

Systemic Thrombolysis in Patients With Acute Ischemic Stroke and Internal Carotid Artery Occlusion

The ICARO Study

Maurizio Paciaroni, MD; Clotilde Balucani, MD; Giancarlo Agnelli, MD;
Valeria Caso, MD, PhD, FESO; Giorgio Silvestrelli, MD, PhD; James C. Grotta, MD;
Andrew M. Demchuk, MD, FRCP; Sung-Il Sohn, MD, PhD; Giovanni Orlandi, MD;
Didier Leys, MD, PhD; Alessandro Pezzini, MD; Andrei V. Alexandrov, MD; Mauro Silvestrini, MD;
Luisa Fofi, MD; Kristian Barlinn, MD; Domenico Inzitari, MD; Carlo Ferrarese, MD, PhD;
Rossana Tassi, MD; Georgios Tsivgoulis, MD, FESO; Domenico Consoli, MD; Antonio Baldi, MD;
Paolo Bovi, MD; Emilio Luda, MD; Giampiero Galletti, MD; Paolo Invernizzi, MD;
Maria Luisa DeLodovici, MD; Francesco Corea, MD, PhD; Massimo Del Sette, MD;
Serena Monaco, MD; Simona Marcheselli, MD; Andrea Alberti, MD; Michele Venti, MD, PhD;
Monica Acciarresi, MD; Cataldo D'Amore, MD; Federica Macellari, MD; Alessia Lanari, MD, PhD;
Paolo Previdi, MD; Nicole R. Gonzales, MD; Renganayaki K. Pandurengan, MS, PhD;
Farhaan S. Vahidy, MD, MPH; Melvin Sline, BS; Simepreet S. Bal, MD, DM; Alberto Chiti, MD;
Gino Gialdini, MD; Frederic Dumont, MD; Charlotte Cordonnier, MD, PhD;
Stéphanie Debette, MD, PhD; Alessandro Padovani, MD, PhD; Raffaella Cerqua, MD;
Ulf Bodechtel, MD; Jessica Kepplinger, MD; Mascia Nesi, MD; Patrizia Nencini, MD;
Simone Beretta, MD, PhD; Claudia Trentini, MD; Giuseppe Martini, MD; Charitomeni Piperidou, MD;
Ioannis Heliopoulos, MD; Sebastiano D'Anna, MD; Manuel Cappellari, MD; Edoardo Donati, MD;
Giorgio Bono, MD; Elisabetta Traverso, MD; Danilo Toni, MD, PhD, FESO

Background and Purpose—The beneficial effect of intravenous thrombolytic therapy in patients with acute ischemic stroke attributable to internal carotid artery (ICA) occlusion remains unclear. The aim of this study was to evaluate the efficacy and safety of intravenous recombinant tissue-type plasminogen activator in these patients.

Methods—ICARO was a case-control multicenter study on prospectively collected data. Patients with acute ischemic stroke and ICA occlusion treated with intravenous recombinant tissue-type plasminogen activator within 4.5 hours from symptom onset (cases) were compared to matched patients with acute stroke and ICA occlusion not treated with recombinant tissue-type plasminogen activator (controls). Cases and controls were matched for age, gender, and stroke

Received June 23, 2011; accepted August 12, 2011.

From the Stroke Unit and Division of Cardiovascular Medicine (M.P., G.A., V.C., A.A., M.V., M.A., C.D., F.M.), University of Perugia, Italy (76); Comprehensive Stroke Center (C.B., A.V.A.), University of Birmingham, Birmingham, AL (18); Department of Neurology (C.B.), University of Perugia, Italy; Department of Neurology (C.B., J.C.G., N.R.G., R.K.P., F.S.V., S.M.), The University of Texas Health Science Center at Houston, Houston, TX (68); Department of Neurology (G.S., A.L., P.P.), Poma Hospital, Mantova, Italy (77); Calgary Stroke Program (A.M.D., S.S.B.), Department of Clinical Neurosciences, Hotchkiss Brain Institute, University of Calgary, Calgary, Canada (42); Department of Neurology (S.I.S.), Keimyung University School of Medicine, Daegu, South Korea (36); Clinica Neurologica (G.O., A.C., G.G.), Azienda Ospedaliero-Universitaria, Pisa, Italy (34); Department of Neurology (D.L., F.D., C.C., S.D.), University of Lille Nord de France, Lille, France (27); Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche (A.P.), Clinica Neurologica, University of Brescia, Brescia, Italy (27); Neurological Clinic (M.S., R.C.), Polytechnic University of Marche, Ancona, Italy (13); Department of Neurological Sciences (D.T.), Sapienza University of Rome, Rome, Italy (29); Department of Neurology (K.B., U.B., J.K.), Dresden University Stroke Center, Dresden, Germany (10); Department of Neurological and Psychiatric Sciences (D.I., M.N., P.N.), University of Florence, Firenze, Italy (8); San Gerardo Hospital (C.F., S.B., C.T.), University of Milano-Bicocca, Monza, Italy (8); Stroke Unit (R.T., G.M.), AOU Senese, Siena, Italy (11); Department of Neurology (G.T., C.P., I.H.), Democritus University of Thrace, University Hospital of Alexandroupolis, Alexandroupolis, Greece (6); Stroke Unit (D.C.), Iazzolini Hospital, Vibo Valentia, Italy (5); Stroke Unit (A.B., S.D.), Ospedale di Portogruaro, Portogruaro (Venice), Venice, Italy (5); SSO Stroke Unit (P.B., M.C.), DAI di Neuroscienze, Azienda Ospedaliera-Universitaria Integrata, Verona, Italy (12); Neurology (E.L.), Rivoli Hospital, Torino, Italy (4); Morgagni-Pierantoni Hospital (G.G.), Forlì, Italy (4); Poliambulanza Hospital (P.I., E.D.), Brescia, Italy (3); Stroke Unit (M.L.D.L., G.B.), Neurology, Insubria University, Varese, Italy (4); UO Gravi Cerebrolesioni (F.C.), San Giovanni Battista Hospital, Foligno, Italy (2); Stroke Unit (M.D.S., E.T.), Department of Neurology, Sant'Andrea Hospital, La Spezia, Italy (3); Stroke Unit (S.M.), Ospedale Civico, Palermo, Italy (3); Stroke Unit (S. Marcheselli), Humanitas Hospital, Milano, Italy (2); and IRCCS (L.F.), San Raffaele, Rome, Italy.

Bo Norrving, MD, PhD, was the Guest Editor for this paper.

Correspondence to Maurizio Paciaroni, MD, Stroke Unit and Division of Cardiovascular Medicine, University of Perugia, Santa Maria della Misericordia Hospital, Perugia 06126, Italy. E-mail mpaciaroni@med.unipg.it

© 2011 American Heart Association, Inc.

Stroke is available at <http://stroke.ahajournals.org>

DOI: 10.1161/STROKEAHA.111.630624

severity. The efficacy outcome was disability at 90 days assessed by the modified Rankin Scale, dichotomized as favorable (score of 0–2) or unfavorable (score of 3–6). Safety outcomes were death and any intracranial bleeding.

Results—Included in the analysis were 253 cases and 253 controls. Seventy-three cases (28.9%) had a favorable outcome as compared with 52 controls (20.6%; adjusted odds ratio (OR), 1.80; 95% confidence interval [CI], 1.03–3.15; $P=0.037$). A total of 104 patients died, 65 cases (25.7%) and 39 controls (15.4%; adjusted OR, 2.28; 95% CI, 1.36–3.22; $P=0.001$). There were more fatal bleedings (2.8% versus 0.4%; OR, 7.17; 95% CI, 0.87–58.71; $P=0.068$) in the cases than in the controls.

Conclusions—In patients with stroke attributable to ICA occlusion, thrombolytic therapy results in a significant reduction in the proportion of patients dependent in activities of daily living. Increases in death and any intracranial bleeding were the trade-offs for this clinical benefit. (*Stroke*. 2012;43:125–130.)

Key Words: acute stroke ■ carotid occlusion ■ outcome ■ thrombolysis

In patients with acute ischemic stroke, intravenous thrombolysis can restore neurological functions if administered early and is recommended to be administered as soon as intracranial bleeding is ruled out by CT.^{1,2} Identifying site and nature of the vascular occlusion is not considered as a prerequisite for thrombolysis.^{1,2} Under these circumstances, patients with extracranial internal carotid artery (ICA) occlusion who present with acute ischemic stroke within 4.5 hours of symptom onset are currently treated with recombinant tissue-type plasminogen activator (rtPA). However, whether thrombolytic therapy is beneficial in these patients remains controversial.³ Angiography-controlled studies of intra-arterial or intravenous thrombolysis in acute cerebral ischemia showed a low recanalization rate in patients with extracranial ICA occlusion,⁴ suggesting that in these patients rtPA treatment may be less beneficial.^{4,5} Furthermore, in the only randomized trial of intravenous thrombolysis that used baseline vascular imaging (EPITHET), patients with ICA occlusion treated with rtPA in the 3- to 6-hour window had much worse outcomes compared to placebo-treated patients (modified Rankin Scale [mRS] score, 5–6 at 3 months: rtPA 88% versus placebo 38%; OR, 11.2; 95% confidence interval [CI], 1.1–120.4; $P=0.04$).⁶ Conversely, ultrasound-based studies have shown that recanalization of proximal middle cerebral artery clot is achievable even in the presence of ICA occlusion and is strongly associated with a favorable outcome.⁷

The aim of this case-control multicenter study in patients with acute stroke and ICA occlusion was to evaluate the efficacy and safety of intravenous rtPA administered within 4.5 hours from symptom onset in comparison to a control group of patients with acute stroke and ICA occlusion not treated with rtPA.

Patients and Methods

Patient Population and Study Design

ICARO was a case-control study of prospectively collected data performed in 27 centers in 7 countries. Cases were consecutive patients with acute ischemic stroke and ICA occlusion on admission (as shown by carotid ultrasound or CTA or MRA) treated with intravenous rtPA within 4.5 hours from symptom onset. Controls were patients with acute ischemic stroke and ICA occlusion not treated with rtPA because the onset of stroke symptoms was either between 4.5 and 12 hours before admission or uncertain, as is the case for stroke at waking. Cases and controls were matched for age, gender, and severity of stroke. The matching procedure was performed in absence of any information about the patient final

outcome. Inclusion and exclusion criteria were those of the SITS-MOST study,⁸ except for the 80-year age limit. Patients of both genders were eligible for inclusion in the study if they were older than 18 years of age and had a clinical diagnosis of acute ischemic stroke associated with ICA occlusion. Acute stroke was defined as sudden onset of an acute focal neurological deficit, such as impairment of language, motor function, cognition, gaze, vision, or neglect (or a combination of these). Stroke symptoms were to be present for at least 30 minutes without significant improvement before treatment. Symptoms must have been distinguished from an episode of generalized ischemia (ie, syncope), seizure, or migraine disorder. On admission, a cerebral CT scan was required to exclude patients with intracranial bleeding. In some cases, MRI was performed instead of CT. Cases received 0.9 mg of rtPA (Actilyse; Boehringer Ingelheim or Activase; Genetech) per kilogram, administered intravenously (with an upper limit of 90 mg). Of the total dose, 10% was administered as a bolus and the remainder was administered by continuous intravenous infusion over a period of 60 minutes. Neurological deficit was assessed using the National Institute of Health Stroke Scale. Follow-up neuroimaging was performed between 24 and 36 hours after admission. Further brain CT scans were performed at discretion of the investigators.

Patients gave informed consent to thrombolytic treatment and to retrieval of data and follow-up procedures, according to the regulations in participating countries. Patients were excluded from the study if they had symptoms >4.5 hours for cases and >12 hours for controls.

Outcome Measures

The primary efficacy study outcome was disability at day 90 (3-month visit), as assessed by means of the modified Rankin scale, dichotomized as favorable outcome (score of 0–2) or unfavorable outcome (score of 3–6). Safety outcomes were overall mortality at day 90, any intracranial bleeding,² fatal intracranial bleeding, and other serious adverse events.

Statistical Analysis

Comparisons of patient features in the thrombolysis group and the nonthrombolysis group were performed using the Mann-Whitney *U* test. Data were given as mean and standard deviation (\pm SD) or median with interquartile range when appropriate. For the outcome measures (efficacy and safety end points), between-group differences were calculated with the Mann-Whitney *U* test. Ninety-five percent CI were calculated for odds ratio (OR). Because of the nonrandomized design, an adjusted analysis (logistic regression) of the outcome end points was performed. This analysis was performed by including all baseline variables in the model and retaining those that were significant at $P<0.10$.

The calculation of the sample size was based on an anticipated increase in the rate of patients with favorable outcome at 3 months (mRS score, 0–2) from 25% in the control group³ to 38% in the treated group, for $\alpha=0.05$ and power of 80%. On the basis of these

Table 1. Demographic and Baseline Patients Characteristics

	rtPA (n=253)	No Thrombolysis (n=253)	OR (95% CI)	P
Age, y (mean±SD)	65.1±12.4	65.7±12.2		0.6
Male	161 (63.3%)	161 (63.3%)		1.0
NIHSS score				
Mean	14.9±5.5	14.7±5.5		0.7
Median (IQR)	15 (7–23)	15 (7–23)		
Systolic pressure (mm Hg)				
Mean	152.5±21.7	149±23.6		0.1
Median (IQR)	150 (123–177)	150 (115–185)		
Diastolic pressure (mm Hg)				
Mean	83.7±12.7	82.0±14.3		0.2
Median (IQR)	83 (70–96)	80 (60–100)		
Glycemia (mg/dL)				
Mean	133.0±49.6	129.8±50.2		0.5
Median (IQR)	120 (79–161)	116.5 (71.5–161.5)		
Atherosclerosis	140 (55.3%)	155 (61.2%)	0.78 (0.54–1.11)	0.2
Dissection	26 (10.3%)	23 (9.1%)	1.14 (0.63–2.06)	0.7
Atrial fibrillation or flutter	37 (14.6%)	46 (18.1%)	0.77 (0.48–1.23)	0.3
Diabetes mellitus	46 (18.2%)	59 (23.3%)	0.73 (0.47–1.12)	0.2
Hypertension	160 (63.2%)	176 (69.5%)	0.75 (0.51–1.08)	0.2
Hyperlipidemia	82 (32.4%)	90 (35.5%)	0.86 (0.60–1.25)	0.5
Previous use of antiplatelets	70 (27.7%)	76 (30.0%)	0.89 (0.60–1.30)	0.6
Previous use of statins	37 (14.6%)	40 (15.8%)	0.93 (0.57–1.51)	0.8
History of stroke/TIA	27 (10.7%)	38 (15.0%)	0.67 (0.39–1.14)	0.2
Current smoker	83 (32.8%)	74 (29.2%)	1.18 (0.80–1.72)	0.4
Diagnosis of ICA occlusion				
Ultrasound	134 (53.0%)	186 (73.4%)	2.46 (1.70–3.58)	0.0001
CTA	74 (29.4%)	32 (12.5%)	0.35 (0.22–0.55)	0.0001
MRA	44 (17.6%)	36 (14.1%)	0.79 (0.48–1.27)	0.4

CTA indicates computed tomographic angiography; IQR, interquartile range; MRA, magnetic resonance angiography; NIHSS, National Institutes of Health Stroke Scale; SD, standard deviation; OR, odds ratio; CI, confidence interval; rtPA, recombinant tissue-type plasminogen activator; TIA, transient ischemic attack.

data, we anticipated that at least 200 patients per group were required.

Results

We analyzed 286 consecutive patients treated with rtPA; 33 patients were excluded from the primary analysis because of absence of matched controls. Thus, 253 cases and 253 controls were included in the final analysis. Baseline demographic and clinical characteristics of the 2 groups were similar (Table 1). The patients excluded from the study had a mean age of 52.3 years and a mean National Institute of Health Stroke Scale score on admission of 15.9; 22 were males, 16 were current smokers, 2 had diabetes mellitus, 7 had hyperlipidemia, 14 had hypertension, 2 had atrial fibrillation, 7 were using antiplatelets, 1 was using statins, 7 had ICA occlusion attributable to atherosclerosis and 14 had ICA occlusion attributable to dissection. In comparison to the 253 cases included in the analysis, the excluded cases were younger ($P<0.0001$), had a higher rate of ICA occlusion attributable to dissection ($P=0.001$) and a lower rate attributable to atherosclerosis ($P<0.0001$), and less often had diabetes ($P=0.042$).

Efficacy

Seventy-three cases (28.9%) had a favorable outcome as compared with 52 controls (20.6%), corresponding to an absolute risk reduction of 8.3% (OR, 1.56; 95% CI, 1.04–2.35; $P=0.039$). Regression analysis for favorable outcome was performed adjusting for the following confounding baseline variables: study group assignment, age, gender, baseline National Institute of Health Stroke Scale score, smoking status, history of stroke or transient ischemic attack, baseline glycemia, presence of atrial fibrillation, dissection of the ICA, previous use of statins, and the methods used for the diagnosis of ICA occlusion. In the adjusted analysis, treatment with rtPA remained significantly associated with a favorable outcome (OR, 1.80; 95% CI, 1.03–3.15; $P=0.037$). The results of the analysis related to further functional outcomes are summarized in Table 2. The overall distribution of scores by the modified Rankin scale is shown in the Figure.

A further analysis of mRS score 0 to 1 at 3 months was also performed; 51 cases (20.2%) had mRS score 0 to 1, as compared with 25 controls (9.9%), representing an absolute

Table 2. Efficacy and Safety End Points

	rtPA (n=253)	No Thrombolysis (n=253)	OR (95% CI)	P
Efficacy end point				
Favorable outcome (mRS score 0–2)	73 (28.9%)	52 (20.6%)		
Unadjusted analysis			1.56 (1.04–2.35)	0.039
Adjusted analysis			1.80 (1.03–3.15)	0.037
Safety end points				
Any ICH	45 (17.8%)	29 (11.1%)	1.67 (1.01–2.76)	0.050
HI 1 and HI 2	33 (13.0%)	21 (8.3%)		0.110
PH 1 and PH 2*	12 (4.7%)	8 (3.2%)		0.490
Fatal ICH	7 (2.8%)	1 (0.4%)	7.17 (0.87–58.71)	0.068
Death	65 (25.7%)	39 (15.4%)		
Unadjusted analysis			1.89 (1.21–2.95)	0.005
Adjusted analysis			2.28 (1.36–3.22)	0.001

CI indicates confidence interval; ICH, intracerebral hemorrhage; HI, hemorrhagic infarct; mRS, modified Rankin scale; OR, odds ratio; PH, parenchymal hematoma¹⁶; rtPA, recombinant tissue-type plasminogen activator.

improvement of 10.3% (OR, 2.04; 95% CI, 1.22–3.41; $P=0.008$). In the adjusted analysis, treatment with rtPA remained significantly associated with a mRS score 0 to 1 at 3 months (OR, 2.59; 95% CI, 1.38–4.85; $P=0.003$).

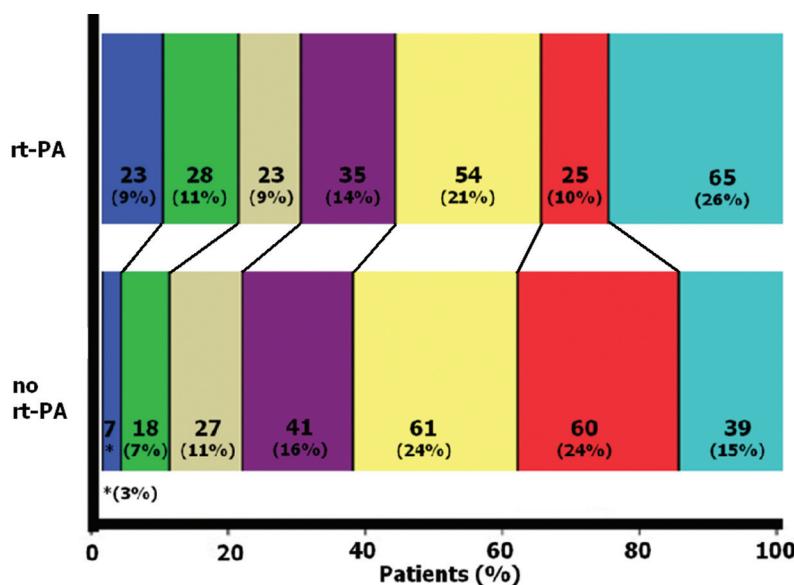
Safety

A total of 104 patients died, 65 cases (25.7%) and 39 controls (15.4%), corresponding to an absolute risk increase of 10.3% (OR, 1.89; 95% CI, 1.21–2.95; $P=0.005$). Regression analysis for unfavorable outcome was performed adjusting for the following confounding baseline variables: study group assignment, age, gender, baseline National Institute of Health Stroke Scale score, smoking status, history of stroke or transient ischemic attack, baseline systolic and diastolic blood pressure, presence of atrial fibrillation, dissection of the ICA, atherosclerotic etiology, and the methods used for the diagnosis of ICA occlusion. In the adjusted analysis, treatment

with rtPA remained significantly associated with mortality (OR, 2.28; 95% CI, 1.36–3.22; $P=0.001$). The causes of death are shown in Table 3. There were significantly more cases of fatal malignant edema in the rtPA group compared to controls (21 patients [8.3%] and 8 patients [3.2%], respectively; $P=0.013$).

There were more cases of intracranial bleeding (17.8% versus 11.1%; OR, 1.67; 95% CI, 1.01–2.76; $P=0.050$) and fatal intracranial bleeding (2.8% versus 0.4%; OR, 7.17; 95% CI, 0.87–58.71; $P=0.068$) among cases than controls. Five patients had other serious adverse events related to treatment with rtPA (3 gastrointestinal bleeding cases and 2 tongue edema cases).

In the 33 patients treated with rtPA not included in the analysis because of absence of matched controls, the mortality rate was 15%, whereas 33% of these patients had a mRS score 0 to 2 after 90 days. After inclusion of these



mRS

- 0
- 1
- 2
- 3
- 4
- 5
- 6

Figure. Distribution of scores on the modified Rankin Scale.

Table 3. Cause of Death

	rtPA (n=253)	No Thrombolysis (n=253)
Cancer	1 (0.4%)	2 (0.8%)
HT	7 (2.8%)	1 (0.4%)
Infection	1 (0.4%)	0
Malignant edema	21 (8.3%)	8 (3.1%)
MI	3 (1.2%)	1 (0.4%)
PE	4 (1.6%)	1 (0.4%)
Respiratory failure	1 (0.4%)	0
Stroke progression	9 (3.5%)	10 (4.0%)
Stroke recurrence	5 (2.0%)	6 (2.4%)
Sudden death	3 (1.2%)	2 (0.8%)
Unknown	8 (3.1%)	8 (3.1%)

HT indicates hemorrhagic transformation; MI, myocardial infarction; PE, pulmonary embolism; rtPA, recombinant tissue-type plasminogen activator.

patients in the regression logistic model, treatment with rtPA remained significantly associated with a favorable outcome (OR, 1.92; 95% CI, 1.13–3.25; $P=0.015$) and with increased mortality (OR, 2.25; 95% CI, 1.35–3.75; $P=0.002$).

Discussion

In this nonrandomized, case-control, multicenter study, patients with acute ischemic stroke associated with ICA occlusion had a clinical benefit from treatment with intravenous thrombolysis regarding their functional outcome; however, an increase in mortality and cerebral bleeding was the trade-off for this benefit. The results of this study confirm that patients with acute ischemic stroke associated with ICA occlusion have a severe 3-month outcome, as shown by the low rate of patients with a mRS score <3 . Intravenous thrombolysis provides an increased chance of returning to a nondisabled state. It is of particular clinical relevance that the functional independence as expressed by a mRS score between 0 and 1 was >2 -fold increased in cases as compared to controls.

Our results emphasize the difficult balance between reduced dependency and increased mortality. Whether achieving a reduced level of dependency can be justified by the increased risk of death is a difficult judgment and may vary from patient to patient.

The interpretation of the increase in death associated with thrombolytic treatment is not univocally explained. Patients with occlusion of the ICA generally have a large infarcted area surrounded by a large edema, which may be exacerbated by thrombolytic treatment. Forced reperfusion of the irreversibly damaged tissue may increase edema formation and enlarge developing infarcts with a deleterious increase of intracranial pressure. In this study, intravenous thrombolysis was associated with an almost 3-fold increase in the rate of fatal malignant edema in comparison with standard treatment. However, as a contrasting finding from ECASS-III,² among patients with large infarct, those not receiving thrombolysis died more often from malignant edema.² Reperfusion-associated damage may not be the only explanation for several reasons. In patients with ICA occlusion, we would

expect a large thrombus with reduced propensity to lyse and subsequent reperfusion. Previous studies have shown that recanalization is strongly associated with improved functional outcomes and reduced mortality.⁹ Controlled trials of thrombolysis in patients with acute ischemic stroke showed greater benefit of intravenous rtPA over placebo in patients with occlusion of middle cerebral artery as compared to those with occlusion of ICA.^{3,4}

Patients with ICA occlusion may be potential candidates for trials using other reperfusion strategies, such as the combined intravenous and intra-arterial thrombolysis or intra-arterial thrombolysis. Alternatively, patients with ICA occlusion may be more suitable for rescue interventional therapies, such as intra-arterial thrombolysis and mechanical thrombectomy, if intravenous thrombolysis fails to achieve recanalization and reperfusion.

Our study has several limitations. The control group included mostly patients not treated with rtPA as they arrived to hospital after 4.5 hours from stroke onset. Early arrival to the stroke unit positively influenced patient disability at discharge and after 3 months.¹⁰ However, we found an increase in mortality in patients who arrived to hospital early and were treated with rtPA. This result does not seem attributable to the arrival time, but probably to the treatment itself.

Our study was designed to include patients with proximal ICA occlusion. However, we also included patients with distal ICA occlusion because $>50\%$ of the patients had ICA occlusion diagnosed on ultrasonography. Thus, we cannot be certain that an absence of flow at the origin of the ICA on Doppler ultrasound is always caused by a proximal occlusion. Missing information about the exact location of the ICA occlusion may be a limitation of the study because the site of ICA occlusion has prognostic implications.^{11,12} Other limitations of this study include lack of central adjudication of the outcome events as well as vascular imaging for accurate diagnosis of ICA occlusion and its reperfusion.

Concerning the diagnosis of ICA occlusion, 3 different imaging methods were used with some degree of imbalance between cases and controls. More cases had ICA occlusion diagnosed with MRA or CTA than controls, whereas ultrasound examinations were more frequently used in controls than in cases. The accuracy of these methods in the diagnosis of ICA occlusion in comparison to the gold standard (digital angiography) is similar without significant heterogeneity. MRA has a sensitivity of 98% and a specificity of 100% versus digital angiography, CT angiography has a sensitivity of 97% and a specificity of 99%, and ultrasound examination has a sensitivity of 96% and a specificity of 100%.^{13–15} For this reason, we believe that the differences between cases and controls regarding the methods used for the diagnosis of ICA occlusion did not influence the results of the study.

However, our study also has some strengths. We included an adequate sample size of patients, cases and controls were matched for risk factors, and the matching procedure was performed in blind manner for the clinical outcome.

Conclusions

In patients with stroke attributable to internal carotid artery occlusion, thrombolytic therapy appears to result in a signif-

ificant reduction in the proportion of patients dependent for activities of daily living. Increases in deaths and in intracranial hemorrhages are the trade-offs for this clinical benefit, emphasizing the difficult balance between benefit and harm of thrombolytic therapy. In view of the nonrandomized nature of this study, these results should be interpreted with caution.

Disclosures

The study was conducted under the nonfinancial auspices of the Italian Stroke Association. M.P. received honoraria as a member of the speaker bureau of Sanofi-Aventis. G.A. received honoraria as a member of the speaker bureau of Astra Zeneca and Bayer. D.L. has had consultancy roles for and has contributed to advisory boards, steering committees, and adjudication committees for Sanofi-Aventis, Servier, Boehringer Ingelheim, AstraZeneca, Novo-Nordisk, Allergan, Bayer, Ebewe, CoLucid Pharma, Brainsgate, Photothera, Lundbeck, and GSK, fees for which were paid toward research at ADRINORD (Association pour le Développement de la Recherche et de l'Innovation dans le Nord-Pas de Calais) or the research account of the hospital (délégation à la recherche du CHU de Lille). He was reimbursed for travel or accommodation expenses needed for the participation on these boards and committees. He was associate editor of the *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* from 2004 to 2010. D.T. was paid for expert testimony by Boehringer Ingelheim, Pfizer, and Sanofi-Aventis. The other authors have nothing to disclose.

References

1. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. 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.
2. 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;359:1317–1329.
3. De Silva DA, Brekenfeld C, Ebinger M, Christensen S, Barber PA, Butcher KS, et al. The benefits of intravenous thrombolysis relate to the site of baseline arterial occlusion in the Echoplanar Imaging Thrombolytic Evaluation Trial (EPITHET). *Stroke.* 2010;41:295–299.
4. Linfante I, Llinas RH, Selim M, Chaves C, Kumar S, Parker RA, et al. Clinical and vascular outcome in internal carotid artery versus middle cerebral artery occlusions after intravenous tissue plasminogen activator. *Stroke.* 2002;33:2066–2071.
5. Caso V, Paciaroni M, Venti M, Palmerini F, Silvestrelli G, Milia P, et al. Determinants of outcome in patients eligible for thrombolysis for ischemic stroke. *Vasc Health Risk Manag.* 2007;3:749–754.
6. Ebinger M, Iwanaga T, Prosser JF, De Silva DA, Christensen S, Collins M, et al. Clinical-diffusion mismatch and benefit from thrombolysis 3 to 6 hours after acute stroke. *Stroke.* 2009;40:2572–2574.
7. Christou I, Felberg RA, Demchuk AM, Burgin WS, Malkoff M, Grotta JC, et al. Intravenous tissue plasminogen activator and flow improvement in acute ischemic stroke patients with internal carotid artery occlusion. *J Neuroimaging.* 2002;12:119–123.
8. Wahlgren N, Ahmed N, Dávalos A, Ahmed N, Dávalos A, Ford GA, et al. Thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke in the Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study (SITS-MOST): an observational study. *Lancet.* 2007;369:275–282.
9. Rha JH, Saver JL. The impact of recanalization on ischemic stroke outcome. A meta-analysis. *Stroke.* 2007;38:967–973.
10. Silvestrelli G, Parnetti L, Paciaroni M, Caso V, Corea F, Vitali R, et al. Early admission to stroke unit influences clinical outcome. *Eur J Neurol.* 2006;13:250–255.
11. Copen WA, Rezai Gharai L, Barak ER, Schwamm LH, Wu O, Kamalian S, et al. Existence of the diffusion-perfusion mismatch within 24 hours after onset of acute stroke: dependence on proximal arterial occlusion. *Radiology.* 2009;250:878–886.
12. Saqqur M, Uchino K, Demchuk AM, Molina CA, Garami Z, Calleja S, et al. Site of arterial occlusion identified by transcranial Doppler predicts the response to intravenous thrombolysis for stroke. *Stroke.* 2007;38:948–954.
13. Nederoorn PJ, van der Graaf Y, Hunink MG. Duplex ultrasound and magnetic resonance angiography compared with digital subtraction angiography in carotid artery stenosis: a systematic review. *Stroke.* 2003;34:1324–1332.
14. Debrey SM, Yu H, Lynch JK, Lovblad KO, Wright VL, Janket SJ, et al. Diagnostic accuracy of magnetic resonance angiography for internal carotid artery disease: a systemic review and meta-analysis. *Stroke.* 2008;39:2237–2248.
15. Koelemay MJ, Nederoorn PJ, Reitsma JB, Majoe CB. Systematic review of computed tomographic angiography for assessment of carotid artery disease. *Stroke.* 2004;35:2306–2312.
16. Paciaroni M, Agnelli G, Corea F, Ageno W, Alberti A, Lanari A, et al. Early hemorrhagic transformation of brain infarction: rate, predictive factors, and influence on clinical outcome: results of a prospective multicenter study. *Stroke.* 2008;39:2249–2256.



Systemic Thrombolysis in Patients With Acute Ischemic Stroke and Internal Carotid Artery Occlusion: The ICARO Study

Maurizio Paciaroni, Clotilde Balucani, Giancarlo Agnelli, Valeria Caso, Giorgio Silvestrelli, James C. Grotta, Andrew M. Demchuk, Sung-Il Sohn, Giovanni Orlandi, Didier Leys, Alessandro Pezzini, Andrei V. Alexandrov, Mauro Silvestrini, Luisa Fofi, Kristian Barlinn, Domenico Inzitari, Carlo Ferrarese, Rossana Tassi, Georgios Tsivgoulis, Domenico Consoli, Antonio Baldi, Paolo Bovi, Emilio Luda, Giampiero Galletti, Paolo Invernizzi, Maria Luisa DeLodovici, Francesco Corea, Massimo Del Sette, Serena Monaco, Simona Marcheselli, Andrea Alberti, Michele Venti, Monica Acciarresi, Cataldo D'Amore, Federica Macellari, Alessia Lanari, Paolo Previdi, Nicole R. Gonzales, Renganayaki K. Pandurengan, Farhaan S. Vahidy, Melvin Sline, Simepreet S. Bal, Alberto Chiti, Gino Gialdini, Frederic Dumont, Charlotte Cordonnier, Stéphanie Debette, Alessandro Padovani, Raffaella Cerqua, Ulf Bodechtel, Jessica Kepplinger, Mascia Nesi, Patrizia Nencini, Simone Beretta, Claudia Trentini, Giuseppe Martini, Charitomeni Piperidou, Ioannis Heliopoulos, Sebastiano D'Anna, Manuel Cappellari, Edoardo Donati, Giorgio Bono, Elisabetta Traverso and Danilo Toni

Stroke. 2012;43:125-130; originally published online October 27, 2011;
doi: 10.1161/STROKEAHA.111.630624

Stroke is published by the American Heart Association, 7272 Greenville Avenue, Dallas, TX 75231

Copyright © 2011 American Heart Association, Inc. All rights reserved.

Print ISSN: 0039-2499. Online ISSN: 1524-4628

The online version of this article, along with updated information and services, is located on the World Wide Web at:

<http://stroke.ahajournals.org/content/43/1/125>

Permissions: Requests for permissions to reproduce figures, tables, or portions of articles originally published in *Stroke* can be obtained via RightsLink, a service of the Copyright Clearance Center, not the Editorial Office. Once the online version of the published article for which permission is being requested is located, click Request Permissions in the middle column of the Web page under Services. Further information about this process is available in the [Permissions and Rights Question and Answer](#) document.

Reprints: Information about reprints can be found online at:
<http://www.lww.com/reprints>

Subscriptions: Information about subscribing to *Stroke* is online at:
<http://stroke.ahajournals.org//subscriptions/>

Permissions: Requests for permissions to reproduce figures, tables, or portions of articles originally published in *Stroke* can be obtained via RightsLink, a service of the Copyright Clearance Center, not the Editorial Office. Once the online version of the published article for which permission is being requested is located, click Request Permissions in the middle column of the Web page under Services. Further information about this process is available in the [Permissions and Rights Question and Answer](#) document.

Reprints: Information about reprints can be found online at:
<http://www.lww.com/reprints>

Subscriptions: Information about subscribing to *Stroke* is online at:
<http://stroke.ahajournals.org//subscriptions/>

Trombolisis sistémica en pacientes con ictus isquémico agudo y oclusión de arteria carótida interna

El estudio ICARO

Maurizio Paciaroni, MD; Clotilde Balucani, MD; Giancarlo Agnelli, MD;
Valeria Caso, MD, PhD, FESO; Giorgio Silvestrelli, MD, PhD; James C. Grotta, MD;
Andrew M. Demchuk, MD, FRCP; Sung-Il Sohn, MD, PhD; Giovanni Orlandi, MD;
Didier Leys, MD, PhD; Alessandro Pezzini, MD; Andrei V. Alexandrov, MD; Mauro Silvestrini, MD;
Luisa Fofi, MD; Kristian Barlinn, MD; Domenico Inzitari, MD; Carlo Ferrarese, MD, PhD;
Rossana Tassi, MD; Georgios Tsivgoulis, MD, FESO; Domenico Consoli, MD; Antonio Baldi, MD;
Paolo Bovi, MD; Emilio Luda, MD; Giampiero Galletti, MD; Paolo Invernizzi, MD;
Maria Luisa DeLodovici, MD; Francesco Corea, MD, PhD; Massimo Del Sette, MD;
Serena Monaco, MD; Simona Marcheselli, MD; Andrea Alberti, MD; Michele Venti, MD, PhD;
Monica Acciarresi, MD; Cataldo D'Amore, MD; Federica Macellari, MD; Alessia Lanari, MD, PhD;
Paolo Previdi, MD; Nicole R. Gonzales, MD; Renganayaki K. Pandurengan, MS, PhD;
Farhaan S. Vahidy, MD, MPH; Melvin Sline, BS; Simerpreet S. Bal, MD, DM; Alberto Chiti, MD;
Gino Gialdini, MD; Frederic Dumont, MD; Charlotte Cordonnier, MD, PhD;
Stéphanie Debette, MD, PhD; Alessandro Padovani, MD, PhD; Raffaella Cerqua, MD;
Ulf Bodechtel, MD; Jessica Kepplinger, MD; Mascia Nesi, MD; Patrizia Nencini, MD;
Simone Beretta, MD, PhD; Claudia Trentini, MD; Giuseppe Martini, MD; Charitomeni Piperidou, MD;
Ioannis Heliopoulos, MD; Sebastiano D'Anna, MD; Manuel Cappellari, MD; Edoardo Donati, MD;
Giorgio Bono, MD; Elisabetta Traverso, MD; Danilo Toni, MD, PhD, FESO

Antecedentes y objetivo—El efecto beneficioso del tratamiento trombolítico intravenoso en pacientes con ictus isquémico agudo atribuible a una oclusión de la arteria carótida interna (ACI) continúa sin estar claro. El objetivo de este estudio fue evaluar la eficacia y la seguridad del activador tisular del plasminógeno recombinante intravenoso en estos pacientes.

Métodos—El ICARO fue un estudio multicéntrico de casos y controles, en el que se utilizó una obtención prospectiva de los datos. Se comparó a pacientes con ictus isquémico agudo y oclusión de la ACI tratados con activador tisular del plasminógeno recombinante intravenoso en un plazo de 4,5 horas tras el inicio de los síntomas (casos) con pacientes equiparables con ictus agudo y oclusión de la ACI no tratados con activador tisular del plasminógeno recombinante

Recibido el 23 de junio de 2011; aceptado el 12 de agosto de 2011.

Stroke Unit and Division of Cardiovascular Medicine (M.P., G.A., V.C., A.A., M.V., M.A., C.D., F.M.), University of Perugia, Italia (76); Comprehensive Stroke Center (C.B., A.V.A.), University of Birmingham, Birmingham, AL (18); Department of Neurology (C.B.), University of Perugia, Italia; Department of Neurology (C.B., J.C.G., N.R.G., R.K.P., F.S.V., S.M.). The University of Texas Health Science Center at Houston, Houston, TX (68); Department of Neurology (G.S., A.L., P.P.), Poma Hospital, Mantova, Italia (77); Calgary Stroke Program (A.M.D., S.S.B.), Department of Clinical Neurosciences, Hotchkiss Brain Institute, University of Calgary, Calgary, Canadá (42); Department of Neurology (S.I.S.), Keimyung University School of Medicine, Daegu, Corea del Sur (36); Clinica Neurologica (G.O., A.C., G.G.), Azienda Ospedaliero-Universitaria, Pisa, Italia (34); Department of Neurology (D.L., F.D., C.C., S.D.), University of Lille Nord de France, Lille, Francia (27); Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche (A.P.), Clinica Neurologica, University of Brescia, Brescia, Italia (27); Neurological Clinic (M.S., R.C.), Polytechnic University of Marche, Ancona, Italia (13); Department of Neurological Sciences (D.T.), Sapienza University of Rome, Roma, Italia (29); Department of Neurology (K.B., U.B., J.K.), Dresden University Stroke Center, Dresden, Alemania (10); Department of Neurological and Psychiatric Sciences (D.I., M.N., P.N.), University of Florence, Florencia, Italia (8); San Gerardo Hospital (C.F., S.B., C.T.), University of Milano-Bicocca, Monza, Italia (8); Stroke Unit (R.T., G.M.), AOU Senese, Siena, Italia (11); Department of Neurology (G.T., C.P., I.H.), Democritus University of Thrace, University Hospital of Alexandroupolis, Alexandroupolis, Grecia (6); Stroke Unit (D.C.), Iazzolino Hospital, Vibo Valentia, Italia (5); Stroke Unit (A.B., S.D.), Ospedale di Portogruaro, Portogruaro (Venecia), Venecia, Italia (5); SSO Stroke Unit (P.B., M.C.), DAI di Neuroscienze, Azienda Ospedaliera-Universitaria Integrata, Verona, Italia (12); Neurology (E.L.), Rivoli Hospital, Turín, Italia (4); Morgagni-Pierantoni Hospital (G.G.), Forlì, Italia (4); Poliambulanza Hospital (P.I., E.D.), Brescia, Italia (3); Stroke Unit (M.L.D.L., G.B.), Neurology, Insubria University, Varese, Italia (4); UO Gravi Cerebrolesioni (F.C.), San Giovanni Battista Hospital, Foligno, Italia (2); Stroke Unit (M.D.S., E.T.), Department of Neurology, Sant'Andrea Hospital, La Spezia, Italia (3); Stroke Unit (S.M.), Ospedale Civico, Palermo, Italia (3); Stroke Unit (S. Marcheselli), Humanitas Hospital, Milán, Italia (2); e IRCCS (L.F.), San Raffaele, Roma, Italia.

Bo Norrving, MD, PhD, fue el Editor Invitado para este artículo.

Remitir la correspondencia a Maurizio Paciaroni, MD, Stroke Unit and Division of Cardiovascular Medicine, University of Perugia, Santa Maria della Misericordia Hospital, Perugia 06126, Italia. Correo electrónico mpaciaroni@dme.unipg.it

© 2011 American Heart Association, Inc.

(controles). Se igualaron los casos y los controles en cuanto a edad, sexo y gravedad del ictus. La variable de valoración de la eficacia fue la discapacidad a los 90 días evaluada mediante la escala de Rankin modificada, dicotomizada como favorable (puntuación de 0–2) o desfavorable (puntuación de 3–6). Los resultados de seguridad evaluados fueron la muerte y cualquier hemorragia intracraneal.

Resultados—Se incluyó en el análisis a un total de 253 casos y 253 controles. En 73 casos (28,9%) hubo una evolución clínica favorable, en comparación con 52 controles (20,6%; *odds ratio* (OR) ajustada, 1,80; intervalo de confianza [IC] del 95%, 1,03–3,15; $p = 0,037$). Fallecieron en total 104 pacientes, 65 casos (25,7%) y 39 controles (15,4%; OR ajustada, 2,28; IC del 95%, 1,36–3,22; $p = 0,001$). Se produjeron más hemorragias mortales (2,8% frente a 0,4%; OR, 7,17; IC del 95%, 0,87–58,71; $p = 0,068$) en los casos que en los controles.

Conclusiones—En los pacientes con ictus atribuible a una oclusión de la ACI, el tratamiento trombolítico produce una reducción significativa del porcentaje de pacientes que acaban presentando una dependencia para las actividades de la vida diaria. Los aumentos de las muertes y del total de hemorragias intracraneales son el precio que se paga por este beneficio clínico. (**Traducido del inglés: Systemic Thrombolysis in Patients With Acute Ischemic Stroke and Internal Carotid Artery Occlusion: The ICARO Study. Stroke. 2012;43:125-130.**)

Palabras clave: acute stroke ■ carotid occlusion ■ outcome ■ thrombolysis

En los pacientes con ictus isquémico agudo, la trombolisis intravenosa puede restablecer funciones neurológicas si se aplica de forma temprana, y se recomienda administrarla en cuanto la TC ha descartado una hemorragia intracraneal^{1,2}. La identificación de la localización y naturaleza de la oclusión vascular no se considera un requisito previo necesario para el uso de la trombolisis^{1,2}. En estas circunstancias, los pacientes con una oclusión de la arteria carótida interna (ACI) extracraneal que presentan un ictus isquémico agudo y son atendidos en las primeras 4,5 horas tras el inicio de los síntomas reciben tratamiento actualmente con activador tisular del plasminógeno recombinante (rtPA). Sin embargo, continúa existiendo una controversia respecto a si el tratamiento trombolítico es o no beneficioso en estos pacientes³. Los estudios controlados con angiografía de la trombolisis intraarterial o intravenosa en la isquemia cerebral aguda demostraron una baja tasa de recanalización en los pacientes con oclusión de la ACI extracraneal⁴, lo cual sugiere que en estos pacientes el tratamiento con rtPA puede ser menos beneficioso^{4,5}. Además, en el único ensayo aleatorizado de la trombolisis intravenosa en el que se han utilizado exploraciones de imagen vasculares en la situación basal (EPITHET), los pacientes con oclusión de la ACI tratados con rtPA en la ventana temporal de 3 a 6 horas presentaron unos resultados clínicos mucho peores que los de los pacientes tratados con placebo (puntuación de la escala de Rankin modificada [mRS], 5–6 a los 3 meses: rtPA 88% frente a placebo 38%; OR, 11,2; intervalo de confianza [IC] del 95%, 1,1–120,4; $p = 0,04$)⁶. Por el contrario, los estudios basados en el uso de ecografía han indicado que la recanalización de la arteria cerebral media proximal obstruida por un coágulo puede alcanzarse incluso en presencia de una oclusión de la ACI y se asocia claramente con un resultado clínico favorable⁷.

El objetivo de este estudio multicéntrico de casos y controles en pacientes con ictus agudo y oclusión de la ACI fue evaluar la eficacia y la seguridad del rtPA intravenoso administrado en las primeras 4,5 horas siguientes al inicio de los síntomas, en comparación con un grupo control de pacientes con ictus agudo y oclusión de la ACI no tratados con rtPA.

Pacientes y métodos

Población de pacientes y diseño del estudio

El ICARO fue un estudio de casos y controles en el que se obtuvieron prospectivamente los datos en 27 centros de 7 países. Los casos fueron pacientes consecutivos con ictus isquémico agudo y oclusión de la ACI al ingreso (según lo indicado por la ecografía carotídea o la angio-TC o angio-RM) y tratados con rtPA intravenoso en las primeras 4,5 horas tras el inicio de los síntomas. Los controles fueron pacientes con ictus isquémico agudo y oclusión de la ACI no tratados con rtPA debido a que el inicio de los síntomas de ictus fue entre 4,5 y 12 horas antes del ingreso o a que había una falta de certeza al respecto, como en el caso de los ictus observados al despertar. Los casos y los controles se igualaron en cuanto a edad, sexo y gravedad del ictus. El procedimiento de igualación de casos y controles se llevó a cabo sin disponer de información alguna sobre la evolución final de los pacientes. Los criterios de inclusión y exclusión fueron los del estudio SITS-MOST⁸, excepto por el límite de edad de 80 años. Se consideró elegibles para la inclusión en el estudio a los pacientes de ambos性, de edad superior a 18 años y que tenían un diagnóstico clínico de ictus isquémico agudo asociado a una oclusión de la ACI. El ictus agudo se definió como la aparición súbita de un déficit neurológico focal agudo, como un deterioro del lenguaje, la función motora, la función cognitiva, la mirada, la visión o una negligencia (o combinaciones de estos elementos). Los síntomas de ictus debían haber estado presentes durante al menos 30 minutos, sin una mejoría significativa, antes de aplicar el tratamiento. Los síntomas debían haberse diferenciado de los de un episodio de isquemia generalizada (es decir, un síncope), una crisis epiléptica o un trastorno migrañoso. Al ingreso, se exigió la obtención de una TC cerebral para excluir a los pacientes con hemorragia intracraneal. En algunos casos, se realizó una RM en vez de una TC. En los casos se utilizó un tratamiento con 0,9 mg de rtPA (Actilyse; Boehringer Ingelheim o Activase; Genetech) por kilogramo, administrado por vía intravenosa (con un límite máximo de 90 mg). De la dosis total, un 10% se administró en forma de bolo y el resto se administró mediante infusión intravenosa continua a lo largo de un periodo de 60 minutos. El déficit neurológico se evaluó con el empleo de la escala *National Institute of Health Stroke Scale*. Se realizaron exploraciones de neuroimagen de seguimiento entre 24 y 36 horas después del ingreso. Se obtuvieron nuevas TC cerebrales a criterio de los investigadores.

Tabla 1. Características demográficas y basales de los pacientes

	rtPA (n=253)	Sin trombolisis (n=253)	OR (IC del 95%)	p
Edad, años (media±DE)	65,1±12,4	65,7±12,2		0,6
Varones	161 (63,3%)	161 (63,3%)		1,0
Puntuación de NIHSS				
Media	14,9±5,5	14,7±5,5		0,7
Mediana (RIC)	15 (7–23)	15 (7–23)		
Presión sistólica (mmHg)				
Media	152,5±21,7	149±23,6		0,1
Mediana (RIC)	150 (123–177)	150 (115–185)		
Presión diastólica (mmHg)				
Media	83,7±12,7	82,0±14,3		0,2
Mediana (RIC)	83 (70–96)	80 (60–100)		
Glucemia (mg/dL)				
Media	133,0±49,6	129,8±50,2		0,5
Mediana (RIC)	120 (79–161)	116,5 (71,5–161,5)		
Aterosclerosis	140 (55,3%)	155 (61,2%)	0,78 (0,54–1,11)	0,2
Disección arterial	26 (10,3%)	23 (9,1%)	1,14 (0,63–2,06)	0,7
Fibrilación o flúter auricular	37 (14,6%)	46 (18,1%)	0,77 (0,48–1,23)	0,3
Diabetes mellitus	46 (18,2%)	59 (23,3%)	0,73 (0,47–1,12)	0,2
Hipertensión arterial	160 (63,2%)	176 (69,5%)	0,75 (0,51–1,08)	0,2
Hiperlipidemia	82 (32,4%)	90 (35,5%)	0,86 (0,60–1,25)	0,5
Uso previo de antiagregantes plaquetarios	70 (27,7%)	76 (30,0%)	0,89 (0,60–1,30)	0,6
Uso previo de estatinas	37 (14,6%)	40 (15,8%)	0,93 (0,57–1,51)	0,8
Antecedentes de ictus/AIT	27 (10,7%)	38 (15,0%)	0,67 (0,39–1,14)	0,2
Fumadores actuales	83 (32,8%)	74 (29,2%)	1,18 (0,80–1,72)	0,4
Diagnóstico de oclusión de ACI				
Ecografía	134 (53,0%)	186 (73,4%)	2,46 (1,70–3,58)	0,0001
Angio-TC	74 (29,4%)	32 (12,5%)	0,35 (0,22–0,55)	0,0001
Angio-RM	44 (17,6%)	36 (14,1%)	0,79 (0,48–1,27)	0,4

Angio-TC indica angiografía de tomografía computarizada; RIC, rango intercuartiles; angio-RM, angiografía de resonancia magnética; NIHSS, National Institutes of Health Stroke Scale; DE, desviación estándar; OR, odds ratio; IC, intervalo de confianza; rtPA, activador tisular del plasminógeno recombinante; AIT, ataque isquémico transitorio.

Los pacientes dieron su consentimiento informado para el tratamiento trombolítico y para la obtención de los datos y los métodos de seguimiento, según las regulaciones en vigor en los países participantes. Se excluyó del estudio a los pacientes que habían tenido síntomas durante > 4,5 horas en los casos y durante > 12 horas en los controles.

Parámetros de valoración del resultado

La variable principal de valoración de la eficacia del estudio fue la discapacidad en el día 90 (visita del mes 3), evaluada con la escala de Rankin modificada, que se dicotomizó para un resultado favorable (puntuación de 0–2) o desfavorable (puntuación de 3–6). Las variables de valoración de la seguridad fueron la mortalidad global en el día 90, cualquier hemorragia intracraneal², la hemorragia intracraneal mortal y otros acontecimientos adversos graves.

Análisis estadístico

Las comparaciones de las características de los pacientes del grupo de trombolisis y del grupo sin trombolisis se realizaron con la prueba de U de Mann-Whitney. Los datos se expresaron en forma

de media y desviación estándar (\pm DE) o de mediana y rango intercuartiles, según fuera apropiado. Para los parámetros de valoración del resultado (variables de valoración de la eficacia y la seguridad), las diferencias entre los grupos se calcularon mediante la prueba de U de Mann-Whitney. Se calcularon los IC del 95% para la odds ratio (OR). Dado el diseño no aleatorizado del estudio, se realizó un análisis ajustado (regresión logística) de las variables de valoración del resultado. Dicho análisis se llevó a cabo incluyendo en el modelo todas las variables basales y conservando en él las que eran significativas a un valor de $p < 0,10$.

El cálculo del tamaño muestral se basó en el aumento previsto de la tasa de pacientes con resultados clínicos favorables a los 3 meses (puntuación de la mRS, 0–2) que se esperaba que pasara del 25% en el grupo control³ al 38% en el grupo de tratamiento, para un valor de $\alpha = 0,05$ y una potencia estadística del 80%. Basándonos en estos datos, previmos que serían necesarios al menos 200 pacientes por grupo.

Resultados

Analizamos a 286 pacientes consecutivos tratados con rtPA; un total de 33 pacientes fueron excluidos del análisis princi-

Tabla 2. Variables de valoración de la eficacia y la seguridad

	rtPA (n=253)	Sin trombolisis (n=253)	OR (IC del 95%)	p
Variable de valoración de eficacia				
Resultado favorable (puntuación de mRS 0–2)	73 (28,9%)	52 (20,6%)		
Análisis sin ajustar		1,56 (1,04–2,35)	0,039	
Análisis ajustado		1,80 (1,03–3,15)	0,037	
Variables de valoración de seguridad				
Cualquier HIC	45 (17,8%)	29 (11,1%)	1,67 (1,01–2,76)	0,050
IH 1 e IH 2	33 (13,0%)	21 (8,3%)		0,110
HP 1 y HP 2*	12 (4,7%)	8 (3,2%)		0,490
HIC mortal	7 (2,8%)	1 (0,4%)	7,17 (0,87–58,71)	0,068
Muerte	65 (25,7%)	39 (15,4%)		
Análisis sin ajustar		1,89 (1,21–2,95)	0,005	
Análisis ajustado		2,28 (1,36–3,22)	0,001	

IC indica intervalo de confianza; HIC, hemorragia intracerebral; IH, infarto hemorrágico; mRS, escala de Rankin modificada; OR, odds ratio; HP, hematoma parenquimatoso¹⁶; rtPA, activador de plasminógeno de tipo tisular recombinante.

pal debido a la falta de controles equiparables. Así pues, se incluyó en el análisis final a 253 casos y 253 controles. Las características demográficas y clínicas basales de los 2 grupos fueron similares (Tabla 1). Los pacientes excluidos del estudio tenían una media de edad de 52,3 años y una media de puntuación de la *National Institute of Health Stroke Scale* al ingreso de 15,9; había 22 varones, 16 eran fumadores actuales, 2 tenían diabetes mellitus, 7 tenían hiperlipidemia, 14 tenían hipertensión arterial, 2 tenían fibrilación auricular, 7 estaban recibiendo tratamiento con antiagregantes plaquetarios, 1 recibía tratamiento con estatinas, 7 presentaban una oclusión de la ACI atribuible a aterosclerosis y en 14 había una oclusión de la ACI atribuible a disección. En compa-

ración con los 253 casos incluidos en el análisis, los casos excluidos eran de menor edad ($p < 0,001$), tenían una tasa más alta de oclusiones de la ACI atribuibles a disección ($p = 0,001$) y presentaban una menor tasa de oclusiones atribuibles a aterosclerosis ($p < 0,0001$), y tenían diabetes con menor frecuencia ($p = 0,042$).

Eficacia

Un total de 73 casos (28,9%) presentaron un resultado clínico favorable, en comparación con 52 controles (20,6%), lo cual corresponde a una reducción del riesgo absoluto del 8,3% (OR, 1,56; IC del 95%, 1,04–2,35; $p = 0,039$). El análisis de regresión para los resultados favorables se llevó a cabo

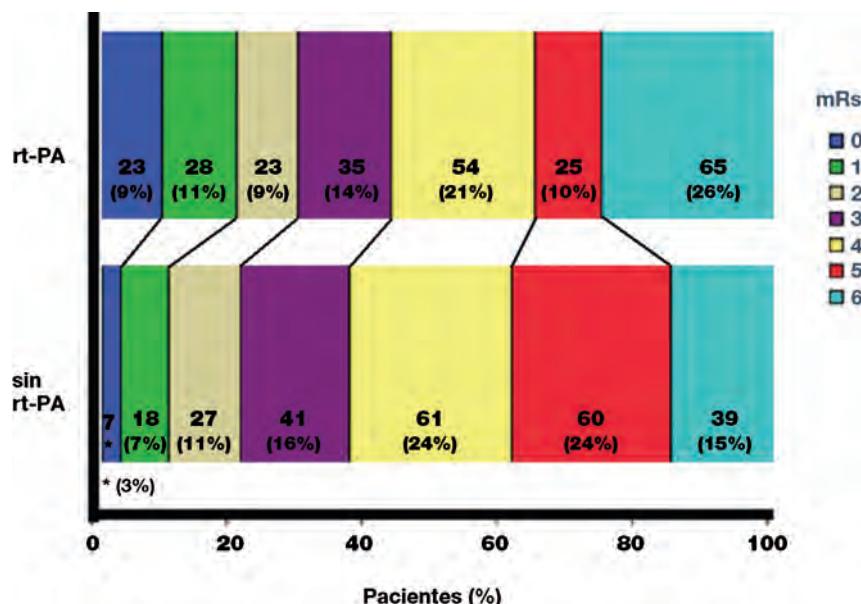


Figura. Distribución de las puntuaciones de la escala de Rankin modificada.

Tabla 3. Causa de la muerte

	rtPA (n=253)	Sin trombolisis (n=253)
Cáncer	1 (0,4%)	2 (0,8%)
TH	7 (2,8%)	1 (0,4%)
Infección	1 (0,4%)	0
Edema maligno	21 (8,3%)	8 (3,1%)
IM	3 (1,2%)	1 (0,4%)
EP	4 (1,6%)	1 (0,4%)
Insuficiencia respiratoria	1 (0,4%)	0
Progresión del ictus	9 (3,5%)	10 (4,0%)
Recurrencia del ictus	5 (2,0%)	6 (2,4%)
Muerte súbita	3 (1,2%)	2 (0,8%)
Desconocido	8 (3,1%)	8 (3,1%)

TH indica transformación hemorrágica; IM, infarto de miocardio; EP, embolia pulmonar; rtPA, activador tisular del plasminógeno recombinante.

con un ajuste respecto a las siguientes variables basales que podían ser factores de confusión: asignación al grupo de estudio, edad, sexo, puntuación basal de la *National Institute of Health Stroke Scale*, tabaquismo, antecedentes de ictus o ataque isquémico transitorio, glucemia basal, presencia de fibrilación auricular, disección de la ACI, uso previo de estatinas, y métodos utilizados para el diagnóstico de la oclusión de la ACI. En el análisis ajustado, el tratamiento con rtPA continuó mostrando una asociación significativa con un resultado clínico favorable (OR, 1,80; IC del 95%, 1,03–3,15; $p = 0,037$). Los resultados del análisis relativo a otros resultados funcionales se resumen en la Tabla 2. La distribución global de las puntuaciones para la escala de Rankin modificada se presenta en la Figura.

Se realizó un análisis adicional de la puntuación de la mRS de 0 a 1 a los 3 meses; un total de 51 casos (20,2%) presentaron una puntuación de mRS de 0 a 1, en comparación con 25 controles (9,9%), lo cual constituyó una mejoría absoluta del 10,3% (OR, 2,04; IC del 95%, 1,22–3,41; $p = 0,008$). En el análisis ajustado, el tratamiento con rtPA continuó mostrando una asociación significativa con una puntuación de la mRS de 0 a 1 a los 3 meses (OR, 2,59; IC del 95%, 1,38–4,85; $p = 0,003$).

Seguridad

Fallecieron en total 104 pacientes, 65 casos (25,7%) y 39 controles (15,4%), lo cual corresponde a un aumento del riesgo absoluto del 10,3% (OR, 1,89; IC del 95%, 1,21–2,95; $p = 0,005$). El análisis de regresión para el resultado desfavorable se llevó a cabo con un ajuste respecto a las siguientes variables basales que pueden ser factores de confusión: asignación a grupo de estudio, edad, sexo, puntuación basal de la *National Institute of Health Stroke Scale*, tabaquismo, antecedentes de ictus o ataque isquémico transitorio, valor basal de la presión arterial sistólica y diastólica, presencia de fibrilación auricular, disección de la ACI, etiología aterosclerótica y métodos utilizados para el diagnóstico de la oclusión de la ACI. En el análisis ajustado, el tratamiento con rtPA continuó mostrando una asociación significativa con la mortalidad (OR, 2,28; IC del 95%, 1,36–3,22; $p = 0,001$). Las

causas de la muerte se presentan en la Tabla 3. Hubo un número significativamente superior de casos de edema maligno mortal en el grupo de rtPA en comparación con los controles (21 pacientes [8,3%] y 8 pacientes [3,2%], respectivamente; $p = 0,013$).

Hubo más casos de hemorragia intracranal (17,8% frente a 11,1%; OR, 1,67; IC del 95%, 1,01–2,76; $p = 0,050$) y de hemorragia intracranal mortal (2,8% frente a 0,4%; OR, 7,17; IC del 95%, 0,87–58,71; $p = 0,068$) en los casos que en los controles. Cinco pacientes presentaron otros acontecimientos adversos graves relacionados con el tratamiento con rtPA (3 casos de hemorragia digestiva y 2 de edema lingual).

En los 33 pacientes tratados con rtPA no incluidos en el análisis porque no se dispuso de controles equiparables, la tasa de mortalidad fue del 15%, mientras que un 33% de estos pacientes presentaron una puntuación de la mRS de 0 a 2 a los 90 días. Tras la inclusión de estos pacientes en el modelo de regresión logística, el tratamiento con rtPA se continuó asociando de manera significativa con un resultado clínico favorable (OR, 1,92; IC del 95%, 1,13–3,25; $p = 0,015$) y con un aumento de la mortalidad (OR, 2,25; IC del 95%, 1,35–3,75; $p = 0,002$).

Discusión

En este estudio multicéntrico de casos y controles, no aleatorizado, los pacientes con ictus isquémico agudo asociado a una oclusión de la ACI presentaron un efecto clínico favorable del tratamiento con trombolisis intravenosa por lo que respecta a su evolución funcional; sin embargo, el precio que se pagó por este efecto beneficioso fue un aumento de la mortalidad y de las hemorragias cerebrales. Los resultados de este estudio confirman que los pacientes con ictus isquémico agudo asociado a una oclusión de la ACI tienen una evolución grave a los 3 meses, tal como indica el bajo porcentaje de pacientes con una puntuación de la mRS < 3. La trombolisis intravenosa aporta un aumento de la probabilidad de recuperación de un estado sin discapacidad. Tiene especial trascendencia clínica el hecho de que la independencia funcional, expresada por una puntuación de la mRS de entre 0 y 1, mostrara un aumento > 2 veces en los casos en comparación con los controles.

Nuestros resultados resaltan el difícil equilibrio entre la reducción de la dependencia y el aumento de la mortalidad. El que la obtención de una reducción del nivel de dependencia pueda estar justificado por el aumento del riesgo de muerte es un juicio de valor difícil, que puede variar de un paciente a otro.

La interpretación del aumento de la mortalidad asociado al tratamiento trombólítico no tiene una explicación única. Los pacientes con una oclusión de la ACI presentan generalmente un área de infarto grande, rodeada por un gran edema, que puede exacerbarse con el tratamiento trombólítico. La reperfusión forzada del tejido que ha sufrido un daño irreversible puede aumentar la formación de edema y agrandar los infartos en evolución con un aumento nocivo de la presión intracranal. En este estudio, la trombolisis intravenosa se asoció a un aumento de casi 3 veces en la

tasa de edema maligno mortal, en comparación con el tratamiento estándar. Sin embargo, esto contrasta con la observación del estudio ECASS-III², en pacientes con infartos grandes, en el que los no tratados con trombolisis fallecieron con mayor frecuencia por edema maligno². La lesión asociada a la reperfusión puede no ser la única explicación, por diversas razones. En pacientes con oclusión de la ACI, sería de prever un trombo grande con una baja propensión a la lisis y posterior reperfusión. En estudios previos se ha demostrado que la recanalización se asocia intensamente a una mejora de los resultados funcionales y una reducción de la mortalidad⁹. Los ensayos controlados de la trombolisis en pacientes con ictus isquémico agudo han mostrado un mayor efecto beneficioso del rtPA intravenoso en comparación con placebo en los pacientes con oclusión de la arteria cerebral media que en los que presentan una oclusión de la ACI^{3,4}.

Los pacientes con oclusión de la ACI pueden ser posibles candidatos a participar en ensayos en los que se emplean otras estrategias de reperfusión, como la combinación de trombolisis intravenosa e intraarterial o la trombolisis intraarterial. Otra posibilidad es que los pacientes con oclusión de la ACI puedan ser más apropiados para las terapias de intervención de rescate, como la trombolisis intraarterial y la trombectomía mecánica, si la trombolisis intravenosa no alcanza una recanalización y reperfusión.

Nuestro estudio tiene varias limitaciones. El grupo control incluyó principalmente a pacientes no tratados con rtPA porque llegaron al hospital más de 4,5 horas después del inicio del ictus. La llegada temprana a la unidad de ictus influyó positivamente en los resultados de discapacidad de los pacientes al alta y a los 3 meses¹⁰. Sin embargo, observamos un aumento de la mortalidad en los pacientes que llegaron al hospital de manera temprana y fueron tratados con rtPA. Este resultado no parece atribuible al momento de la llegada, sino probablemente al tratamiento en sí.

Nuestro estudio se diseñó para incluir a pacientes con una oclusión proximal de la ACI. Sin embargo, incluimos también a pacientes con una oclusión distal de la ACI ya que más del 50% de los pacientes presentaban una oclusión de la ACI que se diagnosticó mediante ecografía. Así pues, no podemos estar seguros de que una ausencia de flujo en el origen de la ACI observada en la ecografía Doppler se deba siempre a una oclusión proximal. La falta de información sobre la localización exacta de la oclusión de la ACI puede ser una limitación del estudio, ya que el lugar de la oclusión de la ACI tiene implicaciones pronósticas^{11,12}. Otras limitaciones de este estudio son la falta de adjudicación centralizada de los episodios de valoración del resultado, así como de la interpretación de las exploraciones de imagen para un diagnóstico exacto de la oclusión de la ACI y su reperfusión.

Por lo que respecta al diagnóstico de la oclusión de la ACI, se utilizaron tres técnicas de diagnóstico por la imagen diferentes, con un cierto desequilibrio entre casos y controles al respecto. Hubo más casos que controles con oclusiones de la ACI diagnosticadas mediante angio-RM o angio-TC, mientras que la ecografía se utilizó con mayor frecuencia en los controles que en los casos. La exactitud de

estos métodos en el diagnóstico de la oclusión de la ACI en comparación con el patrón de referencia al respecto (la angiografía digital) es similar, sin que haya una heterogeneidad significativa. La angio-RM tiene una sensibilidad del 98% y una especificidad del 100% frente a la angiografía digital; la angio-TC tiene una sensibilidad del 97% y una especificidad del 99%; y la ecografía tiene una sensibilidad del 96% y una especificidad del 100%¹³⁻¹⁵. Por este motivo, pensamos que las diferencias entre casos y controles respecto a los métodos utilizados para el diagnóstico de la oclusión de la ACI no influyeron en los resultados del estudio.

Sin embargo, nuestro estudio tiene también algunos puntos fuertes. Incluimos un tamaño muestral adecuado de pacientes, los casos y controles estaban igualados en cuanto a los factores de riesgo, y el proceso de igualación se llevó a cabo sin conocer los resultados clínicos.

Conclusiones

En los pacientes con ictus atribuibles a una oclusión de la arteria carótida interna, el tratamiento trombolítico parece aportar una reducción significativa del porcentaje de pacientes que presentan una dependencia para las actividades de la vida diaria. Los aumentos de la mortalidad y de las hemorragias intracraneales son el precio que se paga por este beneficio clínico, y ello resalta el difícil equilibrio entre efectos beneficiosos y adversos del tratamiento trombolítico. Teniendo en cuenta el carácter no aleatorizado de este estudio, estos resultados deben interpretarse con precaución.

Declaraciones de intereses

El estudio se llevó a cabo bajo los auspicios, no económicos, de la Asociación Italiana de Ictus. M.P. recibió honorarios como miembro del panel de conferenciantes de sanofi-aventis. G.A. recibió honorarios como miembro del panel de conferenciantes de Astra Zeneca y Bayer. D.L. ha desarrollado una función de consultoría y ha formado parte de consejos asesores, comités directivos y comités de adjudicación para Sanofi-Aventis, Servier, Boehringer Ingelheim, AstraZeneca, Novo-Nordisk, Allergan, Bayer, Ebewe, CoLucid Pharma, Brainsgate, Photothera, Lundbeck y GSK; los pagos por estas labores se destinaron a la investigación de ADRNORD (Association pour le Développement de la Recherche et de l'Innovation dans le Nord-Pas de Calais) o a la cuenta de investigación del hospital (délégation à la recherche du CHU de Lille). Se le reembolsaron los gastos de viajes o alojamiento necesarios para la participación en estos consejos y comités. Ha sido editor asociado de *Journal of Neurology, Neurosurgery y Psychiatry* de 2004 a 2010. D.T. recibió pagos por su testimonio experto para Boehringer Ingelheim, Pfizer, y sanofi-aventis. Los demás autores no tienen nada que declarar.

Bibliografía

1. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. 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.
2. 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;359:1317-1329.
3. De Silva DA, Brekenfeld C, Ebinger M, Christensen S, Barber PA, Butcher KS, et al. The benefits of intravenous thrombolysis relate to the

4. Linfante I, Llinas RH, Selim M, Chaves C, Kumar S, Parker RA, et al. Clinical and vascular outcome in internal carotid artery versus middle cerebral artery occlusions after intravenous tissue plasminogen activator. *Stroke.* 2002;38:2066–2071.
5. Caso V, Paciaroni M, Venti M, Palmerini F, Silvestrelli G, Milia P, et al. Determinants of outcome in patients eligible for thrombolysis for ischemic stroke. *Vasc Health Risk Manag.* 2007;3:749–754.
6. Ebinger M, Iwanaga T, Prosser JF, De Silva DA, Christensen S, Collins M, et al. Clinical-diffusion mismatch and benefit from thrombolysis 3 to 6 hours after acute stroke. *Stroke.* 2009;40:2572–2574.
7. Christou I, Felberg RA, Demchuk AM, Burgin WS, Malkoff M, Grotta JC, et al. Intravenous tissue plasminogen activator and flow improvement in acute ischemic stroke patients with internal carotid artery occlusion. *J Neuroimaging.* 2002;12:119–123.
8. Wahlgren N, Ahmed N, Dávalos A, Ahmed N, Dávalos A, Ford GA, et al. Thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke in the Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study (SITS-MOST): an observational study. *Lancet.* 2007;369:275–282.
9. Rha JH, Saver JL. The impact of recanalization on ischemic stroke outcome. A meta-analysis. *Stroke.* 2007;38:967–973.
10. Silvestrelli G, Parnetti L, Paciaroni M, Caso V, Corea F, Vitali R, et al. Early admission to stroke unit influences clinical outcome. *Eur J Neurol.* 2006;13:250–255.
11. Copen WA, Rezai Gharai L, Barak ER, Schwamm LH, Wu O, Kamalian S, et al. Existence of the diffusion-perfusion mismatch within 24 hours after onset of acute stroke: dependence on proximal arterial occlusion. *Radiology.* 2009;250:878–886.
12. Saqqur M, Uchino K, Demchuk AM, Molina CA, Garami Z, Calleja S, et al. Site of arterial occlusion identified by transcranial Doppler predicts the response to intravenous thrombolysis for stroke. *Stroke.* 2007;38:948–954.
13. Nederkoorn PJ, van der Graaf Y, Hunink MG. Duplex ultrasound and magnetic resonance angiography compared with digital subtraction angiography in carotid artery stenosis: a systematic review. *Stroke.* 2003;34:1324–1332.
14. Debrey SM, Yu H, Lynch JK, Lovblad KO, Wright VL, Janket SJ, et al. Diagnostic accuracy of magnetic resonance angiography for internal carotid artery disease: a systemic review and meta-analysis. *Stroke.* 2008;39:2237–2248.
15. Koelemay MJ, Nederkoorn PJ, Reitsma JB, Majoe CB. Systematic review of computed tomographic angiography for assessment of carotid artery disease. *Stroke.* 2004;35:2306–2312.
16. Paciaroni M, Agnelli G, Corea F, Ageno W, Alberti A, Lanari A, et al. Early hemorrhagic transformation of brain infarction: rate, predictive factors, and influence on clinical outcome: results of a prospective multicenter study. *Stroke.* 2008;39:2249–2256.