [OR 12.6 (95% CI 2.9-55.9),p=0.001]. Early MCA recanalization was associated with better long-term outcome and lower infarct volume in patients with rCBV<0.93, but not in patients with high rCBV. None of the patients with rCBV<0.93 achieved good outcome in absence of early recanalization.

Conclusion. High rCBV was the strongest marker of good collaterals and may characterize durable tissue-at-risk viability in hyperacute MCA ischemic stroke. (*Stroke*. 2013;)

Key Words: Ischemic stroke, Perfusion-computed tomography, Thrombolysis, Collateral circulation, Arterial-recanalization.

The development of more effective reperfusion strategies for ischemic stroke patients with acute intracranial large-artery occlusions is a main research priority¹. Although endovascular therapy may result in higher early arterial-recanalization rates than intravenous thrombolysis², recently published randomized clinical trials have failed to prove superiority of first-wave endovascular devices over best medical treatment available³⁻⁵. Almost 40% of patients in the medical arm of Interventional Management of Stroke-3 (IMS-3) study achieved good functional outcome, which raises concern about the methodology used for patient selection³. Furthermore, the results of Mechanical Retrieval and Recanalization of Stroke Clots Using Embolectomy (MR-RESCUE) study suggest that the penumbral pattern alone lacks specificity as a marker of durable tissue

viability⁵. Thus, variability in tissue-at-risk's endurance against hypoperfusion may be critical to determine whether ischemic tissue can resist and be saved even after delayed reperfusion, which is often the case for patients treated with intravenous thrombolysis. Therefore, beyond improving the demarcation of salvageable tissue, selection of best responders to endovascular therapy could be aided by neuroimaging markers of tissue-at-risk's expected resistance in the setting of a persistent arterial occlusion.

Collateral circulation has been postulated as a critical determinant of the duration of ischemic tissue viability in acute stroke⁶. Different scores to assess leptomeningeal collaterals have been described using digital subtraction cerebral angiography (DSA)⁷, computed tomography angiography (CTA)⁸ and, more recently, perfusion computed tomography

source-images (PCT-SI)⁹. Whereas noninvasive analysis of collateral circulation is time-consuming and dependant on reader's interpretation, new perfusion imaging processing software automatically and rapidly yield quantitative parameters to assess brain perfusion status¹⁰. However, the relationship between quantitative brain perfusion-maps and collateral circulation scores has not been sufficiently explored. Searching for imaging markers of durable tissue-at-risk viability in hyperacute ischemic stroke, we aimed to identify the best predictor of good collateral circulation among quantitative PCT parameters, and to analyze how early response to intravenous thrombolysis and PCT-derived markers of good collaterals interact to determine stroke outcome.

Patients and methods

Patient selection

We prospectively evaluated patients with an acute non-lacunar middle-cerebral artery (MCA) ischemic stroke admitted to our stroke unit from October-2009 to August-2012. All patients fulfilled criteria to receive intravenous-thrombolysis with tissue plasminogen activator (tPA) and underwent PCT prior to tPA-bolus injection. From September-2008, after approval by our ethics committee, our protocol allowed PCT-guided extension of iv-thrombolysis therapeutic window in patients presenting beyond 4.5h from onset or in cases with unclear onset time, whenever inclusion in an ongoing clinical trial was impossible. Indication of iv-thrombolysis within the first 4.5h was based on plain CT-images. Patients admitted beyond 4.5h received iv-tPA according to previously published PCT-criteria¹¹. Initial candidates had to fulfill the following additional criteria to enter this study: (1) no contraindication for iodinated contrast-agent administration; (2) single acute ischemic lesion affecting MCA-territory, (3) PCT mean transit time (MTT) maps showing acute ischemic involvement of at least two contiguous MCA cortical Alberta Stroke Program Early CT Score (ASPECTS) areas (M1–M6), (4) good PCT-SI quality allowing leptomenigeal collaterals (LMC) interpretation and automatic postprocessing of perfusion-maps, and (5) target-mismatch

profile as defined by quantitative perfusion-maps (see later).

The study protocol was approved by the local ethics committee, and informed consent was obtained from all patients or their legal representatives.

Clinical assessment

All included patients were managed according to our institutional protocol, which is based on updated international guidelines. Intravenous-thrombolysis was administered in a 0.9 mg/kg tPA-dose¹². Stroke severity was assessed with the National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) on admission and periodically during the next 24h.

Stroke subtypes were classified using modified Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST) criteria¹³, in agreement with the results of the additional diagnostic procedures performed. Early neurological improvement was defined as a decrease ≥ 4 points in NIHSS-score during the first 24h, or as a NIHSS-score 0 or 1 at 24h. Symptomatic hemorrhagic transformation (SHT) was defined as any hemorrhage causing an increase of at least 4 points in the NIHSS. Good long-term functional outcome was defined as a mRS-score ≤ 2 at day 90.

Imaging protocol: CT Acquisition

Cerebral CT-scans were carried out before tPA-bolus and repeated after 24h and whenever neurological deterioration occurred. Early ischemic changes on admission's CT were evaluated using ASPECTS-score¹⁴. On 24h-CT, brain hypodensity volume was calculated using the formula for irregular volumes ($A \times B \times C / 2$), where (A) is the hypodensity's largest diameter, (B) the perpendicular diameter and (C) the coronal diameter. Both non-contrast-CT (NCCT) and PCT were performed in either a GE Lightspeed scanner with 64-rows of detectors or a Toshiba Aquilion equipped with 32-rows of detectors depending on their availability (see Suppl Methods for more details (<http://stroke.ahajournals.org>)).

Imaging protocol: PCT-SI-based collateral circulation assessment

Dynamic PCT-SI was used to assess LMC. Our PCT-SI-based LMC scoring protocol has been described elsewhere⁹. Basically, the degree of LMC arterial filling within ischemic

Table 1. Distribution of baseline variables and perfusion parameters attending collateral status

VARIABLES	Total	Good collaterals	Poor collaterals	p-value
	n = 68	n=44	n=24	
Sex, female(%)	30(44.1%)	16(38.6)	13(54.2)	0.218
Age(years)	74.39±10.53	73.77±10.46	75.54±10.79	0.512
Smoking(%)	13(19.1)	9(20.5)	4(16.7)	0.704
Hypertension(%)	46(67.6)	30(68.2)	16(66.7)	0.898
Diabetes Mellitus(%)	11(16.2)	5(11.4)	6(25.0)	0.144
Hypercholesterolemia(%)	23(33.8)	15(34.1)	8(33.3)	0.950
Etiology TOAST(%)				
Cardioembolic	34(50)	21(47.7)	13(54.2)	
Atherotrombotic	10(14.7)	7(15.9)	3(12.5)	0.833
Indeterminate	23(33.8)	15(34.1)	8(33.3)	
Others	1(1.5)	1(2.3)	0(0)	
Baseline-NIHSS	13(8-18)	11(7-15)	17(10-22)	0.012
Pre-bolus glycemia,mg/dl	120.08±31.35	118.31±31.39	123.47±31.69	0.527
Pre-bolus SBP,mmHg	150.98±16.78	150.00±15.50	152.86±19.24	0.511
Pre-bolus DBP,mmHg	79.19±10.65	81.40±11.01	74.95±8.65	0.017
Right side affected(%)	28(41.2%)	22(50%)	6(25%)	0.047
Baseline-ASPECTS	10(8-10)	10(8-10)	8(7-10)	0.003
rCBV	0.95±0.18	1.01±0.14	0.84±0.19	<0.001
rCBF	0.79±0.20	0.84±0.18	0.70±0.20	0.005
Infarct core	5.78±8.68	2.95±4.49	10.98±11.76	<0.001
Hypoperfused tissue	59.04±31.00	55.33±31.61	65.86±29.28	0.183
Mismatch volume	53.24±29.61	52.35±31.10	54.87±27.22	0.739

Results are expressed as mean±SD, No (%), or median (interquartile range), as appropriate. ASPECTS=Alberta Stroke Program Early CT Score. DBP=diastolic blood pressure. NIHSS=National Institutes of Health Stroke Scales. rCBV= relative Cerebral Blood Volume, rCBF= relative Cerebral Blood Flow, SBP= systolic blood pressure.

tissue boundaries was categorized as follows: 0, absence of vessels; 1, collateral supply filling <50%; 2, collateral supply filling between >50% and <100%; 3, equal or more prominent when compared with the unaffected hemisphere. The scale was divided into two groups: good (scores 2–3); and poor collaterals (scores 0–1). Image review was performed on a picture archiving and communications system workstation (Impax 6.0:AGFA Technical Imaging System, Mortsel, Belgium) by two neurologists experienced in stroke imaging interpretation (A.I.C., J.F.A.). Disagreements in LMC scoring were resolved by independent evaluation of a neuroradiologist (S.P.).

Imaging protocol: Quantitative PCT processing

All PCT-SI were post-processed using a commercially available automatic software (Perfscape 2.0 and Neuroscape 2.0 by Olea Medical). The contralateral anterior cerebral artery was selected to provide arterial input function¹⁵, whereas venous outflow function was derived from the superior sagittal sinus. Singular value decomposition deconvolution was performed with standard (sSVD, delay-sensitive) and oscillatory index-regularized block circular (oSVD, delay-insensitive) algorithms to create maps of cerebral blood flow (CBF), mean transit time (MTT), and time to peak of the deconvolved tissue residue function (Tmax). Cerebral blood volume (CBV) and time to peak (TTP) were calculated from the concentration time curve. In line with previous studies, infarct core threshold was defined by a relative CBF-map <31% to the

mean of contralateral hemisphere, whereas brain tissue-at-risk outer boundary was defined by $T_{max} > 6$ seconds^{16,17}. To avoid falsely low CBF in periventricular and leukoaraiosis areas, we manually excluded regions with low CBF outside the hypoperfused volume. Mismatch volume was defined as hypoperfused volume minus infarct core. Volumes of hypoperfused tissue, infarct core and mismatch region were automatically generated by the software. Target-mismatch profile was defined by a hypoperfused volume ≥ 15 cc, a mismatch ratio ≥ 1.8 and an infarct core < 70 cc¹⁸.

Once perfusion-maps were available, regions of interest (ROIs) were selected in both cerebral hemispheres. The hypoperfused areas, as defined in T_{max} maps, were manually delineated on all axial sections in the ischemic hemisphere, and the corresponding areas in the unaffected side appeared automatically demarcated. Manual delineation of hypoperfused areas on T_{max} maps was performed by consensus of two different observers E.C. and J.F.A., in order to avoid discrepancies in ROI definition. The software provided CBV and CBF values from every ROI, and relative CBF (rCBF) and CBV (rCBV) in every section were calculated as the quotient between the values from ischemic and contralateral ROIs. Finally, mean rCBV and rCBF were calculated by adding the values obtained in every section divided by the number of sections. All PCT imaging processing was performed by E.C.G., who was blinded to LMC assessment.

Transcranial ultrasound assessment of MCA recanalization

All extracranial and transcranial ultrasound imaging were performed with a Toshiba Aplio XG echograph (Toshiba Medical Systems Europe, Zoetermeer, the Netherlands). Transcranial-Duplex examinations were performed right before tPA-infusion and 2h after tPA-bolus. MCA occlusions were defined according to the TIBI-grading-system¹⁹, which establishes grades 0–3 as indicative of arterial occlusion. In the control examination, TIBI-grades 4 and 5 were indicative of early complete recanalization, whereas an increase in TIBI-grade without reaching 4 or 5 grades was considered as partial recanalization.

Statistical analysis

Statistical analyses were performed with the SPSS-statistical package (version 18.0; SPSS Inc, Chicago III, USA). Interobserver agreement for LMC assessment was calculated with the Kappa test. Statistical significance for intergroup differences was assessed by the χ^2 test for categorical variables, and the Student's t-test and Mann–Whitney U-test for continuous variables. All continuous variables except NIHSS-score, NCCT-ASPECTS-score, leukocyte and platelet count were normally distributed.

Long-term clinical outcome, early neurological recovery, 24-hour hypodensity volume and symptomatic hemorrhagic transformation were considered outcome variables. To analyze the association between PCT parameters and collaterals, and PCT and outcome variables, crude and adjusted logistic or linear regression models, whenever appropriate depending on respective outcome variables, were applied. Quantitative PCT parameters were included in the models firstly as continuous variables, and secondly as dichotomous variables after best cutoff points were obtained by means of receiver-operating characteristic (ROC) curves. For each endpoint, adjustment was done by entering baseline clinical or radiological variables showing $p < 0.1$ on respective bivariate analyses. Results of the regression analyses are expressed as odds ratios (ORs) and their corresponding confidence intervals (CI). For all tests, a probability value < 0.05 was considered statistically significant.

Results

Descriptive analysis

During the study period, 100 patients with an acute MCA stroke treated with iv-tPA underwent PCT prior to tPA-bolus. Of them, 68 fulfilled all imaging selection criteria and were included in the study. Reasons for exclusion of the remaining 32 patients were: insufficient PCT-SI quality ($n=4$), MTT abnormality involving less than two contiguous MCA cortical ASPECTS areas ($n=15$), quantified hypoperfused tissue volume < 15 cc ($n=8$) and infarct core > 70 cc ($n=5$). All included patients showed a target-mismatch pattern on baseline PCT. Table 1 summarizes the demographic characteristics and clinical variables of the study sample. Thirty (44.1%) patients were female, mean age was 79.4 years and median baseline-NIHSS

Table 2. Perfusion parameters and good collaterals: Logistic regression analyses.

	OR Crude logistic regression models	MODEL 1: OR Multivariate logistic regression adjusted by clinical variables	MODEL 2: OR Multivariate logistic regression adjusted by radiological variables
rCBV>0.93	16.11(4.02-64.52) p<0.001	9.73(2.23-42.31) p=0.002	12.63(2.85-55.93)p=0.001
rCBF>0.77	3.48(1.18-10.21) p=0.023	2.62(0.77-8.92) p=0.123	1.92(0.51-7.18)p=0.327
Core<5.30	0.28(0.096-0.82) p=0.021	0.66(0.18-2.45) p=0.540	0.90(0.23-3.58)p=0.907

rCBV=relative Cerebral Blood Volume, rCBF=relative Cerebral Blood Flow. OR= Odds ratio for good collateral circulation.

was 13. Regarding thrombolytic therapy, 30 received tPA in a standard time-window and 38 beyond 4.5h from symptom onset.

Collateral circulation and perfusion CT parameters

Leptomeningeal collateral score was distributed as follows: 3, 21, 30, and 14 patients had LMCs of 0, 1, 2 and 3, respectively. Thus, 44 (64.7%) were classified as having good collaterals, while 24 (35.3%) showed poor collaterals. There was a good interobserver agreement in LMC grading (kappa index=0.724, p<0.01). Demographic characteristics and baseline clinical and radiological variables, distributed attending collateral circulation status, are shown on Table 1.

Collateral score was significantly associated with mean rCBV (p<0.001), mean rCBF (p=0.005) and infarct core (p<0.001) in bivariate analyses (see Table 1). rCBV, rCBF and infarct core, expressed as continuous variables, were associated with collaterals in the crude logistic regression models. ROC curve-derived best cutoff values to discriminate between good and poor collaterals were: 0.93 for rCBV (sensitivity 70%, specificity 87%, p<0.001, AUC 0.785), 0.77 for rCBF (sensitivity 58%, specificity 70%, p=0.02, AUC 0.704) and 5.30 for infarct core (sensitivity 56%, specificity 74%, p=0.01, AUC 0.735). Crude and adjusted logistic regression models were applied for each perfusion parameter, as shown on Table 2. A rCBV higher than 0.93 emerged as the only independent predictor of good collaterals [OR 12.63(95% CI 2.85-55.93),p=0.001]. ASPECTS score on plain-CT misclassified a significant proportion of patients attending this rCBV-cutoff, interestingly 34% of patients

with an ASPECTS score of 10 showed a rCBV<0.93.

Prognostic value of PCT quantitative parameters

More detailed information regarding prognostic variables and the predictive capacity of PCT parameters is provided in the online-only Data Supplement (please see <http://stroke.ahajournals.org>). No PCT parameter alone was an independent predictor of short- and long-term clinical outcome. Good functional outcome was achieved by 34 (50%) patients. Infarct core volume and rCBV were associated with long-term outcome in bivariate analyses, but this association disappeared after adjustment by baseline NIHSS and NCCT-ASPECTS. Regarding 24h-hypodensity volume, a multiple adjusted linear regression analysis identified baseline infarct core ($\beta=0.434$, p=0.001) as an independent predictor of a larger infarct volume.

Early MCA recanalization, rCBV and stroke outcome

Baseline transcranial-Duplex prior to tPA-bolus was performed in 57 patients, of whom 52 showed a TIBI pattern indicative of MCA occlusion. All of them underwent control transcranial-Duplex 2h after tPA start. Early complete or partial MCA recanalization was observed in 18 (35%) patients. Time from stroke onset to treatment start was not significantly associated with the probability of early-recanalization (p=0.73).

The study sample was divided in two groups attending rCBV cutoff value of 0.93, and the prognostic impact of early MCA recanalization was assessed in both rCBV groups. In the whole sample, early-recanalization emerged as an independent predictor of long-term outcome

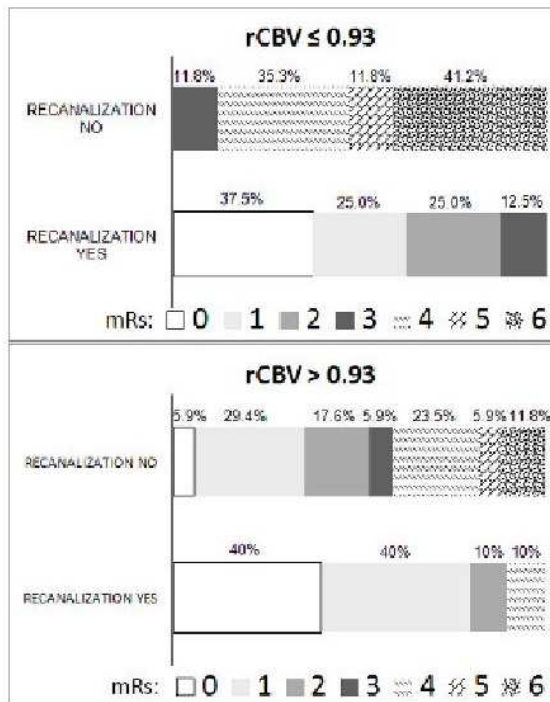


Figure 1: Long-term functional outcome across rCBV groups attending early arterial recanalization.

Bars represent distribution of 90-day modified Rankin-scale (mRS) scores attending early MCA recanalization status in the two rCBV study subgroups. Whereas good long-term outcome depended strikingly on early MCA recanalization in the low rCBV group ($p=0.001$), the probability of good functional outcome did not differ significantly between patients with and without recanalization in the rCBV>0.93 group ($p=0.286$). rCBV= relative cerebral blood volume. MCA= middle cerebral artery. Double asterisk indicates $p<0.005$.

(OR 7.5[1.1-52.6], $p=0.04$). In patients with rCBV<0.93, early MCA recanalization was associated with a higher probability of good long-term outcome ($p<0.001$), early neurological improvement ($p<0.001$), and lower 24h-hypodensity volume ($p=0.003$). However, early-recanalization was not significantly associated with good long-term outcome ($p=0.286$), early neurological recovery ($p=0.09$), or infarct volume ($p=0.212$) in patients with rCBV>0.93. Whereas none of the patients with a low rCBV had a good 90-day outcome in absence of early MCA recanalization, 9 (52.9%) of the patients with a high rCBV became functionally independent despite having a persistent MCA occlusion two hours after tPA-bolus. Figures 1 and 2 illustrate the differential response profile of both rCBV groups to early-recanalization.

Discussion

Our study was performed in acute MCA ischemic stroke patients treated with intravenous-thrombolysis who showed a target-mismatch pattern on PCT performed prior to tPA-bolus. All brain perfusion imaging was post-processed using automatic software, with the general purpose of searching for quantitative markers of durable tissue-at-risk viability. The study had two main findings. First, relative CBV, defined as the ratio between CBV measured in hypoperfused cerebral tissue and CBV obtained in the correspondent volume of the unaffected hemisphere, appeared as the most robust marker of leptomeningeal collateral status. And second, rCBV and early MCA response to intravenous-tPA may interact to determine stroke outcome, in the way that early MCA recanalization appeared to have a greater impact on long-term outcome in the group of patients with low rCBV. After these observations, high rCBV emerges as a potential marker of durable tissue-at-risk viability, an indicator of the capacity of salvageable ischemic tissue to resist longer in absence of early arterial recanalization.

Noninvasive assessment of collateral circulation represents a promising strategy to help select best candidates for reperfusion therapies²⁰. Collateral perfusion has a great prognostic impact in acute ischemic stroke, and recent literature has consistently shown that a better grade of collaterals is predictive of good clinical outcome^{3,5,18,20}. Our group recently proposed a PCT-SI based score to assess collateral status, which predicted long-term clinical outcome in acute stroke patients treated with intravenous thrombolysis⁹. PCT-SI has a video-clip format that shows a dynamic flow motion in leptomeningeal collaterals, allowing a clear distinction between arterial filling and emptying, which may represent a potential advantage over CTA in collateral assessment. However, collateral grading using PCT-SI or other angiographic techniques has limited applicability in the hyperacute setting, because it is laborious, requires eye-training and depends on observer's interpretation. In contrast, perfusion post-processing software automatically generates perfusion-maps and calculates perfusion parameters in a few minutes¹⁰. Given that perfusion parameters may indirectly

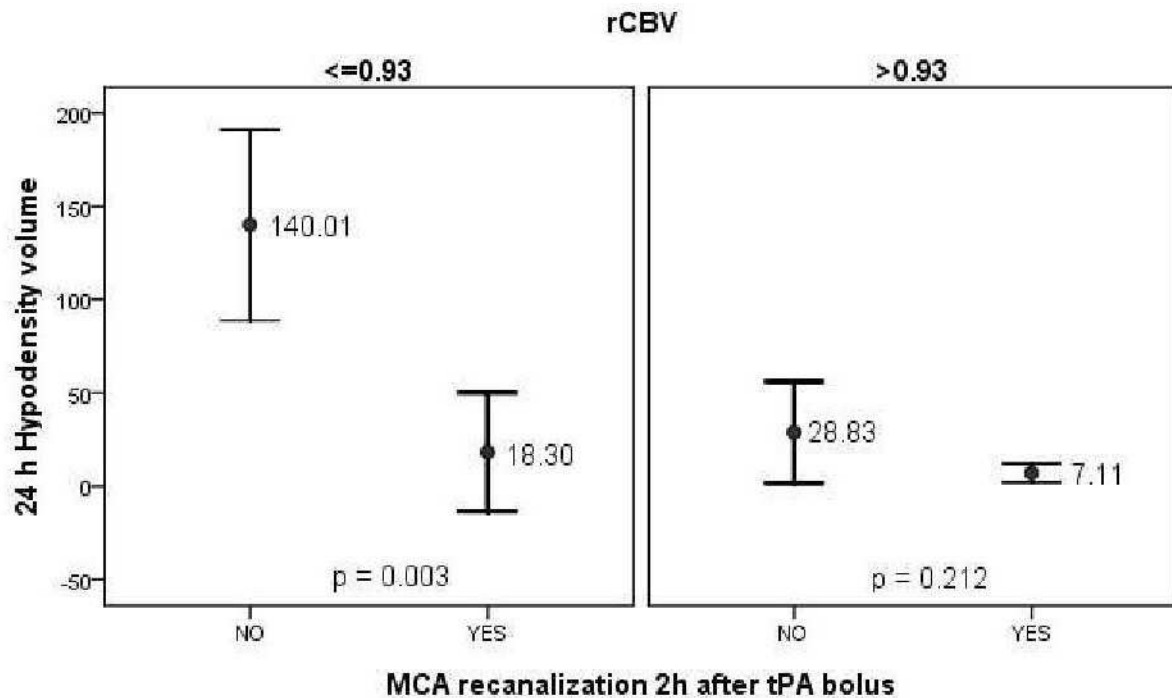


Figure 2: Hypodensity volume across rCBV groups attending early arterial recanalization. Bars show mean 24h-hypodensity volume and respective 95% confidence intervals, expressed in cc, in both rCBV study groups, attending early MCA recanalization status. Patients with low rCBV experienced a dramatic infarct growth in absence of early MCA recanalization ($p=0.003$), whilst infarct volume did not differ ($p=0.212$) between patients with and without early recanalization in the $rCBV>0.93$ group, which suggests that target-mismatch patients with a high rCBV may have a more durable tissue-at-risk viability. rCBV= relative cerebral blood volume. MCA= middle cerebral artery. Double asterisk indicates $p<0.005$.

reflect collateral status, we tried to correlate PCT-SI collateral score with quantitative parameters, and found that rCBV was the strongest indicator of leptomeningeal collateral circulation. Interestingly, a $rCBV>0.93$ predicted good collaterals, and this finding warrants validation in a greater sample.

Of note, quantitative perfusion parameters showed limited prognostic value. In line with previous studies, the extent of infarct core on PCT was an independent predictor of 24-hour hypodensity volume²¹. However, no perfusion parameter alone could predict clinical outcome variables. Our results reaffirm the notion that penumbral pattern on perfusion-maps itself is not sufficient to predict tissue fate and patient's outcome²². Real time information about culprit vessel's initial status and response to reperfusion therapies has a crucial prognostic importance and should ideally be available to complement perfusion maps^{5,23}. In this context, arterial information is always available in patients treated with endovascular therapies, but is often missing in studies with patients treated with intravenous thrombolysis, who constitute the medical arm in

thrombectomy trials. Thus, our methodology combining quantitative brain perfusion assessment and transcranial-Duplex MCA monitoring in iv-tPA patients may represent a strength of this study.

We found that the prognostic impact of early MCA response to intravenous-tPA seems to be modulated by the PCT parameter reflecting collateral status, i.e. rCBV. Whereas none of the patients with low rCBV achieved good outcome in absence of early-recanalization, a substantial proportion (52.9%) of patients in the high-rCBV group performed excellent even in absence of early MCA recanalization. Moreover, absence of early-recanalization was not associated with a greater 24-hour hypodensity volume in the high-rCBV group, which suggests that the viability of ischemic tissue lasts longer in this group. However, the distribution of mRS in the high-rCBV group suggests that early-recanalization would lead to statistically better outcomes in a larger series. Taken together, these findings suggest that in patients with a high rCBV, a better collateral flow may support penumbral tissue until delayed recanalization occurs, which

would explain the favorable outcomes observed in absence of early-recanalization only in this group of patients. In contrast, target-mismatch patients with low rCBV depend dramatically on early arterial recanalization to achieve good outcome and therefore may benefit the most from endovascular reperfusion.

This study has limitations. First, the final sample was small sized, although highly selected, and therefore our results need to be confirmed in a larger series. Second, ultrasound protocol could not be fully accomplished in the whole study sample. Third, the acquisition of PCT-source-images was performed with two different scanners depending on their availability. However, we have not found any significant differences neither in baseline nor outcome variables among the groups of patients examined with each scanner. Fourth, our PCT-SI-based collateral score has not been validated against cerebral angiography.

In conclusion, high rCBV was the strongest marker of good collateral status and may help characterize durable tissue-at-risk viability in hyperacute MCA ischemic stroke. Further studies are needed to confirm the clinical applicability of this parameter in the selection of acute ischemic stroke patients for reperfusion therapies.

Acknowledgments.

A.I.C. and EC were recipients of research grants from Instituto de Salud Carlos III (Río Hortega-program), Ministry of Science, Spain (2008-2011) and (2013-2014), respectively.

Sources-of-funding.

The study was founded by the research budget of the Stroke-Program-Hospital-Clinico-Universitario-Valladolid

Conflict-of-interest

None.

References

1. Chimowitz MI. Endovascular treatment for acute ischemic stroke-still unproven. *N Engl J Med.*2013;368:952-5
2. Rha JH, Saver JL. The impact of recanalization of ischemic stroke outcome: a meta-analysis. *Stroke.*2007;38:967-73.
3. 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;358:893-903
4. 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;368:904-13.
5. CS Kidwell, R Jahan, J Gornbein, JR Alger, V Nenov, Z Ajani, et al. A trial of imaging selection and endovascular treatment for ischemic stroke. *N Engl J Med.* 2013;368:914-23
6. OY Bang, JL Saver, SJ Kim, GM Kim, CS Chung, B Ovbiagele et al. Collateral flow predicts response to endovascular therapy for acute ischemic stroke. *Stroke.* 2011;42:693-699.
7. Christoforidis GA, Mohammad Y, Kehagias D, Avutu B, Slivka AP. Angiographic assessment of pial collaterals as a prognostic indicator following intra-arterial thrombolysis for acute ischemic stroke. *Am J Neuroradiol.*2005; 26:1789-1797.
8. Maas MB, Lev MH, Ay H, Singhal AB, Greer DM, Smith WS et al. Collateral vessels on CT angiography predict outcome in acute ischemic stroke. *Stroke.*2009;40:3001-3005
9. Calleja AI, Cortijo E, García-Bermejo P, Gómez RD, Pérez-Fernández S, Del Monte JM, et al. Collateral circulation on perfusion-computed tomography-source images predicts the response to stroke intravenous thrombolysis. *Eur J Neurol.*2013;20:795-802
10. Straka M, Albers GW, Bammer R. Real-time diffusion-perfusion mismatch analysis in acute stroke. *J Magn Reson Imaging.*2010;32:1024-37.
11. García-Bermejo P, Calleja A.I, Pérez-Fernández S, Cortijo E, del Monte JM, García-Porrero M, et al. Perfusion computed tomography guided intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke beyond 4.5 hours: A case-control study. *Cerebrovasc Dis.*2012;34:31-37
12. Wahlgren N, Ahmed N, Dávalos 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 (SIST-MOST): an observational study. *Lancet*.2007;369:275-282.
13. Adams HP, Jr., Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. Toast. Trial of org 10172 in acute stroke treatment. *Stroke*.1993;24:35-41
 14. Barber PA, Demchuk AM, Zhang J, Buchan AM, for the ASPECTS Study Group. The validity and reliability of a novel quantitative CT score in predicting outcome in hyperacute stroke prior to thrombolytic therapy. *Lancet*.2000;355:1670-1674
 15. Wintermark M, Lau BC, Chien J, Aora S. The anterior cerebral artery is an appropriate arterial-input-function for perfusion CT processing in patients with acute stroke. *Neuroradiology*.2008;50:227-236.
 16. BCV Campbell, S Christensen, CR Levi, PM Desmond, GA Donnan, SM Davis, et al. Cerebral Blood Flow is the optimal CT Perfusion parameter for assessing infarct core. *Stroke*.2011;42:3435-3440.
 17. Campbell BC, Christensen S, Levi CR, Desmond PM, Donnan GA, Davis SM, et al. Comparison of computed tomography perfusion and magnetic resonance imaging perfusion-diffusion mismatch in ischemic stroke. *Stroke*.2012;43:2648-53
 18. MG Lansberg, M. Straka, S. Kemp, M. Mlynash, LR Wechsler, TG Jovin, et al. MRI profile and response to endovascular reperfusion after stroke (DEFUSE 2): a prospective cohort study. *Lancet Neurol*.2012;11:860-67.
 19. Demchuk AM, Burgin WS, Christou I, Felberg RA, Barber PA, Hill MD, et al. Thrombolysis in brain ischemia (TIBI) transcranial Doppler flow grades predict clinical severity, early recovery, and mortality in patients treated with intravenous tissue plasminogen activator. *Stroke*.2001;32:89-93.
 20. Liebiskind DS. Trials of endovascular therapies or collaterals? *Int J Stroke*.2013;8:258-9.
 21. Gasparotti R, Grassi M, Mardighian D, Frigerio M, Pavia M, Liserre R, et al. Perfusion CT in patients with acute ischemic stroke treated with intra-arterial thrombolysis: predictive value of infarct core size on clinical outcome. *AJNR Am J Neuroradiol*.2009;30:722-727
 22. G Zhu, P Michel, A. Aghaebrahim, JT Patrie, W Xie, A. Eskandari, et al. Prediction of recanalization trumps prediction of tissue fate: the penumbra: a dual-edged sword. *Stroke*.2013;44:1014-1019
 23. JB Fiebach, Y Al-Rawi, M Wintermark, AJ Furlan, HA Roeley, A Lindstén, et al. Vascular occlusion enables selecting acute ischemic stroke patients for treatment with desmoteplase. *Stroke*.2012;43:1561-1566.

SUPPLEMENTAL MATERIAL

SUPPLEMENTAL METHODS

Imaging protocol: CT Acquisition

For each study, serial CT was performed 5s (GE) or 7s (Toshiba) after administration of a bolus of 50ml non-ionic iodinated contrast agent (Omnipaque 300 mg I/ml; GE Healthcare Biosciences, Princeton, NJ, USA). Eight adjacent 5-mm-thick sections were obtained per second for 50s in the case of GE Lightspeed, whereas Toshiba Aquilion rendered four adjacent 8-mm-thick sections per second during 34s. Anatomic coverage was adjusted to the level of the basal ganglia, parallel and superior to the orbital roof. The acquisition parameters for PCT series included 80 kVp/200 mAs (GE) and 70 kVp/120 mAs (Toshiba).

SUPPLEMENTAL RESULTS

Prognostic value of PCT quantitative parameters

Long-term clinical outcome

Three months after stroke onset, 34 (50%) patients had a good outcome (mRS score ≤ 2). Bivariate analysis, as shown on Table I, identified higher baseline NIHSS score ($p < 0.001$) and lower baseline NCCT ASPECTS ($p < 0.001$) as significantly associated with long-term poor clinical outcome. Regarding PCT parameters, rCBV and infarct core were significantly associated with clinical outcome at 3 months ($p = 0.02$ and $p = 0.002$, respectively). ROC curves identified a rCBV greater than 0.95 (sensitivity 61%, specificity 70%, $p = 0.020$) and an infarct core lower than 4.2 cc (sensitivity 51%, specificity 71%, $p = 0.06$) as the best cutoff values associated with good clinical outcome. As shown on supplemental Table II, rCBV > 0.95 was associated with good long-term clinical outcome in the crude logistic regression model [OR 3.23 (1.18-8.79)]

p=0.02], but this association was lost after adjustment for relevant clinical or radiological variables was performed.

Early neurological improvement

Thirty (40.1%) patients experienced early clinical recovery. Infarct core, expressed as continuous variable, was the only PCT parameter significantly associated with early neurological recovery in bivariate analyses. However, no single radiological parameter emerged as a predictor of good early clinical course in multivariable-adjusted logistic regression analyses.

Infarct volume

Median hypodensity volume measured on follow up CT was 50.89 cc (0-456). Significant correlations were found between baseline NIHSS (p<0.001, r=0.517), ASPECTS (p<0.001, r= -0.537), rCBV (p<0.001, r= -0.415), rCBF (p=0.02, r=-0.280), and infarct core (p<0.001, r=0.415) with hypodensity volume. A linear regression analysis identified rCBV, rCBF and infarct core as independent predictors of a large infarct volume. However, the only parameter that remained independently associated with hypodensity volume after multiple adjustment for radiological variables was infarct core ($\beta=0.434$, p=0.001), as shown on supplemental Table II.

Symptomatic hemorrhagic transformation

Only one patient (1.5%) developed symptomatic hemorrhagic transformation, which precluded logistic regression analysis for this endpoint.

Supplemental Table I: Results of bivariate analyses of variables associated with long-term outcome

VARIABLES	Good outcome at 3 months n=34	Poor outcome at 3 months n=34	p-value
Sex, female	11(32.4%)	19(55,9 %)	0.051
Age(years)	73.6±10.2	75.1±10.9	0.561
Smoking(%)	7(20.6%)	6(17.6%)	0.758
Hypertension(%)	22(64.7%)	24(70.6%)	0.604
Diabetes Mellitus(%)	4(11.8%)	7(20.6%)	0.323
Hypercholesterolemia(%)	13(38.2%)	10(24.4%)	0.442
Etiology TOAST			0.680
CE	16(47.1%)	18(52.9%)	
AT	5(14.7%)	5(14.7%)	
IND	13(38.2%)	10(29.4%)	
OTHERS	0(0%)	1(2.9%)	
Baseline NIHSS	10(6-14)	15(13-22)	<0.001
Pre-bolus glycemia	121.2±35.1	118.9±27.4	0.764
Pre-bolus SBP	149.7±14.9	152.3±18.7	0.521
Pre-bolus DBP	80.9±11.4	77.4±9.6	0.175
Leukocytes	8186.1±2797.6	7744.4±3857.7	0.591
Platelets	204323.5±59459.5	217529.4±83202.6	0.454
Onset-door/LSN to door time, min	291.9±267.1	269.5±202.2	0.701
Door-needle time, min	64.8±31.9	73.7±30.8	0.253
Onset-needle/LSN-needle time, min	355.4±273.1	340.2±218.9	0.803
Right side affected(%)	17(50%)	11(32.4%)	0.139
ASPECTS on NCCT	10(9-10)	8(7-10)	<0.001
rCBV	0.99±0.14	0.90±0.19	0.029
rCBF	0.79±0.13	0.79±0.25	0.891
Infarct core	2.56±3.39	9.00±10.96	0.002
Hypoperfused tissue	55.41±31.56	62.67±30.47	0.338
Mismatch volume	52.82±31.41	53.66±28.16	0.908

Results are expressed as mean \pm SD, No (%), or median (interquartile range), as appropriate. ASPECTS=Alberta Stroke Program Early CT Score. DBP=diastolic blood pressure. LSN=Last seen normal time. NIHSS=National Institutes of Health Stroke Scales. rCBV= relative Cerebral Blood Volume, rCBF= relative Cerebral Blood Flow, SBP= systolic blood pressure.

Supplemental Table II. Prognostic impact of perfusion parameters

	OR Crude logistic regression models	MODEL 1: OR Multivariate logistic and linear regression adjusted for clinical variables	MODEL 2: OR Multivariate logistic and linear regression adjusted for radiological variables	
Good 3-month outcome	rCBV	26.14(1.30-523.99)p=0.03	1.35(0.03-57.98)p=0.87	1.60(0.04-59.24)p=0.79
	Core	0.85(0.76-0.95)p=0.006	0.93(0.83-1.049)p=0.25	0.86(0.76-0.97)p=0.019
	rCBV>0.95	3.23(1.18-8.79)p=0.02	1.30(0.38-4.42)p=0.66	2.64(0.90-7.71)p=0.07
	rCBF>0.82	1.13(0.42-2.99)p=0.80	0.90(0.26-3.11)p=0.90	0.66(0.20-2.10)p=0.48
	Core<4.20	0.39(0.14-1.07)p=0.06	1.53(0.38-6.11)p=0.54	0.46(0.14-1.53)p=0.20
Early neurological recovery	rCBV	7.18(0.43-117.69)p=0.16	2.79(0.09-84.85)p=0.55	1.64(0.05-47.94)p=0.77
	Core	0.93(0.86-1.007)p=0.07	0.96(0.88-1.05)p=0.44	0.93(0.85-1.02)p=0.16
24h-hypodensity volumen	rCBV	$\beta = -0.511, p < 0.001$	$\beta = -0.323, p = 0.005$	$\beta = -0.246, p = 0.07$
	rCBF	$\beta = -0.351, p = 0.004$	$\beta = -0.262, p = 0.01$	$\beta = 0.028, p = 0.83$
	Core	$\beta = 0.608, p < 0.001$	$\beta = 0.424, p = 0.001$	$\beta = 0.434, p = 0.001$

rCBV= relative Cerebral Blood Volume, rCBF= relative Cerebral Blood Flow. OR = Odds ratio for good collateral circulation. In model 1, adjustment was done by ASPECTs and NIHSS score.

5. SÍNTESIS DE RESULTADOS Y DISCUSIÓN

5.1 PERFIL DE EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA TROMBOLISIS INTRAVENOSA GUIADA POR TC PERFUSIÓN EN PACIENTES A PRIORI EXCLUIDOS POR CRITERIOS TRADICIONALES

Este punto corresponde a los resultados presentados en el ARTÍCULO 1.

En el primer trabajo de esta tesis, empleando criterios de TC perfusión se consideraron candidatos al tPA al 44% de los pacientes que habrían sido excluidos en base a los criterios convencionales. El perfil de seguridad y eficacia del tratamiento en este grupo de pacientes fue similar al descrito previamente en los pacientes tratados siguiendo la ficha técnica del medicamento.

De los pacientes que recibieron tPA iv según criterios de TC perfusión, 13 (44,8%) experimentaron una mejoría clínica precoz, 2 (6,9%) presentaron transformación hemorrágica sintomática en el TC de control; y 18 (62,1%) buenos resultados pronósticos al tercer mes ($\text{rankin} \leq 2$). Al comparar nuestros resultados con los del ensayo clínico SIST-MOST⁸ en términos de seguridad (proporción de pacientes con transformación hemorrágica tras trombólisis) y eficacia (respuesta neurológica precoz y buen pronóstico funcional al tercer mes), comprobamos que los valores de nuestro estudio son comparables a los de dicho estudio observacional. En el registro SIST-MOST⁸, de una muestra de 6483 pacientes tratados con tPA iv, 468 (7,3%) experimentaron transformación hemorrágica sintomática frente a 6,9% en nuestra serie. Respecto al buen pronóstico a largo plazo, en el registro SIST-MOST, un 54,8% de los pacientes fibrinolisados presentaban buen resultado a largo plazo frente a 62,1% de nuestro trabajo (ver figura 12). Estos resultados están en concordancia con los publicados por nuestro grupo, con una serie de pacientes más amplia (215 pacientes) donde se compararon pacientes tratados con tPA iv con menos de 4,5 horas de evolución de la clínica en base a

criterios de TC basal con pacientes con clínica de más de 4.5 horas ó inicio desconocido tratados según criterios de TC perfusión, ambos grupos fueron equiparables en términos de eficacia y seguridad en el tratamiento con trombólisis endovenosa¹⁵⁴. Por tanto, nuestros resultados sugieren que la TC perfusión permite seleccionar pacientes para el tratamiento trombolítico fuera de los supuestos convencionales en base a la presencia de tejido cerebral rescatable, siendo necesario el desarrollo de ensayos clínicos que validen nuestros hallazgos.

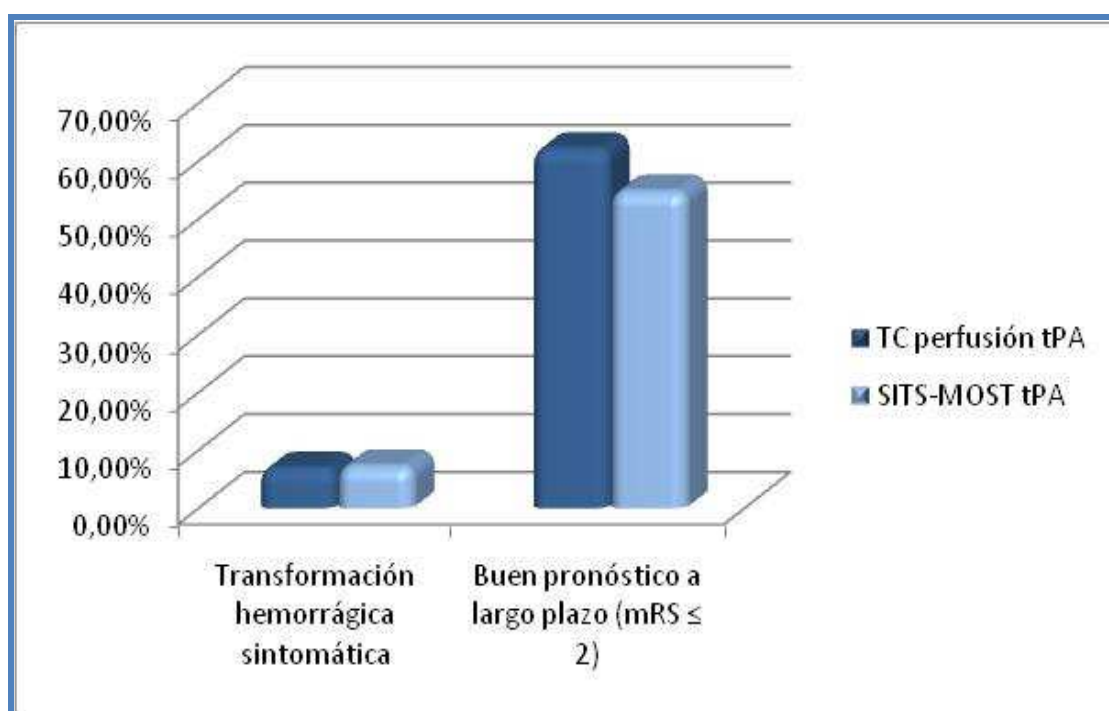


Figura 12: Gráfico que muestra la comparación entre los pacientes tratados con rtPA iv según criterios de TC perfusión y los pacientes del ensayo SIST-MOST.

Por otra parte, merece la pena destacar los resultados pronósticos de los pacientes que fueron excluidos del tratamiento endovenoso guiándose por criterios de neuroimagen avanzada (ver tabla 4). El 100% de los que tuvieron un TC perfusión normal presentó buen pronóstico a largo plazo sin recibir tratamiento, en cambio de los pacientes excluidos basándose en la presencia del core del infarto mayor de un tercio del territorio de la ACM, sólo un 33% alcanzó buen

pronóstico. Ambos resultados sugieren que, por una parte la TC perfusión es útil para seleccionar a aquellos pacientes que no se van a beneficiar del tratamiento endovenoso y así evitar complicaciones, como pueden ser los ictus minor, y por otra, la TC perfusión puede identificar la extensión del core del infarto, especialmente importante en aquellos pacientes con signos precoces en TC basal (ASPECTs<7), sobre todo si existen dudas sobre el momento del inicio de la clínica. Este último patrón de TC perfusión, con amplia extensión de core del infarto, correspondería con el patrón maligno descrito en los estudios de RM DEFUSE²⁴ y EPITHET²⁵, que fue asociado a mayor riesgo de transformación hemorrágica masiva.

	Buen pronóstico a largo plazo (mRs≤2)	Mejoría neurológica precoz	Transformación hemorrágica sintomática
Tratados tPA intravenoso n=29	18 (62.1%)	13 (44.8%)	2 (6.9%)
Excluidos por TCP normal n=12	12 (100%)	10 (83.3%)	0 (0%)
Excluidos por core aumentado n=6	2 (33.3%)	1 (16.7%)	1(16.7%)
Excluidos por ausencia de mismatch n=17	10 (58.8%)	5 (29.4%)	1(5.9%)

Tabla 4: Variables resultado de los pacientes incluidos en protocolo TC perfusión.

5.2 COMPARACIÓN ENTRE PACIENTES DE MÁS DE 4.5 HORAS DE EVOLUCIÓN DE INICIO CONOCIDO VS DESCONOCIDO.

Este punto corresponde a los resultados presentados en el ARTÍCULO 2.

Los resultados del segundo trabajo sugieren que los pacientes de más de 4.5 horas de evolución de inicio desconocido se comportan de manera similar a aquellos con más de 4.5 horas de evolución de la clínica con inicio conocido de los síntomas. Resultados que orientan a que una importante proporción de pacientes de inicio desconocido son atendidos en una ventana terapéutica realmente avanzada.

Primero, la proporción de pacientes excluibles para recibir tratamiento trombolítico guiado por criterios de TC perfusión es similar en ambos grupos. Una proporción significativa de pacientes con inicio desconocido son excluidos para recibir tPA iv por presentar una importante extensión del core del infarto ó falta de tejido potencialmente rescatable evaluados mediante TC perfusión. Estos resultados sugieren que el grupo de pacientes de inicio desconocido incluyen un porcentaje significativo de pacientes que son realmente pacientes tardíos. Otra explicación para este resultado es que los cambios hemodinámicos que se producen en las últimas horas de la noche, como descenso de la presión arterial, pueden comprometer un rápido reclutamiento de la penumbra isquémica conduciendo a una extensión del core del infarto y por tanto disminución del tejido en riesgo. Nuestros resultados son similares a los reportados por estudios previos que evalúan los ictus del despertar mediante el TC convencional observando también una alta proporción de pacientes con importante extensión de signos precoces en la TC basal¹⁵⁵⁻¹⁵⁸.

Segundo, la respuesta a la trombólisis endovenosa guiada por TC perfusión fue equiparable en ambos grupos respecto a las variables buen pronóstico a largo plazo y transformación hemorrágica sintomática, con resultados similares a los reportados por el estudio observacional SIST-MOST⁸. Estos resultados apoyan la capacidad del TC perfusión para seleccionar pacientes más allá de la ventana terapéutica tradicional y del conocimiento del inicio de la clínica, permitiendo aumentar la proporción de pacientes que se podrían beneficiar del tratamiento trombolítico endovenoso. Sin embargo, es necesario el desarrollo de ensayos clínicos aleatorizados y controlados con placebo para demostrarlo.

Respecto a las características basales, son comparables entre ambos grupos, con excepción de la edad. Los pacientes con inicio desconocido son pacientes de mayor edad, probablemente porque estos pacientes tienden a tener menor apoyo familiar y viven solos o duermen en habitaciones separadas¹⁵⁹. Esta diferencia de edad no se traduce en un peor resultado a largo plazo en los pacientes con inicio desconocido, probablemente porque nuestro protocolo de TC perfusión permite superar las limitaciones del TC simple, pudiendo identificar a pacientes con suficiente tejido cerebral rescatable y con volumen del core del infarto reducido, excluyendo a pacientes con core extenso, independientemente del tiempo de evolución desde el inicio de los síntomas.

5.3 IMPACTO PRONÓSTICO DE LA CIRCULACIÓN COLATERAL EVALUADA POR LA IMAGEN FUENTE DEL TC PERFUSIÓN.

Este punto corresponde a los resultados presentados en el ARTÍCULO 3.

En el tercer artículo de esta tesis se describe una nueva escala para evaluar el grado de la circulación colateral leptomenígea mediante la imagen fuente del TC perfusión. La presencia de una buena puntuación en la escala de colaterales se comportó como predictor de buen pronóstico de los pacientes con ictus isquémico de ACM tratados con trombólisis endovenosa.

De los 54 pacientes tratados con tPA iv y estudio de la CCLA con la PCT-SI, 26 (48.1%) tuvieron un buen pronóstico a largo plazo, de los cuales 24 (92.3%) tenían buen grado de circulación colateral y solo 2 (7.7%) pacientes tenían pobres colaterales.

Así mismo, se observó que la probabilidad de buen pronóstico a corto y a largo plazo aumentaba de manera significativa y escalonada con el grado de la circulación colateral. Al contrario de lo que ocurría con la variable volumen final del infarto evaluado en el TC de control a las 24 horas, que fue significativamente menor en los pacientes con buena CCLA, observando una relación escalonada llamativa entre el grado de colaterales y la mediana del infarto. Respecto a la recanalización arterial, se objetivó una mayor tendencia a recanalizar en pacientes con mejor circulación colateral, aunque esta diferencia no fue estadísticamente significativa.

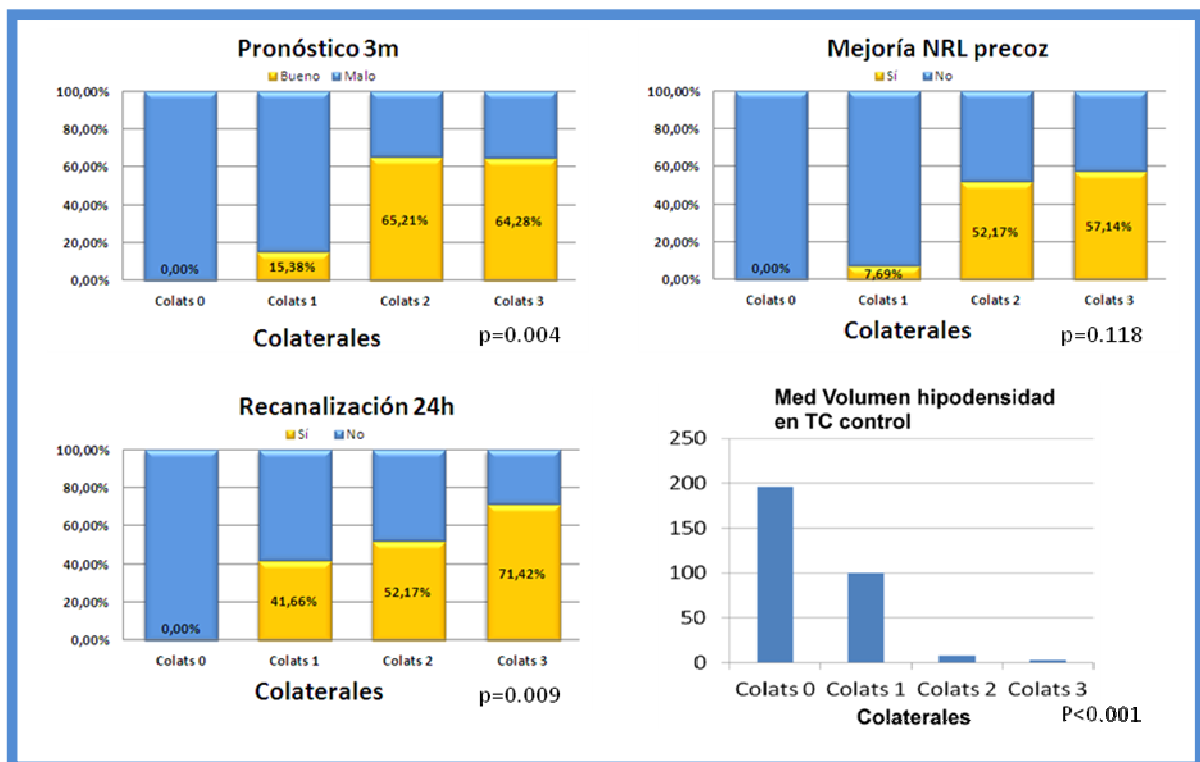


Figura 13: Gráfico que representa el impacto de la circulación colateral sobre las variables pronósticas primarias y secundarias.

En el análisis de regresión logística ajustado por las variables clínicas con $p<0.1$ en el análisis bivariado (sexo, DM, NIHSS y ASPECTs), la buena circulación colateral se asoció de forma independiente con buen pronóstico al tercer mes (OR 21.02 [95% CI 2.23-197.75]; $p=0.008$).

Los resultados obtenidos en nuestro trabajo van en línea con estudios previos que evalúan la circulación colateral mediante diferentes técnicas de neuroimagen (angiografía cerebral y CTA) donde determinan que la circulación colateral predice el pronóstico^{118,123,124}, el volumen final del infarto¹³⁵ y la recanalización arterial¹³⁶ (véase apartado 1.4.4 de la introducción). Además, el estudio de la circulación colateral mediante la TC perfusión ofrece una serie de ventajas respecto a otras técnicas de neuroimagen que evalúan las arterias leptomeningeas, como son el CTA y la angiografía. Por una parte, la PCT-SI confirma que el flujo colateral es realmente

flujo retrógrado frente a la información estática y discontinua que ofrece el CTA. Además, la PCT-SI proporciona información del parénquima cerebral y una estimación dinámica de las arterias colaterales en la misma exploración, mientras que el CTA y la angiografía ven exclusivamente la extensión anatómica de la circulación colateral. Así mismo, una de las limitaciones que presenta la TC perfusión es que sólo explora secciones cerebrales limitadas, necesitando conocer el tejido cerebral afectado previamente al estudio de la circulación colateral. En este sentido, en nuestro trabajo se analizaron a la vez los mapas de MTT y la imagen fuente del TC perfusión para superar esta limitación.

Por otro lado, la circulación colateral evaluada con PCT-SI se mantiene como un importante predictor de pronóstico a largo plazo tras ajustarlo en los modelos de regresión logística con la recanalización arterial a las 24 horas. Cabe destacar los resultados obtenidos tras analizar la interacción de la circulación colateral y la recanalización arterial a las 24 horas. La presencia de buena circulación colateral predice un buen pronóstico a largo plazo independientemente de si existe recanalización o no. Por el contrario, los pacientes con mala circulación colateral no alcanzarán buen pronóstico funcional a largo plazo, incluso en presencia de recanalización a las 24 horas. Al realizar estudios de regresión logística, ajustados por las variables significativas del análisis bivariado, incluyendo la recanalización a las 24h, la circulación colateral emergía como predictor independiente del buen pronóstico a largo plazo y del volumen final del infarto, sin embargo, la recanalización arterial es un predictor más fuerte de la mejoría neurológica precoz.

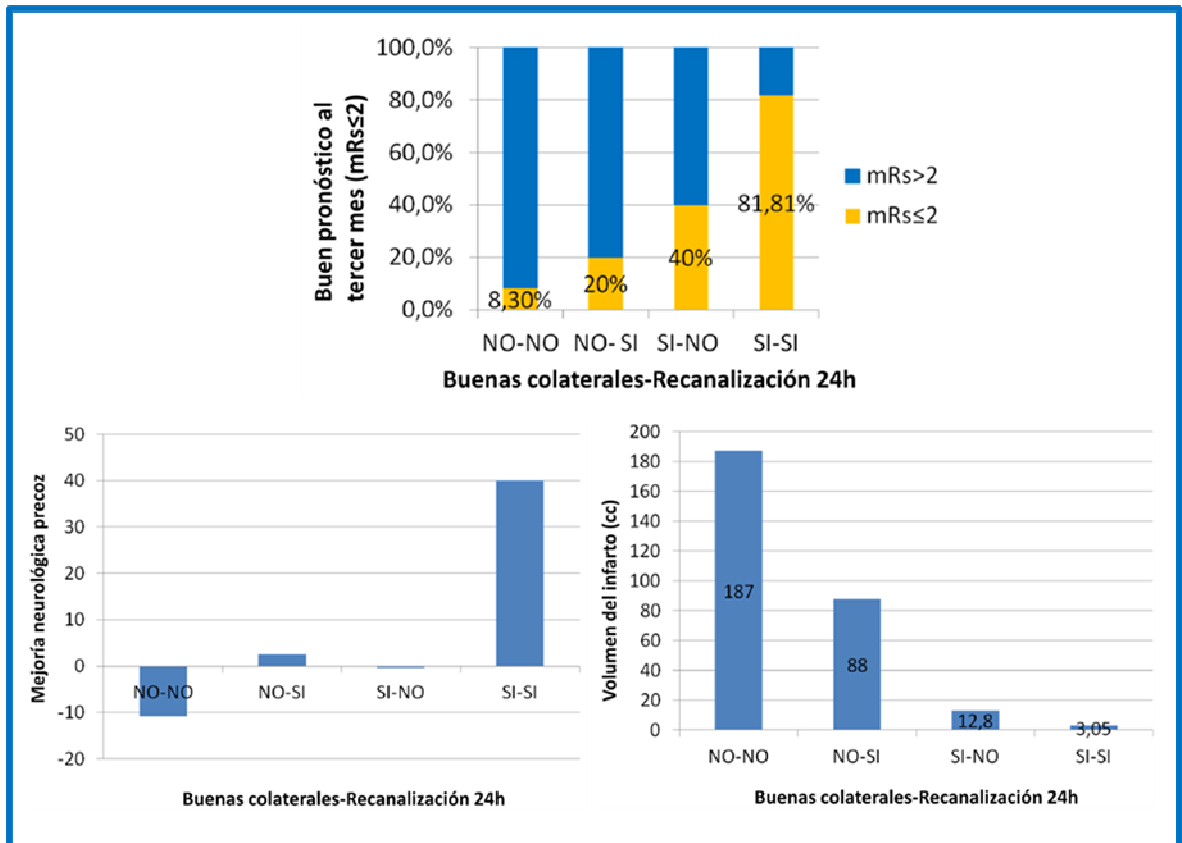


Figura 14: Influencia de la circulación colateral y la recanalización arterial sobre las variables resultado.

5.4 PARÁMETROS CUANTITATIVOS DEL TC PERFUSIÓN QUE MEJOR PREDICEN LA CIRCULACIÓN COLATERAL.

Este punto corresponde a los resultados presentados en el ARTÍCULO 4.

El CBV relativo, definido como el ratio entre el CBV medido en el tejido cerebral hipoperfundido y el valor de CBV obtenido del correspondiente volumen del hemisferio no afectado por la isquemia, emerge como el predictor más fuerte del estado de circulación arterial colateral leptomenígea.

El estudio de la circulación colateral representa una prometedora estrategia para ayudar a seleccionar los mejores candidatos para terapias de reperfusión¹⁶⁰. Como ya se ha mencionado, la circulación colateral tiene un importante impacto pronóstico en los pacientes con ictus isquémico, demostrándose en múltiples estudios que la presencia de buenas colaterales predice un buen resultado clínico^{40,51,83,160}, lo cual se ha confirmado también en los resultados obtenidos en el tercer trabajo de esta tesis mediante la evaluación de las arterias colaterales con la imagen fuente del TC perfusión. Sin embargo, la gradación de las colaterales, ya sea mediante el PCT-SI u otras técnicas de neuroimagen tiene una aplicabilidad limitada en la fase hiperaguda, ya que su interpretación conlleva tiempo, requiere un entrenamiento previo y es observador-dependiente. Por el contrario, el procesado de las imágenes de la perfusión se realiza con un software que automáticamente genera los mapas de perfusión y calcula los parámetros cuantitativos en unos pocos minutos¹⁶¹. Por tanto, ya que los parámetros cuantitativos reflejan de manera indirecta el estado de la circulación colateral, la obtención del valor de dichos parámetros permitiría obtener de manera más rápida y exacta información del estado de la circulación colateral. Por ello, en este estudio se ha correlacionado los parámetros

cuantitativos del TC perfusión con la circulación colateral evaluada mediante PCT-SI, obteniendo que el rCBV es el parámetro que mejor predice la circulación colateral.

Además, mediante un análisis de las curvas COR se obtuvieron los mejores puntos de corte que diferenciaban entre buenas y malas colaterales: 0.93 para rCBV, 0.77 para rCBF y 5.30 para el core del infarto. Posteriormente, en el análisis de regresión logística crudo y ajustado por las variables clínicas y radiológicas significativas ($p < 0.1$) en el análisis bivariado, realizado con cada una de las variables radiológicas, $rCBV > 0.93$ emergió como el único predictor independiente de las buenas colaterales [OR 12.63 (95% CI 2.85-55.93), $p=0.001$], como se ilustra en la tabla 5.

	OR Modelo regresión logística crudo	MODEL 1: OR Modelo regresión logística multivariado ajustado por variables clínicas	MODEL 2: OR Modelo regresión logística multivariado ajustado por variables radiológicas
rCBV	586.1(10.16-33802.05) $p=0.002$	151.28(1.85-12366.45) $p=0.025$	65.96(0.53-8076.11) $p=0.088$
rCBF	55.24(2.29-1329.65) $p=0.013$	41.03(1.03-1626.62) $p=0.048$	2.01(0.04-98.96) $p=0.7244$
Core	0.87(0.79-0.96) $p=0.007$	0.89(0.80-1.00) $p=0.05$	0.92(0.83-1.02) $p=0.134$

	OR Modelo de regresión logística cruda	MODEL 1: OR Modelo de regresión logística multivariado ajustado por variables clínicas	MODEL 2: OR Modelo de regresión logística multivariado ajustado por variables radiológicas.
rCBV_0.93	16.11(4.02-64.52) $p < 0.001$	9.73(2.23-42.31) $p=0.002$	12.63(2.85-55.93) $p=0.001$
rCBF_0.77	3.48(1.18-10.21) $p=0.023$	2.62(0.77-8.92) $p=0.123$	1.92(0.51-7.18) $p=0.327$
Core_5.30	0.28(0.096-0.82) $p=0.021$	0.66(0.18-2.45) $p=0.540$	0.90(0.23-3.58) $p=0.907$

Tabla 5: Análisis de regresión logística de los parámetros de perfusión y la circulación colateral. La primera tabla ilustra las variables continuas y la segunda, las dicotomizadas.

5.5 VALOR PRONÓSTICO DE LOS PARÁMETROS CUANTITATIVOS DEL TC PERFUSIÓN.

Este punto corresponde a los resultados presentados en el ARTÍCULO 4.

A diferencia de la circulación colateral, los parámetros cuantitativos de perfusión tienen un limitado valor pronóstico. En línea con estudios previos, en nuestro trabajo el core del infarto emerge como un factor independiente del volumen final del infarto¹⁶². Sin embargo, ningún parámetro de perfusión por sí solo predice las variables clínicas resultado. Nuestros resultados reafirman la idea de que la penumbra isquémica evaluada por TC perfusión por sí sola no es suficiente para predecir la evolución del tejido en riesgo ni el resultado clínico de los pacientes¹⁶³, necesitando para ello saber el estado de la arteria. Conocer el estado basal de la arteria y si experimenta una recanalización en respuesta a las terapias de reperfusión en la fase aguda, tiene una crucial importancia pronóstica y sería ideal disponer de esta información junto a la que aportan los mapas de TC perfusión en la fase aguda del ictus isquémico^{51,164}. En este contexto, en los pacientes tratados con terapia endovascular siempre sabemos si se produce la recanalización arterial, sin embargo esta información a menudo se pierde en los estudios con pacientes tratados con trombólisis endovenosa, quienes son los que constituyen el brazo del tratamiento médico de los ensayos de trombectomía, siendo una posible causa del resultado negativo de los últimos ensayos clínicos de trombectomía publicados⁴⁰. En este sentido, nuestro estudio ha combinado la información aportada por los parámetros de perfusión y la monitorización continua de la ACM mediante Duplex transcraneal en los pacientes tratados con tPA iv.

5.6 INTERACCIÓN ENTRE LA RECANALIZACIÓN ARTERIAL PRECOZ Y LOS PARÁMETROS DE TCP QUE PREDICEN EL GRADO DE LAS COLATERALES.

Este punto corresponde a los resultados presentados en el ARTÍCULO 4.

El CBV relativo y la recanalización arterial precoz en respuesta al tPA intravenoso pueden interactuar para determinar la evolución del ictus isquémico, en este sentido la recanalización arterial precoz parece tener un mayor impacto pronóstico a largo plazo en los pacientes con bajo valor de rCBV, y por tanto con malas colaterales.

De los 68 pacientes incluidos en este trabajo, se realizó monitorización de la ACM con Dupplex-TC a 52 pacientes, objetivando una precoz recanalización en 18 (35%) de ellos. En función del punto de corte de rCBV asociado con buena circulación colateral (0.93) se dividió la muestra en 2 grupos, considerando $rCBV \leq 0.93$ como malas colaterales y $rCBV > 0.93$ como buenas colaterales, y se estudió el impacto pronóstico de la recanalización arterial precoz en ambos grupos. En el grupo de pacientes con $rCBV \leq 0.93$, la recanalización arterial precoz se asoció con una alta probabilidad de buen pronóstico al 3 mes ($p < 0.001$), mejoría neurológica precoz ($p < 0.001$) y bajo volumen del infarto a las 24 horas ($p = 0.003$). Por el contrario, la recanalización precoz no fue asociada con buen pronóstico a largo plazo ($p = 0.286$), mejoría neurológica precoz ($p = 0.09$) ó con el volumen del infarto ($p = 0.212$) en los pacientes con $rCBV > 0.93$.

Cabe destacar que mientras que ningún paciente con bajo rCBV tiene buen pronóstico a largo plazo en ausencia de recanalización precoz, un importante porcentaje (52.9%) de los pacientes con rCBV elevado son independientes al tercer mes incluso en ausencia de recanalización a las 2 horas de recibir el tPA iv (ver figura 16). Además, la ausencia de recanalización precoz no

fue asociada con un mayor volumen de la hipodensidad en el TC cerebral de control de las 24 horas, hecho que sugiere que la viabilidad del tejido isquémico es mayor en el grupo de pacientes con rCBV elevado (ver figura 17). Estos resultados sugieren que los pacientes con patrón target-mismatch con rCBV bajo y por tanto con malas colaterales dependen dramáticamente de experimentar una recanalización arterial precoz para conseguir buenos resultados a largo plazo.

Por otro lado, los pacientes con buenas colaterales tienen una alta probabilidad (52.9%) de tener buen pronóstico a largo plazo incluso en ausencia de recanalización precoz. Sin embargo, estos resultados no deben sugerir que los pacientes con rCBV elevado no requieran terapias de reperfusión para obtener un buen pronóstico funcional, ya que la distribución del mRS es más favorable en los pacientes que experimentan una recanalización precoz, destacando que un 80% de los pacientes con buenas colaterales y recanalización precoz alcanzan una puntuación en la escala Rankin de 0-1, es decir, se curan completamente del ictus. La falta de significación estadística de esta asociación se debe probablemente a un insuficiente tamaño muestral de nuestro estudio, ya que en el global de la muestra la recanalización precoz fue un predictor independiente del buen pronóstico.

Por tanto, los resultados de este trabajo sugieren que en los pacientes con rCBV elevado, una mejor circulación colateral permite mantener viable la penumbra isquémica hasta que la recanalización arterial ocurra, aunque sea de manera tardía y que los pacientes con rCBV bajo está condenados a un resultado clínico negativo en ausencia de recanalización arterial precoz.

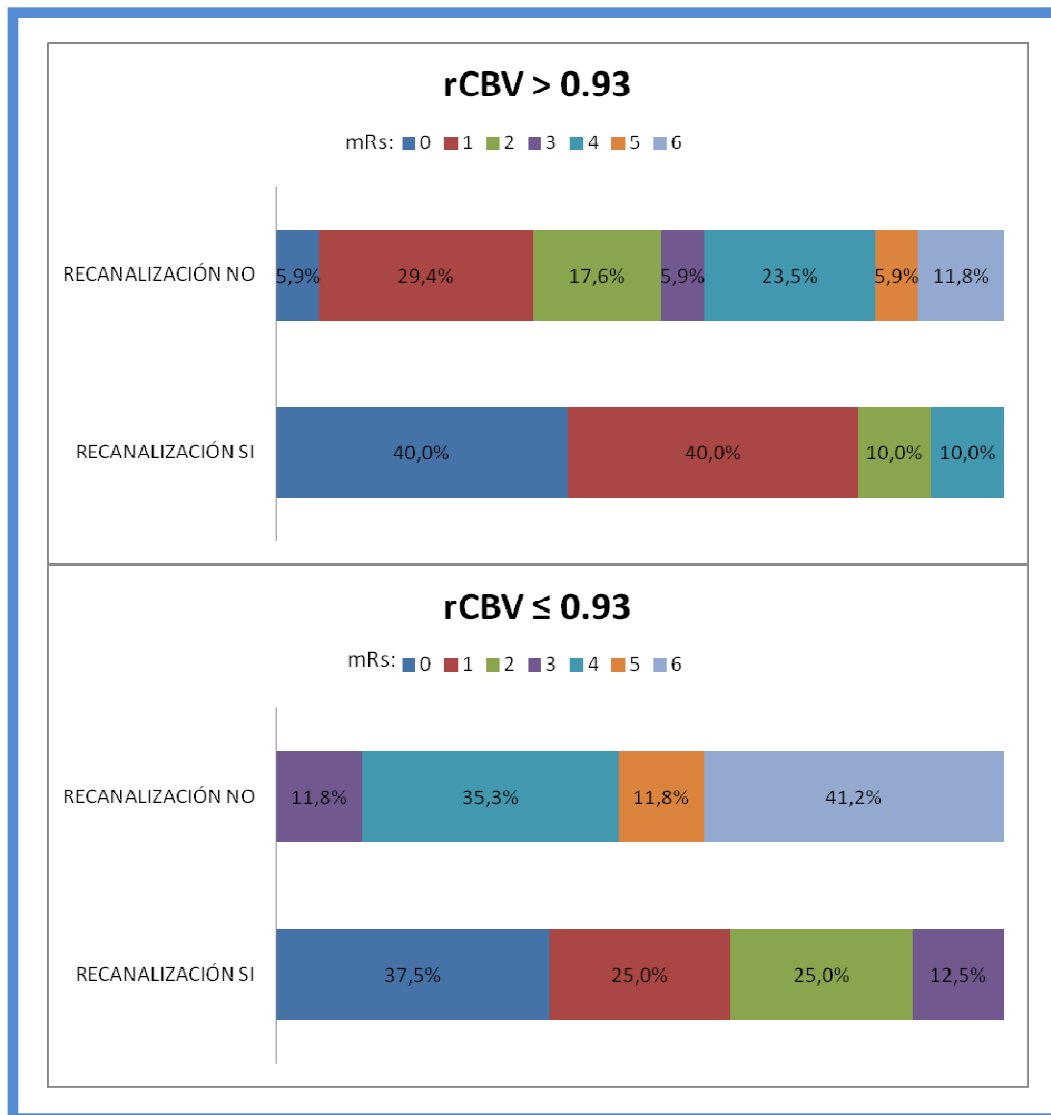


Figura 15: Gráfico que representa el pronóstico a largo plazo de los pacientes en función del rCBV y dependiendo si presentan recanalización arterial precoz o no.

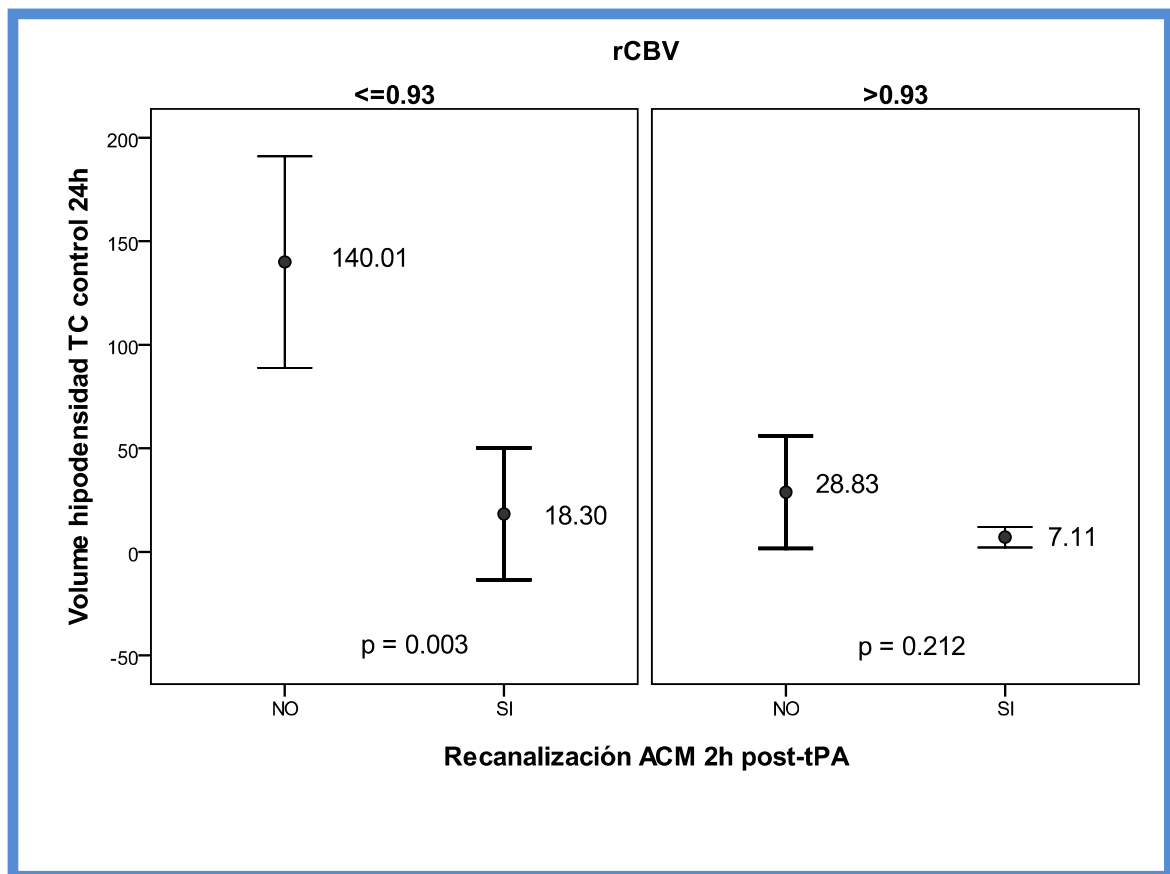


Figura 16: Gráfico que representa el volumen de la hipodensidad en el TC de control de las 24 horas en función del rCBV y de la recanalización de la ACM

5.7 APLICABILIDAD DE LOS RESULTADOS PRESENTADOS

- Los resultados del primer trabajo, por un lado, dan valor al TC perfusión como técnica útil para seleccionar a los pacientes con ictus isquémico en los criterios de exclusión convencionales mencionados para recibir tratamiento trombolítico. Por otro, generan la hipótesis, la cual debe ser confirmada mediante ensayos clínicos aleatorizados y controlados con placebo, que el tratamiento con tPA endovenoso en pacientes seleccionados con TC perfusión es seguro y eficaz. Nuestros 2 primeros trabajos sugieren que podría serlo. De confirmarse esta hipótesis, gracias al TC perfusión se podrían beneficiar del tratamiento trombolítico muchos pacientes que hoy en día son excluidos en base a criterios rígidos.
- El segundo trabajo sugiere que la TC simple es insuficiente para evaluar pacientes con ictus del despertar, ya que una proporción importante de los mismos tiene un core extenso que pasó inadvertido para la TC simple. Estos resultados sugieren, que en los ensayos clínicos con pacientes con ictus de inicio desconocido de los síntomas, la TC perfusión podría ser empleada tanto como la RM cerebral.
- En el tercer trabajo, el estudio de la circulación colateral mediante la imagen fuente del TC perfusión permite predecir qué pacientes evolucionarán de manera favorable tras recibir tratamiento con fibrinólisis endovenosa. Esta información podría ser muy útil en el momento de seleccionar candidatos para las terapias de reperfusión. Además, el score de colaterales propuesto podría utilizarse como variable resultado en futuros ensayos clínicos de tratamientos dirigidos a mejorar la circulación colateral en los pacientes con ictus isquémico.

- Por último, en el cuarto trabajo, la determinación del CBV relativo como mejor predictor de la circulación colateral va a permitir obtener la información del estado de las arterias colaterales de una manera más rápida y exacta tras el procesamiento automático de las imágenes de la perfusión para una mejor selección de candidatos para terapias de reperfusión. Así mismo, en los pacientes con patrón target mismatch, conocer el umbral específico del rCBV que diferencia entre buenas y malas colaterales va a permitir saber más sobre la resistencia de la viabilidad de la penumbra isquémica y la evolución clínica de los pacientes en función de la recanalización. Sin embargo, es necesario el desarrollo de futuros estudios para validar la aplicabilidad clínica de este parámetro en la selección de pacientes con ictus isquémico candidatos a terapias de reperfusión. Esta información podría resultar de utilidad para el diseño de futuros ensayos clínicos con terapia endovascular, para incrementar la probabilidad de un resultado positivo de los mismos. Por otra parte, los resultados del tercer y cuarto trabajo afirman la importancia de la circulación colateral como nueva diana terapéutica para incrementar la viabilidad del tejido cerebral isquémico. Es necesario profundizar a nivel básico, en modelos animales de isquemia focal, en los mecanismos implicados en el reclutamiento de la circulación colateral leptomenígea ante una oclusión intracraneal de gran calibre.

6. CONCLUSIONES

1. Una alta proporción (44%) de pacientes con ictus isquémico a priori excluibles por criterios tradicionales de SIST-MOST, cumplen los criterios de TC perfusión para recibir tratamiento trombolítico y podrían beneficiarse de él. El tratamiento trombolítico endovenoso realizado según criterios de TC perfusión en los supuestos mencionados parece tan eficaz y seguro como el realizado siguiendo los criterios convencionales en el estudio SIST-MOST.
2. La elegibilidad y la respuesta al tratamiento trombolítico endovenoso guiado por criterios de TC perfusión en pacientes con ictus isquémico de más de 4.5 horas de evolución, es comparable entre los pacientes con inicio conocido y aquellos con inicio desconocido de los síntomas.
3. La circulación colateral arterial leptomenígea evaluada mediante la imagen fuente del TC perfusión predice el pronóstico a largo plazo en los pacientes con ictus isquémico de arteria cerebral media tratados con trombólisis intravenosa.
4. El CBV relativo es el parámetro de TC perfusión que mejor predice el estado de la circulación colateral. Un valor de CBV relativo superior a 0.93 se asocia de manera independiente con buenas colaterales en pacientes con ictus isquémico de arteria cerebral media.
5. El beneficio de la recanalización arterial precoz en pacientes con patrón target-mismatch parece estar modulado por el valor del rCBV previo al tratamiento trombolítico. El valor de rCBV se comporta como un indicador de la resistencia del tejido cerebral en riesgo contra la isquemia cerebral.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Donnan GA, Fisher M, Macleod M, Davis SM. Stroke. *Lancet*. 2008; 371: 1612-23.
2. Ekman M. Economic evidence in stroke. *Eur J Health Econ*. 2004; 5 Suppl 1: S74-83.
3. Astrup J, Siesjo BK, Symon L. Thresholds in cerebral ischemia, the ischemic penumbra. *Stroke*. 1981;12:723-725.
4. Donnan GA, Baron JC, Davis SM, Sharp FR. The ischemic Penumbra. New York. Informa Healthcare, 2007
5. Pulsinelli W. Pathophysiology of acute ischaemic stroke. *Lancet* 1992; 339: 533-6
6. Baron JC. Perfusion thresholds in human cerebral ischemia: historical perspective and therapeutic implications. *Cerebrovasc Dis* 2001; 11 Suppl 1: 2-8
7. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. The national Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. *N Engl J Med* 1995;333: 1581-1587
8. Wahlgren N, Ahmed N, Dávalos A, Ford GA, Grund M, Hacke W, Hennerici MG, Kaste M, Kuelkens S, Larrue V, Lees KR, Roine RO, Soisson L, Toni D, Vahonen G; SIST-MOST investigators. Thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke in the Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study (SIST-MOST): an observational study. *Lancet*. 2007; 369: 275-82.
9. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, Brozman M, Dávalos A, Guidetti D, Larrue V, Lees KR, Medeghri Z, Machnig T, Schneider D, von Kummer R, Wahlgren N, Toni D. Thrombolysis with Alteplase 3 to 4,5 hours after acute ischemic stroke. *The New England Journal of Medicine*. 2008; 25: 1317-1329.
10. Wardlaw JM, Murray V, Berge E, del Zoppo G, Sandercock P, Lindley RL, Cohen G. Recombinant tissue plasminogen activator for acute ischaemic stroke: An updated systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2012; 379: 2364-2372.

11. Douglas VC, Tong DC, Gillum LA, Zhao S, Brass LM, Dostal J, Johnston SC. Do the Brain Attack Coalition's criteria for stroke centers improve care for ischemic stroke? *Neurology*. 2005; 64: 422-427.
12. Baron J. Mapping ischemic penumbra with PET: implications for acute stroke treatment. *Cerebrovasc Dis*. 1999; 9: 193-201.
13. Darby DG, Barber PA, Gerraty RP, Desmond PM, Yang Q, Parsons M, Li T, Tress BM, Davis SM. Pathophysiological topography of acute ischemia by combined diffusion-weight and perfusion MRI. *Stroke*. 1999; 30: 2043- 2052.
14. Fiehler J, Kucinski T, Knudsen K, Rosenkranz M, Thomalla G, Weillwe C, Rother J, Zeumer H. Are there time-dependent differences in diffusion and perfusion within the first 6 hours after stroke onset? *Stroke*. 2004; 35: 2099-2104.
15. Darby DG, Barber PA, Gerraty RP, Desmond PM, Yang Q, Parsons M, Li T, Tress BM, Davis SM. Pathophysiological tomography of acute ischemia by combined diffusion-weight and perfusion MRI. *Stroke*. 1999; 30: 2043-52
16. Fink JN, Kumar S, Horkan C, Linfante I, Selim MH, Caplan LR, Schlaug G. The stroke patient who woke up: clinical and radiological features, including diffusion and perfusion MR. *Stroke*. 2002; 33: 988-993.
17. Hellier KD , Hampton JL, Guadagno JV, Higgins NP, Antoun NM, Day DJ, Gillard JH, Warburton EA, Baron JC. Perfusion CT helps decision making for thrombolysis when there is no clear time of onset. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006; 77: 417-419.
18. Muller JE. Circadian variation in cardiovascular events. *Am J Hypertens*. 1999; 12: 35S-42S.
19. Serena J, Davalos A, Segura T, Mostacero E, Castillo J. Stroke on awakening: Looking for a more rational management. *Cerebrovasc Dis*. 2003; 16: 128-133.

20. Barreto AD, Martin-Schild S, Halleivi H, Morales MM, Abraham AT, Gonzales NR et al. Thrombolytic therapy for patients who wake up with stroke. *Stroke*. 2009; 40: 827-832.
21. Kruetzelmann A, Siemonsen S, Gerloff C, Rosenkranz M, Röther J, Fiehler J, Thomalla G. Thrombolysis targeting MRI defined tissue at risk in minor stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2009; 80: 1156-8
22. Blondin D, Seitz RJ, Rusch O, Janssen H, Andersen K, Wittsack HJ, Turowski B. Clinical impact of MRI perfusion disturbances and normal diffusion in acute stroke patients. *Eur J Neurol*. 2009; 71: 1-10
23. Uchino K, Molina C, Saqqur M, Demchuk AM, Felberg RA, Calleja S, Wojner AW, Alexandrov AV. Likelihood of early arterial recanalization with intravenous alteplase and its predictors: a multicenter transcranial Doppler study. *Stroke*. 2003; 34:247.
24. Albers GW, Thijs VN, Wechster L, Kemp S, Schlaug G, Skalabrin E, Bammer R, Kakuda W, Lansberg MG, Shuaib A, Coplin W, Hamilton S, Moseley M, Marks MP. Magnetic resonance imaging profiles predict clinical response to early reperfusion: The diffusion and perfusion imaging evaluation for understanding stroke evolution (DEFUSE) Study. *Ann Neurol*. 2006; 60: 508-17
25. Davis SM, Donnan GA, Parsons MW, Lev C, Butcher KS, Peeters A, Barber PA, Bladin C, De Silva DA, Byrnes G, Chalk JB, Fink JN, Kimber TE, Schultz D, Hand PJ, Frayne J, Hankey G, Muir K, Gerraty R, Tress BM, Desmond PM, for the EPITHET investigators. Effects of alteplase beyond 3 hour after stroke in the Echoplanar Imaging Thrombolytic Evaluation Trial (EPITHET): a placebo- controlled randomised trial. *Lancet Neurol* 2008; 7: 299-309.
26. Ma H, Parsons MW, Christensen S, Campbell BC, Churilov L, Connelly A, Yan B, Blandin C, Phan T, Barber AP, Read S, Hankey GJ, Markus R, Wiieratne T, Grimley

- R, Mahant N, Kleining T, Sturm J, Lee A, Blacker D, Gerraty R, Krause M, Desmond PM, McBride SJ, Carey L, Howells DW, Hsu CY, Davis SM; EXTEND investigators. A multicentre, randomized, double-blinded, placebo-controlled Phase III study to investigate EXTending the time for thrombolysis in Emergency Neurological Deficits (EXTEND). *Int J Stroke*. 2012; 7: 74-80
27. Hacke W, Albers G, Al-Rawi Y, Bogousslavsky J, Davalos A, Eliasziw M, Fischer M, Furlan A, Kaste M, Lees KR, Soehngen M, Warach S. The desmoteplase in acute ischemic stroke trial (dias): A phase ii mri-based 9-hour window acute stroke thrombolysis trial with intravenous desmoteplase. *Stroke*. 2005; 36: 66-73
28. Furlan AJ, Eyding D, Albers GW, Al-Rawi Y, Lees KR, Rowley HA, Sachara C, Soehngen M, Warach S, Hacke W. Dose escalation of desmoteplase for acute ischemic stroke (DEDAS): Evidence of safety and efficacy 3 to 9 hours after stroke onset. *Stroke*. 2006; 37: 1227-1231
29. Hacke W, Furlan AJ, Al-Rawi Y, Dávalos A, Fiebich JB, Gruber F, Kaste M, Lipka LJ, Pedraza S, Ringleb PA, Rowley HA, Schneider D, Schwamm LH, Leal JS, Soehngen M, Teal PA, Wilhelm-Ogunbiyi K, Wintermark M, Warach S. 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. *Lancet Neurol*. 2009; 8: 141-150
30. Parsons M, Spratt N, Bivard A, Campbell B, Chung K, Miteff F, O'Brien B, Bladin C, McElduff P, Allen C, Bateman G, Donnan G, Davis S, Levi C. A randomized trial of tenecteplase versus alteplase for acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2012; 366: 1099-1107
31. Barreto AD, Alexandrov AV, Lyden P, Lee J, Martin-Schild S, Shen L, Wu TC, Sisson A, Pandurengan R, Chen Z, Rahbar MH, Balucani C, Barlinn K, Sugg RM,

- Garami Z, Tsivgoulis G, Gonzales NR, Savitz SI, Mikulik R, Demchuk AM, Grotta JC. The argatroban and tissue-type plasminogen activator stroke study: Final results of a pilot safety study. *Stroke*. 2012; 43: 770-775
32. Emergency administration of abciximab for treatment of patients with acute ischemic stroke: Results of a randomized phase 2 trial. *Stroke*. 2005; 36:880-890
33. Pancioli AM, Adeoye O, Schmit PA, Khoury J, Levine SR, Tomsick TA, Sucharew H, Brooks CE, Crocco TJ, Gutmann L, Hemmen TM, Kasner SE, Kleindorfer D, Knight WA, Martini S, McKinney JS, Meurer WJ, Meyer BC, Schneider A, Scott PA, Starkman S, Warach S, Bridgerick JP: CLEAR-ER Investigators. Combined Approach to Lysis Utilizing Eptifibatid and recombinant tissue plasminogen activator in Acute Ischemic Stroke-Enhanced Regimen Stroke Trial. *Stroke*. 2013; 44: 2381-7
34. Zinkstok SM, Roos YB. Early administration of aspirin in patients treated with alteplase for acute ischaemic stroke: A randomised controlled trial. *Lancet*. 2012; 380: 731-737
35. 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; 29:4-11
36. Furlan A, Higashida R, Wechsler L, Gent M, Rowley H, Kase C, Pessin M, Ahuja A, Callahan F, Clark WM, Silver F, Rivera F. 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
37. Ogawa A, Mori E, Minematsu K, Taki W, Takahashi A, Nemoto S, Miyamoto S, Sasaki M, Inoue T. 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.
38. Lewandowski CA, Frankel M, Tomsick TA, Broderick J, Frey J, Clark W, Starkman S, Grotta J, Spilker J, Khoury J, Brott T. Combined intravenous and intra-arterial r-tPA versus intra-arterial therapy of acute ischemic stroke: Emergency management of stroke (EMS) bridging trial. *Stroke*. 1999; 30: 2598-2605
39. Combined intravenous and intra-arterial recanalization for acute ischemic stroke: The interventional management of stroke study. *Stroke*. 2004; 5: 904-911
40. Broderick JP, Palesch YY, Demchuk AM, Yeatts SD, Khatri P, Hill MD, Jauch EC, Jovin TG, Yan B, Silver FL, von Kummer R, Molina CA, Demaerschalk BM, Budzik R, Clark WM, Zaidat OO, Malisch TW, Goyal M, Schonewille WJ, Mazighi M, Engelter ST, Anderson C, Spilker J, Carrozzella J, Ryckborst KJ, Janis LS, Martin RH, Tomsick TA; Interventional Management of Stroke (IMS) III Investigators. Endovascular therapy after intravenous t-PA versus t-PA alone for stroke. *N Engl J Med*. 2013; 358: 893-903
41. Ciccone A, Valvassori L, Nichelatti M, Sgoifo A, Ponzio M, Sterzi R, Boccardi E. SYNTHESIS Expansion Investigators. Endovascular treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2013; 368: 904-13.
42. Smith WS, Sung G, Starkman S, Saver JL, Kidwell CS, Gobin YP, Lutsep HL, Nesbit GM, Grobelny T, Rymer MM, Silverman IE, Higashida RT, Budzik RF, Marks MP. Safety and efficacy of mechanical embolectomy in acute ischemic stroke: Results of the merci trial. *Stroke*. 2005; 36:1432-1438
43. Smith WS, Sung G, Saver J, Budzik R, Duckwiler G, Liebeskind DS, Lutsep HL, Rymer MM, Higashida RT, Starkman S, Gobin YP, Frei D, Grobelny T, Hellinger F, Huddle D, Kidwell C, Koroshetz W, Marks M, Nesbit G, Silverman IE. Mechanical

- thrombectomy for acute ischemic stroke: Final results of the multi merci trial. *Stroke*. 2008; 39:1205-1212
44. Bose A, Henkes H, Alfke K, Reith W, Mayer TE, Berlis A, Branca V, Sit SP. The penumbra system: A mechanical device for the treatment of acute stroke due to thromboembolism. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2008; 29: 1409-1413
45. Dávalos A, Pereira VM, Chapot R, Bonafé A, Andersson T, Gralla J; Solitaire group. Retrospective multicenter study of Solitaire FR for revascularization in the treatment of acute ischemic stroke. *Stroke*. 2012; 43: 2699-705
46. San Román L, Obach V, Blasco J, Macho J, Lopez A, Urra X, Tomasello A, Cervera A, Amaro S, Perandreu J, Branera J, Capurro S, Oleaga L, Chamorro A. Single-center experience of cerebral artery thrombectomy using the TREVO device in 60 patients with acute ischemic stroke. *Stroke*. 2012; 43: 1657-9
47. Saver JL, Jahan R, Levy EI, Jovin TG, Baxter B, Nogueira RG, Clark W, Budzik R, Zaidat OO. 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
48. Nogueira RG, Lutsep HL, Gupta R, Jovin TG, Albers GW, Walker GA, Liebeskind DS, Smith WS. 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
49. Tarr R, Hsu D, Kulcsar Z, Bonvin C, Rufenacht D, Alfke K, Stingele R, Jansen O, Frei D, Bellon R, Madison M, Struffert T, Dorfler A, Grunwald IQ, Reith W, Haass A. 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. *J Neurointerv Surg*. 2010; 2: 341-1

50. Rha JH, Saber JL. The impact of recanalization on ischemic stroke outcome: a meta-analysis. *Stroke*. 2007; 38: 967-73
51. CS Kidwell, R Jahan, J Gornbein, JR Alger, V Nenov, Z Ajani, Feng L, Meyer BC, Olson S, Schwamm LH, Yoo AJ, Marshall RS, Meyers PM, Yavagal DR, Wintermark M, Guzy J, Starkman S, Saver JL; MR RESCUE Investigators. A trial of imaging selection and endovascular treatment for ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2013; 368: 914-23
52. Ringleb PA, Schellinger PD, Schranz C, Hacke W. Thrombolytic therapy within 3 to 6 hours after onset of ischemic stroke : useful or harmful? *Stroke* 2002; 33: 1437-1441.
53. Baron J. Mapping the ischaemic penumbra with PET: implications for acute stroke treatment. *Cerebrovasc Dis*. 1999; 9:193-201.
54. Lansberg MG, Thijs VN, Bammer R, Olivot JM, Marks MP, Wechsler LR, Kemp S, Albers GW. The MRA-DWI mismatch identifies patients with stroke who are likely to benefit from reperfusion. *Stroke*. 2008; 39: 2491-6
55. Wintermark M, Bogousslansky J. Imaging of acute ischemic brain injury: the return of computed tomography. *Curr Opin Neurol*. 2003; 16: 59-63.
56. Baron JC, Bousser MG, Comar D, Soussaline F, Castaigne P. Noninvasive tomographic study of cerebral blood flow and oxygen metabolism in vivo. Potentials, limitations, and clinical applications in cerebral ischemic disorders. *Eur Neurol* 1981; 20: 273-84
57. Heiss WD, Thiel A, Grond M, Graf R. Which targets are relevant for therapy of acute ischemic stroke? *Stroke*. 1999; 30: 1486-9
58. Lenzi GL, Frackowiak RS, Jones T. Cerebral oxygen metabolism and blood flow in human cerebral ischemic infarction. *J Cereb Blood Flow Metab*. 1982; 2:321-35

59. Baron JC, Rougemont D, Soussaline F, Bustany P, Crouzel C, Bousser MG, Comar D. Local interrelationships of cerebral oxygen consumption and glucose utilization in normal subjects and ischemic stroke patients: a positron tomography study. *J Cereb Blood Flow Metab.* 1984; 4:140-149.
60. Schlaug G, Benfield A, Baird AE, Siewert B, Lövblad KO, Parker RA, Edelman RR, Warach S. The ischemic penumbra operationally defined by diffusion-perfusion MRI. *Neurology* 1999; 53: 1528-1537.
61. Sobesky J. Refining the concept in acute stroke: lessons learned from PET and MRI. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2012; 32: 1216-25
62. Warach S, Boska M, Welch KM. Pitfalls and potential of clinical diffusion-weight MR imaging in acute stroke. *Stroke.* 1997; 28:481-2
63. Srinivasan A, Goyal M, Al Azri F, Lum C. State-of-the-art imaging of acute stroke. *Radiographics.* 2006; 26: S75-95
64. Hjort N, Christensen S, Sølling C, Ashkanian M, Wu O, Røhl L, Gyldensted C, Andersen G, Østergaard L. Ischemic injury detected by diffusion imaging 11 minutes after stroke. *Ann Neurol.* 2005; 58: 462-5
65. Shih LC, Saver JL, Alger JR, Starkman S, Leary MC, Vinuela F, Duckwiler G, Gobin YP, Jahan R, Villablanca JP, Vespa PM, Kidwell CS. Perfusion-weight magnetic resonance imaging thresholds identifying core, irreversibly infarcted tissue. *Stroke.* 2003; 34: 1425-30
66. Parsons MW, Barber PA, Chalk J, Darby DG, Rose S, Desmond PM, Gerraty RP, Tress BM, Wright PM, Donnan GA, Davis SM. Diffusion- and perfusion-weighted MRI response to thrombolysis in stroke. *Ann Neurol* 2002; 51: 28-37
67. Heiss WD, Sobesky J. Comparison of PET and DW/PW-MRI in acute ischemic stroke. *Keio J Med.* 2008; 57: 125-31

68. Campbell BC, Purushotham A, Christensen S, Desmond PM, Nagakane Y, Parsons MW, Lansberg MG, Mlynash M, Straka M, De Silva DA, Olivot JM, Bammer R, Albers GW, Donnan GA, Davis SM; EPITHET-DEFUSE Investigators. The infarct core is well represented by the acute diffusion lesion: sustained reversal is infrequent. *J Cereb Blood Metab* 2012; 32: 50-6
69. Chemmanam T, Campbell BC, Christensen S, Nagakane Y, Desmond PM, Bladin CF, Parsons MW, Levi CR, Barber PA, Donnan GA, Davis SM; EPIHET Investigators. Ischemic diffusion lesion reversal is uncommon and rarely alters perfusion-diffusion mismatch. *Neurology*. 2010; 75: 1040-7
70. Schellinger PD, Bryan RN, Caplan LR, Detre JA, Edelman RR, Jaigobin C, Kidwell CS, Mohr JP, Sloan M, Sorensen AG, Warach S. Evidence-based guideline: The role of diffusion and perfusion MRI for the diagnosis of acute ischemic stroke: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2010; 75: 177-85
71. Olivot JM, Mlynash M, Thijs VN, Purushotham A, Kemp S, Lansberg MG, Wechsler L, Gold GE, Bammer R, Marks MP, Albers GW. Geography, structure, and evolution of diffusion and perfusion lesions in Diffusion and perfusion imaging evolution for understanding stroke evolution (DEFUSE). *Stroke*. 2009; 40: 3245-51
72. Zaro-Weber O, Moeller-Hartmann W, Heiss WD, Sobesky J. Maps of time to maximum and time to peak for mismatch definition in clinical stroke studies validated with positron emission tomography. *Stroke*. 2010; 41: 2817-21
73. Olivot JM, Mlynash M, Thijs VN, Kemp S, Lansberg MG, Wechsler L, Manner R, Marks MP, Albers GW. Optimal Tmax threshold for predicting penumbral tissue in acute stroke. *Stroke*. 2009; 40: 469-75

74. Takasawa M, Jones PS, Guadagno JV, Christensen S, Fryer TD, Harding S, Gillard JH, Williams GB, Aigbirhio FI, Warburton EA, Østergaard L, Baron JC. How reliable is perfusion MR in acute stroke? Validation and determination of the penumbra thresholds against quantitative PET. *Stroke*. 2008; 39: 870-7
75. Nagakane Y, Christensen S, Brekenfeld C, Ma H, Churilov L, Parsons MW, Levi CR, Butcher KS, Peeters A, Barber PA, Blandin CF, De Silva DA, Fink J, Kimber TE, Schultz DW, Muir KW, Tress BM; Desmond PM, Davis SM, Donnan GA; EPITHET investigators. EPITHET: Positive result after reanalysis using baseline diffusion-weight imaging/perfusion-weight imaging co-registration. *Stroke*. 2011; 42: 59-64
76. Dávalos A, Blanco M, Pedraza S, Leira R, Castellanos M, Pumar JM, Silva Y, Serena J, Castillo J. The clinical-DWI mismatch: a new diagnostic approach to the brain tissue at risk of infarction. *Neurology*. 2004; 62: 2187-92
77. Ebinger M, Iwanaga T, Prosser JF, De Silva DA, Christensen S, Collins M, Parsons MW, Levi CR, Blandin CF, Barber PA, Donnan GA, Davis SM; EPITHET Investigators. Clinical-diffusion mismatch and benefit from thrombolysis 3 to 6 hours after acute stroke. *Stroke*. 2009; 40: 2572-4
78. Lansberg MG, Thijs VN, Hamilton G, Bammer R, Kemp S, Albers GW; DEUSE Investigators. Evaluation of the clinical-diffusion and perfusion-diffusion mismatch models in DEFUSE. *Stroke*. 2007; 38: 1826-30
79. Prosser J, Butcher K, Allport L, Parsons M, MacGregor L, Desmond P, Tress B, Davis S. Clinical-diffusion mismatch predicts the putative penumbra with high specificity. *Stroke*. 2005; 36: 1700-4
80. Tei H, Uchiyama S, Usui T. Clinical-diffusion mismatch defined by NIHSS and ASPECTS in non-lacunar anterior circulation infarction. *J Neurol*. 2007; 254: 340-6

81. Schellinger PD, Thomalla G, Fiehler J, Köhrmann M, Molina CA, Neumann-Haefelin T, Ribo M, Singer OC, Zaro-Weber O, Sobesky J. MRI-based and CT-based thrombolytic therapy in acute stroke within and beyond established time windows: an analysis of 1210 patients. *Stroke* 2007; 38 (10): 2640-5.
82. Thomalla G, Schwark C, Sobesky J, Bluhmki E, Fiebach JB, Fiehler J, Zaro-Weber O, Kucinski T, Juettler E, Ringleb PA, Zeumer H, Weiller C, Hacke W, Schellinger PD, Rother J. MRI in Acute Stroke Study Group of the German Competence Network Stroke. Outcome and symptomatic bleeding complications of intravenous thrombolysis within 6 hours in MRI-selected stroke patients: comparison of a German multicenter study with the pooled data of ATLANTIS, ECASS and NINDS tPA trials. *Stroke*. 2006; 37: 852-858.
83. MG Lansberg, M. Straka, S. Kemp, M. Mlynash, LR Wechsler, TG Jovin, Wilder MJ, Lutsep HL, Czartoski TJ, Bernstein RA, Chang CW, Warach S, Fazekas F, Inoye M, Tipirneni A, Hamilton SA, Zaharchuk G, Marks MP, Bammer R, Albers GW; DEFUSE 2 study investigators. MRI profile and response to endovascular reperfusion after stroke (DEFUSE 2): a prospective cohort study. *Lancet Neurol*. 2012; 11: 860-67.
84. Parsons MW, Pepper EM, Bateman GA, Wong Y, Levi CR. Identification of the penumbra and infarct core on hyperacute non-contrast and perfusion CT. *Neurology* 2007; 68: 730-736.
85. Powers WJ, Crubb RL Jr, Raichle ME. Physiological responses to focal cerebral ischemia in humans. *Ann Neurol*. 1984; 16: 546-552
86. Wintermark M, Flanders AE, Velthuis B, Reto Meuli, van Leeuwen M, Goldsher D, Pineda C, Serena J, Van der Schaaf I, Waaijer A, Anderson J, Nesbit G, Gabriely I, Medina V, Quiles A, Pohlman S, Quist M, Schnyder P, Bugousslauskys J, Dillon WP,

- Pedraza S. Receiver Operating Characteristic Curve Analysis in 130 patients. Suspected of Acute hemisphere stroke. *Stroke*. 2006; 37:979- 985.
87. Wintermark M, Fischbein NJ, Smith WS, Ko NU, Quist M, Dillon WP. Accuracy of dynamic perfusion CT with deconvolution in detecting acute hemispheric stroke. *AJNR Am J Neuroradiol* 2005; 26: 104-112.
88. Wintermark M, Reichhart M, Cuisenaire O, Maeder P, Thiran JP; Schnyder P, Bogousslauský J, Meuli R. Comparison of admission perfusion computed tomography and qualitative diffusion and perfusion-weight magnetic resonance imaging to acute stroke patients. *Stroke*. 2002; 33: 2025-2031.
89. Wintermark M, Reichhart M, Thiran JP, Maeder P, Chalaron M, Schnyder P, Bogousslauský J, Meuli R. Prognostic accuracy of cerebral blood flow measurement by perfusion computed tomography, at the time of emergency room admission, in acute stroke patients. *Ann Neurol*. 2002; 51: 417-432.
90. Wintermark M, Meuli R, Browaeys P, Reichhart M, Bogousslauský J, Schnyder P, Michel P. Comparison of CT Perfusion and angiography and MRI in selecting stroke patients for acute treatment. *Neurology*. 2007; 38: 2640-5.
91. Eastwood JC, Lev MH, Wintermark M, Fitzek C, Barboriak DP, DeLong DM, Lee TY, Azhari T, Herzau M, Chilukuri VR, Provenzale JM. Correlation of early dynamic CT Perfusion imaging with whole-brain MR diffusion and perfusion imaging in acute hemispheric stroke. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2003; 24: 1869-1875.
92. Schaefer PW, Barak ER, Kamalian S, Ghaheri LR, Schwamm L, Gonzalez RG, Lev MH. 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: 2986-92

93. Bivard A, McElduff P, Spratt N, Levi C, Parsons M. Defining the extent of irreversible brain ischemia using perfusion computed tomography. *Cerebrovasc Dis.* 2011; 31: 238-45
94. Koenig M, Hraus M, Theek C, Klotz E, Gehlen W, Heusser L. Quantitative assessment of the ischemic brain by means of perfusion-related parameters derived from perfusion CT. *Stroke.* 2001; 32: 431-7
95. Eastwood JD, Lev MH, Azhari T, Lee TY, Barboriak DP, Delong DM, Fitzek C, Herzau M, Wintermark M, Meuli R, Brazier D, Provenzale JM. CT perfusion scanning with deconvolution analysis: pilot study in patients with acute middle cerebral artery stroke. *Radiology.* 2002; 222: 227-236
96. BD Murphy; AJ Fox, DH Lee, DJ Sahlas, SE Black, MJ Hogan , SB Coutts; AM Demchuk, M Goyal, RI Aviv, S Symons, IB Gulka, V Beletsky, D Pelz, V Hachinski, R Chan, T-Y Lee. Identification of Penumbra and Infarct in Acute Ischemic Stroke Using Computed Tomography Perfusion- Derived Blood Flow and Blood Volume Measurements. *Stroke.* 2006; 37: 1771-1777.
97. Campbell BC, Christensen S, Levi CR, Desmond PM, Donnan GA, Davis SM, Parsons MW. Cerebral blood flow is the optimal CT perfusion parameter for assessing infarct core. *Stroke.* 2011; 42: 3435-40
98. Campbell BC, Christensen S, Levi CR, Desmond PM, Donnan GA, Davis SM, Parsons MW. Comparison of computed tomography perfusion and magnetic resonance imaging perfusion-diffusion mismatch in ischemic stroke. *Stroke.* 2012; 43: 2648-53
99. Liebeskind DS. Collaterals in acute stroke: beyond the clot. *Neuroimag Clin N Am* 2005; 15: 553-573
100. Liebeskind DS. Collateral Circulation. *Stroke* 2003; 34: 2279-84

101. Krishnaswamy A, Klien JP, Kapadia SR. Clinical cerebrovascular anatomy. *Cather Cardiovasc Interv* 2010; 75: 530–39.
102. Vander Eecken HM. Morphological significance of leptomeningeal anastomoses confined to the territory of cerebral arteries. *Acta Neurol Psychiatr Belg* 1954; 54: 525–32
103. Liebeskind DS. Neuroprotection from the collateral perspective. *IDrugs* 2005; 8: 222–28.
104. Kucinski T, Koch C, Eckert A, Becker V, Krömer H, Heesen C, Grzyska U, Freitag HJ, Röther J, Zeumer H. Collateral circulation is an independent radiological predictor of outcome after thrombolysis in acute ischemic stroke. *Neuroradiology* 2003; 45: 11–18.
105. Alastruey J, Parker KH, Peiro J, Byrd SM, Sherwin SJ. Modelling the circle of Willis to assess the effects of anatomical variations and occlusions on cerebral flows. *J Biomech* 2007; 40: 1794–805.
106. Chuang YM, Guo W, Lin CP. Appraising the plasticity of the circle of willis: a model of hemodynamic modulation in cerebral arteriovenous malformations. *Eur Neurol* 2010; 63: 295–301.
107. Brozici M, van der Zwan A, Hillen B. Anatomy and functionality of leptomeningeal anastomoses: a review. *Stroke* 2003; 34: 2750–62.
108. Shuaib A, Butcher K, Mohammad AA, Saqqur M, Liebeskind DS. Collateral blood vessels in acute ischemic stroke: a potential therapeutic target. *Lancet Neurol* 2011; 10: 909-21
109. Sobesky J, Weber OZ, Lehnhardt F-G, Hesselmann V, Thiel A, Dohmen C, Jacobs A, Neveling M, Heiss WD. Which time-to-peak threshold best identifies penumbral

- flow?: a comparison of perfusion-weighted magnetic resonance imaging and positron emission tomography in acute ischemic stroke. *Stroke* 2004; 35: 2843–47
110. Hammer DM, Schwamm L, Starkman S, Schellinger PD, Jovin T, Nogueira R, Burgin WS, Sen S, Diener HC, Watson T, Michel P, Shuaib A, Dillon W, Liebeskind DS. Safety and feasibility of NeuroFlo use in 8–24 hour ischemic stroke patients. *Int J Stroke* 2012; 7: 655–61
111. Ainslie PN, Ogoh S. Regulation of cerebral blood flow in mammals during chronic hypoxia: a matter of balance. *Exp Physiol* 2010; 95: 251–62.
112. Hamel E. Perivascular nerves and the regulation of cerebrovascular tone. *J Appl Physiol* 2006; 100: 1059–64.
113. Seylaz J, Hara H, Pinard E, Mraovitch S, Mackenzie ET, Edvinsson L. Effects of stimulation of the sphenopalatine ganglion on cortical blood flow in the cat. *J Cereb Blood Flow Metab* 1988; 8: 875–78.
114. Goadsby P, Knight YE, Hoskin KL, Butler P. Stimulation of the intracranial trigeminally-innervated structure selectively increases cerebral blood flow. *Brain Res* 1997; 751: 247–52
115. Zhang H, Prabhakar P, Sealock R, Faber JE. Wide genetic variation in the native pial collateral circulation is a major determinant of variation in severity of stroke. *J Cereb Blood Flow Metab* 2010; 30: 923–34.
116. Chalothorn D, Faber JE. Formation and maturation of the native collateral circulation. *J Mol Cell Cardiol* 2010; 49: 251–59.
117. Denny-Brown D, Meyer JS. The cerebral collateral circulation: production of cerebral infarction by anoxic ischemia and its reversibility in early stages. *Neurology* 1957; 7: 567–79.

118. Lima FO, Furie KL, Silva GS, Lev MH, Camargo EC, Singhal AB, Harris GJ, Halpern EF, Koroshetz WJ, Smith WS, Yoo AJ, Nogueira RG. The pattern of leptomeningeal collaterals on CT angiography is a strong predictor of long-term functional outcome in stroke patients with large vessel intracranial occlusion. *Stroke* 2010; 41: 2316–22.
119. Higashida RT, Furlan AT, Roberts H, Tomsick T, Connors B, Barr J, Dillon W, Warach S, Broderick J, Tilley B, Sacks D. Trial design and reporting standards for intra-arterial thrombolysis for acute ischemic stroke. *Stroke* 2003; 34: e109–37.
120. Knauth M, von Kummer R, Jansen O, Hähnel S, Dörfler A, Sartor K. Potential of CT angiography in acute ischemic stroke. *AJNR Am J Neuroradiol* 1997; 18: 1001–10
121. Schramm P, Schellinger PD, Fiebich JB, Heiland S, Jansen O, Knauth M, Hacke W, Sartor K. Comparison of CT and CTA source images with diffusionweighted imaging in patients with acute stroke within 6 hours after onset. *Stroke* 2002; 33: 2426–32
122. Grond M, Rudolf J, Schneeweis S, Terstegge K, Sobesky J, Nevellling M, Heiss WD. Feasibility of source images of computed tomographic angiography to detect the extent of ischemia in hyperacute stroke. *Cerebrovasc Dis* 2002; 13: 251-6.
123. Miteff F, Levi CR, Bateman GA, Spratt N, McElduff P, Parsons MW. The independent predictive utility of computed tomography angiography collateral status in acute ischemic stroke. *Brain* 2009; 132: 2231-38.
124. Maas MB, Lev MH, Ay H, Singhal AB, Greer DM, Smith WS, Harris GJ, Halpern E, Kemmling A, Koroshetz WJ, Furie KL. Collateral vessels on CT angiography predict outcome in acute ischemic stroke. *Stroke* 2009; 40: 3001-05.
125. Lee KY, Latour LL, Luby M, Hsia AW, Merino JG, Warach S. Distal hyperintense vessels on FLAIR: an MRI marker for collateral circulation in acute stroke. *Neurology* 2009; 72: 1134-39.

126. Shetty SK, Lev MH. CT perfusion in acute stroke. *Neuroimaging. Clin N Am* 2005; 15: 481–501, ix.
127. Wessels T, Bozzato A, Mull M, Klötzsch C. Intracranial collateral pathways assessed by contrast-enhanced three-dimensional transcranial color-coded sonography. *Ultrasound Med Biol* 2004; 30: 1435-40.
128. Koga M, Kimura K, Minematsu K, Yamaguchi T. Relationship between findings of conventional and contrastenhanced transcranial color-coded real-time sonography and angiography in patients with basilar artery occlusion. *AJNR Am J Neuroradiol* 2002 ; 23: 568-71
129. Baumgartner RW, Baumgartner I, Mattle HP, Schroth G. Transcranial color-coded duplex sonography in the evaluation of collateral flow through the circle of Willis. *AJNR Am J Neuroradiol* 1997; 18:127-33.
130. Hoksbergen AW, Majoie CB, Hulsmans FJ, Legemate DA. Assessment of the collateral function of the circle of Willis: three-dimensional time-of-flight MR angiography compared with transcranial color-coded duplex sonography. *AJNR Am J Neuroradiol* 2003; 24: 456-62.
131. Krejza J, Baumgartner RW. Clinical applications of transcranial color-coded duplex sonography. *J Neuroimaging* 2004; 14: 215-25.
132. Ringelstein EB, Weiller C, Weckesser M, Weckesser S. Cerebral vasomotor reactivity is significantly reduced in low-flow as compared to thromboembolic infarctions: the key role of the circle of Willis. *J Neurol Sci* 1994; 121:103-9.
133. Tan IYL, Demchuk AM, Hopyan M. CT angiography clot burden score and collateral score: correlation with clinical and radiological outcomes in acute middle cerebral artery infarct. *AJNR Am J Neuroradiol* 2009; 30: 525-31.

134. Silvestrini M, Altamura C, Cergua R, Pedone C, Balucani A, Luzzi S, Bartolini M, Provinviali L, Vernieri F. Early activation of intracranial collateral vessels influences the outcome of spontaneous internal carotid artery dissection. *Stroke* 2011; 42: 139-43.
135. Kim JJ, Fischbein NJ, Lu Y, Pham D, Dillon WP. Regional angiographic grading system for collateral flow: correlation with cerebral infarction in patients with middle cerebral artery occlusion. *Stroke*. 2004; 35: 1340-1344
136. Bang OY, Saver JL, Kim SJ, Kim GM, Chung CS, Ovbiagele B, Lee KH. Collateral flow predicts response to endovascular therapy for acute ischemic stroke. *Stroke* 2011; 42: 693-699.
137. Bang OY, Saver JL, Kim SJ, Kim GM, Chung CS, Ovbiagele B, Lee KH, Liebeskind DS. Collateral flow averts hemorrhagic transformation after endovascular therapy for acute ischemic stroke. *Stroke*. 2011; 42: 2235-2239
138. Ward A, Clissold SP. Pentoxifylline: a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and its therapeutic efficacy. *Drugs* 1987; 34: 50-97.
139. Rordorf G, Cramer SC, Efird JT, Schwamm LH, Buonanno F, Koroshetz WJ. Pharmacological elevation of blood pressure in acute stroke: clinical effects and safety. *Stroke* 1997; 28: 2133-38.
140. Suzuki N, Hardebo JE, Kahrstrom JCO. Selective electrical stimulation of postganglionic cerebrovascular parasympathetic nerve fibers originating from the sphenopalatine ganglion enhances cortical blood flow in the rat. *J Cereb Blood Flow Metab* 1990; 10: 383-91.
141. Bar-Shir A, Shemesh N, Nossin-Manor RYC. Late stimulation of the sphenopalatine-ganglion in ischemic rats: improvement in N-acetylaspartate levels and diffusion weighted imaging characteristics as seen by MR. *J Magn Reson Imaging* 2010; 6: 1355-63.

142. Henninger N, Fisher M. Stimulating circle of Willis nerve fibers preserves the diffusion-perfusion mismatch in experimental stroke. *Stroke* 2007; 38: 2779–86.
143. Shuaib A, Bornstein NM, Diener HC, Dillon W, Fisher M, Hammer MD, Molina CA, Rutledge JN, Saver JL, Schellinger PD, Shownkeen H; SENTIS Trial Investigators. Partial aortic occlusion for cerebral perfusion augmentation. *Stroke* 2011; 42: 1680–90.
144. Alexandrov AW, Ribo M, Wong KS, Sugg RM, Garami Z, Jesurum JT, Montgomery B, Alexandrov AV. Perfusion augmentation in acute stroke using mechanical counterpulsation-phaseIIa. *Stroke*. 2008; 39: 2760-4
145. Alonso de Leciñana, Egido JA, Casado I, Ribó M, Dávalos A, Masjuan J, Caniego JL, Martínez Vila E, Diez Tejedor E, Fuentes B, Álvarez-Sabin J, Arenillas J, Calleja S, Castellanos M, Castillo A, Díaz-Otero F, López-Fernández JC, Freijo M, Gállego J, García-Pastor A, Gil-NúñezA, Gilo F, Irima P, Lago A, Maestre J, Martí-Fábregas J, Martínez-Sánchez P, Molina C, Morales A, Nombela F, Purroy F, Rodríguez-Yanez M, Roquer J, Rubio F, Segura T, Serena J, Simal P, Tefada J, Vivancos J. Guía para el tratamiento del infarto cerebral aguda. *Neurología*. 2013
146. Adams HP, Jr., Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, Marsh EE, 3rd. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of org 10172 in acute stroke treatment. *Stroke*. 1993; 24: 35-41
147. Brott T, Adams HP, Jr., Olinger CP, Marler JR, Barsan WG, Biller J, Spilker J, Holleran R, Eberle R, Hertzberg V, et al. Measurements of acute cerebral infarction: A clinical examination scale. *Stroke*. 1989; 20: 864-870
148. van Swieten JC, Koudstaal PJ, Visser MC, Schouten HJ, van Gijn J. Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. *Stroke*. 1988;19:604-607

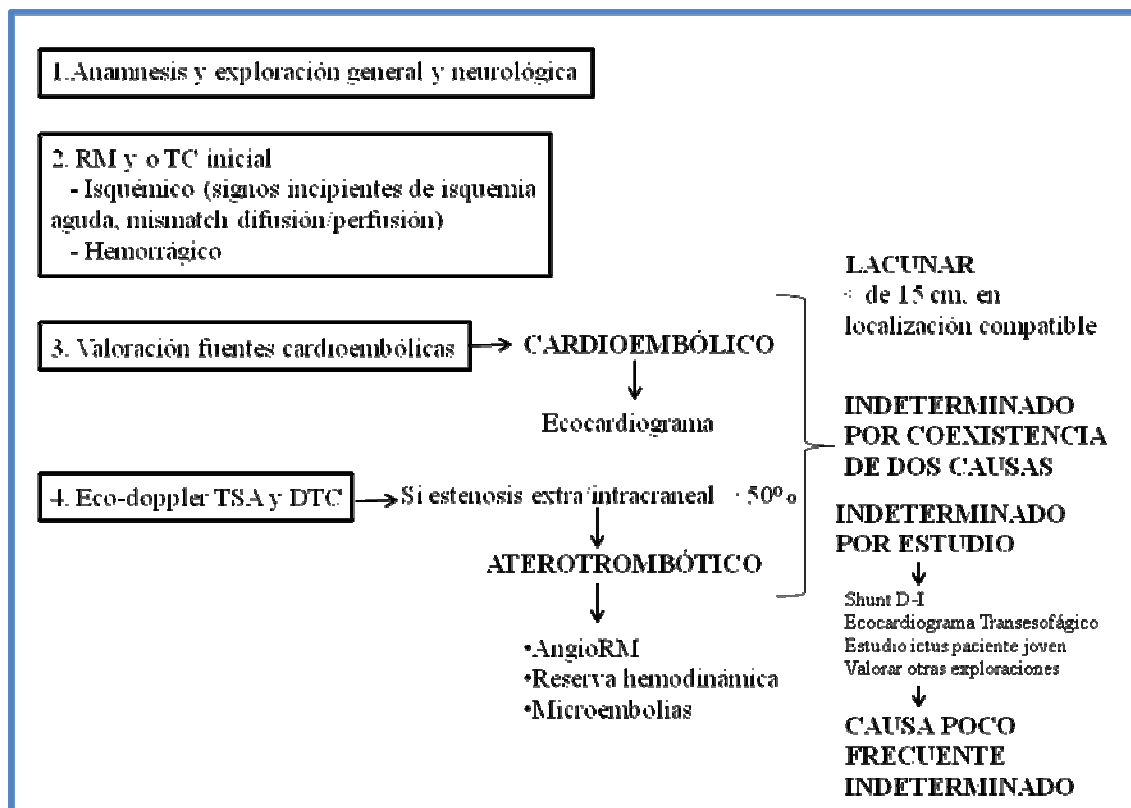
149. Barber PA, Demchuk AM, Zhang J, Buchan AM. Validity and reliability of a quantitative computed tomography score in predicting outcome of hyperacute stroke before thrombolytic therapy. Aspects study group. Alberta stroke programme early ct score. *Lancet*. 2000;355:1670-1674
150. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, Toni D, Lesaffre E, von Kummer R, Boysen G, Bluhmki E, Hoxter G, Mahagne MH, et al. Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke. The european cooperative acute stroke study (ECASS). *JAMA*. 1995;274:1017-1025
151. Pantano P, Caramia F, Bozzao L, Dieler C, von Kummer R. Delay increase in infarct volumen after cerebral ischemia: correlations with thrombolytic treatment and clinical outcome. *Stroke*. 1999; 30: 502-7
152. Demchuk AM, Burgin WS, Christou I, Felberg RA, Barber PA, Hill MD, Alexandrov AV. Thrombolysis in brain ischemia (tibi) transcranial doppler flow grades predict clinical severity, early recovery, and mortality in patients treated with intravenous tissue plasminogen activator. *Stroke*. 2001; 32: 89-93
153. Burgin WS, Malkoff M, Felberg RA, Demchuk AM, Christou I, Grotta JC, Alexandrov AV. Transcranial doppler ultrasound criteria for recanalization after thrombolysis for middle cerebral artery stroke. *Stroke*. 2000;31:1128-1132
154. P. García-Bermejo, A. I. calleja, S. Pérez-Fernánde, E. Cortijo, JM del Monte, M. García-Porrero, M.F. Muñoz, R. Fernánde-Herranz, J. F. Arenillas. Perfusion Computed Tomography-guided intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke beyond 4.5 hours: a case- control study. *Cerebrovasc Dis*. 2012; 34: 31-37
155. Todo K, Moriwaki H, Saito K, Tanaka M, Oe H, Naritomi H. Early CT findings in unknown-onset and wake-up strokes. *Cerebrovasc Dis* 2006; 21: 367-371

156. Huisa NB, Raman R, Ernstrom K, Tafreshi G, Stemer A, Meyer BC, Hemmen T. Alberta Stroke Program Early CT Score (ASPECTS) in patients with wake-up stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2010; 19: 475-479.
157. Adams HP, Effron MB, Torner J, Dávalos A, Frayne J, Teal P, Leclerc J, Oemar B, Padgett L, Barnathan ES, Hacke W; AbESTT-II Investigators. Emergency administration of abciximab for treatment of patients with acute ischemic stroke: Results of an International Phase III Trial: Abciximab in Emergency Treatment of Stroke Trial (AbESTT-II). *Stroke.* 2008; 39: 87-99.
158. Adams HP Jr, Leira EC, Torner JC, Barnathan E, Padgett L, Effron MB, Hacke W; AbESTT Investigators. Treating patients with “wake-up” stroke: The Experience of the AbESTT-II Trial. *Stroke.* 2008; 39: 3277-3282.
159. Kozera G, Chwojnicky K, Gójska-Grymajlo A, Gasecki D, Schminke U, Nyka WM; Pomeranian Stroke Register collaborators. Pre-hospital delays and intravenous thrombolysis in urban and rural areas. *Acta Neurol Scand.* 2012; 126:171-7
160. Liebiskind DS. Trials of endovascular therapies or collaterals? *Int J Stroke.* 2013;8:258-9.
161. Straka M, Albers GW, Bammer R. Real-time diffusion-perfusion mismatch analysis in acute stroke. *J Magn Reson Imaging.* 2010; 32: 1024–37.
162. Gasparotti R, Grassi M, Mardighian D, Frigerio M, Pavia M, Liserre R, Magoni M, Mascaro L, Padovani A, Pezzini A. Perfusion CT in patients with acute ischemic stroke treated with intra-arterial thrombolysis: predictive value of infarct core size on clinical outcome. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2009; 30: 722-727
163. G Zhu, P Michel, A. Aghaebrahim, JT Patrie, W Xie, A. Eskandari, Zhang W, Wintermark M. Prediction of recanalization trumps prediction of tissue fate: the penumbra: a dual-edged sword. *Stroke.* 2013; 44: 1014-1019

164. JB Fiebach, Y Al-Rawi, M Wintermark, AJ Furlan, HA Roeley, A Lindstén, Smyei J, Eng P, Warach S, Pedraza S. Vascular occlusion enables selecting acute ischemic stroke patients for treatment with desmoteplase. *Stroke*. 2012; 43: 1561-1566.

8. ANEXOS

8.1 ANEXO I: CLASIFICACIÓN TOAST Y ALGORITMO DIAGNÓSTICO



8.2 ANEXO II: ESCALA NIHSS (ESCALA DE ICTUS DEL NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH)

<p>1a. Nivel de consciencia</p>	<p>0 = Alerta, respuestas normales.</p> <p>1 = No alerta pero responde a mínimos estímulos verbales para obedecer o responder.</p> <p>2 = No alerta. Requiere estímulos repetidos o dolorosos para realizar movimientos (no estereotipados o reflejos).</p> <p>3 = Sólo respuestas reflejas o falta total de respuestas.</p>
<p>1b. Nivel de consciencia-Preguntas orales</p> <p>Preguntar:</p> <p>¿En que mes estamos? y</p> <p>¿Que edad tiene?</p>	<p>0 = Ambas respuestas son correctas.</p> <p>1 = Una respuesta correcta.</p> <p>2 = Ninguna respuesta correcta.</p>
<p>1c. Nivel de consciencia-Órdenes motoras</p> <p>Ordenar :</p> <p>“Cierre los ojos” “Ahora abra los ojos” y con el lado no parético</p> <p>“Cierre la mano haciendo un puño y luego abra la mano.”</p>	<p>0 = Ambas órdenes son correctas.</p> <p>1 = Una orden correcta.</p> <p>2 = Ninguna orden correcta.</p>
<p>2. Mirada conjugada</p>	<p>0 = Normal.</p> <p>1 = Paresia parcial de la mirada. Ausencia de paresia total o desviación forzada.</p> <p>2 = Paresia total o desviación forzada de la mirada conjugada.</p>
<p>3. Visual</p> <p>Explorar los campos visuales por confrontación, cuadrantes superiores e inferiores</p>	<p>0 = No alteración visual.</p> <p>1 = Hemianopsia parcial.</p> <p>2 = Hemianopsia completa.</p> <p>3 = Ceguera total.</p>
<p>4. Paresia facial.</p> <p>Ordenar enseñar los dientes, sonreír o hacer</p>	<p>0 = Movimiento normal y simétrico.</p> <p>1 = Borramiento del surco nasogeniano o mínima asimetría al sonreír.</p>

mímica para que el paciente lo imite.

Si el paciente está afásico o poco reactivo dar un estímulo doloroso para observar la mueca.

5. Paresia del brazo

Explorar el lado no parético en primer lugar.

Ordenar levantar y extender el brazo. No valorar la fuerza de la mano.

Si el paciente está en decúbito, la posición del brazo extendido es a 45°.

Si el paciente está sentado, la posición del brazo extendido es de 90°.

En segundo lugar se explora el lado parético.

6. Paresia de la pierna

Ordenar levantar la pierna extendida y mantenerla a 30°.

Explorar la pierna no parética en primer lugar y posteriormente explorar el lado parético.

7. Dismetría

Explorar dedo-nariz y talón-rodilla con los ojos abiertos.

En caso de existir un déficit motor que impida valorar la disimetría, puntuar como ausente "0."

8. Sensibilidad

2 = Parálisis total o casi total de la zona inferior de la hemicara.

3 = Parálisis completa con ausencia de movimiento en la zona superior e inferior de la hemicara o bilateral.

Lado derecho y lado izquierdo

0 = Mantiene la posición durante 10 segundos.

1 = Claudicación en menos de 10 segundos, aunque la extremidad no llega a contactar con la cama.

2 = Puede levantar la extremidad pero esta contacta con la cama en menos de 10 segundos.

3 = Existe movimiento de la extremidad pero no la levanta contra gravedad o cae inmediatamente.

4 = Ausencia total de movimiento.

9 = Extremidad amputada a nivel proximal o inmovilizada. No sumar en la puntuación global

Lado derecho y lado izquierdo

0 = Mantiene la posición durante 5 segundos.

1 = Claudicación en menos de 5 segundos, aunque la extremidad no llega a contactar con la cama.

2 = Puede levantar la extremidad pero esta contacta con la cama en menos de 5 segundos.

3 = Existe movimiento de la extremidad pero no la levanta contra gravedad o cae inmediatamente.

4 = Ausencia total de movimiento.

9 = Extremidad amputada a nivel proximal o inmovilizada. No sumar en la puntuación global.

0 = Ausente.

1 = Presente en una extremidad.

2 = Presente en 2 extremidades.

0 = Normal.

Con aguja, o ver la retirada ante estímulo doloroso en el paciente obnubilado.	1 = Leve o moderada hipoestesia (posible anestesia algésica pero el paciente nota que se le toca).
Si alteración bilateral o en coma, puntuar "2".	2 = Anestesia severa o total (no nota que se le toca).
9. Lenguaje	0 = Normal, no afasia.
Si intubación traqueal o mudo, hacer escribir.	1 = Afasia leve o moderada.
Si en coma, puntuar "3".	2 = Afasia severa (imposible entenderse con el interlocutor).
10. Disartria.	3 = Mudo con comprensión nula.
A pesar de la afasia, valorar sólo la articulación.	0 = Normal.
Si afasia=3 (mudo), valorar como Disartria=0	1 = Leve o moderada, puede ser entendido aunque con dificultad.
11. Extinción-Negligencia-inatención.	2 = Severa, ininteligible o mudo/anártrico (con independencia de la presencia de afasia).
En pacientes en coma, puntuar "2."	9 = Intubado u otras barreras físicas. No sumar en la puntuación global.
	0 = Sin alteraciones.
	1 = Inatención o extinción en una de las modalidades visual, táctil, espacial o corporal.
	2 = Hemi-inatención o negligencia severa, o a más de una modalidad. No reconoce su propia mano (asomatognosia) o sólo reconoce una parte del espacio.

8.3 ANEXO III: ESCALA RANKIN MODIFICADA

0	Sin síntomas	
1	Sin incapacidad importante	Capaz de realizar sus actividades y obligaciones habituales
2	Incapacidad leve	Incapaz de realizar algunas de sus actividades previas, pero capaz de velar por sus intereses y asuntos sin ayuda.
3	Incapacidad moderada	Síntomas que restringen significativamente su estilo de vida o impiden su subsistencia totalmente autónoma (p. ej. necesitando alguna ayuda).
4	Incapacidad moderadamente severa	Síntomas que impiden claramente su subsistencia independiente aunque sin necesidad de atención continua (p. ej. incapaz para atender sus necesidades personales sin asistencia).
5	Incapacidad severa	Totalmente dependiente, necesitando asistencia constante día y noche.
6	Muerte	