

TESIS DOCTORAL

TRATAMIENTO ENDOVASCULAR EN EL ICTUS ISQUÉMICO AGUDO. ANÁLISIS DE FACTORES PRONÓSTICO Y DE IDENTIFICACIÓN ETIOLÓGICA



VNIVERSITAT DE VALÈNCIA

Tesis doctoral presentada por: Anna Piera Balbastre

Directores:

Dr. Alejandro Ponz De Tienda

Dr. José Miguel Láinez Andrés

Tutor:

Dr. José Viña Ribes

Programa de Doctorado en Fisiología

Valencia, octubre de 2020

D. JOSÉ MIGUEL LÁINEZ ANDRÉS, Jefe de Servicio de Neurología del Hospital Clínico Universitario de Valencia. Profesor Asociado Asistencial del Departamento de Medicina de la Facultad de Medicina y Odontología de Valencia.

D. ALEJANDRO PONZ DE TIENDA, Médico Adjunto del Servicio de Neurología del Hospital Clínico Universitario de Valencia. Profesor Asociado Asistencial del Departamento de Medicina de la Facultad de Medicina y Odontología de Valencia.

CERTIFICAN:

Que la presente memoria, titulada “Tratamiento endovascular en el ictus isquémico agudo. Análisis de factores pronóstico y de identificación etiológica”, corresponde al trabajo realizado bajo su dirección por Dña. Anna Piera Balbastre, para su presentación como Tesis Doctoral en el Programa de Doctorado en Fisiología de la Universitat de València.

Y para que conste firman el presente certificado en Valencia, a 6 de octubre de 2020.



Fdo. José Miguel Láinez Andrés



Fdo. Alejandro Ponz De Tienda

Como siempre, las palabras se quedan cortas...

A Alejandro, quien tiene la propiedad de hacerme Feliz y es un ser admirable a nivel personal y profesional. Nos encontramos gracias a la Neurología y por casualidad. Me has dejado vivir la vida contigo, que es maravillosa, y siempre me sorprendes en todos los sentidos.

A mis padres, Juan José e Inmaculada, referencia siempre para mí, porque gracias a ellos estoy aquí, por haberme apoyado siempre en cualquier decisión y por haberme animado, reforzando mi independencia como persona.

A mi hermano Mario, mi otro “yo travieso” con quien comparto aventuras, confesiones y muchas conversaciones interesantes.

AGRADECIMIENTOS

Quisiera agradecer a mis Directores de Tesis su apoyo prestado, sus sugerencias y su empuje para que este trabajo se desarrollara y saliera adelante.

A la fundación INCLIVA y, en especial, a Juan Carbonell, del Departamento de Bioestadística, quien me ha ayudado con todo el trabajo estadístico de la Tesis y me ha aconsejado sabiamente.

También me gustaría agradecer a mis compañeros neurorradiólogos la ayuda prestada en todos los sentidos, a nivel científico y laboral, por haber pasado juntos tantas horas de trabajo, siempre disponibles y con una sonrisa.

A mis compañeros del Servicio de Neurología del HCUV, somos todos muy distintos pero tenemos un excelente ambiente de trabajo y de respeto mutuo, haciendo que cada día de trabajo sea agradable y nada tedioso.

A todo el personal del Departamento de Fisiología de la Facultad de Medicina y Odontología de Valencia, por su profesionalidad, su disposición y su amabilidad.

A todos ellos, gracias.

RESUMEN DE LA TESIS DOCTORAL

Introducción y Objetivos

El ictus isquémico es un problema sanitario de primer orden que tiene una elevada prevalencia en la población y que es causa frecuente de muerte y discapacidad. El principal objetivo del tratamiento del ictus isquémico por oclusión de gran vaso en la fase aguda es recanalizar el vaso ocluido procurando una reperusión precoz del tejido isquémico, siendo el tratamiento endovascular mediante trombectomía mecánica la técnica más efectiva de las actualmente implantadas en práctica clínica. Los objetivos principales de este estudio son analizar la efectividad y seguridad de esta técnica en nuestro medio e identificar marcadores pronósticos de evolución de los pacientes sometidos a dicho tratamiento.

Material y Métodos

Se diseña un estudio observacional con registro prospectivo de casos consecutivos de pacientes atendidos en nuestro centro con ictus isquémico agudo secundario a oclusión de gran vaso sometidos a trombectomía mecánica.

Se realiza una caracterización etiológica de los pacientes. Se evalúa la influencia de factores demográficos, clínicos y radiológicos en el estado clínico precoz medido por la escala NIHSS, en el pronóstico funcional a 90 días medido con la escala mRS, en la frecuencia de transformación hemorrágica sintomática y no sintomática y en la mortalidad al alta y a 90 días.

Resultados

Se presenta el análisis descriptivo y de caracterización etiológica de la muestra, que incluye un total de 356 pacientes. Se presentan resultados de los análisis de efectividad, de seguridad y de pronóstico funcional del subgrupo de pacientes con ictus isquémico por oclusión de gran vaso intracraneal de circulación anterior (N:312). Se obtiene una buena recanalización (TICI 2b-3) en el 78,8% de pacientes, un porcentaje de

independencia funcional a 90 días del 43,1% y de transformaciones hemorrágicas sintomáticas del 5,4%. La mortalidad a 90 días fue del 20,8%. Una buena recanalización se asoció a una mejor evolución clínica precoz, a un mayor porcentaje de independencia funcional a 90 días y a una reducción de la mortalidad a 90 días sin incremento de las complicaciones hemorrágicas globales, hemorrágicas radiológicamente graves o hemorrágicas con deterioro clínico. La buena colateralidad leptomeníngea tuvo un efecto favorable significativo sobre la evolución de la gravedad clínica y sobre el estado funcional a 90 días, de potencia similar a la que aporta una buena recanalización del vaso ocluido.

Conclusiones

El tratamiento endovascular del ictus isquémico agudo por oclusión de gran vaso intracraneal es eficaz y seguro en nuestro medio. La recanalización eficaz se asocia a una mejor evolución clínica precoz, a un mejor estado funcional a 90 días y a una menor mortalidad. La buena colateralidad leptomeníngea tiene en nuestra serie un efecto favorable sobre la gravedad clínica precoz y sobre el estado funcional a 90 días similar al que aporta una recanalización eficaz.

INDICE DE ABREVIATURAS

AB. Arteria basilar

ACA. Arteria cerebral anterior

ACI. Arteria carótida interna

ACM. Arteria cerebral media

ACOD / ACODs. Anticoagulante/s de acción directa

ACP. Arteria cerebral posterior

ADC. Coeficiente de difusión aparente

AIT. Accidente isquémico transitorio

AMPA. Acido alfa-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropiónico

AngioTC. Angiografía por TC

AQP. Acuaporinas

ASPECTS. Alberta Stroke Programme Early CT Score

ATP. Adenosintrifosfato

AVK. Anti vitamina K

CI. Código Ictus

CICU. Centro de Información y Coordinación de Urgencias

CPI. Centros Primarios de Ictus

CTI. Centros Terciarios de Ictus

DE. Desviación estándar

DL. Dislipemia

DM. Diabetes Mellitus

ECV. Enfermedad cerebrovascular

EMA. Agencia Europea del Medicamento

FA. Fibrilación Auricular

FDA. Food and Drug Administration

FIV. Fibrinólisis intravenosa

FIA. Fibrinólisis intraarterial

FR. Factores de riesgo

FRV. Factor de riesgo vascular

FSC. Flujo Sanguíneo Cerebral

GEECV. Grupo de Enfermedades Cerebrovasculares
HBPM. Heparina de bajo peso molecular
HCUV. Hospital Clínico Universitario de Valencia
HI. Infarto hemorrágico
HICS. Hemorragia intracraneal sintomática
RPH. Hematomas extraisquémicos remotos
HSA. Hemorragia subaracnoidea
HTA. Hipertensión arterial
IC. Intervalo de confianza
ICAM-1. Molécula de adhesión intercelular 1
IL-1b. Interleucina beta
iNOS. Forma inducible de la óxido nítrico sintetasa
IQ. Intervalo intercuartílico
MMP. Metaloproteasas
mRS. Modified Rankin Scale
NMDA. Acido N-metil-D-Aspártico
NNT. Number needed to treat o número de pacientes necesarios a tratar
NO. Oxido nítrico
OR. Odds ratio
PAD. Presión arterial diastólica
PAS. Presión arterial sistólica
PASI-CV. Plan de Asistencia Sanitaria al Ictus Comunidad Valenciana
PET. Tomografía por emisión de positrones
PH. Hemorragia intraparenquimatosa
PW. Polígono de Willis
RM. Resonancia magnética
RM DWI/PWI. Resonancia magnética con secuencias difusión/perfusión
ROI. Region of interest
RR. Riesgo relativo
rtPA. Activador tisular del plasminógeno o alteplasa
SES. Sistema de Emergencias Sanitarias
SEN. Sociedad Española de Neurología

TC. Tomografía computarizada
TCP. Tomografía computarizada de perfusión
TEV. Tratamiento endovascular
TICI. Thrombolysis in Cerebral Infarction
TM. Trombectomía mecánica
TNF-a. Factor de necrosis tumoral alfa
TOAST. Trial Org-10172 Acute Stroke Treatment
TTM. Tiempo de tránsito medio
UI. Unidad de Ictus
VCAM-1. Molécula de adhesión vascular 1
VSC. Volumen sanguíneo cerebral

INDICE DE FIGURAS

Figura 1. Ilustración del concepto de penumbra isquémica
Figura 2. Ejemplo de estudio de RM difusión-perfusión
Figura 3. Curva de atenuación en el TC de perfusión del ictus isquémico
Figura 4. Ejemplo de TC multimodal: TC simple, angioTC y TC perfusión
Figura 5. Colaterales primarias (ilustración)
Figura 6. Circulación colateral extracraneal e intracraneal
Figura 7. Imágenes de microscopía electrónica de barrido de colaterales piales de cerebro de ratón entre ACA y ACM (imágenes A y B) y de colaterales con distribución venosa de área de córtex temporal humano (imagen C)
Figura 8. Representación esquemática de la colateralidad primaria y secundaria en caso de oclusión proximal de ACM izquierda
Figura 9. Imágenes de TC de distintos tipos de transformación hemorrágica
Figura 10. Dispositivos MERCI®
Figura 11. Ilustración de dispositivos MERCI L5® y X6®
Figura 12. Ilustración sistema PENUMBRA®
Figura 13. Stent retriever SOLITAIRE®
Figura 14. Stent retriever TREVO XP ProVue®

INDICE DE TABLAS

Tabla 1. Hallazgos de las medidas de perfusión en TC en el core y en la penumbra del infarto

Tabla 2. Clasificación radiológica de los tipos de transformación hemorrágica propuesta por Fiorelli

Tabla 3. Características demográficas y FRV (%) de la muestra completa

Tabla 4. Distribución de variables demográficas y principales FRV en los distintos tipos etiológicos de ictus isquémico

Tabla 5. Principales características del subgrupo de pacientes con ictus isquémico por oclusión de gran vaso intracraneal de circulación anterior

Tabla 6. Tabla de características demográficas y FRV (%) de la muestra de pacientes con ictus isquémico por oclusión de gran vaso intracraneal de circulación anterior divididos en subgrupos de buena recanalización y mala recanalización

INDICE DE GRÁFICOS

Gráfico 1. Distribución FRV y principales factores de riesgo hemorrágico

Gráfico 2. Tratamiento antitrombótico previo

Gráfico 3. Etiología

Gráfico 4. Localización del trombo

Gráfico 5. Sistema de recanalización principal

Gráfico 6. Procedimientos sobre carótida cervical

Gráfico 7. Tipo de procedimiento sobre carótida cervical

Gráfico 8. Recanalización según grados TICl

Gráfico 9. Calidad de recanalización según grados TICl

Gráfico 10. Motivo de no recanalización

Gráfico 11. Tipo de transformación hemorrágica (criterios de Fiorelli modificados)

Gráfico 12. Deterioro clínico atribuible a hemorragia

Gráfico 13. Edad (mediana e IQ)

Gráfico 14. NIHSS basal (mediana e IQ)

Gráfico 15. Variables categóricas por etiología del ictus

Gráfico 16. Tipo de tratamiento antitrombótico por etiología del ictus

Gráfico 17. Variables categóricas según calidad de recanalización

Gráfico 18. Distribución de mRS según calidad de recanalización

Gráfico 19. "Rankin shift" según calidad de recanalización

Gráfico 20. Independencia funcional según calidad de recanalización

Gráfico 21. mRS según calidad de recanalización (mediana e IQ)

Gráfico 22. mRS según estado de colateralidad leptomeníngea

Gráfico 23. "Rankin Shift" según estado de colateralidad leptomeníngea

Gráfico 24. Independencia funcional según estado de colateralidad leptomeníngea

Gráfico 25. Distribución de recanalización obtenida por grados TICI en función de la colateralidad leptomeníngea

Gráfico 26. Distribución de la calidad de recanalización obtenida en función de la colateralidad leptomeníngea.

Gráfico 27. Interacción: evolución de la puntuación NIHSS según calidad de recanalización

Gráfico 28. Interacción: evolución de la puntuación NIHSS según colateralidad leptomeníngea.

Gráficos 29 y 30. Interacción: evolución de la puntuación NIHSS según colateralidad leptomeníngea y tiempo hasta punción femoral

Gráficos 31 y 32. Interacción: evolución de la puntuación NIHSS según tiempo hasta punción femoral

Gráfico 33. Interacción: evolución de la puntuación NIHSS por grupos establecidos en función de la combinación de colateralidad leptomeníngea y de calidad de recanalización.

Gráfico 34. Interacción: evolución de la puntuación NIHSS por grupos establecidos en función de la combinación de colateralidad leptomeníngea y de calidad de recanalización y según tiempo hasta punción femoral

Gráfico 35. Interacción: evolución de la puntuación NIHSS por grupos establecidos en función de la combinación de colateralidad leptomeníngea y de calidad de recanalización y según tiempo hasta punción femoral

Gráfico 36. Porcentajes de “cualquier subtipo de transformación hemorrágica radiológica” según calidad de recanalización

Gráfico 37. Tipo de complicación hemorrágica radiológica según calidad de recanalización

Gráfico 38. Porcentaje de “hemorragia radiológica grave” según calidad de recanalización

Gráfico 39. Porcentaje de “hemorragia con deterioro clínico” según calidad de recanalización

Gráfico 40. Mortalidad al alta según calidad de recanalización

Gráfico 41. Mortalidad a los 3 meses según calidad de recanalización

INDICE

1.	INTRODUCCIÓN.....	1
1.1	Definición de enfermedad cerebrovascular. Definición de ictus.....	3
1.2	Isquemia cerebral focal. Ictus isquémico agudo.....	4
1.3	Epidemiología del ictus isquémico.....	7
1.4	Fisiopatología de la isquemia cerebral.....	11
	1.4.1. La cascada isquémica.....	12
	1.4.2. La respuesta inflamatoria.....	14
	1.4.3. El edema en la isquemia cerebral.....	15
1.5	Concepto de penumbra isquémica.....	16
	1.5.1. La penumbra isquémica en estudios de neuroimagen.....	17
1.6	La circulación colateral.....	24
1.7	Diagnóstico del ictus isquémico agudo.....	28
	1.7.1. Diagnóstico radiológico.....	28
	1.7.2. Diagnóstico clínico.....	33
1.8	Tratamiento del ictus isquémico agudo. Evolución del tratamiento recanalizador del ictus isquémico agudo.....	34
	1.8.1.- Fibrinólisis intravenosa (FIV).....	35
	1.8.2.- Tratamiento endovascular (TEV).....	43
	1.8.2.1.- Fibrinólisis intraarterial (FIA).....	45
	1.8.2.2.- Técnicas mecánicas de revascularización.....	47
1.9	Factores pronóstico en trombectomía mecánica.....	65
	1.9.1.- Factores clínicos.....	65

1.9.2.- Factores de neuroimagen/radiológicos.....	69
1.10 Atención precoz al ictus isquémico agudo: organización asistencial.....	77
1.10.1.- Unidades de ictus (UI).....	78
1.10.2.- El Código Ictus.....	79
1.10.3.- Organización Asistencial de la atención al ictus en la Comunidad Valenciana y protocolos de tratamiento en fase aguda.....	80
1.11 Evolución del tratamiento del ictus isquémico agudo en el HCUV.....	83
2. OBJETIVOS.....	85
3. METODOLOGÍA.....	89
3.1.- Planteamiento metodológico.....	91
3.2.- Población de estudio.....	91
3.3.- Tamaño de la muestra.....	91
3.4.- Recogida de variables.....	91
3.5.- Aspectos legales y éticos.....	92
3.6.- Protocolo de actuación para el tratamiento endovascular en el HCUV. Descripción de las técnicas.....	93
3.7.- Variables.....	99
3.7.1.- Tipos de variables y clasificación.....	99
3.7.1.1.- Variables basales.....	99
3.7.1.2.- Tiempos de evolución.....	100
3.7.1.3.- De neuroimagen.....	100
3.7.1.4.- Variables relacionadas con la técnica de tratamiento endovascular.....	100
3.7.1.5.- Etiología del ictus.....	101
3.7.1.6.- Variables de evolución clínica y pronóstica.....	101
3.8.- Evaluación estadística de los resultados.....	103

4. RESULTADOS.....	107
4.1.- Análisis descriptivo.....	109
4.2.- Análisis etiológico.....	116
4.3.- Análisis de efectividad.....	119
4.4.- Análisis de seguridad.....	135
5. SINTESIS DE RESULTADOS Y DISCUSION.....	141
5.1.- Análisis descriptivo.....	143
5.2.- Análisis etiológico.....	145
5.3.- Análisis de efectividad.....	146
5.4.- Análisis de seguridad.....	157
5.5.- Limitaciones de nuestro estudio.....	159
6. CONCLUSIONES.....	161
7. BIBLIOGRAFÍA.....	165
8. ANEXOS	191

INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCIÓN

1.1.- DEFINICIÓN DE ENFERMEDAD CEREBROVASCULAR. DEFINICIÓN DE ICTUS

El término “enfermedad cerebrovascular” (ECV) engloba a todas aquellas alteraciones encefálicas secundarias a un trastorno vascular encefálico. Su manifestación aguda se conoce como ictus.

El ictus isquémico es, por tanto, la manifestación clínica de un trastorno brusco del flujo sanguíneo cerebral que altera de forma transitoria o permanentemente la función de una determinada región del encéfalo.

Las ECV se pueden clasificar en diversos subtipos en función de criterios clínicos, topográficos, patogénicos, diagnósticos o pronósticos.

Según el mecanismo de producción, las ECV pueden dividirse en dos grandes grupos¹:

- La enfermedad cerebrovascular isquémica. Supone aproximadamente el 80-85% del total de las ECV. Ésta, a su vez, puede ser focal o global. Así, la isquemia cerebral global va a tener su origen en un descenso del flujo sanguíneo en todo el encéfalo, como ocurriría con la secundaria a una parada cardíaca. La isquemia cerebral focal (o ictus isquémico) va a tener sin embargo su origen en una obstrucción o stop circulatorio en una arteria que irriga una región determinada del cerebro estando habitualmente causada por un trombo o coágulo.
- La enfermedad cerebrovascular hemorrágica tiene lugar como resultado de extravasación de sangre hacia el parénquima cerebral, hemorragia intracerebral, o hacia el espacio subaracnoideo, hemorragia subaracnoidea, siendo las causas más frecuentes respectivamente la hipertensión arterial y la rotura de un aneurisma intracraneal.

En adelante, en esta tesis, nos centraremos en el estudio del ictus isquémico focal agudo.

1.2.- ISQUEMIA CEREBRAL FOCAL. ICTUS ISQUEMICO AGUDO

Según la duración del proceso isquémico distinguimos dos tipos de isquemia cerebral focal, el accidente isquémico transitorio (AIT) y el infarto cerebral².

De acuerdo con la actualización propuesta por el "TIA Working Group"³, el AIT se definiría actualmente como un episodio breve de disfunción neurológica, causado por isquemia cerebral focal o retiniana, con síntomas clínicos que duran típicamente menos de una hora y sin evidencia de infarto en técnicas de neuroimagen. Según el territorio vascular afectado, el AIT se clasifica en carotídeo, vertebrobasilar e indeterminado, y en función de sus manifestaciones clínicas puede ser retiniano (amaurosis fugax o ceguera monocular transitoria), hemisférico cortical, lacunar o atípico. Cada uno de estos tipos de AIT tiene una fisiopatología, una clínica, un pronóstico y un tratamiento potencialmente distintos.

Los pacientes con AIT son considerados un grupo de alto riesgo de ictus o infarto cerebral y de otros acontecimientos vasculares, principalmente coronarios. Sin embargo, su pronóstico individual es extraordinariamente variable, por lo que, una vez diagnosticado, la investigación va a dirigirse a la identificación del mecanismo causante⁴.

El ictus isquémico está ocasionado por la alteración, cualitativa o cuantitativa, del aporte circulatorio a un territorio encefálico, que va a ocasionar necrosis tisular y se manifiesta habitualmente con un déficit neurológico de una duración habitualmente superior a las 24 horas y frecuentemente definitiva.

Existen diferentes clasificaciones validadas sobre enfermedades cerebrovasculares, a nivel global o limitadas a algunos aspectos concretos que ayudan a determinar subtipos etiológicos. Las clasificaciones más utilizadas en nuestro medio son la clasificación etiológica del ensayo clínico TOAST⁵ y la establecida por el Grupo de Enfermedades Cerebrovasculares de la Sociedad Española de Neurología (GEECV de la SEN)⁶, inspirada a su vez en los criterios y adaptada de los criterios NINDS de 1990⁷ y del

Lausanne Stroke Registry (1997)⁸ y que distingue los siguientes subtipos de ictus isquémico:

1. Infarto aterotrombótico. Aterosclerosis de arteria grande

Infarto generalmente de tamaño medio o grande, de topografía cortical o subcortical y localización carotídea o vertebrobasilar, en el que se cumple alguno de los dos criterios siguientes:

- Aterosclerosis con estenosis: estenosis mayor o igual al 50% del diámetro luminal u oclusión de la arteria extracraneal correspondiente o de la arteria intracraneal de gran calibre (cerebral media, cerebral posterior o tronco basilar), en ausencia de otra etiología
- Aterosclerosis sin estenosis: presencia de placas o estenosis menor al 50% en la arteria cerebral media, cerebral posterior o basilar, en ausencia de otra etiología y en presencia de más de dos de los siguientes factores de riesgo vascular cerebral: edad mayor a 50 años, hipertensión arterial, diabetes mellitus, tabaquismo o hipercolesterolemia

2. Infarto cardioembólico

Infarto generalmente de tamaño medio o grande, de topografía habitualmente cortical, en el que se evidencia, en ausencia de otra etiología, alguna de las siguientes cardiopatías embolígenas: un trombo o tumor intracardiaco, estenosis mitral reumática, prótesis aórtica o mitral, endocarditis, fibrilación auricular, enfermedad del nodo sinusal, aneurisma ventricular izquierdo o acinesia después de un infarto agudo de miocardio, infarto agudo de miocardio (menos de tres meses) o hipocinesia cardíaca global o discinesia.

3. Enfermedad oclusiva de pequeño vaso arterial. Infarto lacunar

Infarto de pequeño tamaño (menor a 1.5 cm de diámetro) en el territorio de una arteria perforante cerebral, que suele ocasionar clínicamente un síndrome lacunar (hemiparesia motora pura, síndrome sensitivo puro, síndrome sensitivo-motor, hemiparesia atáxica y disartria-mano torpe) en un paciente con antecedente personal de hipertensión arterial u otros factores de riesgo vascular cerebral, en ausencia de otra etiología.

4. Infarto cerebral de causa rara o inhabitual

Infarto de tamaño pequeño, mediano o grande, de localización cortical o subcortical, en el territorio carotídeo o vertebrobasilar en un paciente en el que se ha descartado el origen aterotrombótico, cardioembólico o lacunar. Se suele producir por trastornos sistémicos (conectivopatía, infección, neoplasia, síndrome mieloproliferativo, alteraciones metabólicas, de la coagulación, etc.) o por otras enfermedades como disección arterial, displasia fibrosa muscular, aneurisma sacular, malformación arteriovenosa, trombosis venosa cerebral, angeítis, migraña, etc.

5. Infarto cerebral de origen indeterminado

Infarto de tamaño medio o grande, localización cortical o subcortical, en el territorio carotídeo o vertebrobasilar, en el cual, tras un exhaustivo estudio diagnóstico, han sido descartados los subtipos aterotrombótico, cardioembólico, lacunar y de causa rara, o bien coexiste más de una posible etiología. Establecemos tres subtipos:

- Por estudio incompleto. Si no se han realizado las pruebas complementarias necesarias para estudiar la etiología del ictus
- Por coexistencia de dos o más posibles etiologías
- Etiología desconocida o criptogénico. Si tras un estudio completo no se puede atribuir el ictus a ninguna de las otras categorías. Constituyen del 11 al 39.9% de los ictus y son más frecuentes en pacientes jóvenes.

Factores de riesgo en el ictus isquémico. Factores de riesgo modificables y no modificables

Los factores de riesgo (FR) para la ECV pueden diferenciarse entre los no modificables y los que van a poder ser modificados con una adecuada intervención farmacológica o cambios de estilo de vida. Algunos estudios sugieren que hasta casi un 90% de los ictus pueden ser explicados por FR modificables y que hasta casi un 80% de los recurrentes podrían prevenirse con un control óptimo o la eliminación del FR en cuestión⁹.

Los FR no modificables incluyen la edad (FR no modificable más vinculado a la ECV), el sexo, la raza y los factores genéticos.

Dentro de los FR modificables, la hipertensión arterial (HTA) es el factor que más contribuye al desarrollo de la ECV. Además, incluiríamos en este grupo la diabetes mellitus (DM), las cardiopatías embolígenas (fundamentalmente la fibrilación auricular (FA) y las valvulopatías), la dislipemia, el tabaquismo, el consumo de alcohol, las arteriopatías, la obesidad, la dieta y el sedentarismo, junto a otros con un papel menos definido¹⁰.

1.3.- EPIDEMIOLOGIA DEL ICTUS

La ECV es una de las principales causas de morbimortalidad en el mundo. Aunque los datos epidemiológicos muestran gran disparidad, tanto por la diferente metodología utilizada como por la calidad de los datos, en general podemos hablar de cifras de incidencia que oscilan entre 76 y 788 casos por cada 100000 personas/año¹¹.

En Europa la incidencia estandarizada por edad en individuos con edad superior a los 65 años se encuentra entre 95 y 290 casos por cada 100.000 habitantes y año,

siendo las tasas de 1,2 a 2 veces superiores en hombres que en mujeres en todos los países europeos, datos que coinciden con cifras de otros países fuera de Europa¹².

Existen factores geográficos que influyen en la incidencia de ictus. En una revisión de estudios epidemiológicos sobre el ictus en el siglo XX, la incidencia anual por cada 1.000 habitantes fue más del doble en la población de Oyabe (Japón) que en el sur de Londres (Reino Unido) en pacientes con edad superior a 65 años¹³. También se ha observado un gradiente norte-sur y este-oeste, con mayores tasas de incidencia en países del este y más bajas en países del sur¹².

La edad media de los pacientes que sufren un ictus es de 70 años en hombres y 75 años en mujeres. La incidencia aumenta progresivamente con la edad, de manera que más de la mitad de afectará a sujetos mayores de 75 años¹³. En pacientes menores de 45 años la incidencia es menor, del orden de 7-15 casos por 100.000 habitantes/año¹⁴.

La prevalencia mundial del ictus en individuos mayores de 65 años oscila entre 46 y 72 casos por 1.000 habitantes, también mayor en varones (59 a 93 casos por 1.000 habitantes) que en mujeres (32 a 61 casos por 1.000 habitantes)¹⁵.

Se trata de una patología grave, con una mortalidad global durante el primer mes del 23%, siendo ésta mayor en el ictus hemorrágico (20-42%) que en el isquémico (16%)^{11,15}.

Según datos de la Organización Mundial de la Salud, el ictus constituye la tercera causa de muerte a nivel mundial (10%) después de la enfermedad coronaria y el cáncer. Además, es la segunda causa de muerte por encima de los 60 años. Según este análisis, tres millones de mujeres y dos millones y medio de hombres fallecen cada año por un ictus en el mundo¹⁶.

El ictus constituye además la primera causa de discapacidad en adultos y, tras la enfermedad de Alzheimer, la segunda causa de demencia suponiendo más del 4% del

gasto sanitario en los países industrializados¹¹. Se calcula que un 30% de pacientes que sobreviven a un ictus van a quedar con secuelas que van a incapacitar sus actividades cotidianas^{11,12}.

El continuo incremento en la esperanza de vida de la población está suponiendo además un progresivo aumento en las cifras de incidencia y prevalencia de la enfermedad^{11,12,13}.

Según datos aportados por el “Lausanne Stroke Registry”¹⁷ en un estudio prospectivo, la mortalidad por ictus isquémico y hemorrágico ha venido disminuyendo en todos los grupos de edad desde el año 1979. Dicho descenso se atribuyó a una mejora en el control de los factores de riesgo cerebrovascular y a una mejora progresiva en las terapias de tratamiento de ictus en fase aguda. Pero, pese al descenso constante observado en las tasas de mortalidad por ECV en muchos países, el número absoluto de fallecidos, discapacitados o supervivientes ha aumentado de forma significativa y es esperable un incremento de las cifras de incidencia en las próximas décadas debido al progresivo envejecimiento de la población y del incremento de la prevalencia de los principales FRV modificables^{18,19}.

Como sucede a nivel mundial, los datos específicos para España, confirman que el ictus isquémico es una patología grave y de una alta incidencia, calculándose en torno a 200 casos anuales por 100.000 habitantes^{20,21,22,23}. Al igual que en otros países, es destacable la amplia variabilidad geográfica, con tasas que oscilan entre 120 y 350 ictus por 100000 hab/año^{22,23}.

El estudio “Neurologic Disorders in Central Spain” (NEDICES)²⁴ calculó la incidencia de ictus en tres poblaciones del centro de España desde 1994 hasta 1998. Las tasas de incidencia registradas fueron de 4,1 casos por 1.000 habitantes/año entre los 64 y los 69 años y hasta 10,7 casos por 1.000 habitantes/año entre los mayores de 85 años. Se detectaron, además, variaciones de la incidencia en función del sexo, de manera que en personas con edades comprendidas entre los 70 y los 74 años, la incidencia en hombres fue de 3,5 casos por 1.000 habitantes/año y en mujeres de 1,2 casos por 1.000 habitantes/año. En dicho estudio, se calcularon cifras de prevalencia en

población mayor de 64 años entre el 3,1 y el 8,5%, más elevada, en hombres (5,2%) que en mujeres (4,9%), aumentando ésta con la edad.

Posteriormente, en el año 2012, fue publicado el estudio “Iberictus”²³, coordinado desde el Grupo de Estudio de Enfermedades Cerebrovasculares (GEECV) de la SEN, que tuvo como objetivo revisar la incidencia del ictus en España. En 2009 se publicaron los resultados de este estudio piloto²², con tasas de incidencia de 166,9 casos por 100.000 habitantes/año en varones y 152,81 casos por 100.000 habitantes/año en mujeres. El estudio completo publicado en el año 2012 mostró unas tasas similares a la mayoría de países europeos (187,4 casos por cada 100.000 habitantes), observándose un aumento de incidencia con la edad y particularmente en las mujeres, que también coincide con el resto de estudios publicados en anterioridad en España²⁵ y en otros países de Europa^{12,13}.

Según datos de la Sociedad Española de Neurología (SEN)²⁶, cada año se producen 71.780 nuevos casos de ictus en España, de manera que actualmente hay más de 650.000 personas afectadas y que presentan alguna limitación en su capacidad funcional como consecuencia de haber sufrido un ictus. Las tres cuartas partes de ellos afectan a mayores de 65 años y se prevé que la incidencia en España aumente, dado el envejecimiento progresivo de nuestra población, calculándose para el año 2.025, 1.200.000 supervivientes a un ictus de los cuales 500.000 tendrán algún tipo de discapacidad.

Según datos del año 2017 publicados en el Instituto Nacional de Estadística, supone actualmente la segunda causa de mortalidad global (26.937 defunciones) y la primera causa de mortalidad en mujeres en España (15.382 fallecimientos)²⁷.

Las tasas de mortalidad aumentan de forma exponencial con la edad, de modo que la mortalidad es 1.000 veces superior entre los mayores de 85 años que en el grupo de edad entre los 30 y 34 años^{27,23}.

Siendo una patología cuya incidencia va asociada a la edad, afecta también a individuos jóvenes; así se calcula que entre un 15-20% de los pacientes con ictus isquémico agudo en España son menores de 45 años²³.

El ictus supone en España un gasto sanitario cercano al 10% del global^{28,26}.

Respecto a las tasas de hospitalización, aunque la incidencia de las enfermedades cerebrovasculares no es conocida con precisión, la tendencia es hacia la estabilidad o hacia el aumento discreto en los últimos años. En el año 2017, según datos de la encuesta de morbilidad hospitalaria, se produjeron 106.641 altas hospitalarias con diagnóstico principal de enfermedad cerebrovascular, un 15% más de las registradas 10 años antes. Entre los años 2010 y 2017, el 13 % de los pacientes que estaban ingresados por ictus isquémico agudo fallecieron, porcentaje que aumentó hasta el 20% en mayores de 80 años²⁹.

1.4.- FISIOPATOLOGIA DE LA ISQUEMIA CEREBRAL

El cerebro humano es un órgano de una alta complejidad y especialización funcional, con una elevada actividad metabólica y un elevado consumo energético. A diferencia de lo que ocurre en otros órganos y debido a esta alta especialización las neuronas no disponen de depósitos energéticos. Van a precisar por ello de un flujo sanguíneo continuo que aporte el oxígeno y la glucosa necesarios para mantener la actividad metabólica y la integridad estructural. Esto convierte al cerebro en un órgano especialmente vulnerable a la isquemia. Así, suponiendo el 2% del peso corporal total, el cerebro recibe del 12% al 15% del gasto cardíaco (GC) y consume el 20% del oxígeno (O₂) total.

En condiciones fisiológicas normales, el metabolismo energético cerebral se mantiene en estrecha relación con el flujo sanguíneo cerebral (FSC). Con valores en torno a 50-60 ml/100gr/min en el ser humano, se mantiene regulado de forma dinámica y parcialmente independiente de la presión arterial. Estos valores de FSC garantizan una

liberación continua de oxígeno y glucosa que van a permitir mantener la actividad metabólica, los potenciales de membrana celular y la homeostasis iónica³⁰.

Con la isquemia cerebral se desencadenan una serie de fenómenos que pueden llevar a la muerte celular si la isquemia es de suficiente intensidad y se prolonga el tiempo necesario. Inicialmente se produce una depleción energética y se liberan moléculas que producen excitotoxicidad y estrés oxidativo en el tejido isquémico (cascada isquémica) al mismo tiempo de la puesta en marcha de una respuesta inflamatoria local, más prolongada en el tiempo, que puede amplificar el daño cerebral isquémico (cascada neuroinflamatoria)³¹.

Estas alteraciones no se pueden contemplar de forma aislada sino en el contexto amplio de interrelación que existe entre los diferentes elementos del tejido neural. Las células del sistema nervioso interactúan entre sí y con la matriz extracelular con objeto de mantener un adecuado funcionalismo. Aunque también intervienen otros tipos celulares, la neurona, junto al astrocito y endotelio constituyen funcionalmente una “unidad neurovascular”³², con una estrecha relación entre ellos. Este concepto de “unidad funcional” permite interpretar más fácilmente la interrelación de cambios que se producen en el tejido cerebral durante la isquemia y que resumimos a continuación.

1.4.1.- La cascada isquémica

Durante la isquemia cerebral cesa la producción celular de energía, con reducción de los niveles celulares de adenosintrifosfato (ATP) y fosfocreatina. El fallo energético condiciona una despolarización de membrana, cuyo potencial depende de las bombas intercambiadoras de iones, que, para mantener la homeostasis iónica, precisan ATP. En la cascada isquémica se produce:

La entrada masiva de calcio al interior celular

Entre otros efectos, la despolarización anóxica determina un flujo de calcio extracelular al interior de la célula, pero también la movilización de calcio que se

encuentra en el retículo endoplásmico hacia el citosol. Además, la acidosis láctica provocada por el metabolismo anaerobio de la glucosa, desplaza el calcio de su unión a proteínas intracelulares, aumentando aún más la concentración de calcio libre intracelular. Este aumento de la concentración intracelular de calcio ha demostrado ser decisivo en el proceso de daño celular a través, entre otros mecanismos, de la liberación de neurotransmisores excitatorios como el glutamato³³.

La excitotoxicidad mediada por glutamato

La despolarización secundaria a la isquemia cerebral induce por sí misma una liberación de neurotransmisores excitadores, siendo el glutamato el que juega un papel más determinante por su toxicidad sobre las neuronas.

El glutamato va a actuar por un lado sobre sus receptores, principalmente el ácido N-metil-D-aspartico (NMDA) y ácido α -amino-3-hidroxi-5-metilo-4-isoxazolpropiónico (AMPA), desplazando el magnesio que, en situación de reposo, actúa bloqueando el paso de otros iones, abriéndose de este modo una nueva vía que permite el paso de iones calcio al interior de la célula. El glutamato también induce la formación de radicales libres y especies reactivas de oxígeno, que desequilibran la balanza de la producción de radicales libres mediante la activación de la isoforma inducible de la óxido nítrico sintetasa (iNOS)³², produciendo concentraciones anormalmente elevadas de sustancias oxidantes y, de forma retardada, incrementos significativos de óxido nítrico (NO) en el área isquémica, contribuyendo a la progresión del daño cerebral. Durante la isquemia cerebral el estímulo glutamatérgico se mantiene en el tiempo, pues la despolarización isquémica impide que el transportador del glutamato, unido a la membrana celular, pueda funcionar adecuadamente aumentando su concentración y repercutiendo aún más sobre el estrés oxidativo³⁴. Como consecuencia del fallo energético y la disfunción de los canales iónicos, se produce un edema celular que afectará en primer lugar a los astrocitos dando lugar a una reducción de la recaptación del neurotransmisor por estas células.

Producción de radicales libres derivados de la actividad fosfolipasa A2

La fosfolipasa A2 se sobreactiva durante la isquemia cerebral por efecto de la entrada de calcio al interior celular. Su acción provoca un acúmulo de ácidos grasos como el ácido araquidónico y el docosahexaenoico que pueden desacoplar la fosforilación oxidativa y alterar la permeabilidad de la membrana celular y sus canales iónicos. Además, se originarán un aumento de los productos de degradación de los fosfolípidos de membrana, algunos fácilmente convertibles a factor activador de plaquetas, con un efecto favorecedor de la agregación plaquetaria, e inductores de la respuesta inflamatoria mediante la adhesión y la agregación de leucocitos³².

1.4.2.- La respuesta inflamatoria

La respuesta inflamatoria que se produce durante la isquemia cerebral aguda es uno de los factores más importantes de la progresión del daño cerebral.

La reducción del flujo sanguíneo induce la expresión de genes proinflamatorios en diferentes tipos celulares, provocando la liberación de citoquinas y quemocinas y la activación de enzimas proteolíticas³⁵. Los astrocitos, microglía y los oligodendrocitos pueden producir mediadores inflamatorios, que de forma predominante van a ser la interleucina (IL) 1- β y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) de forma temprana y transitoria, y las IL- 1 y 6 de forma más tardía, activando la aparición de reactantes de fase aguda (proteína C reactiva y fibrinógeno) así como moléculas de adhesión celular, como la molécula de adhesión intercelular-1 y la molécula de adhesión vascular 1 (ICAM-1 y VCAM-1), que contribuirán a la agregación leucocitaria y posterior adhesión a la pared vascular. De este modo, un gran número de células inflamatorias se van a localizar en la zona periférica del área infartada, principalmente en la zona de penumbra isquémica, produciendo mediadores neurotóxicos que contribuyen al daño isquémico mediando en la oclusión vasos de pequeño calibre o microvasos³⁶.

Las IL-1 y 6 también estimulan la producción de metaloproteasas (MMP) especialmente la MMP-9, que se interviene en la degradación de proteínas de matriz

extracelular como el colágeno, los proteoglicanos, la laminina y la fibronectina. Se ha relacionado la producción de metaloproteasas con la alteración de la barrera hematoencefálica, contribuyendo a la aparición de edema vascular y a la transformación hemorrágica del infarto³⁷.

Las citoquinas también inducirán a su vez cambios nucleares que contribuirán a la activación de la apoptosis celular³⁸.

Datos recientes de proteómica también han demostrado una activación de proteínas involucradas en mecanismos antiapoptóticos, antiinflamatorios y actividad de choque térmico mitocondrial en cultivos celulares sometidos a situación de isquemia³⁹.

Se aspira a que una mejor comprensión de todos estos mecanismos pueda contribuir al diseño y futuro desarrollo de nuevas vías terapéuticas en el ictus isquémico.

1.4.3.- El edema en la isquemia cerebral

El fallo de las bombas iónicas de membrana y la liberación del glutamato van a provocar el incremento de la concentración intracelular de calcio y la entrada de sodio y agua al interior de la célula, responsables en gran medida del edema intracelular. El edema citotóxico se origina principalmente como consecuencia de la activación de los receptores AMPA por los aminoácidos excitadores³⁶, pero también por la acción de otros neurotransmisores liberados en el área isquémica, como la noradrenalina y la adenosina, activadores de la adenilatociclasa, que provocarán un aumento de la permeabilidad de membrana de las células gliales, con entrada de sodio, cloro y agua, contribuyendo a dicho edema.

Posteriormente se producen cambios en la microcirculación y ruptura de la barrera hematoencefálica que serán responsables del edema vasogénico asociado al ictus isquémico⁴⁰.

Las acuaporinas (AQP) son proteínas transmembrana que permiten la circulación de agua. Las AQP 1 y 4 son permeables al agua y permiten que esta circule dentro y fuera de los astrocitos en respuesta a cambios osmóticos. La AQP4 se sobreexpresa en los astrocitos durante la isquemia y ha sido también relacionada con la producción y el mantenimiento de los edemas citotóxico y vasogénico en el ictus isquémico agudo³⁵.

1.5.- CONCEPTO DE PENUMBRA ISQUEMICA

El concepto de penumbra isquémica fue propuesto por primera vez por Astrup^{41,42} y representó un hito importante en la comprensión del daño isquémico cerebral y su evolución temporal y espacial. El concepto de penumbra implica que diferentes áreas dentro de la región isquémica evolucionarán en el tiempo a un daño cerebral irreversible, estando esta evolución directamente relacionada con la severidad del descenso del FSC.

Inicialmente, el concepto de penumbra isquémica fue definido como la zona con reducción de FSC que presentaba ausencia de potenciales eléctricos espontáneos o inducidos pero que todavía podía mantener la homeostasis iónica y los potenciales eléctricos transmembrana. Posteriormente, este concepto derivó en dos subsiguientes definiciones. Hossmann⁴³ caracterizó el concepto de penumbra isquémica como “una región con reducido aporte de flujo sanguíneo en la cual el metabolismo energético está preservado”. En la editorial adjunta de la publicación, Ginsberg y Pulsinelli⁴⁴ modificaron la definición sugiriendo que el metabolismo energético podría ser comprometido de forma intermitente en el seno de la penumbra isquémica. Si considerásemos la penumbra isquémica en estos términos, una reducción del FSC a niveles que tomen como umbral bajo los 10-15 ml/100 gr/min y como umbral alto los 25 ml/100 g/min, podría llegar a identificar dicho tejido en penumbra isquémica. El “core” del infarto isquémico o zona irreversiblemente necrosada tendría por tanto unos valores de FSC inferiores al valor umbral inferior descrito (Figura 1)⁴⁵.

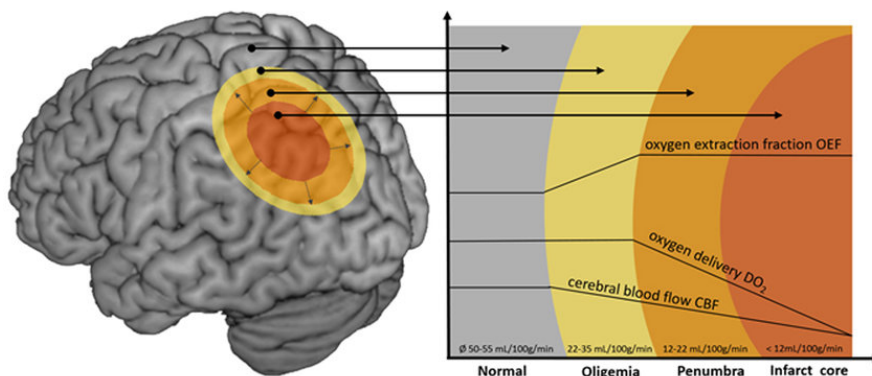


Figura 1. Ilustración de concepto de penumbra isquémica. Tomado de: Simon J et al.⁴⁵

La relación fisiopatológica entre la reducción del FSC y la actividad metabólica en el tejido isquémico es importante pero no es fácil de relacionar con el status clínico neurológico de los pacientes con ictus isquémico agudo. Una definición simple pero elocuente de penumbra isquémica fue la propuesta por Hakim⁴⁶, quien la identificaba como el área de tejido isquémico que era “potencialmente reversible” con una intervención temprana. Este concepto se amplió al intentar identificar la potencial reversibilidad del tejido caracterizado por exploraciones de neuroimagen y poder así justificar el tratamiento temprano del paciente con ictus isquémico⁴⁷. Si el objetivo del tratamiento del ictus isquémico agudo es reducir al máximo el tamaño del infarto para conseguir una mejoría funcional, y la penumbra isquémica es la parte de tejido isquémico que puede ser revertida, lógicamente el poder localizarlo, identificarlo y monitorizar su evolución en imagen era evidentemente de gran importancia.

Posteriormente, se fueron introduciendo definiciones más complejas que se centraron en las consecuencias moleculares de la reducción del FSC en dicha región⁴⁸.

1.5.1.- La penumbra isquémica en estudios de neuroimagen

Se han publicado numerosos estudios de neuroimagen en modelos animales de ictus para intentar aproximar y caracterizar la penumbra isquémica.

Inicialmente se desarrollaron algunos trabajos de investigación con tomografía por emisión de positrones (PET) que intentaron relacionar el FSC con tasas de extracción de oxígeno por el tejido cerebral, utilizando ligandos que se unían a tejido “salvable” no necrótico o al tejido irreversible o necrótico⁴⁹. El principal problema de esta técnica radicaba en su complejidad para un uso clínico rutinario o incluso en ensayos clínicos, quedando relegada para su uso dentro de trabajos de investigación en modelos animales⁵⁰.

Pronto aparecieron estudios con otras técnicas de neuroimagen, principalmente la resonancia magnética (RM) cerebral con difusión/perfusión (DWI/PWI, por sus siglas en inglés) y la tomografía computarizada de perfusión (TCP).

Las secuencias RM DWI/PWI están disponibles en la mayoría de hospitales que realizan tratamiento de ictus isquémico agudo y son ampliamente utilizadas. Proporcionan información válida sobre el tejido sometido a isquemia y el flujo sanguíneo en la microcirculación⁵¹. En animales de experimentación y en pacientes sometidos a esta técnica en los primeros minutos de isquemia se visualizan cambios en el coeficiente de difusión aparente (ADC) y en las secuencias de perfusión. Esta información es valiosa para el diagnóstico del ictus y su localización, ofreciendo, además, información sobre la existencia o no de tejido salvable y su tamaño (Figura 2). Se propuso, pues, inicialmente, que las regiones cerebrales con perfusión reducida e hiperintensas en la secuencia de difusión representarían el tejido infartado y las regiones con perfusión anormal que aparecían normales en difusión representarían la penumbra⁵². El llamado DWI-PWI mismatch es clínicamente útil pero sólo nos aproxima a la distinción entre el core del infarto y el tejido en penumbra. Así, parte de las anomalías registradas en la secuencia de perfusión representan realmente tejido hipoperfundido no en riesgo, donde la severidad del descenso del FSC es leve y no será dañado de forma irreversible. Por otra parte, zonas con alteración de la difusión pero con un modesto descenso en el coeficiente de difusión aparente no estarían tampoco dañadas de forma irreversible y podrían ser revertidas con una reperfusión precoz tiempo-dependiente, como ha sido demostrado tanto en animales de experimentación como en pacientes sometidos a técnicas de recanalización (fibrinólisis intravenosa, fibrinólisis intraarterial o

tratamiento endovascular mecánico)⁵³. Hay además una variabilidad importante en la identificación del mismatch DWI-PWI que depende de cómo se identifiquen las regiones de interés (ROI: region of interest). La lesión es relativamente sencilla de identificar en DWI como una hiperintensidad que se corresponde con valores reducidos de ADC, pero caracterizar adecuadamente la región en penumbra por PWI es más problemático al depender de qué umbrales se utilicen para considerar un tejido como hipoperfundido y no haber valores de referencia validados o ampliamente acordados en la comunidad científica, situación que ha llevado a proponer diferentes aproximaciones prácticas como la elaboración de mapas gráficos de referencia representando los parámetros de “tiempo a pico”, “tiempo de tránsito medio” y “tiempo hasta concentración máxima” para ayudar en la correcta identificación de la hipoperfusión patológica por PWI.⁵⁴

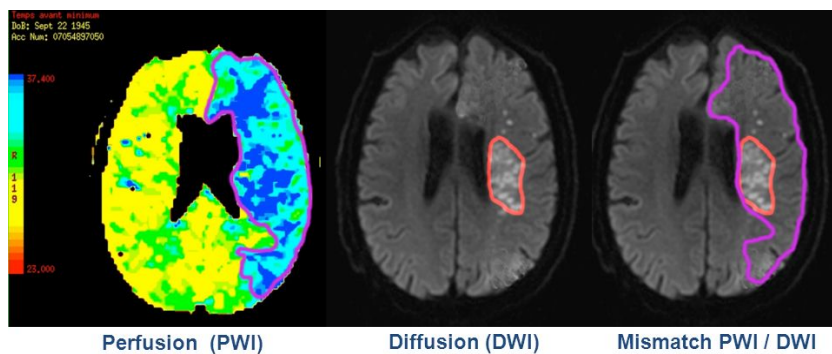


Figura 2. Estudio de RM difusión-perfusión. Tomado de: Drier A, Tourdias T, Attal Y, et al. Ischemic penumbra in acute MCA stroke: comparison of the PWI-DWI mismatch and the ADC-based neurinfarct methods. Presentado en International Society for Magnetic Resonance in Medicina (ISMRM) 19th Annual Meeting and Exhibition. Mayo, 2011.

El TC de perfusión (TCP) es la segunda modalidad habitual de neuroimagen para aproximar el tejido en penumbra de pacientes con ictus isquémico agudo y es la técnica que por su disponibilidad está siendo más ampliamente utilizada en ámbitos clínicos. Es un estudio dinámico realizado con TC multidetector que evalúa los cambios transitorios en el realce tisular que se producen durante el primer paso de un bolo de contraste a través de la circulación cerebral. Las imágenes se adquieren realizando un escaneo repetitivo rápido después de la inyección de contraste yodado durante unos 45 segundos en una región del cerebro previamente seleccionada. La circulación del bolo

de contraste origina un incremento transitorio en la atenuación que es directamente proporcional a la cantidad de contraste existente en los vasos de la región seleccionada. Para poder obtener las curvas de lavado de la señal de contraste debe seleccionarse un ROI arterial y otro venoso. Con esto se generan unas curvas de “tiempo-atenuación” que representan los cambios transitorios en la atenuación producidos en cada pixel durante la circulación del bolo de contraste a través de los sistemas arterial y venoso, respectivamente. Ambas curvas tienen una morfología similar pero la curva venosa es más alta y tiene un retraso de 1-2 segundos respecto a la arterial. Con ayuda de diversos modelos matemáticos se obtienen los diferentes parámetros de perfusión cerebral y se generan mapas semicuantitativos de volumen de circulación cerebral^{55,56}:

- Flujo sanguíneo cerebral (FSC). Definido como el volumen de sangre que atraviesa una determinada región cerebral por unidad de tiempo, medido en mililitros de sangre por 100 gramos de tejido por minuto (ml/100g/min).
- Volumen de sangre cerebral (VSC). Volumen total de sangre contenido en una región cerebral, medido en mililitros de sangre por 100 gramos de tejido cerebral (ml/100g).
- Tiempo de tránsito medio (TTM). Representa el tiempo medio que emplea la sangre desde la entrada arterial hasta la salida venosa, medido en segundos. Es una medida del paso de contraste a través de los vasos y la microcirculación cerebral
- Tiempo hasta el pico (TTP). Indica el tiempo que hay entre la administración de contraste y el punto de mayor atenuación del pixel.

Los mapas de VSC y TTM se obtienen mediante análisis de deconvolución y, a partir de ellos, puede calcularse el FSC. Estos tres parámetros se relacionan mediante la siguiente fórmula: $FSC = VSC / TTM$ (Figura 3)⁵⁷.

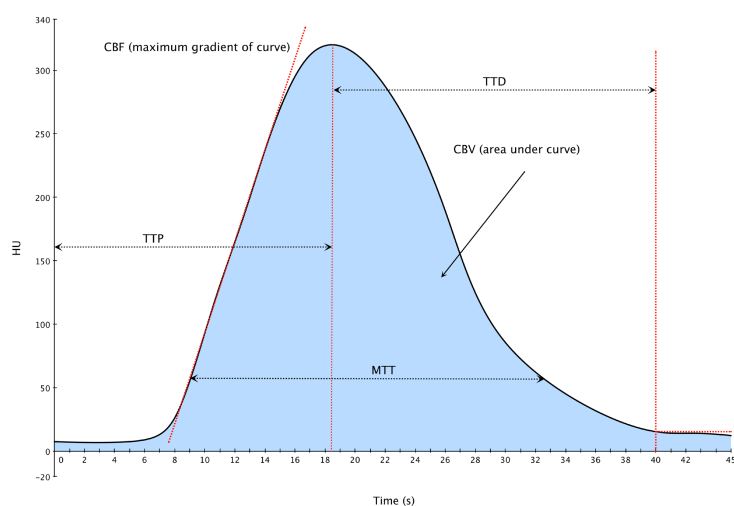


Figura 3. Gráfica que representa la curva de atenuación para un ROI determinado. El TTP es el tiempo hasta el pico máximo de atenuación, CBF corresponde a la pendiente de la curva y CBV el área bajo la curva. El MTT es el tiempo medio que lleva al contraste atravesar la región cerebral analizada. El TTD representa el tiempo de drenaje o de retorno a línea basal. Tomado de Wing SC, Markus HS⁵⁷.

A medida que la isquemia es más severa, el volumen de circulación cerebral se colapsa, pudiéndose identificar en TC el core del infarto como una zona de marcada reducción de volumen de flujo por debajo de un valor establecido. Los mapas de tiempo de tránsito medio (TTM) muestran regiones isquémicas con valores de FSC por debajo de un umbral que define regiones cerebrales anormalmente profundidas (Figura 4)^{58,59}. Operativamente la penumbra isquémica se define como una región con FSC, o TTM anormales, pero con valores de volumen de flujo por encima del umbral del colapso o VSC conservado. El “mismatch” o discrepancia entre el VSC y el FSC indicará la extensión y localización del área de penumbra isquémica (Tabla 1)⁵⁷. Existen algunos factores que limitan la técnica como la necesidad de elegir la región de interés a estudio (circulación anterior vs posterior) o la limitación a 3-4 cortes para evaluar dichos parámetros⁶⁰.

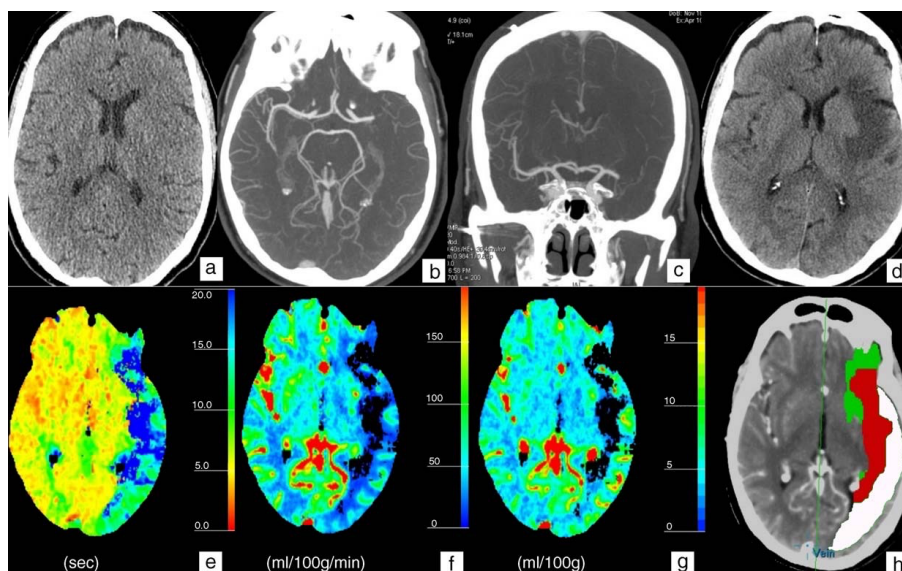


Figura 4. Ejemplo de TC multimodal: TC simple, angioTC y TC perfusión. TC basal sin CIV (a) interpretado como normal. La imagen de angioTC con reconstrucciones axial y coronal (b y c) muestra una oclusión de ACM izquierda en segmento M1. En los mapas de TC perfusión de TTM (e), flujo (f) y volumen (g) se identifica una amplia área del territorio de la ACM izquierda afectada que presenta un aumento del TTM (zona azul en e) y una disminución del flujo (zona azul oscuro en f). El mapa de volumen (g) identifica en azul una zona de volumen disminuido de menor tamaño que las anteriores y que corresponde al área de infarto, el resto del área afectada en los mapas de TTM y flujo tiene un volumen normal o aumentado (penumbra). El mapa de resumen (h) solapa la zona de alteración del TTM y el volumen, mostrando en rojo el infarto y en verde la penumbra, esto facilita la identificación de ambas áreas y el porcentaje que representan. En este caso hay discordancia positiva existiendo una zona de penumbra amplia con respecto al área infartada. La imagen (d) de TC simple muestra el TC control simple post-fibrinólisis con el infarto establecido fronto-insular izquierdo. Tomado de: Bártulos VA et al.⁵⁸

VALORES	CORE	PENUMBRA
TTP	retraso marcado	aumentado
TTM	retraso marcado	aumentado
FSC	notablemente reducido	disminuido
VSC	disminuido	normal o aumentado
Ratio vol.	apareado	no apareado

Tabla 1. Medidas de perfusión derivadas de las adquisiciones del TC perfusión y los hallazgos para el core del infarto y la penumbra en el ictus isquémico agudo. El core isquémico representa el tejido dañado de forma irreversible y se identifica por un FSC notablemente reducido un VSC reducido con un retraso marcado en el TTP y el TTM. La penumbra isquémica también tiene un TTM prolongado, pero sólo tiene un FSC moderadamente reducido y un VSC casi normal o incluso aumentado debido a la vasodilatación autorreguladora. En este estado, denominado “perfusión de lujo” suele haber un metabolismo cerebral reducido a pesar de la hiperemia relativa. Los términos déficits apareados y no apareados describen estos patrones de perfusión y si se refieren a la reducción del FSC o no se corresponde con una reducción del VSC. Trabajos de validación de múltiples grupos han podido demostrar que el FSC menor del 30% del tejido normal es altamente predictivo del core del infarto, al igual que el T_{máx} de más de 6s o tiempo de retardo de más de 3s es una medida precisa para identificar la penumbra. Fuente: Wing SC, Markus HS⁵⁷

Ambos estudios de neuroimagen (RM DWI/PWI y TCP) han demostrado ser útiles para la selección de pacientes con ictus isquémico agudo por oclusión de gran vaso de circulación anterior susceptibles de tratamiento más allá de las ventanas temporales tradicionalmente establecidas tanto para la fibrinólisis intravenosa (EXTEND⁶¹, WAKE-UP⁶²), como para la trombectomía mecánica (DEFUSE 3⁶³, DAWN⁶⁴).

1.6.- LA CIRCULACION COLATERAL

Se asume que, sin reperfusión, la penumbra isquémica progresará a infarto, independientemente del momento de su evaluación en relación con el inicio del ictus, aunque algunos estudios han demostrado que la penumbra puede persistir durante largos períodos de tiempo, de hasta 48 horas o más. Una explicación para esta progresión tardía hacia la isquemia es la presencia de una circulación colateral robusta que proteja la penumbra y, por tanto, aumente la probabilidad de buenos resultados clínicos. Comprender cómo el tiempo y la colateralidad influyen en el destino natural de la penumbra es especialmente relevante en la actualidad que somos capaces de ofrecer la opción de un tratamiento re canalizador a pacientes con ventanas terapéuticas superiores a las 6 horas⁴⁵.

La circulación colateral es un sistema de redundancia vascular común en la mayoría de especies, diseñado para preservar el suministro de sangre en un órgano en caso de fallo del suministro primario. Se conoce como circulación arterial colateral cerebral a la red de conductos arteriales que estabiliza el flujo cerebral tras una oclusión de la arteria que irriga el tejido afectado. La irrigación sanguínea del cerebro está protegida por una extensa red de circulación colateral que podemos dividir en rutas primarias y secundarias:

- Colaterales primarias. Compuesta por las arterias del *Polígono de Willis (PW)*. La arteria comunicante anterior asegura el paso de sangre entre ambos hemisferios y la reversión del segmento A1 de la arteria cerebral anterior provee soporte colateral en la región anterior del PW. A su vez, la arteria comunicante posterior puede favorecer la llegada de sangre tanto a la región anterior como a la posterior del polígono en función de su dirección de flujo. En la región posterior del PW, las arterias cerebrales posteriores también pueden asegurar la irrigación interhemisférica (Figura 5)⁴⁵.

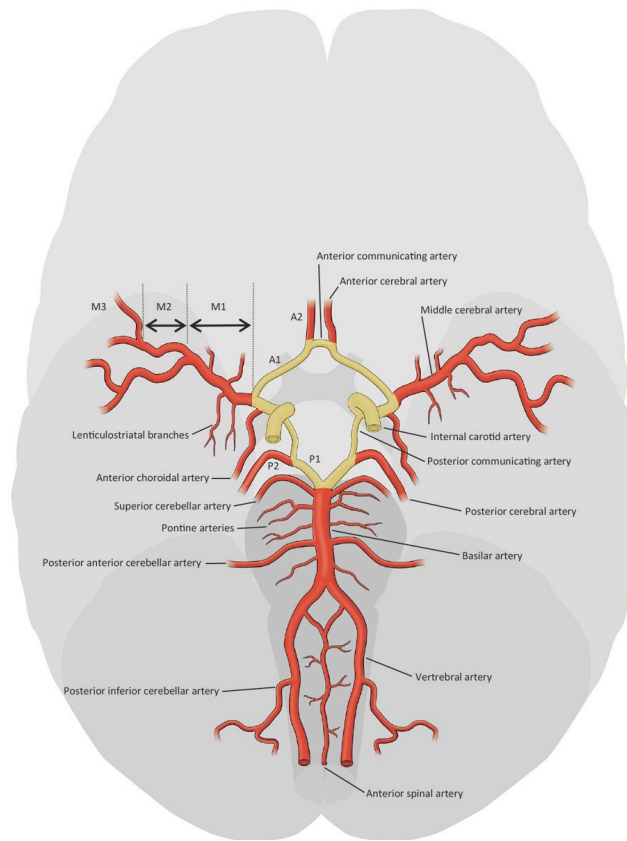


Figura 5. Colaterales primarias. En amarillo, polígono de Willis. Fuente: Simon J et al.⁴⁵

- Colaterales secundarias. Incluyen todas las conexiones de las arterias carótida externa (ACE) a interna (ACI) a través de las arterias facial, maxilar, menígea media, occipital, las arterias oftálmicas (ramas de la ACI) y las arterias leptomenígeas. La más común es la conexión a través de la arteria oftálmica, su flujo retrógrado a través de sus ramas permitirá el suministro desde la ACE a la ACI para así dar soporte a la parte anterior del PW en caso de oclusión proximal de la ACI (Figura 6)⁶⁵. Las colaterales leptomenígeas son pequeñas arteriolas piales que conforman anastomosis entre los segmentos distales de la ACM, ACA y ACP (Figura 7)⁶⁶ y asegurarán el flujo principalmente a nivel cortical. Podemos encontrar anastomosis entre las arterias cerebrales anteriores y las cerebrales medias, entre las arterias cerebrales medias y las posteriores y, en menor medida, entre las cerebrales posteriores de ambos lados. De la misma forma, las ramas distales de las arterias cerebelosas se anastomosan entre ellas y aseguran el flujo colateral

en la circulación posterior. Las colaterales perforantes también pueden conectar las arterias lenticuloestriadas con las tálamoestriadas y pueden ser reclutadas, además de las leptomeníngicas, en caso de oclusión de la ACM⁶⁷.



Figura 6. A. Circulación colateral extracranial. Se muestran las anastomosis desde las arterias facial (1), maxilar (2) y meníngea media (3) a la arteria oftálmica y las anastomosis arteriolares durales desde la arteria meníngea media (4) y la arteria occipital a través del agujero mastoideo (5) y el agujero parietal (6). En las imágenes B y C se ilustra la circulación colateral intracranial en proyecciones coronal y sagital. Se muestran: la arteria comunicante posterior (1), las anastomosis leptomeníngicas entre la ACA y la ACM (2) y entre la ACP y la ACM (3), el plexo tectal entre la ACP y las arterias cerebelosas superiores (4), las anastomosis de las arterias distales cerebelosas (5) y la arteria comunicante anterior. Fuente: Shuaib A, et al.⁶⁵

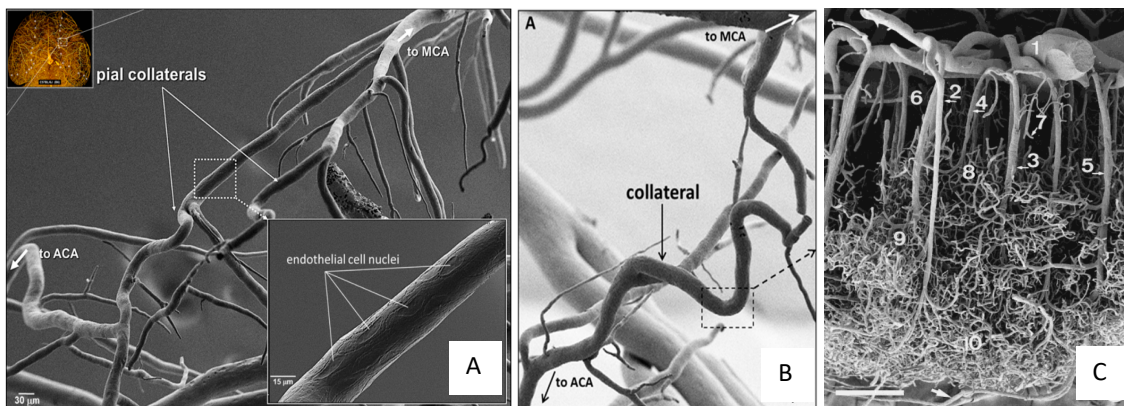


Figura 7. A, B y C. Micrografía electrónica de barrido: A. Colaterales piales de cerebro de ratón y células endoteliales alineadas a lo largo del eje del vaso; dos colaterales fijadas después de dilatación máxima que se superponen a la zona divisoria entre ACA y ACM. B. Vaso arterial pial y una colateral, fijada en máxima dilatación. Fuente: Zhang H et al.⁶⁶. C. Microscopía electrónica de barrido de un molde de corrosión procedente de córtex temporal de cerebro humano. Se muestra la distribución arterial y venosa. La flecha indica la arteria transcortical. 1. Arteria pial, 2. Arteria larga cortical, 3. Arteria medial cortical, 4. Arteria larga cortical, 5. Vena cortical, 6. Zona subpial, 7. Vasos precapilares con terminaciones ciegas, 8. Zona capilar superficial, 9. Zona de capilares medios, 10. Zona de capilares profundos. Escala 375 µm. Fuente: F Reina, et al.⁶⁶.

Cuando se produce una oclusión arterial, las arterias colaterales primarias son capaces de iniciar la compensación arterial de manera inmediata mediante la desviación de su propio flujo a través de las anastomosis referidas. Sin embargo, las arterias colaterales secundarias van a precisar de algún tiempo para desarrollar su capacidad de compensación, y la apertura de las mismas dependerá de multitud de factores anatómicos, hemodinámicos, metabólicos y neurales (Figura 8)^{68, 69, 70}.



Figura 8. Representación esquemática de las arterias de hemisferio izquierdo con una oclusión proximal de ACM izquierda (negro). Se indican diferentes grados de flujo sanguíneo distal retrógrado (flechas) por las colaterales leptomeníngicas (blanco). Incluye: relleno retrógrado pobre sólo en vasos superficiales (verde), relleno moderado hacia la cisura de Silvio (a través de los vasos coloreados en verde y morado) o buen relleno (a través de los vasos coloreados en verde, morado y amarillo). Fuente: Miteff F, et al.⁷⁰

En el estudio de fase aguda, las técnicas de imagen que permiten valorar la colateralidad son la angiografía convencional, la neurosonología, la angiografía por TC (angioTC) y la RM. La angioTC es la técnica más ampliamente utilizada para la evaluación de las arterias colaterales⁷¹. Su adquisición es muy rápida, de menos de un minuto y proporciona información anatómica tanto de la oclusión como de las colaterales primarias y secundarias sin precisar postprocesado. Su principal limitación es que no suministra información hemodinámica^{72,73}.

Para valorar la circulación colateral leptomeníngea en oclusiones de circulación anterior por angioTC se han publicado y se utilizan distintas escalas visuales. Las más conocidas son la escala de Tan⁷⁴ (ver ANEXO 4) y la de Souza⁷⁵ que, en esencia, es una modificación de la primera. La principal limitación de estas escalas es que tienen poca especificidad y, por tanto, algunos autores no las consideran válidas para tomar decisiones de tratamiento en pacientes individuales⁷⁵.

1.7.- DIAGNOSTICO DEL ICTUS ISQUEMICO AGUDO

El diagnóstico de sospecha del ictus sigue siendo fundamentalmente clínico y la situación del paciente y su sintomatología deben ser compatibles con un ictus agudo para poder establecerlo. La evaluación del paciente con sospecha de ictus isquémico agudo debe implicar además una estabilización clínica en tiempo real, una valoración de las comorbilidades asociadas y la exclusión de otras condiciones que pueden simular un ictus (pseudo ictus o “stroke mimics”), como son los cuadros conversivos, la focalidad postcrítica tras las crisis epilépticas, la hipoglucemia, el aura migrañosa, la encefalopatía hipertensiva, la toxicidad por fármacos o drogas o lesiones ocupantes de espacio en el SNC los más habituales⁷⁶.

1.7.1.- Diagnóstico radiológico

El papel de la neurorradiología en el estudio del ictus isquémico agudo ha cambiado radicalmente desde que se demostró la eficacia de los tratamientos revascularizadores o recanalizadores. Previamente la finalidad de la neuroimagen realizada en la fase aguda era fundamentalmente la exclusión de lesiones no isquémicas, pero actualmente debe ser capaz de aportarnos información sobre tres aspectos fundamentales para la correcta toma de decisiones terapéuticas: la estimación del tamaño de la lesión cerebral irreversible, el tejido en riesgo de infarto y el punto de oclusión vascular si ésta existe. El denominado TC multimodal en el estudio del ictus

agudo incluye un conjunto de técnicas de imagen por TC que analizarán estos parámetros e incluye el TC craneal, el TC perfusión y el angioTC⁷⁷:

TC multimodal: TC craneal

A pesar del continuo desarrollo de las pruebas de imagen, dada su disponibilidad en todos los centros, la facilidad de interpretación y la rapidez en la adquisición de imágenes, la realización de una TC “en vacío” sigue siendo la técnica inicial de elección ante la sospecha de un ictus agudo. Nos permite descartar con alto grado de certeza la hemorragia cerebral, diferenciar entre ictus y otras lesiones intracraneales causantes de cuadros ictales, como neoplasias o abscesos, y detectar signos precoces de infarto.

Su principal limitación es la baja sensibilidad para la detección precoz de isquemia cerebral (25% en las primeras 3 horas, 50-60% a las 5-6 horas). Las manifestaciones radiológicas en TC varían a lo largo del tiempo. La isquemia cerebral se manifiesta en fases iniciales como una disminución de la densidad parenquimatosa, predominantemente en la sustancia gris cortical o profunda, con la consiguiente pérdida de diferenciación córtico-subcortical. Entre los signos precoces de isquemia en TC se incluye el borramiento del núcleo lenticular, la pérdida del ribete insular, el borramiento de surcos corticales y la hipodensidad parenquimatosa. La visualización de estos signos implica hipoperfusión y edema citotóxico, por tanto, se consideran en general indicativos de lesión tisular irreversible⁷⁸ y se asocian con un peor pronóstico, peor evolución clínica y mayor riesgo de transformación hemorrágica. Sin embargo, existe controversia sobre la relevancia de estos signos debido a su limitada sensibilidad y una excesiva variabilidad interobservador. Para reducir esta variabilidad, se han propuesto diferentes métodos que facilitan la homogeneización del cálculo de la extensión. Entre ellos destacan dos por su mayor extensión de uso:

- Regla del tercio del territorio de la arteria cerebral media (ACM). Se asigna al paciente a una de tres categorías en función de la extensión de la hipoatenuación: ninguna, pequeña ($\leq 33\%$ del territorio) o grande ($\geq 33\%$ del territorio). Está constatado que el beneficio del tratamiento revascularizador disminuye y el riesgo de transformación

hemorrágica aumenta cuanto mayor es la extensión de la hipoatenuación, especialmente en el grupo de extensión $\geq 33\%$ ⁷⁹.

- Puntuación en la escala ASPECTS (Alberta Stroke Programme Early CT Score, ver ANEXO 3). Se asigna un punto a cada una de 10 áreas preespecificadas del territorio de la ACM. Se parte de una puntuación máxima de 10 puntos que indica normalidad en todo el territorio y se va restando un punto por cada área afectada por la hipoatenuación. También contribuye a mejorar la interpretación de estos signos, aunque la correlación interobservador sigue siendo discreta⁸⁰.

Otra limitación de la TC “en vacío” es la ausencia de información hemodinámica y del estado del árbol vascular. Por este motivo, se ha ido generalizando el uso de técnicas combinadas de TC de perfusión (TCP) y angiografía por TC (angioTC) que van a permitir la evaluación del tejido potencialmente viable y de la permeabilidad vascular cérvico-craneal en las fases precoces del ictus isquémico.

TC multimodal: TC perfusión (TCP)

Como hemos comentado en el apartado de caracterización de la penumbra isquémica con estudios de neuroimagen, a partir de los estudios de perfusión con TC (TCP) podremos obtener diferentes mapas hemodinámicos que pueden utilizarse para determinar la presencia y la extensión del tejido isquémico. El tejido cerebral dañado de forma irreversible viene representado por una zona con caída de volumen en el mapa de VSC. La aproximación a la penumbra isquémica se realizará a partir de la discrepancia o “mismatch” existente entre los mapas de VSC y TTM⁸¹. Consideraremos la presencia de discrepancia cuando el volumen de la lesión en el mapa de TTM es de al menos un 20% superior al de la lesión identificada en los mapas de VSC. Existen programas automatizados comercializados que pueden calcular estos valores, aunque el análisis visual de la imagen con código de grises o de colores puede ser suficiente⁸².

Actualmente, también pueden emplearse el método del tercio y la escala ASPECTS para cuantificar el tamaño de la lesión isquémica irreversible en las imágenes fuente del TCP⁸³.

TC multimodal: angioTC

El angioTC es un examen de TC volumétrico adquirido a cortes finos que se realiza, tras la inyección intravenosa de un bolo de contraste yodado, con el objetivo de visualizar las arterias extra e intracraneales. El estudio se planifica previamente escogiendo un área que abarca desde el cayado aórtico hasta el vértex. Se adquiere en menos de dos minutos y se postprocesa en estaciones de trabajo que permiten analizar las imágenes fuente y realizar reconstrucciones multiplanares. El angioTC nos indica el punto de oclusión vascular. Sus imágenes fuente permiten además valorar la denominada colateralidad leptomeníngea en el área del infarto y el estado del parénquima cerebral, así como descartar otras patologías como disecciones, aneurismas u otras malformaciones vasculares.

Resonancia magnética (RM)

La RM multimodal combina diferentes secuencias que, en conjunto, permiten detectar la presencia de lesiones isquémicas en fase hiperaguda, valorar la viabilidad del tejido isquémico y detectar la presencia de oclusiones arteriales⁸⁴.

Entre las limitaciones de la RM destaca la menor disponibilidad en ámbitos clínicos, los tiempos de exploración más prolongados, la menor tolerancia por parte de pacientes con claustrofobia o escasamente colaboradores y la potencial contraindicación (absoluta o relativa) en determinadas situaciones, como la presencia de implantes metálicos o marcapasos.

Con la secuencia eco de gradiente se puede aproximar la naturaleza del trombo, su ubicación, longitud y morfología, proporcionando información predictiva

sobre la recanalización mediante las terapias de reperfusión. Esta secuencia también permite detectar lesiones hemorrágicas con una sensibilidad y especificidad comparables a la TC craneal⁸⁵.

La secuencia DWI, o de difusión, proporciona imágenes de la lesión isquémica aguda desde fases muy precoces. Se basa en la identificación de edema citotóxico, que genera una restricción en el movimiento de las moléculas de agua con disminución del coeficiente de difusión, lo cual se traduce en un aumento de la intensidad de la señal de resonancia en esta secuencia. El grado de alteración del movimiento molecular puede ser cuantificado mediante el cálculo de coeficiente de difusión aparente (ADC) en mapas de imagen de RM. La restricción de la difusión de la isquemia cerebral aguda se traduce en una disminución de la intensidad de la señal en estas imágenes. La DWI por RM posee una mayor sensibilidad para la detección de isquemia cerebral aguda que la TC craneal “en vacío”. En las primeras 6 horas, la secuencia DWI en RM ha mostrado una sensibilidad del 95% y una especificidad cercana al 100%, además de una excelente concordancia interobservador⁸⁶.

El edema citotóxico se identifica desde los primeros minutos de isquemia en DWI, presentando posteriormente importantes variaciones temporales. En cuanto a su volumen, la evolución natural de la lesión en DWI en ausencia de recanalización vascular es hacia un crecimiento progresivo durante las primeras horas o días en aquellas zonas con alteración de la perfusión⁸⁷.

En general, se considera que la lesión detectada en DWI corresponde a una zona con lesión irreversible o “core”. Sin embargo, existen datos que indican que parte o incluso la totalidad de la lesión en DWI puede ser reversible si se logra una reperfusión precoz. Con la RM se pueden adquirir también imágenes de angiografía para conocer el punto de oclusión vascular y se pueden realizar estudios de perfusión con mapas de TTM, FSC y VSC cuya interpretación es superponible a los de la TCP^{84,86}.

1.7.2.- Diagnóstico clínico

De cara a estandarizar un lenguaje común en la comunidad de neurólogos en la valoración de la gravedad clínica y pronóstica del ictus, se han diseñado escalas clínicas de gravedad tanto en fase aguda como en la fase secuelar del mismo⁸⁸.

La escala NIHSS, del Instituto Nacional de Salud americano (ver ANEXO 1), es una herramienta útil y relativamente sencilla de aplicar que cuantifica los signos neurológicos y permite gradar la gravedad de los pacientes con ictus⁸⁹. La puntuación oscila de 0 a 42, indicando una puntuación mayor una mayor gravedad. Las puntuaciones obtenidas se correlacionan bien con el tamaño del infarto en neuroimagen y con la evolución del mismo y por ello, esta escala es ampliamente utilizada en el diagnóstico inicial y en el seguimiento evolutivo durante el ingreso y al alta⁹⁰.

La escala de Rankin modificada (mRS o Escala de Handicap de Oxford. Ver ANEXO 2) es la escala de valoración global más ampliamente utilizada. Está basada en la habilidad de los pacientes para realizar actividades ya aprendidas y la necesidad de ayuda para realizarlas^{91,92}. La puntuación oscila de 0 a 6, representando el 0 una ausencia de clínica residual con independencia funcional completa y el 6 la muerte. En general en la literatura se suelen distinguir dos niveles de funcionalidad; independencia funcional (puntuaciones de 0 a 2) o dependencia funcional (de 3 a 5 puntos), siendo el 6 fallecimiento⁹³. Aunque esta escala se cumplimenta preferiblemente durante la valoración directa presencial del paciente y la entrevista con familiares, también puede ser cumplimentada por teléfono mediante una entrevista dirigida a los 3 meses del ictus si la valoración presencial no es posible^{94,95}.

Como hemos comentado en el apartado 1.2, se han propuesto diferentes clasificaciones etiológicas para el ictus. En este trabajo empleamos la establecida por el Grupo de Enfermedades Cerebrovasculares de la Sociedad Española de Neurología (GEECV de la SEN)⁶, inspirada en los criterios TOAST⁵ y adaptada de los criterios NINDS⁷ de 1990 y del Lausanne Stroke Registry⁸ (1997).

1.8.- TRATAMIENTO DEL ICTUS ISQUEMICO AGUDO. EVOLUCION DEL TRATAMIENTO RECANALIZADOR DEL ICTUS ISQUEMICO AGUDO

La publicación del ensayo del NINDS hace 25 años supuso el inicio de un cambio drástico y continuado en el manejo clínico del ictus isquémico agudo⁹⁶. Previamente el tratamiento de estos pacientes se sustentaba en aplicar de medidas de soporte en la fase aguda, rehabilitación para conseguir los mejores resultados funcionales posibles asumiendo un daño ya irreversible y la adopción de medidas farmacológicas y no farmacológicas dirigidas a la prevención secundaria.

En la década de los 50 se publicaron distintos estudios con antiagregantes plaquetarios que modificaban de forma muy discreta el curso de la enfermedad⁹⁷.

Sobre la base de la definición del concepto de penumbra isquémica por Astrup^{41,42} en 1977, se empezó a considerar el tiempo como un factor fundamental en el desarrollo de una isquemia irreversible.

Esta nueva concepción de la isquemia como un fenómeno dinámico tiempo dependiente y la posterior aparición de terapias de recanalización eficaces en su uso clínico, contribuyó a que se popularizara el concepto de “tiempo es cerebro” y, por tanto, la consideración del ictus isquémico agudo como una urgencia de tratamiento no demorable, que debía ser administrado por profesionales entrenados y en estructuras asistenciales especializadas⁹⁸.

La penumbra isquémica, tal como se ha comentado previamente, se definió como una zona de tejido cerebral hipoperfundido, rodeando a un núcleo de parénquima con infarto establecido, en el cual el FSC es incapaz de mantener una adecuada actividad eléctrica pero suficiente, durante algún tiempo, para preservar el funcionamiento de los canales iónicos y por tanto mantener una viabilidad tisular^{42,43,44}. Este cambio de concepto fisiopatológico conllevó un cambio de estrategia terapéutica hacia un enfoque

más dirigido a la búsqueda de terapias de reperfusión o de recanalización aguda del vaso ocluido.

La reperfusión precoz del tejido isquémico es por tanto uno de los objetivos prioritarios del tratamiento del ictus isquémico agudo. Esta afirmación es más que un planteamiento teórico dado que, como veremos a continuación, está demostrado que es factible y que la evolución de los pacientes en los que se consigue la reperfusión es significativamente mejor.

Dos son las estrategias terapéuticas que han demostrado, tanto en estudios aleatorizados como en práctica clínica, ser útiles en el tratamiento de reperfusión del ictus isquémico agudo; la fibrinólisis sistémica por vía intravenosa (FIV) y el tratamiento con terapias endovasculares.

1.8.1.- Fibrinólisis intravenosa (FIV)

Consiste en la administración de un fármaco fibrinolítico por vía intravenosa. En el tratamiento del ictus isquémico agudo, los activadores tisulares del plasminógeno recombinantes (rtPA) son los que han demostrado ser eficaces. La alteplasa fue el primer rtPA en demostrar eficacia y es el que dispone de una mayor evidencia. Es una glucoproteína que actúa activando el paso de plasminógeno a plasmina y permite la degradación del coágulo de fibrina mediante una unión altamente específica a los enlaces de lisina, lo que aporta mayor seguridad en su administración respecto a otros fármacos fibrinolíticos. Así, la alteplasa permanece inactiva en el sistema circulatorio hasta que se activa al conjugarse con la fibrina, induciéndose la lisis local del trombo y la liberación de productos de degradación de la fibrina sin afectar a otras áreas circulatorias⁹⁹.

La alteplasa tiene una vida media corta, de 4 a 8 minutos, lo cual determina que un 10% de su dosis tenga que ser administrada mediante un bolo intravenoso y el resto en una infusión continua de 60 minutos para poder asegurar unos niveles plasmáticos estables.

La aprobación del uso de la alteplasa supuso un cambio muy significativo en el tratamiento del ictus isquémico, a pesar de algunas consideraciones y limitaciones para su administración. La FIV ha demostrado su eficacia reduciendo el daño cerebral y consecuentemente mejorando el pronóstico funcional de los pacientes si se realiza antes de que la isquemia se haya establecido. Puede implicar un riesgo de complicación hemorrágica tanto intra como extracerebral, una de sus complicaciones más graves, aunque infrecuente si se aplican estrictamente los criterios de inclusión y de exclusión.

En 1995, El “National Institute of Neurological Disorders and Stroke” (NINDS) publicó un estudio en el que se comparaba la evolución de pacientes con ictus isquémico agudo de menos de tres horas de evolución tratados con alteplasa (0.9 mg por kilogramo de peso) frente a placebo⁹⁶. Los pacientes tratados con alteplasa tenían una probabilidad un 30% mayor de recuperarse completamente o quedar sin secuelas respecto al grupo placebo a los 3 meses del evento (OR 1.7; [IC 95%: 1.2 a 2.6]). A pesar de que la administración de este tratamiento se asociaba a un mayor riesgo de hemorragia sintomática en los primeros 7 días (6,4% vs 0,6 % en el grupo placebo; $p < 0,001$) siendo la mortalidad a 3 los meses similar en ambos grupos (17% vs 20%; $p 0,30$).

En junio del 2002, la Agencia Europea del Medicamento (EMA) aprobó la administración del activador del plasminógeno tisular recombinante (rtPA) por vía intravenosa para el tratamiento del ictus isquémico agudo de menos de 3 horas de evolución con dos condiciones:

- Realizar un estudio observacional de seguridad que confirmara que los resultados de los ensayos clínicos podrían trasladarse a la práctica clínica y que se denominó “Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke: a Multinational Multicentre Monitoring Study of Safety and Efficacy of Thrombolysis in Stroke” (SITS- MOST). Éste se inició en diciembre del 2002 y se concluyó el 30 de abril de 2006 tras incluir a 6438 pacientes, 1305 de ellos de España. Los centros que participaron en el registro debían disponer de un neurólogo con experiencia en el tratamiento del ictus y una UI en la que fuera posible la monitorización del paciente durante al menos las primeras 24 horas. Los

resultados del estudio de práctica clínica fueron incluso mejores que los de los ensayos clínicos originales (Rankin ≤ 2 a los 3 meses: 54,8 vs 49,0%; hemorragia sintomática según la definición del SITS: 1,7 vs 6,4%, mortalidad a los 3 meses: 11,3 vs 17,3%). Las conclusiones del SITS-MOST indicaron que el rtPA intravenoso era seguro y eficaz en la práctica clínica cotidiana siempre que existan las condiciones idóneas para administrarlo¹⁰⁰.

- El inicio de un nuevo estudio aleatorizado, el “European Cooperative Acute Stroke Study” (ECASS) III¹⁰¹, con una ventana terapéutica más allá de las 3 horas. Previamente ya se habían realizado cuatro ensayos clínicos que pretendían evaluar hasta cuándo se podía extender la ventana terapéutica: los “European Cooperative Acute Stroke Study” (ECASS I¹⁰² y el ECASS II¹⁰³) y los ATLANTIS A¹⁰⁴ y B¹⁰⁵, que investigaron la ventana entre las 3 y las 6 horas en un total de 1847 pacientes, pero no consiguieron demostrar la eficacia del tratamiento fibrinolítico en este intervalo. El estudio ECASS III, publicado en el año 2008, mostró que los pacientes con ictus de 3 a 4,5 horas de evolución también se beneficiaban del tratamiento con alteplasa. Un 52,4% presentaban Rankin ≤ 1 frente al 45,2% del grupo placebo (p 0.04) y aunque existía un mayor riesgo de hemorragia sintomática (2,4% vs. 0,3%; p 0.008), éste no implicó un aumento de la mortalidad (7,7 frente a 8,4%)¹⁰¹.

En base a estos resultados la EMA autorizó el empleo de la FIV con alteplasa para el tratamiento de pacientes con ictus isquémico agudo de menos de 4.5 horas de evolución que no presenten contraindicación y está actualmente implantada en la práctica clínica cotidiana¹⁰⁶. Las limitaciones fundamentales de este tratamiento son la corta ventana terapéutica y su menor eficacia en el caso de oclusiones de gran vaso (carótida interna, segmento inicial de arteria cerebral media, arteria basilar), o de trombos de gran tamaño, junto al hecho de estar contraindicada en algunos pacientes que, por sus características, presentan un riesgo más elevado de complicaciones hemorrágicas¹⁰⁷.

Muy recientemente se ha publicado un estudio¹⁰⁸ y un metaanálisis¹⁰⁹ de los estudios EXTEND, ECASS-4 y EPITHET que muestran beneficio de la FIV en ventanas

temporales extendidas, de 4.5 a 9 horas, y en el ictus del despertar, en pacientes seleccionados en los que exista tejido salvable identificado por neuroimagen multimodal (RM difusión-perfusión o TC perfusión). En estos estudios hay un aumento del porcentaje de pacientes con independencia funcional a los 3 meses respecto a placebo, con un aumento de hemorragias sintomáticas intracraneales en el grupo de tratamiento activo, aunque dicho aumento no influyó en el beneficio neto general de la FIV.

Limitaciones del tratamiento con fibrinólisis endovenosa:

A pesar de la extensión de la ventana terapéutica, el factor determinante para la aplicación de la FIV es el tiempo, ya que el riesgo de discapacidad futura y las complicaciones hemorrágicas son menores cuanto más precozmente se administra el tratamiento fibrinolítico¹¹⁰. Aunque dispongamos de 4,5 horas desde el inicio de la sintomatología, si un paciente es tratado en los primeros 90 minutos, el número de pacientes que es necesario tratar (NNT) para que uno tenga un buen pronóstico funcional (mRS 0-2) es 4, mientras que en la ventana terapéutica entre los 180-270 minutos este número aumenta a 14^{111,112}.

Otro factor limitante en la administración de la FIV es su falta de eficacia en las oclusiones proximales de gran vaso¹¹³.

Complicaciones de la fibrinólisis intravenosa

La transformación hemorrágica espontánea de un infarto cerebral no es infrecuente, aunque se desconoce con certeza su implicación en el pronóstico final¹¹⁴. El tratamiento con agentes fibrinolíticos aumenta el riesgo de hemorragia intracerebral y extracerebral o sistémica, además de incrementar el riesgo de transformación hemorrágica precoz en el infarto isquémico agudo¹¹⁵.

En los ensayos clínicos realizados con FIV, se emplearon distintos criterios para cuantificar el deterioro neurológico secundario a la hemorragia, definir el grado de transformación hemorrágica y cuantificar el intervalo temporal desde el inicio de la FIV hasta el debut de la hemorragia.

En el estudio del NINDS se definió la hemorragia como aquella que se demostraba en el estudio de TC craneal de control realizado a las 24 horas del inicio de la sintomatología y que se relacionaba con un deterioro clínico del paciente¹¹⁶.

Posteriormente y debido a la alta frecuencia de hemorragias clínicamente irrelevantes tras la FIV, los investigadores del estudio “ Prolyse for Acute Cerebral Thromboembolism” (PROACT)¹¹⁷ y el “European Cooperative Acute Stroke Study” (ECASS III)¹⁰¹ así como los investigadores del SITS-MOST¹⁰⁰, decidieron incluir un criterio clínico en la definición de hemorragia sintomática: el cambio en la puntuación de la escala NIHSS mayor o igual a 4 puntos. Con esto se buscaba homogeneizar el criterio limitando la variabilidad en la obtención e interpretación de los resultados.

En otros estudios, únicamente se consideraron las hemorragias clínicamente significativas, sin atender a criterios radiológicos. Por ejemplo, en el estudio “Perfusion Imaging Evaluation for Understanding Stroke Evolution” (DEFUSE)¹¹⁸ se distinguió entre hemorragia menor (pacientes con incremento de 2-3 puntos en la escala NIHSS) y hemorragia mayor (paciente con incremento de ≥ 4 puntos en la escala NIHSS).

En el estudio ECASS I¹⁰² se definieron dos subtipos principales de transformación hemorrágica atendiendo a criterios radiológicos: infarto hemorrágico (HI, a su vez subdivididos en HI1 como transformación petequeal no confluyente y HI2 si era confluyente) y hemorragia intraparenquimatosa (PH, subdividida en tipo 1 si el territorio era $\leq 30\%$ y tipo 2 si abarcaba $>30\%$ del territorio infartado con efecto masa).

Existen, además, los sangrados remotos extraisquémicos¹¹⁹, generalmente multifocales, con o sin efecto masa, denominados hematomas extraisquémicos remotos

(RPH), en la clasificación de Fiorelli¹²⁰, atribuidos estos a diferentes etiologías (Figura 9)¹¹⁴.

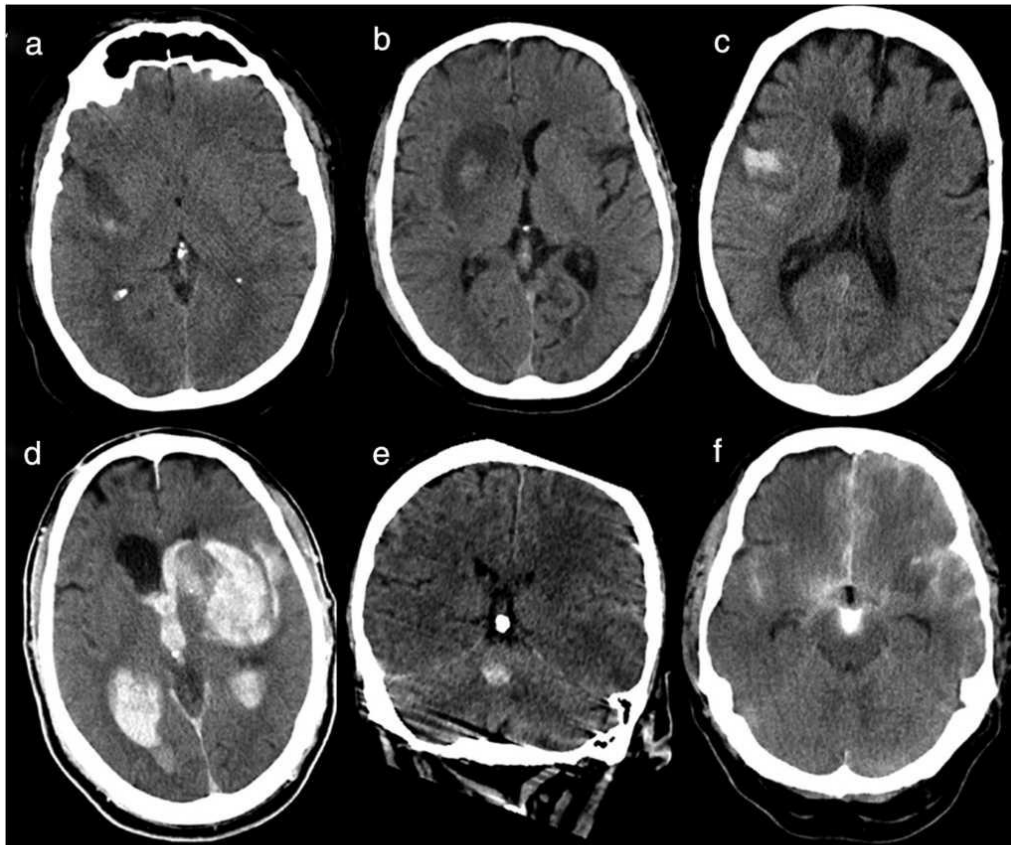


Figura 9. Imágenes de TC de cráneo basales realizadas en las primeras 36 h tras tratamiento revascularizador. a) Infarto hemorrágico tipo 1: pequeñas petequias en la periferia del infarto. b) Infarto hemorrágico tipo 2: petequias confluentes en el área del infarto que no ejercen efecto masa. c) Hemorragia parenquimatosa tipo 1: sangre en < 30% del área de infarto, que no ejerce efecto masa. d) Hemorragia parenquimatosa tipo 2: hemorragia parenquimatosa abierta al sistema ventricular con sangre en más del 30% del área infartada y evidente efecto masa. e) Hemorragia parenquimatosa a distancia tipo 1: hemorragia de volumen pequeño sin relación con el área infartada (territorio arteria cerebral media izquierda). f) Infarto hemorrágico tipo 1 + hemorragia subaracnoidea + contraste: pequeñas petequias en la periferia del infarto, sangre en espacios subaracnoideos y contraste. Fuente: García Jurado PB, et al.¹¹⁴

Atendiendo al criterio temporal en la aparición de la hemorragia, también hubo diferencias entre los distintos estudios. El estudio NINDS⁹⁶, el SITS-MOST¹⁰⁰, el ECASS III¹⁰¹ y el DEFUSE¹¹⁸ consideraron hemorragias atribuibles al tratamiento fibrinolítico a las que ocurrían hasta las primeras 36 horas, mientras que el ECAS II¹⁰³ consideró como hemorragias clínicamente importantes a las que acontecieron en los primeros 7 días tras la FIV.

Estas diferencias de criterios explican las diferentes tasas reportadas en los distintos estudios.

En general, en los ensayos clínicos y los estudios más recientes se ha considerado que la definición más consistente de hemorragia sintomática es la definida en el protocolo SITS-MOST¹⁰⁰: hemorragia remota o parenquimatosa tipo 2 que se visualiza en las 22-36 horas tras el tratamiento fibrinolítico, junto con un deterioro neurológico ≥ 4 puntos en la escala NIHSS basal, o respecto al valor más bajo de NIHSS entre la situación basal y las primeras 24 horas o que conduce a la muerte.

Las clasificaciones radiológicas utilizadas actualmente están basadas en la adaptada por Fiorelli¹¹⁵ (tabla 2), de la utilizada previamente en el ensayo ECASS I¹⁰²:

No hemorragia
HI-1. Petequias pequeñas dentro del lecho isquémico sin efecto masa
HI-2. Petequias confluentes dentro del lecho isquémico sin efecto masa
PH-1. Hematoma dentro del lecho isquémico ocupando ≤ 30 % del territorio infartado
PH-2. Hematoma dentro del lecho isquémico con efecto masa, $>30\%$ del territorio infartado

Tabla 2. Clasificación radiológica de los tipos de transformación hemorrágica propuesta por Fiorelli¹¹⁴

En cualquier caso, los estudios confirman de manera uniforme que sólo la transformación hemorrágica PH-2 es clínicamente relevante dado que se asocia a un mayor riesgo de deterioro neurológico precoz y a un aumento de la mortalidad a los 3 meses.

Factores que incrementan el riesgo de transformación hemorrágica tras la FIV

También han sido estudiados y analizados los factores que incrementan el riesgo de transformación hemorrágica, tanto los inherentes a la etiología y el tipo de ictus

como los factores de riesgo vascular, otras patologías previas y la utilización de tratamiento antitrombótico previo.

El estudio NINDS⁹⁶ identificó como factores de riesgo la gravedad del ictus y el edema cerebral en la TC antes de la FIV. En el ECASS II¹⁰³ se concluyó que la historia previa de insuficiencia cardíaca congestiva, la extensión de la hipodensidad en la TC y la edad avanzada eran también factores de riesgo de transformación hemorrágica.

Los factores inherentes al ictus que se han relacionado con un riesgo aumentado para la transformación hemorrágica en diferentes estudios son los ictus de origen cardioembólico, los de gran tamaño, los secundarios a oclusión de gran vaso y en los que por neuroimagen se observa ausencia de circulación colateral¹²¹.

Otros factores, como la glucemia al ingreso pueden incrementar también el riesgo hemorrágico¹²². Aunque no confirmado, la presencia de ictus previos hallados en la TC¹²³, la diabetes mellitus¹²⁴, las cifras de presión arterial al ingreso¹²⁵ y el empleo previo de antiagregantes plaquetarios¹²⁶, también han sido factores relacionados con un riesgo incrementado de transformación hemorrágica.

La relación entre insuficiencia renal y el riesgo de transformación hemorrágica en los diferentes estudios es contradictoria. Algunos estudios muestran un incremento del riesgo de hemorragia sistémica y de transformación hemorrágica, especialmente en los casos en los que el filtrado glomerular está muy reducido (< 30 ml/min), hipotetizándose como causa la disfunción plaquetaria y endotelial en este grupo de pacientes¹²⁷.

La edad superior a los 80 años no constituye, de forma independiente, un factor de riesgo para transformación hemorrágica. Aunque inicialmente se incluyó como criterio de exclusión en algunos protocolos en base a un supuesto incremento de riesgo hemorrágico en este grupo de pacientes, se ha podido comprobar que el beneficio de la FIV es similar al observado en pacientes más jóvenes¹²⁸.

Respecto a los RPH, se desconoce si su fisiopatología y factores predisponentes son los mismos que para la hemorragia en tejido isquémico, aunque los estudios reflejan que los pacientes con hemorragias remotas son más mayores, con mayor probabilidad mujeres y suelen haber presentado ictus con anterioridad. Las RPH suelen presentarse en ictus menos severos y presentan con menos frecuencia signos precoces de isquemia en la TC inicial. La transformación hemorrágica parece más frecuente en pacientes con evidencia de microsangrados antiguos y, además, algunos factores que se asocian a la presencia de RPH son comunes con los descritos para la angiopatía amiloide. En consecuencia, independientemente de la posible implicación de patología específica de pequeño vaso cerebral tanto isquémica como hemorrágica en forma de microsangrados, estos datos refuerzan la impresión de que pueda coexistir una angiopatía amiloide subyacente en al menos parte de los pacientes con RPH¹²⁹.

1.8.2.- Tratamiento endovascular

Posteriormente a la implantación de la FIV como único tratamiento recanalizador aprobado en práctica clínica, se han venido desarrollando distintas técnicas para procurar la recanalización arterial mediante un abordaje endovascular. Estas incluyen la fibrinólisis o trombólisis intraarterial y la trombectomía mecánica mediante distintos dispositivos de extracción. Los objetivos fundamentales son conseguir una mayor eficacia de recanalización al actuar in situ, especialmente en oclusiones de gran vaso, disminuir las complicaciones hemorrágicas y aumentar la ventana de oportunidad para la intervención con el fin de poder ser aplicable de forma eficaz en un mayor número de pacientes¹³⁰. Frente a estas ventajas teóricas, el abordaje endovascular tiene los inconvenientes de su mayor complejidad, necesitando más tiempo de actuación, y del riesgo de complicaciones derivadas del procedimiento. Adicionalmente existe también la posibilidad de conseguir un buen resultado radiológico que no se asocie a un beneficio clínico, lo que se conoce como recanalización fútil¹³¹. Por ello, es necesaria una adecuada selección de los pacientes que permita ofrecer un balance riesgo/beneficio favorable¹³². Factores que tradicionalmente se han considerado en la selección del paciente son la gravedad del ictus, el tiempo de

evolución, la persistencia de tejido viable, la existencia de una circulación colateral eficaz, el estado funcional o la edad¹³³.

Como hemos comentado anteriormente, la FIV presenta algunas limitaciones, entre las que destacan su corta ventana terapéutica y la necesidad de aplicar estrictos criterios de inclusión y exclusión si queremos evitar complicaciones mayores. Todo esto implica que aproximadamente solo el 5-15% de los pacientes que acuden a los servicios de urgencias de nuestros centros son candidatos finales a la aplicación de la FIV¹³⁴. Por otro lado, existe evidencia de que la recanalización arterial completa del vaso ocluido, necesaria para recuperar el tejido en penumbra, es baja en casos de oclusiones de tronco arterial de gran calibre, como son la arteria carótida interna, el primer segmento de la arteria cerebral media o el tronco de la arteria basilar, por la mayor resistencia de los trombos de mayor tamaño a la degradación enzimática. Los porcentajes de recanalización arterial con FIV varían en estos casos, oscilando entre el 4.5-14% para la arteria carótida interna, 30-50% para la ACM y menos de un 5 % para la arteria basilar^{135,136}. A esto se une la posibilidad de reoclusión del vaso tras haber conseguido su recanalización¹³⁷.

Estas son las principales razones por las que el tratamiento endovascular en la fase aguda del ictus isquémico está adquiriendo cada vez más importancia como complemento o alternativa a la FIV, bien cuando ésta está contraindicada o cuando ha sido ineficaz.

Dentro del tratamiento endovascular del ictus isquémico podemos diferenciar tres técnicas o estrategias fundamentales a aplicar solas o en combinación. Estas son la fibrinólisis intraarterial, la angioplastia con o sin stenting y la extracción mecánica del trombo con dispositivos mecánicos especialmente diseñados para tal fin. Esta última es la que ha ido ganando mayor importancia por haber demostrado mayor eficacia y seguridad en ensayos clínicos y en amplias series de pacientes.

1.8.2.1.- Fibrinólisis intraarterial

Consiste en la administración local de agentes fibrinolíticos en el lugar de la oclusión vascular, ayudados o guiados por un microcatéter, con el objetivo de aumentar la concentración del fármaco in situ, donde está físicamente localizado el trombo. Se han probado diferentes fármacos, siendo la prouroquinasa el más estudiado en ensayos clínicos. La prouroquinasa es un precursor inactivo de la uroquinasa, una serinproteasa que parece actuar como activador directo del plasminógeno y que, a diferencia del t-PA, carece de afinidad específica por la fibrina, ya que activa indiscriminadamente tanto al plasminógeno circulante como al unido a la fibrina¹³⁸.

Los estudios que ha demostrado la eficacia y seguridad de la fibrinólisis intraarterial (FIA) fueron:

- PROACT “Prolyse in Acute Cerebral Embolism”¹³⁹, publicado en el año 1998. Evaluó la eficacia de la prouroquinasa vs placebo en las seis primeras horas del ictus en pacientes con oclusión aguda de la ACM. Obtuvo resultados positivos en situación funcional a los 90 días con porcentajes de hemorragia sintomática del 15.4 % en los pacientes con fármaco activo vs 7.1% del grupo placebo
- El estudio PROACT II¹⁴⁰, realizado posteriormente y publicado un año después, evaluó el tratamiento con prouroquinasa a dosis total de 9 mg asociada a heparina vs heparina aislada para el tratamiento de la oclusión del segmento M1 o M2 de la ACM en las primeras seis horas. Se obtuvieron altos porcentajes de recanalización arterial (68% vs 18%) con un porcentaje de pacientes independientes a los 3 meses del 40% en el grupo de tratamiento activo frente a un 25% del grupo control a pesar de porcentajes de complicaciones hemorrágicas del 10% en grupo de tratamiento activo frente a sólo un 2% del grupo control. Es por este último motivo por el que la FDA no aprobó inicialmente su uso.

Posteriormente se desarrollaron otros estudios de terapia combinada de reperfusión o terapia puente:

- El estudio “Emergency Management of Stroke Bridging Trial” o EMS¹⁴¹ evaluó dos brazos de pacientes: los sometidos únicamente a FIA con rtPA frente a los sometidos a FIV + FIA con rtPA. Se obtuvieron mayores porcentajes de recanalización en el grupo de tratamiento combinado (54% frente a 10%) sin un aumento significativo de complicaciones hemorrágicas sintomáticas, aunque no hubo diferencias en la recuperación funcional de los pacientes entre ambos grupos.

- Posteriormente se desarrollaron los estudios denominados “Interventional Management of Stroke” IMS I¹⁴² y II¹⁴³ que evaluaron los efectos de FIV inicial con dosis bajas de alteplasa intravenosa (0.6 mg/kg) combinado posteriormente con alteplasa intraarterial en aquellos pacientes en los que no se había producido la recanalización arterial tras el bolo iv de alteplasa. En el estudio IMS II se utilizó la técnica de ultrasonidos intraarterial con el dispositivo Ekos[®] en un subgrupo de pacientes para intentar aumentar las posibilidades de disolución del trombo in situ. Para evaluar las tasas de recanalización se analizó el porcentaje de pacientes con puntuación II y III de la escala TIMI (Thrombolysis in Myocardial Infarction), consiguiéndose en un 56% del IMS I y en un 60% del IMS II del grupo con tratamiento combinado. El 34% de pacientes con TIMI II o III del IMS I y el 55% del IMS II alcanzaron puntuaciones mRS \leq a 2 puntos a los tres meses, es decir, una buena recuperación funcional, comparativamente a los pacientes con TIMI 0-I (12% en el IMS I y 27% en el IMS II). La mortalidad global de ambos estudios calculada a los tres meses fue de un 16% y los porcentajes de hemorragia intracraneal sintomática global del 6% en el IMS I y del 9% en el IMS II (ambos porcentajes no diferían de forma significativa de los resultados de los grupos placebo y tratamiento activo con rtPA iv del NINDS⁹⁶).

La FIA, sola o asociada a FIV, ofrece por tanto ventajas frente a la FIV aislada, consiguiendo mayores porcentajes de recanalización arterial y permitiendo además extender la ventana terapéutica (hasta 6 horas en oclusiones de territorio anterior) y de 12 a 48 horas en oclusiones de tronco de la arteria basilar, según situación clínica y evolución de los síntomas en el paciente. A pesar de mejores resultados funcionales, más de la mitad de los pacientes quedan todavía en una situación funcional precaria a los 3 meses del tratamiento¹⁴⁴. Esta situación, asociada a la necesidad de realizar una técnica intervencionista para la aplicación de la FIA, ha sido la que ha llevado a la búsqueda de otras técnicas de revascularización más eficaces.

1.8.2.2.- Técnicas mecánicas de revascularización

Dentro del tratamiento endovascular, las técnicas de revascularización mecánica son las más utilizadas actualmente en todos los centros autorizados. Tienen además el antecedente de haber demostrado en diferentes ensayos clínicos mayor seguridad, mayor eficacia en porcentajes de recanalización y una mejor evolución funcional de los pacientes. Otra ventaja importante es su indicación en algunos pacientes con contraindicación para la FIV como los pacientes anticoagulados, los sometidos a cirugía reciente o en otras situaciones que impliquen un alto riesgo hemorrágico.

Las principales técnicas de revascularización mecánica evaluadas son las siguientes:

- La disrupción mecánica del trombo mediante su fragmentación por el paso de un microcatéter o émbolo a su través con aspiración simultánea. En desuso en la actualidad.
- La angioplastia con o sin stenting del segmento arterial estenosado. A nivel intracraneal puede realizarse en casos de oclusión intracraneal de origen aterotrombótico con estenosis grave arterial subyacente. Sin embargo es más frecuente su uso en oclusiones carotídeas cervicales, asociadas habitualmente a una oclusión arterial intracraneal (lesiones en tándem). La angioplastia carotídea,

con o sin stenting, facilita también el acceso y posterior tratamiento de la oclusión intracraneal distal¹⁴⁵.

- La trombectomía mecánica (TM), técnica que vamos a desarrollar más extensamente y que, en esencia, se basa en la extracción mecánica del trombo mediante el uso de dispositivos específicamente diseñados para ello.

Trombectomía mecánica

La trombectomía mecánica (TM) agrupa un conjunto de técnicas que tienen como objetivo principal la recanalización del vaso sin utilizar ningún fármaco, realizando la extracción del trombo que ocluye la luz del vaso ayudados de distintos dispositivos que pueden capturar, fragmentar o aspirar el material trombótico.

Dentro de los dispositivos utilizados en la trombectomía mecánica puede conceptualmente diferenciarse entre los dispositivos de acción proximal, que actúan en la parte proximal del trombo y los dispositivos de acción distal, que ejercen su fuerza en la parte distal del mismo.

Desde el punto de vista técnico, para realizar la extracción mecánica, los primeros pasos hasta la colocación del catéter portador con balón son los mismos, existiendo variación específica sólo en función del dispositivo de extracción utilizado.

En la TM se accede a la zona de oclusión trombótica con un microcatéter por vía endovascular que se inserta a través de un acceso percutáneo, para posteriormente, una vez emplazado en la zona de oclusión, extraer el trombo con diferentes dispositivos.

Se empezó a denominar a esta técnica como TM “de rescate” ya que no existen ensayos clínicos que la hayan comparado frente a placebo, no obstante, ésta se puede plantear como técnica primaria en pacientes no candidatos a la FIV o como “de rescate” en casos de FIV no eficaz.

A continuación, se resume la evidencia científica disponible para la TM expuesta de forma cronológica, con los dispositivos iniciales y los dispositivos denominados de segunda generación.

⇒ **Dispositivos de primera generación para la TM**

Desde el inicio de las investigaciones con la TM, se han venido probando diferentes sistemas para la extracción trombótica, algunos de ellos aprobados por la FDA y la EMA, basados en estrategias de extracción mecánica o en estrategias de aspiración. En general, los porcentajes de recanalización obtenidos con estos dispositivos iniciales eran modestos, los tiempos de exploración algo prolongados y su uso no se traducían en un aumento significativo del porcentaje de pacientes funcionalmente independientes a los 3 meses.

En el año 2004 se publicó el primer ensayo clínico con TM. Este estudio fue multicéntrico, pero no controlado ni aleatorizado. Se denominó “Mechanical Embolus Removal in Cerebral Ischemia” o MERCI¹⁴⁶. El estudio se realizó con un dispositivo en espiral patentado denominado Merci Retriever®. Se demostró que el uso de un dispositivo en espiral para la disrupción y extracción del trombo era un método seguro y eficaz para obtener la recanalización de los vasos arteriales en el ictus isquémico agudo dentro de las primeras 8 horas. Esto permitió que la FDA aprobara ese mismo año el dispositivo Merci Retriever® para la trombectomía mecánica en pacientes con ictus isquémico no candidatos a la fibrinólisis sistémica o bien como terapia de rescate en los pacientes no respondedores a la fibrinólisis intravenosa con alteplasa. Se convirtió así en el primer dispositivo aprobado para la TM en el ictus isquémico agudo. Se comercializaron varias generaciones distintas de este dispositivo que aportaban diferentes mejoras técnicas respecto a su predecesor (Figura 10).

Posteriormente se desarrolló el estudio “Multimechanical Embolus Removal in Cerebral Ischemia” o MULTI MERCI¹⁴⁷, diseñado para valorar la eficacia y seguridad de la terapia combinada con alteplasa intravenosa y TM en pacientes tratados con FIV en

las primeras 3 horas de evolución de los síntomas en los que no pudo obtenerse la recanalización arterial. Este estudio también fue utilizado para valorar eficacia y seguridad de una nueva generación de dispositivos, los MERCI L5 Retriever® (Figura 11)¹⁴⁷. Se realizó un estudio comparativo entre los pacientes tratados con terapia combinada (alteplasa endovenosa dentro de las 3 primeras horas y TM posterior) frente a otro grupo de pacientes con ictus isquémico de menos de 8 horas de evolución que no eran candidatos a fibrinólisis intravenosa y eran tratados únicamente con TM. Este estudio confirmó la eficacia y seguridad de la terapia combinada (FIV + TM) en pacientes con ictus isquémico de menos de 8 horas de evolución. En el grupo de pacientes (29%) que recibieron alteplasa intravenosa previa (dosis 0.6 a 0.9 mg/kg), se obtuvieron porcentajes de recanalización arterial del 69% frente a 57.3% expuestos sólo a la TM, con un porcentaje de hemorragias intracraneales sintomáticas del 10%, complicaciones graves durante el procedimiento en un 4.2% y una mortalidad global del 28%, resultados comparables a los del grupo tratado sólo de forma mecánica y algo mejores que los del estudio MERCI, probablemente por la mayor experiencia del neurorradiólogo intervencionista y por el uso de un dispositivo mecánico más desarrollado. Los porcentajes de mortalidad y de complicaciones fueron, no obstante, más elevadas que en el estudio NINDS inicial con FIV.

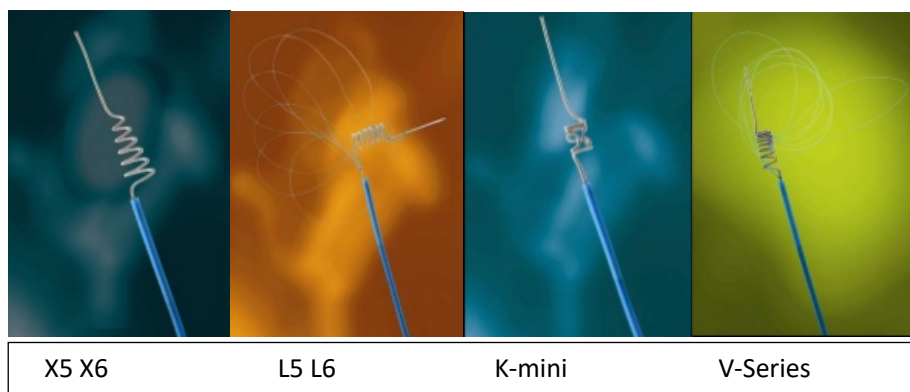


Figura 10. Dispositivos MERCI®. Fuente: Uclahealth.org

Posteriormente se fueron publicando diferentes series de pacientes que replicaban en mayor o menor medida los resultados de los ensayos.

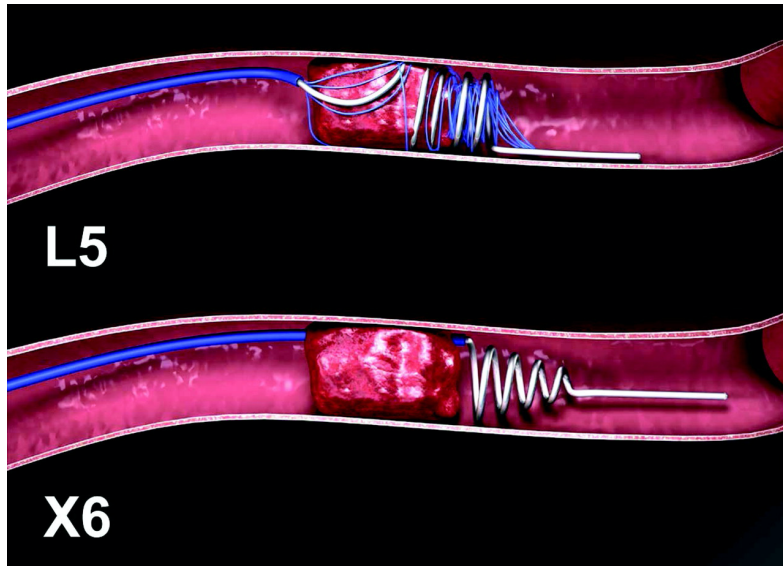


Figura 11. Dibujo del dispositivo L5® (arriba) y el dispositivo X6® (abajo) enganchando un coágulo. El dispositivo L5 se diferencia de la familia de dispositivos X5 / X6 por tener una serie de monofilamentos que se unen proximal y distalmente a las bobinas helicoidales de nitinol. El catéter de guía de globo se coloca más proximal (no se muestra) para detener el flujo en el segmento vascular a medida que el microcatéter azul y el dispositivo se tiran de manera proximal para eliminar el coágulo. Fuente: Smith S, et al.¹⁴⁷.

Otro dispositivo desarrollado fue el Penumbra® (Figura 12). Su funcionamiento se basaba en la fragmentación y aspiración simultánea del trombo. Está compuesto por un catéter flexible que se conecta a una bomba de vacío y que succiona al trombo abordado proximalmente desde la luz distal del catéter. Incluye un separador montado sobre una microguía que ayuda a romper el trombo en fragmentos para su aspiración. Su aprobación por la FDA se fundamentó en un estudio piloto, sin grupo control, publicado en el año 2009¹⁴⁸ en el que se evaluó la eficacia y la seguridad del dispositivo en un total de 125 pacientes con ictus isquémico por oclusión de gran vaso (ICA intracraneal, M1 o basilar) de hasta 8 horas de evolución. Se obtuvieron porcentajes de recanalización TIMI 2-3 cercanas al 90%, con una mejoría en la escala NIHSS al alta de más de 10 puntos, mRS 0-1 a los 3 meses en un 39% de los pacientes TIMI 2-3 y mRS ≤ 2 puntos a los 3 meses en un 42% de los pacientes TIMI 2-3. Un 28% de pacientes tuvieron complicaciones hemorrágicas en la TC realizada a las 24 horas y un 11.2 % hemorragias sintomáticas. La mortalidad global a los 90 días fue del 32.8%. Hay que tener en cuenta que los pacientes incluidos tenían de base una morbi-mortalidad

esperada pre-procedimiento muy elevada, ya que un 70% tenían una NIHSS basal > 20 puntos y algunos presentaban oclusión del tronco de la arteria basilar.

Posteriormente se publicó un estudio con únicamente 23 pacientes con porcentajes de recanalización satisfactoria (TIMI 2-3) del 93%, cerca de un 50% de pacientes independientes a los 3 meses (mRS \leq 2) y ausencia de complicaciones hemorrágicas¹⁴⁹.

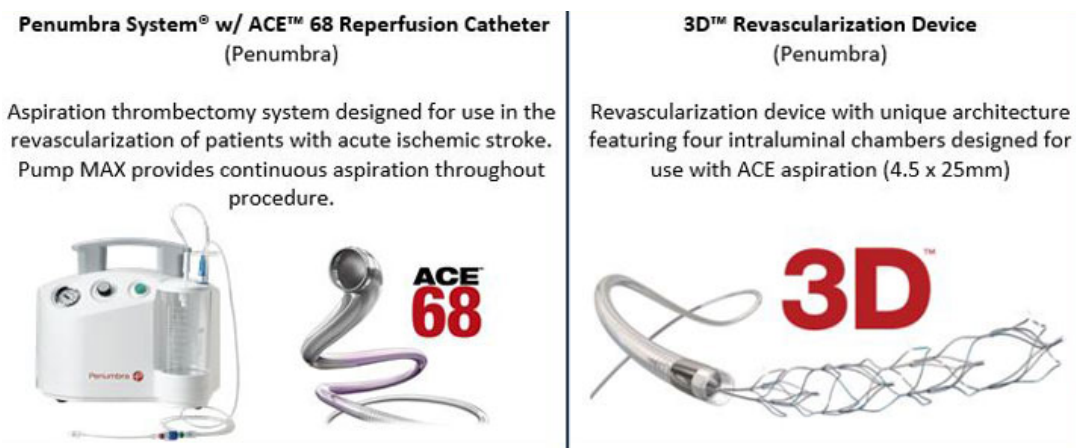


Figura 12. Sistema PENUMBRA®. Fuente: angiocalc.com. Educational Resources: Revascularization Devices.

A lo largo del año 2013 se publicaron tres ensayos aleatorizados que compararon la eficacia y el resultado funcional a 3 meses entre un grupo de pacientes sometidos a tratamiento médico con FIV y otro en los que, además, se les añadía tratamiento endovascular bien con FIA bien con dispositivos de extracción mecánica de primera generación:

- El estudio SYNTHESIS Expansion “Local versus Systemic Trombolysis for Acute Ischemic Stroke”¹⁵⁰, incluyó un total de 362 pacientes con ictus isquémico de circulación anterior o posterior enfrentando a un grupo con FIV frente a un grupo con FIV + TEV. El porcentaje de pacientes con mRS 0-1 a los 90 días fue del 30.4% para el grupo con endovascular y 34.8% para el grupo con tratamiento médico, sin que se apreciaran tampoco diferencias

en las complicaciones significativas ni en el porcentaje de hemorragia intracraneal sintomática a los 7 días.

- El estudio IMS III “Interventional Management of Stroke”¹⁵¹ continuó a los mencionados IMS I y II para evaluar la eficacia y seguridad del tratamiento endovascular. Este estudio mantuvo la hipótesis de una mayor eficacia de la terapia combinada, pero se realizó un diseño distinto. Un total de 656 pacientes con ictus isquémico moderado-severo de circulación anterior o posterior fueron tratados mediante FIV con rtPA ev en las primeras 3 horas del evento y posteriormente se aleatorizaron a FIV sólo vs FIV seguida de tratamiento endovascular (TM con dispositivo mecánico o FIA con rtPA). Un 41% de los pacientes sometidos a tratamiento endovascular recibieron sólo rtPA intraarterial y un 59% TM con dispositivo extractor (combinado o no con rtPA intraarterial). En un porcentaje mínimo de pacientes se utilizaron dispositivos mecánicos de segunda generación que explicaremos en el segundo apartado. Este estudio tuvo que detenerse en un análisis intermedio al no encontrar diferencias funcionales entre ambos grupos (mRS 0-2 en el 40.8% del grupo de tratamiento endovascular frente al 38.7% en el grupo de tratamiento médico), siendo los datos de seguridad muy similares.
- El estudio multicéntrico MR RESCUE “Mechanical Retrieval and Recanalization of Stroke Clots Using Embolectomy”¹⁵² comparó la TM con diferentes dispositivos de primera generación (Merci® y Penumbra®), con o sin FIA asociada con rtPA, frente a tratamiento médico habitual en las primeras 8 horas de ictus isquémico de circulación anterior. Se incluyeron 127 pacientes y se seleccionaron en base a la penumbra isquémica evaluada con técnicas de neuroimagen. La media en la mRS a los 3 meses fue similar en ambos grupos y sólo se alcanzó recanalización completa en un 25% del grupo de tratamiento endovascular.

En ninguno de los tres estudios mencionados se consiguió por tanto demostrar el beneficio del tratamiento endovascular añadido¹⁵³, por lo que no hubo repercusión en el manejo clínico, que continuó basado en la FIV como tratamiento revascularizador de elección en ictus isquémicos de menos de 4.5 horas de evolución.

⇒ **Dispositivos de segunda generación para la TM, stents recuperables o retrievers.**

Estos dispositivos, desarrollados inicialmente como sistema de apoyo al tratamiento endovascular de los aneurismas cerebrales, son endoprótesis autoexpandibles de nitinol (aleación de níquel y titanio) unidos a una guía portadora, lo que permite su extracción del cuerpo una vez abiertos. Están provistos de marcas radiopacas en sus extremos distal y proximal que permiten su visualización durante la angiografía. Desde su comercialización, se publicaron series de casos de pacientes mostrando altos porcentajes de recanalización (superiores al 90%) y mostrando bajos porcentajes de complicaciones hemorrágicas. Fue a partir del año 2015 cuando se empieza a disponer de los resultados de ensayos clínicos aleatorizados que sustentaron su aprobación y su expansión para uso clínico, siendo actualmente el sistema de uso mayoritario en todos los centros para la realización de la TM.

Existen distintos dispositivos extractores de segunda generación o stent retrievers comercializados: Solitaire® (Figura 13), Trevo® (Figura 14), Preset®, Catch® y otros que se han utilizado de forma variable en la mayor parte de las intervenciones de TM¹⁵⁴.

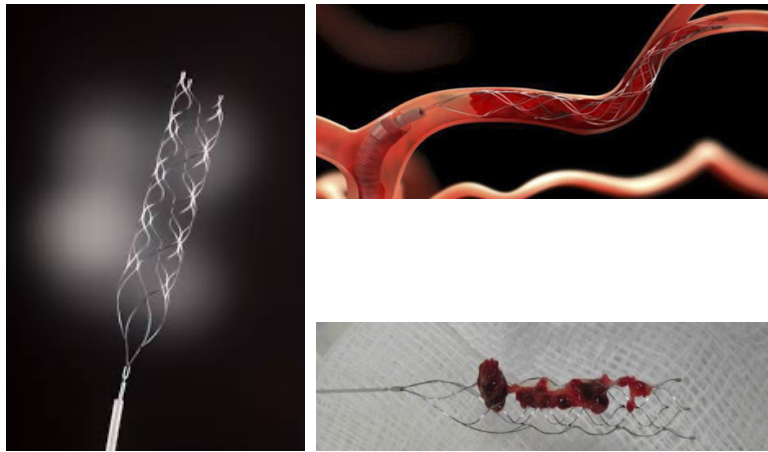


Figura 13. A. Imagen detalle del stent retriever Solitaire X® de Medtronic Fuente: *medicalexpo.es*. B. Ilustración posicionamiento de stent retriever Solitaire X® de Medtronic en el seno del trombo en el primer segmento de la ACM. Fuente: Medtronic. C. Stent retriever con trombo en su interior extraído. Fuente: *Medicalexpo.es*

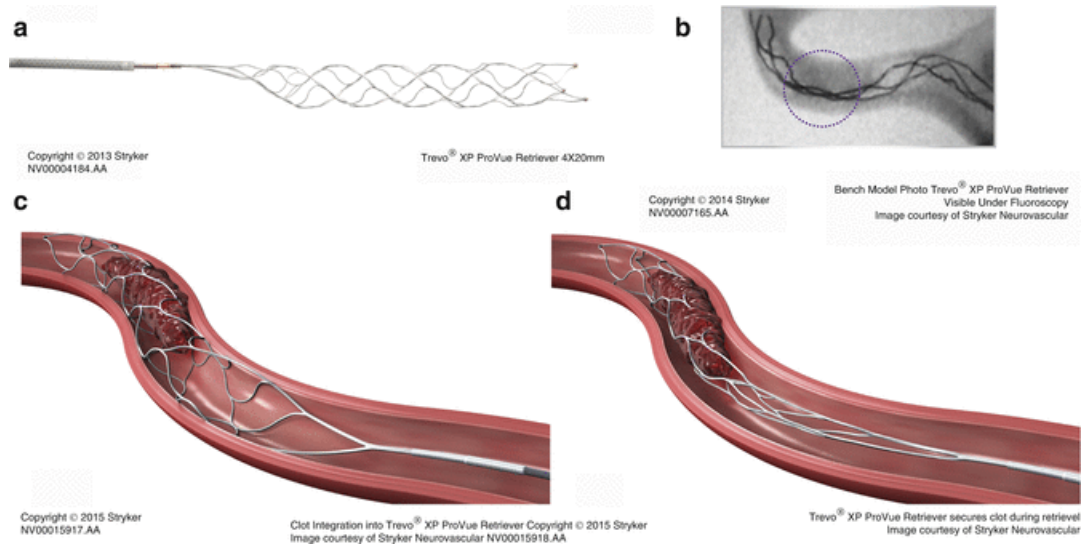


Figura 14. Stent retriever Trevo XP ProVue®. Fuente: *Ramana Appireddy et al¹⁵⁴*.

A modo de resumen se expone el diseño y resultados de los 5 ensayos clínicos principales que han demostrado que el tratamiento temprano con TM realizado con dispositivos mecánicos de segunda generación o stent retrievers es superior al tratamiento convencional con FIV en ictus isquémicos secundarios a oclusión de gran vaso en territorio anterior:

- MR CLEAN “The Multicenter Randomized Clinical Trial of Endovascular Treatment for Acute Ischemic Stroke”¹⁵⁵. Ensayo doble ciego aleatorizado, con análisis por intención de tratar, con una N total de 500 pacientes con ictus isquémico por oclusión arterial a nivel proximal de circulación anterior, con puntuación NIHSS inicial ≥ 2 y de hasta 6 horas de evolución. Los pacientes fueron aleatorizados a tratamiento endovascular o a tratamiento convencional con FIV. Los pacientes recibían tratamiento con rtPA ev según criterios habituales y posteriormente a tratamiento endovascular o no en función del grupo al que eran aleatorizados. Fueron también incluidos pacientes con contraindicación para FIV. Un 89% de pacientes recibieron FIV previamente a la aleatorización. Un 64% tenía oclusión del segmento M1 de la ACM y un 27% una oclusión en tándem (ICA+M1). El tiempo medio desde el inicio de los síntomas hasta la punción femoral fue de 260 minutos. Se realizó tratamiento endovascular mediante TM con stent retrievers en el 81.5%, con otros dispositivos en el 2.1% y recibieron FIA adicional un 10.3%. Se consiguió una buena recanalización (TICI 2b-3) en un 59%. El grupo de pacientes tratado con TM tuvo mayores porcentajes de independencia funcional (mRS ≤ 2 a los 3 meses del 32.6% vs 19.1%), con un beneficio adicional en todos los análisis secundarios y sin diferencias significativas en porcentajes de HIC sintomática o muerte.
- ESCAPE “The Endovascular Treatment for Small Core and Anterior Circulation Proximal Occlusion with Emphasis on Minimizing CT to Recanalization Times”¹⁵⁶. Incluyó a 316 pacientes sin límite de edad con oclusión proximal en vaso de circulación anterior (tándem ICA + M1, ICA intracraneal, M1 o M2) de menos de 12 horas de evolución y con un NIHSS inicial mayor a 5 puntos. Se aleatorizaron a tratamiento con FIV seguido de TM o FIV únicamente, excluyéndose los pacientes con infarto establecido en la TC craneal y aquellos con pobre circulación colateral. Prácticamente un 75% de pacientes recibieron FIV con rtPA y, en el grupo de tratamiento endovascular, se utilizaron stent retrievers en un 86% (el resto con otros dispositivos disponibles). Se consiguieron buenos

porcentajes de recanalización (TICI 2b-3) en el 72.4% de los casos y describieron una mediana de tiempo de inicio de síntomas a reperfusión de 241 minutos. En este estudio, el porcentaje de pacientes con mRS 0-2 a los 90 días fue del 53% en el grupo con intervención frente al 29.3% en el control, obteniendo porcentajes de mortalidad más baja de forma significativa (10% vs 19%) con porcentajes similares de HIC sintomática (3.6% en grupo con tratamiento endovascular frente a 2.7% en grupo con FIV, $p=0,75$). El beneficio fue observado para todos los subgrupos de edad estudiados, independientemente de la administración de FIV previa y de la severidad del ictus.

- EXTEND-IA “Extending the Time for Thrombolysis in Emergency Neurological Deficits- Intra-Arterial”¹⁵⁷. Incluyó a 70 pacientes con ictus isquémico por oclusión de vaso de circulación anterior (ICA, M1, M2) que habían sido tratados con FIV y que posteriormente se aleatorizaron para recibir TM o permanecer con FIV únicamente. Requerían un tiempo de hasta 6 horas hasta la punción arterial pudiéndose completar la técnica en hasta 8 horas. Fueron excluidos los pacientes con un volumen de infarto establecido superior a 70 ml. La mediana de tiempo desde inicio de síntomas a reperfusión en los pacientes sometidos a TM fue de 248 minutos. Se obtuvo un mayor porcentaje de independencia funcional a los 90 días en el grupo de TM (mRS 0-2 del 71% vs 40%) sin mostrar diferencias en los porcentajes de mortalidad o de HIC sintomática.
- SWIFT-PRIME “Solitaire FR with the Intention for Thrombectomy”¹⁵⁸. Incluyó un total de 196 pacientes, de entre 18 y 80 años con ictus isquémico por oclusión proximal de circulación anterior intracraneal (16% oclusión de ICA intracraneal, 77% M1, 6% M2) y de menos de 6 horas de evolución. Todos los pacientes fueron tratados con FIV si cumplían criterios y llevaban menos de 4.5 horas de evolución, aleatorizándose posteriormente a TM con stent Solitaire® o a no TM. Fueron excluidos del estudio los pacientes con grandes áreas de isquemia establecida en las pruebas de neuroimagen. Este estudio se detuvo antes de lo previsto dadas las publicaciones de los ensayos MR CLEAN y ESCAPE y los resultados obtenidos fueron, de nuevo, superiores para el grupo de pacientes con TM, demostrándose

un incremento significativo en la proporción de pacientes con mRS 0-2 a los 90 días (69% en el grupo de tratamiento endovascular vs 35% en el FIV aislado) sin mostrar diferencias significativas en porcentajes de mortalidad ni en porcentaje de HIC sintomática a las 27 horas tras la aleatorización.

- REVASCAT “Endovascular Revascularization with Solitaire Device versus Best Medical Therapy in Anterior Circulation Stroke within 8 hours”¹⁵⁹. Incluyó 206 pacientes con ictus isquémico por oclusión de gran vaso proximal de circulación anterior (ICA, M1), de hasta 8 horas de evolución (tiempo límite hasta punción arterial en TM), aleatorizados a recibir mejor tratamiento médico con FIV frente a FIV + TM con el stent retriever Solitaire[®]. Casi un 80% de pacientes recibieron FIV con rtPA. También se detuvo el estudio tras conocer los resultados de los ensayos clínicos previos. Se consiguieron buenos porcentajes de recanalización TICI 2b-3 en un 66% de pacientes sometidos a TM y altos porcentajes de independencia funcional medida con mRS 0-2 a los 90 días (43.7% frente a 28.2% en grupo control), sin observar diferencias significativas en el porcentaje de mortalidad ni de HIC sintomática entre los grupos.

Tras la presentación de los resultados de estos cinco ensayos clínicos, se publican varios metaanálisis. De ellos cabe destacar el metaanálisis de Badhiwala et al¹⁶⁰ publicado en el año 2015 y que incluyó todos los ensayos clínicos aleatorizados de TM vs tratamiento médico (8 estudios), confirmando que la TM conseguía un mejor resultado funcional, mejores porcentajes de recanalización y ausencia de diferencias significativas en porcentajes de mortalidad y de complicaciones hemorrágicas. Posteriormente se publica el metaanálisis llevado a cabo por el grupo de Marmagkiolis et al¹⁶¹ con resultado similar.

Un año después se publica el análisis colaborativo “HERMES”¹⁶² (Highly Effective Reperfusion evaluated in Multiple Endovascular Stroke Trials) en el que se realizó un análisis conjunto de datos de los 5 ensayos publicados (MR CLEAN, ESCAPE, SWIFT-PRIME, EXTEND-IA y REVASCAT) y que confirmó los resultados favorables que en el

análisis por subgrupos se conservaban independientemente de la edad, gravedad basal del ictus, FIV previa o punto de oclusión arterial.

Estos ensayos han incluido pacientes muy homogéneos no siempre equiparables a los de práctica clínica, funcionalmente independientes ($mRS \leq 2$), con déficits neurológicos moderados ($NIHSS \geq 6$ puntos), o incluso leves como en el caso del MR. CLEAN que permitió inclusión de pacientes con $NIHSS \geq 2$, sin lesiones extensas en TC cerebral ($ASPECTS \leq 6$), tratados en las primeras 6-8 horas del ictus y en la mayoría de casos con administración previa de fibrinólisis intravenosa. La mayoría de ellos, además, excluyeron pacientes con hipertensión refractaria (> 185 de PAS y/o > 110 PAD), con alteraciones de la coagulación ($INR > 3$, plaquetopenia < 30.000), con cifras de glucemia extremas (< 50 mg/dl o > 400 mg/dl), embarazo, insuficiencia renal o etiologías inhabituales (vasculitis o disecciones arteriales, por ejemplo).

Intentando analizar los pacientes sometidos a tratamiento endovascular fuera de condiciones ideales, se publicó un estudio observacional que analizó los pacientes tratados endovascularmente que no cumplían los criterios de inclusión del estudio REVASCAT ¹⁶³. Todos los pacientes sometidos a tratamiento endovascular, independientemente del subgrupo, tuvieron también una mejor evolución clínica, lo que sugiere que existen más pacientes con características distintas a las de los incluidos en los ensayos clínicos que pueden beneficiarse del tratamiento.

Pequeños estudios observacionales han sugerido que pacientes con infartos establecidos grandes también podrían beneficiarse de la trombectomía y tal como se ha apuntado previamente, el análisis colaborativo HERMES encontró también mayor eficacia del tratamiento endovascular en pacientes con $ASPECTS < 6$, aunque a costa de un mayor riesgo de hemorragia intracraneal sintomática¹⁶⁴.

Los análisis de los pacientes incluidos en estos ensayos han enfatizado la importancia de un tratamiento precoz de los pacientes¹⁶⁵, encontrando que, con sus datos, la estimación del beneficio desaparecería a las 7 horas y 18 minutos. No obstante, se han seguido publicando estudios que encuentran una mejora funcional con ausencia

de complicaciones mayores en pacientes con ventanas temporales mucho más amplias cuidadosamente seleccionados.

Recientemente se han publicado dos estudios que analizaron el beneficio del tratamiento endovascular con ventanas temporales extendidas, con resultados de gran trascendencia para resolver esta cuestión y por sus importantes implicaciones en el manejo clínico de los pacientes.

El estudio DAWN^{64,166} incluyó pacientes con ictus isquémico agudo secundario a oclusión proximal con una ventana de evolución temporal de 6 a 24 horas, con déficit neurológico moderado a severo y con volúmenes de infarto pequeños cuantificados en TCP o RM difusión-perfusión con software especializado (RAPID) que eran aleatorizados a tratamiento endovascular con el stent Trevo[®] o a tratamiento médico. El beneficio funcional a los 90 días fue similar al observado en los ensayos clínicos previos con ventanas temporales más cortas. El estudio se finalizó precozmente por una alta probabilidad de eficacia del tratamiento activo encontrada en un análisis intermedio.

El estudio DEFUSE-3¹⁶⁷ estudió el efecto del tratamiento endovascular en una ventana temporal de 6-16 horas en pacientes con mismatch determinado por TCP o RM difusión-perfusión. También se interrumpió precozmente al encontrar en un análisis intermedio una alta probabilidad de eficacia de la trombectomía.

Limitaciones del tratamiento endovascular

Las principales limitaciones del tratamiento endovascular son las siguientes:

- El no acceso vascular al sitio de oclusión por dificultades anatómicas o por estenosis severa de los vasos portadores.
- El acceso sin posibilidad de recanalización.
- La recanalización ineficaz o “recanalización fútil”. Implica una recanalización radiológica sin mejoría clínica del paciente.

Incertidumbres actuales del tratamiento

En cuanto a la localización de la oclusión trombótica, la mayoría de pacientes incluidos en los ensayos de tratamiento endovascular presentaban oclusiones proximales de circulación anterior intracraneal. En los análisis por subgrupos de estos mismos ensayos se observó un beneficio del tratamiento endovascular en pacientes con diferentes localizaciones de la oclusión arterial, siendo mayor en pacientes con oclusión de arteria carótida interna terminal y menor en oclusiones distales (segmento M2 de arteria cerebral media). Posteriormente, sin embargo, se han publicado porcentajes similares de recanalización en oclusiones distales frente a proximales¹⁶⁸.

En cuanto a las lesiones en tándem (ICA extracraneal + M1), incluidas en algunos ensayos, se ha podido observar también el mismo beneficio con el abordaje endovascular. Aunque no se dispone de estudios aleatorizados para saber cual es la mejor estrategia, se plantean fundamentalmente dos posibles abordajes en estos casos. Una opción es la realización de angioplastia con o sin stent de la lesión extracraneal, si no hay contraindicaciones para doble antiagregación, seguida de la trombectomía en el vaso intracraneal. La otra opción es franquear la estenosis u oclusión extracraneal para realizar la trombectomía intracraneal y en un segundo tiempo proceder a la angioplastia, con o sin stenting, de la estenosis extracraneal.

En cuanto a las oclusiones de territorio posterior, en la actualidad, existe escasa evidencia sobre la eficacia del tratamiento endovascular. Se han publicado distintos estudios que no muestran diferencias en pronóstico o en porcentaje de complicaciones tras el tratamiento en estos pacientes¹⁶⁹ y se ha considerado que este tratamiento es una opción razonable para estos pacientes en base a los hallazgos de los ensayos en circulación anterior, pero existen otros estudios con resultados discordantes¹⁷⁰, habiéndose barajado estrategias dirigidas a valorar factores pronósticos clínicos y radiológicos que puedan asociarse a resultados favorables^{171,172,173}.

La experiencia sobre la eficacia del tratamiento endovascular en pacientes no candidatos a fibrinólisis intravenosa es menor, no obstante, los ensayos MR CLEAN¹⁵⁵ ESCAPE¹⁵⁶ y REVASCAT¹⁵⁹ incluyeron un porcentaje de pacientes sin indicación o con contraindicación para fibrinólisis ev sin encontrar diferencias a nivel funcional respecto a los que sí la recibieron.

Complicaciones del tratamiento endovascular

Las complicaciones asociadas al tratamiento endovascular son, principalmente, las inherentes a la técnica o al procedimiento endovascular en sí mismo y las que tienen relación con la actuación sobre el área de isquemia cerebral. Recogidas en los ensayos clínicos y en estudios de práctica clínica, las resumimos a continuación:

- **Complicaciones relacionadas con la técnica de tratamiento endovascular:**
 - Relacionadas con el acceso vascular. Incluimos aquí la hemorragia local en el punto de acceso arterial o afectando a estructuras anexas (como el psoas) o las complicaciones infecciosas y atrógenas, muy ocasionales y habitualmente locales, con muy excepcional extensión sistémica.
 - Relacionadas con la administración de contraste. A destacar fundamentalmente las reacciones alérgicas al contraste y el daño renal secundario al uso del contraste yodado.
 - Relacionadas con la cateterización. Las principales complicaciones potenciales de la cateterización son la disección arterial, con o sin formación de pseudoaneurismas, la perforación del vaso, la embolización de material a zonas distales y el vasoespasmó. Las disecciones son en muchas ocasiones asintomáticas y suelen ser diagnosticadas durante el mismo procedimiento. Las incidencias reportadas son bajas (< 0.5%) y, aunque la evolución suele ser espontáneamente benigna,

ocasionalmente requiere de la colocación de stents para asegurar la permeabilidad vascular.

- Relacionadas con la medicación adyuvante o con el procedimiento anestésico si se utiliza. Incluimos aquí los efectos secundarios de la medicación utilizada durante el procedimiento (antihipertensiva, antiemética, sedante, etc) y las complicaciones derivadas de las diferentes técnicas y de ventilación si estas han sido requeridas (intubación orotraqueal, mascarilla laríngea, etc).
- Multifactoriales. Como complicaciones de diferentes posibles orígenes cabe destacar las arritmias cardíacas, la hipotensión, el infarto de miocardio o la insuficiencia respiratoria entre otras. Son infrecuentes, aunque potencialmente graves.

- **Complicaciones relacionadas con la recanalización**

- Hemorragia cerebral. Es la complicación grave más temida. Está asociada a la reperfusión del tejido isquémico. En los ensayos de trombectomía mecánica, los porcentajes de HIC oscilan entre el 5%¹⁵⁸ y el 15%^{174,175} de los pacientes tratados.

A diferencia de la FIV, donde se han estudiado ampliamente los predictores de transformación hemorrágica^{96,101,123-125}, en el TEV la literatura sigue siendo escasa^{175,176}. A esto se une la variabilidad de criterios utilizados para definir la transformación hemorrágica, sin que, a día de hoy, exista una definición de HIC postreperfusión estandarizada. De manera general, en los diferentes estudios y en práctica clínica, se manejan los criterios radiológicos y clínicos utilizados en la FIV.

Se han descrito diferentes factores asociados a la HIC post TEV; los principales son el uso de FIV previa, las cifras elevadas de presión arterial,

la localización proximal de la oclusión afectando a arterias de mayor calibre, la edad, la existencia de FA y puntuaciones bajas en la escala ASPECTS en TC cerebral al diagnóstico¹⁷⁷. Boisseau y colaboradores publicaron en el año 2019 un estudio multicéntrico que analizaba los predictores de HIC parenquimatosa tras la TM¹⁷⁸. De 1316 pacientes incluidos, un 11.6% presentó HIC parenquimatosa acorde a la clasificación ECASS (PH1 3.4%, PH2 8.2%). En el análisis multivariable la edad avanzada, el tabaquismo activo, una puntuación ASPECTS baja, una colateralidad deficiente y la utilización de anestesia general fueron predictores independientes de HIC tras la TM.

- Síndrome de reperfusión. Aunque la reperfusión temprana del tejido sometido a isquemia es la terapia más eficaz para mejorar el pronóstico de los pacientes con un ictus isquémico, la restauración de la circulación cerebral no está exenta de riesgos y paradójicamente puede provocar una lesión por reperfusión exacerbando los daños inducidos por la isquemia. El síndrome de reperfusión está causado por la restitución circulatoria de un tejido cerebral que ha sufrido cambios estructurales y funcionales inducidos por la isquemia. El deterioro de la autorregulación del FSC y la ruptura de la barrera hematoencefálica favorecen el edema del tejido sometido a isquemia y reperfundido, aparición de complicaciones hemorrágicas y fallo de la reversión de la clínica isquémica, traduciéndose en el consecuente empeoramiento neurológico del paciente¹⁷⁹.

Entre los mecanismos moleculares que han sido implicados en la aparición de estos cambios se incluyen la excitotoxicidad, las alteraciones del equilibrio iónico, la producción de radicales libres, la inflamación y la activación de apoptosis, entre otros.

Desde un punto de vista más clínico el síndrome de reperfusión se ha asociado con el uso previo de rtPA, edad avanzada, tiempo hasta recanalización prolongado, la existencia de cardiopatía previa estructural

previa, la fibrilación auricular, la leucoaraiosis, la pobre colateralidad o la baja puntuación ASPECTS en el momento de la admisión¹⁸⁰. No hay establecidas terapias específicas con evidencia suficiente más allá del control clínico estricto y el manejo precoz de las complicaciones neurológicas y extraneurológicas.

1.9. FACTORES PRONÓSTICO EN TROMBECTOMÍA MECÁNICA

Se han venido describiendo múltiples factores potencialmente relacionados con el pronóstico de los pacientes, no obstante, sigue siendo complejo determinar con exactitud qué variables o situaciones pueden influir, y con qué peso, en el alcance de un mejor o peor resultado funcional. En relación con el presente trabajo, destacamos los siguientes factores:

1.9.1.- Factores clínicos

- Edad

Constituye unos de los factores independientes más potentes de pronóstico funcional en pacientes sometidos a tratamiento endovascular¹⁸¹. Conocemos que este grupo de pacientes, a pesar de una mayor morbi-mortalidad, muestra menores porcentajes de recuperación funcional, probablemente por su menor neuroplasticidad¹⁸².

La selección de pacientes con edad superior a 80 años con perfiles adecuados que se benefician de estos tratamientos ha sido tema de debate hasta fechas recientes, máxime teniendo en cuenta que los ensayos y las series de casos iniciales no incluyeron

a pacientes con estas edades y los resultados globales no eran representativos de grupo poblacional.

Previamente a la presentación de los resultados de los estudios pivotaes que sustentaron la aprobación de la TM, fueron publicados algunos estudios que analizaban la evolución clínica y mortalidad de pacientes menores y mayores de 80 años sometidos a tratamiento endovascular mostrando, en general, peores evoluciones clínicas y mayor mortalidad en octogenarios a pesar de similares porcentajes de recanalización y tiempos de reperfusión¹⁸³.

Estos grupos de edad se habían excluido históricamente en la mayoría de ensayos clínicos para FIV y algunos para TM. Así, algunos ensayos para evaluar la TM no incluyeron a pacientes con edad superior a los 80 años (IMS III¹⁵¹, SYNTHESIS Expansion¹⁵⁰ y REVASCAT¹⁵⁹), otros como el SWIFT-PRIME¹⁵⁸, tenían como criterio de inclusión la edad hasta los 85 años pero, en la práctica, no incluyeron ningún paciente con edad superior a los 80 años. Los ensayos MR CLEAN¹⁵⁵, ESCAPE¹⁵⁶ y EXTEND-IA¹⁵⁷, sin embargo, sí que permitieron la inclusión de pacientes con edad superior a los 80 años.

El análisis colaborativo HERMES¹⁶² analizó de manera específica la eficacia y seguridad de la TM en este grupo de pacientes. La edad avanzada y cifras de NIHSS basales altas se correlacionaron de forma positiva con la puntuación elevada en mRS a los 3 meses tanto en el grupo tratado con TM como en el grupo control, pero el efecto del tratamiento fue consistente a lo largo de todo el rango de edad.

Un estudio observacional que analizó pacientes tratados endovascularmente que no cumplían los criterios de inclusión del estudio REVASCAT¹⁶³ analizó el efecto del tratamiento en mayores de 80 años (33 pacientes) sin observar diferencias en cuanto a pronóstico funcional a tres meses, porcentajes de recanalización o complicaciones hemorrágicas en este grupo de pacientes respecto a los de menor edad.

También se han publicado series de pacientes en los que se analiza de forma específica la evolución de pacientes octogenarios sometidos a TM. Parrilla y colaboradores¹⁸⁴ analizaron la efectividad, evolución funcional y seguridad de estos pacientes reportando buenos porcentajes de recanalización (TICI 2b-3), con un leve incremento de la mortalidad especialmente en pacientes tratados más allá de las seis horas y con afectación de ACI intracraneal. Imahori y colaboradores¹⁸⁵ también analizaron otra serie de pacientes a partir de 80 años sin encontrar que la edad fuera un predictor significativo en la evolución funcional de estos pacientes.

- **Tiempo hasta recanalización**

El tiempo de isquemia o tiempo desde el inicio de los síntomas hasta recanalización es un factor clave en la evolución de los pacientes sometidos a tratamiento recanalizador, marcando la efectividad del mismo.

Previamente a la TM, se conocía que el tiempo de evolución era clave en la evolución de los pacientes^{96,101,108,109}. Un metaanálisis que incluyó 6 ensayos clínicos con FIV¹⁸⁶ analizó específicamente este factor, encontrando que el beneficio del tratamiento con rtPA era mayor de forma significativa en los primeros 90 minutos, decreciendo de forma progresiva cada 90 minutos de retraso, siendo también el riesgo de tratamiento inversamente proporcional a mayor tiempo de isquemia.

El tratamiento endovascular se ha beneficiado más de las técnicas de selección por imagen lo que ha permitido extender la ventana temporal. El estudio DEFUSE-3⁶³ fundamentó la extensión de la ventana temporal hasta las 16 horas y hasta 24 horas en el estudio DAWN⁶⁴, en pacientes cuidadosamente seleccionados con oclusiones proximales de circulación anterior intracraneal.

Estos y otros estudios¹⁸⁷ han ido modificando el concepto de “tiempo es cerebro” sustituyéndolo por el de “mismatch es cerebro”. No obstante, sigue existiendo una relación entre el tiempo hasta recanalización y el pronóstico funcional. Jahan y colaboradores¹⁸⁸ publicaron un análisis retrospectivo de más de 6000 pacientes

analizando la asociación entre la precocidad del tratamiento y el pronóstico de los pacientes con ictus isquémico por oclusión de circulación anterior sometidos a TM, observando una asociación significativa entre tiempos de reperusión más cortos y un mejor pronóstico funcional.

En oclusiones de circulación posterior, se utiliza en práctica clínica una ventana más amplia especialmente en pacientes con déficit no establecido o fluctuante. No obstante, no existe una clara evidencia que relacione el tiempo hasta recanalización y el pronóstico funcional. En general, las guías de práctica clínica aconsejan seguir el mismo protocolo que en los ictus por oclusión de circulación anterior pero no existen ensayos clínicos aleatorizados de TM en estos pacientes¹⁸⁹. Sí ha quedado referenciado en algunas publicaciones que los procedimientos realizados con stent retrievers¹⁹⁰ son más rápidos y exitosos que con otros dispositivos, que una buena recanalización se relaciona de forma significativa con el pronóstico funcional del paciente sin depender de la extensión del trombo o su longitud¹⁹¹ y que la ausencia de recanalización es un predictor independiente de mala evolución y de mortalidad^{192, 193}.

- **Déficit neurológico inicial**

La situación clínica inicial medida con la escala NIHSS es un factor independiente de pronóstico funcional tal como se demuestra en diferentes estudios^{89,90}.

Esta relación ha quedado establecida tanto de manera directa, mostrando que las puntuaciones más elevadas iniciales se relacionan con un peor estado funcional final, como de manera indirecta, así, puntuaciones más elevadas al ingreso se asocian a oclusiones más proximales¹⁹⁴, a mayor tamaño del infarto^{90,195}, a menores porcentajes de recanalización¹⁹⁶ y a mayor frecuencia de complicaciones hemorrágicas¹⁷⁵, factores todos ellos a su vez, relacionados con un peor pronóstico funcional.

Además de ser utilizada para valorar la severidad del ictus, la puntuación en la escala NIHSS es un predictor de oclusión intracraneal de gran vaso y es una herramienta útil para seleccionar a pacientes para tratamientos de reperusión¹⁹⁷. Se han establecido

puntos de corte inferiores y superiores para incluir a los pacientes en los tratamientos de reperfusión, tanto con la FIV como la TM, pero no hay un punto de corte o un rango de valores de NIHSS que predigan con exactitud la presencia de una oclusión intracraneal¹⁹⁸. En este sentido, se han desarrollado algunas escalas para identificar pacientes con ictus agudo con alta probabilidad de oclusión de gran vaso intracraneal destacando, por estar validadas, la RACE¹⁹⁹ (Rapid Arterial OCclusion Evaluation), C STAT (previamente CPSSS)²⁰⁰ o LAMS²⁰¹.

Una vez analizada la puntuación elevada en la escala NIHSS como factor pronóstico, objetivo fundamental de este apartado, debemos comentar también las dudas generadas en algunos casos con puntuaciones NIHSS en sus límites inferiores, en los que no se reflejaría de una forma fidedigna la discapacidad real del paciente²⁰². De este modo, existe una tendencia a valorar el grado de discapacidad real que un signo determinado constituiría para el paciente en su vida cotidiana. Así, pacientes afásicos que, en base a la escala, quedarían clasificados como “ictus minor” y por tanto sin indicación de tratamiento, quedarían con una repercusión funcional significativa en caso de no ser tratados. Estos pacientes deben identificarse y considerarse como potenciales candidatos a tratamientos de reperfusión²⁰³. En esta línea, Asdaghi y colaboradores²⁰⁴ han publicado recientemente los resultados de 446 pacientes sometidos a TM con NIHSS ≤ 5 puntos encontrando un pronóstico favorable al alta en más de 2/3 de los pacientes con escasas complicaciones, datos estos similares a los presentados en otras series.

1.9.2.- Factores de neuroimagen / radiológicos

- **Volumen de tejido afecto**

Tal como se ha comentado previamente, la estimación del volumen de tejido afectado por una oclusión vascular es un parámetro útil para valorar si un paciente es candidato a terapias de reperfusión. En los primeros ensayos de FIV se estimaba que los pacientes con signos precoces de isquemia en $> 1/3$ del territorio de la ACM valorado por TC cerebral debían ser excluidos por su peor evolución clínica^{78,79, 205}.

Posteriormente se introdujo la escala ASPECTS (ver ANEXO 3), considerándose también que los pacientes con puntuaciones ≤ 7 puntos debían ser excluidos al mostrar mayores probabilidades de complicación hemorrágica y de mala evolución clínica⁸⁰.

Con el desarrollo e implantación de los estudios multiparamétricos, TC multimodal (TC cerebral, angioTC y TCP) o RM difusión/perfusión, es posible estimar de forma más fiable el tejido en penumbra o rescatable y el área de necrosis, determinando la discordancia o “mismatch” entre el núcleo o core de infarto y el tejido viable en riesgo.

En el estudio EPITHET²⁰⁶, un volumen inferior a 25 mL en RM DWI previa a la infusión de rtPA se relacionó con una buena respuesta clínica. En el estudio DEFUSE²⁰⁷ se describieron perfiles de “mismatch favorable” (básicamente un volumen pequeño de lesión en DWI y defecto extenso en perfusión por RM), que se asociaba a una buena evolución clínica tras la recanalización precoz y de “mismatch desfavorable” o “de malignidad” (básicamente defectos extensos en DWI con escaso o nulo mismatch), que se asociaba a un mayor riesgo de transformación hemorrágica y a una mala respuesta funcional, al igual encontraban con volúmenes pretratamiento en DWI > 100 mL. Hallazgos similares se han descrito en estudios con TM^{63,64}.

En esencia y a modo de resumen, estos estudios vienen a corroborar clínicamente lo por otra parte esperable sobre bases fisiopatológicas; los pacientes con estudios de imagen demostrativos de áreas de isquemia establecida de mayor tamaño se asocian a un peor pronóstico funcional y aquellos que muestran volúmenes de tejido en riesgo elevados con volúmenes de infarto pequeños se asocian a un mejor pronóstico funcional en caso que sean recanalizados.

- **Localización de la oclusión**

El ictus secundario a oclusión aguda de gran vaso intracraneal se asocia a un pobre pronóstico si no se trata. Los tratamientos de reperusión con TEV ofrecen una alternativa terapéutica para estos pacientes cuando no son candidatos a FIV o ésta fracasa y además permite tratamientos con ventanas más prolongadas sin embargo la

eficacia de estos tratamientos respecto a un grupo control sin tratamiento no se ha podido establecer en ensayos clínicos randomizados. Aunque existen algunos estudios en los que se incluyeron pacientes con oclusiones proximales y distales y con grupo control no se diferenciaron porcentajes de pronóstico funcional respecto a la localización de la oclusión (PROACT¹³⁹ y MELT²⁰⁸). Únicamente el estudio EPITHET²⁰⁹ publicó datos de pronóstico funcional en función de localización de oclusión (ICA y MCA sin distinguir M1-M2) pero las muestras son pequeñas por lo que no pueden extraerse conclusiones. Un estudio reciente²¹⁰ valoró la evolución natural de 120 pacientes no tratados con terapias de reperfusión y clasificándolos según localización de la oclusión (ICA intracraneal, ACM proximal y ACM distal), encontrando diferencias significativas en el pronóstico funcional (92%, 87% y 47%, $p < .001$) y la mortalidad a los 90 días (23%, 12% y 3%, $p < .001$) de los pacientes con oclusiones más proximales respecto a las distales.

Aunque la evolución del ictus secundario a oclusión de gran vaso intracraneal no tratado es muy pobre, también se han reportado porcentajes de pobre pronóstico funcional en oclusiones más distales (a partir del segmento M2 de la ACM) hasta en un 45% de pacientes.

Aunque el efecto recanalizador de la FIV sobre oclusiones proximales es bajo y se incrementa teóricamente sobre las distales, algunos estudios muestran aún porcentajes bajos de recanalización en oclusiones del segmento M2 que no superan el 30%^{135,203}. En cuanto a la TM, la mayoría de estudios iniciales y las guías de práctica clínica sustentan el tratamiento únicamente en oclusiones proximales, no obstante, algunos estudios posteriores han reportado también buenos porcentajes de recanalización en oclusiones distales, aunque el diseño y la inclusión de pocos casos no permite obtener conclusiones definitivas²⁰⁴. La inclusión de pacientes con oclusiones distales M2 en los estudios ESCAPE¹⁵⁶, EXTEND-IA¹⁵⁷ y SWIFT-PRIME¹⁵⁸ aportaron un mayor grado de evidencia y el posterior metaanálisis de Badhiwala¹⁶⁰ y el análisis conjunto del grupo HERMES¹⁶² permitió confirmar la eficacia y seguridad de la TM en oclusiones distales de la ACM.

Es importante destacar que, anatómicamente, el tratamiento endovascular en oclusiones distales, puede tener mayor dificultad con dispositivos extraíbles. El segmento M2 de la ACM se inicia distal a la bifurcación pudiendo dividirse en varias ramas, a partir de la Cisura de Silvio. En este punto cambia la dirección de horizontal-lateral a vertical-posterior, aceptándose el origen de la rama temporal inferior como parte del segmento M1. En este sentido algunos autores apoyan el tratamiento con TM en oclusiones distales en base a un mejor pronóstico funcional debido al menor volumen de tejido en riesgo y a una mayor capacidad de aporte colateral en estas regiones²¹¹.

Además de los resultados de tratamiento endovascular en oclusiones distales con los dispositivos extraíbles, se han publicado diferentes series de casos con dispositivos de aspiración con buenos resultados²¹², por lo que, aunque debe individualizarse la indicación, los pacientes con oclusiones distales que cumplen criterios tanto clínicos como radiológicos, deben considerarse candidatos a tratamiento endovascular.

Por tanto, aunque la localización de la oclusión es determinante en el pronóstico del paciente y la terapia de recanalización está sustentada en los pacientes con peor pronóstico, ésta también debe procurarse en los pacientes con oclusiones más distales dado que la recanalización va a influir en su pronóstico funcional.

- **Colateralidad**

El estado de la circulación colateral en la fase aguda del ictus isquémico tiene interés pronóstico.

Diferentes estudios han relacionado el estado de colateralidad con el pronóstico funcional^{213,214,215,75,216}, con el volumen final del infarto^{217,218} e incluso con el grado de recanalización obtenido²¹⁸.

Hay que destacar que existe una gran heterogeneidad en la evaluación radiológica de la colateralidad. Así, las técnicas de neuroimagen en las que se ha basado su gradación son a menudo diferentes y dentro de una misma técnica radiológica puede haber definidas diferentes escalas de valoración, lo que dificulta la homogenización de resultados.

No obstante esta variabilidad, los hallazgos son en general coincidentes y han fundamentado la consideración de la circulación colateral como un factor a tener en cuenta en la valoración de los pacientes candidatos a terapias de reperfusión:

- Un subanálisis del estudio TREVO 2²¹⁹ encontró que un buen grado de colateralidad se asociaba de forma independiente a buen pronóstico funcional a los 3 meses (OR 1,85, p 0,003).
- El ensayo SWIFT²²⁰ publicado de forma paralela al estudio TREVO 2²²¹ también mostró en un análisis posterior²²² que una buena colateralidad se asociaba con buenos grados de recanalización (TICI 2b-3, p 0,019), menor puntuación en escala NIHSS a los 7 días o al alta (p<0,001) y mejor pronóstico funcional a largo plazo (mRS a los 90 días) (p<0,001).
- A su vez, en un subanálisis del estudio MR. RESCUE²²³ se argumentó que un patrón favorable de penumbra era indicativo de una buena colateralidad y encontró que este era predictivo de buen resultado clínico medido por mRS a los 90 días, independientemente del tratamiento recibido²²⁴.
- El estudio DEFUSE 2²²⁵ publicado en el año 2014 también encontró que el estado de la circulación colateral leptomeníngea influía en la puntuación NIHSS, en el volumen final del infarto y en una buena recanalización, sin embargo, ven que los pacientes que recanalizan tienen pronósticos similares independientemente del grado de colateralidad.

- Tras la publicación inicial del estudio IMS III ²²⁶, se presentó un subanálisis ²²⁷ que evaluó el efecto de la colateralidad en el brazo de pacientes con tratamiento endovascular, encontrando que un buen grado de colateralidad se asociaba a una recanalización favorable y a un mejor pronóstico funcional a largo plazo. Posteriormente se publicó ²²⁸ el análisis de la colateralidad en el mismo estudio tanto en el brazo de pacientes con tratamiento endovascular como en el de fibrinólisis intravenosa, observando también que los pacientes con colateralidad buena o intermedia presentaban mejor evolución funcional que los pacientes con colateralidad ausente o pobre colateralidad. El tamaño de las muestras limitó el extraer resultados significativos para relacionar colateralidad con tipo de tratamiento ($p > 0,05$).

- En el estudio ESCAPE ¹⁵⁶ la ausencia de circulación colateral leptomeníngea se utilizó incluso como criterio de exclusión para tratamiento recanalizador. Sus resultados mostraron que, los pacientes con ictus por oclusión proximal de circulación anterior con buena-moderada colateralidad tratados con trombectomía mecánica, presentaban una buena evolución funcional mRS medida a los 90 días (53% en grupo activo vs 29.3% en grupo control, $p < 0,001$) y una mortalidad reducida (10.4% vs 19%, $p 0,04$).

- En un metaanálisis ²²⁹ del año 2016 que agrupó estudios publicados desde el año 2004 hasta el 2015, se concluyó que la presencia de una buena circulación colateral previa al tratamiento doblaba la probabilidad de buen resultado funcional a los tres meses con respecto a los pacientes con mala circulación colateral (RR 1,98, IC 95% 1,64-2,38). Además, un buen patrón de colateralidad disminuía el riesgo de hemorragia intracraneal sintomática en los primeros 7 días en un 40% (RR 0,59, IC 95% 0,43-0,81) y de mortalidad en un 50% (RR 0,49, IC 95% 0,38-0,62).

- Los investigadores del grupo HERMES²³⁰ también analizaron la influencia del estado de la circulación colateral sobre la efectividad del tratamiento endovascular, sin evidenciar una interacción significativa entre una buena colateralidad y el efecto del tratamiento, encontrando en su análisis que el beneficio de la trombectomía mecánica se mantenía similar independientemente del grado de colateralidad.
- Recientemente publicado, el estudio DEFUSE 3²³¹ concluía que el estado de la circulación colateral medido por angioTC no era predictor del efecto del tratamiento endovascular ni de la situación funcional del paciente, aunque sí pudo observarse que una buena colateralidad influía en tamaños más reducidos del infarto valorado por RM DWI.
- También destacable es el estudio descriptivo prospectivo realizado por Ribó et al²³² donde se evalúa la colateralidad pial y su relación con el pronóstico clínico y radiológico en función del tiempo de isquemia en pacientes sometidos a tratamiento endovascular, obteniendo mayores porcentajes de recanalización, mejor NIHSS a las 24 horas, mejor pronóstico funcional a los 3 meses y menores volúmenes de infarto en el grupo de pacientes con buena colateralidad.

Estos estudios, junto a estudios previos de base experimental, avalarían la hipótesis de que el impacto negativo del tiempo de isquemia podría quedar reducido en aquellos pacientes con buena circulación colateral. Una buena colateralidad aportaría una mayor resistencia a la isquemia, permitiendo a estos pacientes alcanzar una mejor evolución funcional con tiempos de isquemia prolongados que aquellos con mala colateralidad y sugiriendo evaluar la colateralidad como un factor a considerar de cara a prolongar la ventana temporal para el procedimiento endovascular.

- **Grado de recanalización obtenido**

La recanalización, definida como la restauración del flujo sanguíneo a través de un vaso previamente ocluido es un marcador de eficacia en las terapias de reperfusión. Su eficacia en el tratamiento endovascular de las oclusiones de gran vaso intracraneales se incrementa globalmente respecto a la terapia sistémica con FIV en casi un 35%²³³. Además, el grado de recanalización obtenido es un predictor independiente de evolución clínica en la fase aguda del ictus isquémico por oclusión de gran vaso, habiéndose demostrado ya en muchos estudios la relación positiva entre una buena recanalización y un buen pronóstico funcional^{150,151,155,156,157,158,159,160}.

El alcance de una buena recanalización va a estar influida por factores técnicos y factores inherentes al paciente como su anatomía vascular, la localización del trombo, el tamaño y características del mismo o, como apuntan algunos estudios, el estado de circulación colateral^{234,235}.

Además, el tiempo hasta la recanalización o tiempo de isquemia a los que se ve sometido el tejido, va a influir en la efectividad de la misma, habiéndose descrito una relación positiva entre el tiempo de isquemia y el riesgo tanto de síndrome de reperfusión²³⁶ como de complicaciones hemorrágicas²³⁷.

A pesar de los altos porcentajes de recanalización logrados en TM mediante stent retrievers, esto no siempre se traduce en un buen resultado funcional, obteniéndose resultados clínicos no satisfactorios en casi la mitad de los casos de pacientes con buena recanalización. A esta situación se le ha denominado “recanalización fútil” y, aunque se han planteado diferentes hipótesis y factores implicados, no se conocen con certeza los mecanismos implicados¹³¹. Se ha planteado que, además de la extensión del tiempo de isquemia, otros factores como la pobre colateralidad o la expresividad o elocuencia de la zona de infarto, puedan, entre otros factores, contribuir a la misma²³⁸.

- **Transformación hemorrágica**

Como hemos comentado previamente la HIC sintomática es definida como aquella hemorragia intracerebral diagnosticada por técnicas de neuroimagen y relacionada temporalmente con un deterioro neurológico clínico, definido normalmente como un aumento de 4 o más puntos en la escala NIHSS o con el fallecimiento del paciente (criterios estudio ECASS y protocolo SITS-MOST)^{100,101}.

La HIC es la complicación hiperaguda más temida y grave y su frecuencia varía entre un 6-10% en las diferentes series publicadas.

Aunque existen HIC sintomáticas espontáneas, la mayoría están asociadas a la reperfusión del tejido isquémico y se relacionan con la gravedad del déficit neurológico inicial medido con escala NIHSS, la edad y el tiempo de isquemia^{175,178}.

Las HIC sintomáticas pueden relacionarse con un pobre resultado funcional a medio y largo plazo y a mayor mortalidad como ya ha quedado demostrado en varios estudios.

1.10. - ATENCIÓN PRECOZ AL ICTUS ISQUÉMICO AGUDO: ORGANIZACIÓN ASISTENCIAL

El ictus es una enfermedad compleja, que requiere atención inmediata y especializada. El tratamiento de esta patología por neurólogos con experiencia en el manejo de enfermedades cerebrovasculares mejora la evolución de los pacientes²⁰⁵.

Tres son las estrategias terapéuticas que han demostrado eficacia en mejorar la evolución de los pacientes con ictus isquémico agudo: las unidades de ictus (UI), la fibrinólisis intravenosa y el tratamiento endovascular.

1.10.1.- Unidades de Ictus (UI)

Las UI son unidades de cuidados agudos no intensivos caracterizadas por una sistematización en la atención al tratamiento agudo y a la rehabilitación precoz funcional y social de pacientes con ictus. Es una estructura geográficamente delimitada que dispone de personal y servicios diagnósticos las 24 horas del día²³⁹.

Las UI han demostrado con un nivel de evidencia IA que mejoran la morbimortalidad de los pacientes con un balance coste/eficacia favorable, reduciendo la probabilidad de sufrir complicaciones y dependencia²³⁹.

La mayoría de pacientes con ictus isquémico agudo o AIT, de menos de 24 horas de evolución, se van a beneficiar del ingreso en una UI, pudiéndose obviar el mismo en casos de pacientes con demencia degenerativa avanzada o enfermedad terminal²⁴⁰.

Los objetivos del ingreso en la UI son: optimizar las estrategias diagnósticas urgentes para reducir el tiempo desde el inicio del ictus hasta la acción terapéutica, aplicar tratamiento específico adaptado a cada subtipo de ictus e iniciar la prevención secundaria.

Las UI han demostrado un mayor beneficio que los equipos de ictus tanto en eficacia como en eficiencia²⁴¹.

El ingreso de los pacientes en una UI disminuye la mortalidad en un 17% y la mortalidad por dependencia funcional en un 25%. Los resultados de las UI en relación con unidades convencionales obedecen a una mayor adherencia a los protocolos de atención y monitorización continua como resultado de una detección precoz de las complicaciones y a una rápida intervención terapéutica antes de que se hagan sintomáticas²⁴².

1.10.2.- El Código Ictus

El código ictus (CI) es un sistema coordinado que permite la rápida identificación, notificación y traslado prioritario de los pacientes con sospecha de ictus agudo al centro de referencia de ictus más cercano, en el que pueda ser valorado por un neurólogo e ingresado en una UI. Para que la implantación sea efectiva requiere una coordinación multidisciplinar tanto prehospitolaria (servicios de emergencias sanitarias, médicos de atención primaria) y hospitalaria (neurólogos, neurorradiólogos intervencionistas, radiólogos, médicos de urgencias y cuidados intensivos)²⁴³. Los centros de referencia para la atención al paciente con ictus pueden ser centros primarios de ictus (CPI) dotados de UI, médicos y personal de enfermería especializados en patología cerebrovascular y capacitados para administrar la fibrinólisis intravenosa o centros terciarios de ictus (CTI) que van a disponer, además, de métodos de diagnóstico por imagen avanzados y técnicas de tratamiento endovascular para el ictus isquémico agudo²⁴⁴.

La aprobación del tratamiento fibrinolítico ha hecho necesaria la implantación de sistemas de CI con el objetivo de asegurar la atención de los pacientes en el CPI o CTI más cercano. Con la aparición y el desarrollo de las técnicas de tratamiento endovascular, estos sistemas han tenido que ser readaptados en los años siguientes mediante la creación de protocolos que procuren el acceso de los pacientes a ambas terapias de reperusión en caso de oclusiones de gran vaso²⁴⁵.

Los modelos organizativos en el CI son muy variables en función del país e incluso entre las diferentes regiones de un mismo país. Las principales diferencias radican en los criterios de activación, las herramientas utilizadas para el diagnóstico prehospitolario y los protocolos y circuitos de los pacientes.

Básicamente existen dos tipos de modelos organizativos en el CI: el modelo centralizado y el modelo descentralizado. El modelo más utilizado es el centralizado, que implica el traslado de los pacientes a un CPI, evitando la atención en centros comarcales que puedan estar más cercanos al paciente. El modelo descentralizado está constituido

por varios hospitales generales no cualificados como CPI con capacidad para administrar tratamiento fibrinolítico (en nuestro medio denominados como hospitales con equipo de ictus)²⁴⁶. En algunas áreas extensas rurales o si existe insularidad, también se han establecido modelos basados en el sistema teleictus²⁴⁷ que permite la conexión de hospitales remotos con un CPI mediante videoconferencia de manera que un especialista a distancia puede evaluar al paciente en tiempo real, consultar las exploraciones de neuroimagen y dar soporte al tratamiento fibrinolítico. Actualmente y a la espera de estudios que aclaren las ventajas asistenciales de cada modelo a nivel práctico se aplican modelos mixtos adaptados a las peculiaridades de cada territorio; descentralizado gracias a la tecnología teleictus, lo que permite reducir tiempos de tratamiento aunque con una progresiva tendencia a derivación directa de los pacientes con alta probabilidad de requerir tratamiento endovascular^{246,247}.

En conclusión, los circuitos de CI dependen fundamentalmente de las características geográficas y de la organización territorial y deben adaptarse a los recursos en cada territorio. La prioridad siempre ha de ser el acceso al tratamiento recanalizador al mayor número de pacientes posible en situación de equidad y con el menor tiempo posible ya que la demora en conseguir una reperusión va a ir ligada de forma invariable a un aumento del área de isquemia en el territorio afecto.

Se debe activar un CI cuando se cumplan los criterios de inclusión y se descarten los de exclusión. Ante una duda razonable, no se debería excluir la posibilidad de un ictus y ordenar el traslado del paciente activando el CI, si procediese (ver ANEXO 7)

1.10.3.- Organización asistencial de la atención al ictus en la Comunidad Valenciana y protocolos de tratamiento en fase aguda

En el año 2008 el Ministerio de Sanidad publicó la estrategia en Ictus del Sistema Nacional de Salud, que estableció como objetivo para el año 2010 el disponer de sistemas CI organizados y acceso a las UI en todo el territorio²⁴⁸.

Posteriormente, con el fin de asegurar la equidad en la atención al ictus de los ciudadanos de la Comunidad Valenciana, la Agencia Valenciana de Salud elaboró el “Plan de atención al ictus 2011-2015” que se basó en la propuesta realizada por la Sociedad Valenciana de Neurología (Plan de asistencia sanitaria al ictus: PASI y “Protocolo de consenso para la atención al ictus en fase aguda en la Comunidad Valenciana”), elaborado por las sociedades de Neurología, Medicina de Familia y Comunitaria, médicos de Atención Primaria, de medicina de Urgencias y Emergencias y por el Instituto Médico Valenciano. Es un plan que pretende mejorar la accesibilidad al sistema sanitario, disminuir los tiempos de respuesta y mejorar las comunicaciones y coordinación entre los diferentes niveles asistenciales. La cadena asistencial de atención al Ictus: paciente-emergencias-hospital, que alerta a todos los niveles asistenciales (Atención Primaria, CICU (Centro de Información y Coordinación de Urgencias), SES, Urgencias hospitalarias y Unidad de Ictus) se pone en marcha con el inicio del Código Ictus en nuestra comunidad en el año 2011²⁴⁹.

El sistema sanitario público de la Comunidad Valenciana organiza la asistencia sanitaria distribuyendo a la población en 24 áreas geográficas, denominadas Departamentos de Salud. Cada uno de ellos cuenta con un hospital que debe atender a todos los ciudadanos que residen en el mismo. No todos los hospitales tienen las mismas características en cuanto a dotación y cartera de servicios, si bien todos están dotados de Unidades o Servicios de Neurología. Cada departamento de salud es el responsable de toda la asistencia²⁴⁹.

En la actualidad existen 6 hospitales con Unidad de Ictus en la Comunidad Valenciana (HCUV, H. Universitari i Politènic La Fe, H. General Universitario de Valencia, H. General de Castellón, Hospital General Universitario de Alicante y Hospital General Universitario de Elche). De estos 6 hospitales, existen 3 centros terciarios con capacidad para realizar tratamiento endovascular agudo y para la atención al ictus pediátrico que son el HCUV, H. Universitari i Politènic La Fe y el Hospital General de Alicante. Las 6 UI constituyen una red asistencial organizada con los otros 18 hospitales con Equipos de Ictus que tienen capacidad para aplicar la FIV y conexión con sus respectivas Unidades

de Ictus mediante telemedicina. En caso que exista un paciente que cumpla criterios para tratamiento endovascular, se va a derivar al centro terciario que le corresponda según esta organización asistencial²⁴⁹.

Dentro de la Comunidad Valenciana, en la Provincia de Alicante es el Hospital General Universitario de Alicante el que realiza todos los tratamientos endovasculares de su área; en la Provincia de Valencia, estos tratamientos se reparten quincenalmente entre el HCUV y el H.Universitari i Politècnic La Fe.

Recientemente ha sido publicada una actualización del Plan de Atención al Ictus en la Comunidad Valenciana para el período 2019-2021²⁴⁴. En el plan 2011-2015 se abordaron aspectos organizativos, de diagnóstico, accesibilidad y organización de los diferentes niveles asistenciales hospitalarios. Estos aspectos han seguido vigentes en la actualización, pero surge la misma en respuesta a la necesidad de incorporar novedades en la atención al ictus isquémico agudo (principalmente el tratamiento endovascular que se aplica en tres centros terciarios en la Comunidad Valenciana) y a la repuesta a problemas detectados de la anterior organización (datos clínicos en sistemas informáticos, formación de personal, tiempos de atención).

Con la llegada del tratamiento endovascular, ha sido fundamental, además de adecuar los planes asistenciales de Consellería de Sanitat, la realización de protocolos y algoritmos de actuación que aseguren una atención al paciente en el menor tiempo posible y el traslado del mismo a un centro terciario para poder realizar el tratamiento endovascular si es necesario, donde existe una coordinación multidisciplinar de facultativos especialistas en Neurología, Neurorradiología y Cuidados Intensivos. Esta atención pretende ser homogénea y equitativa, siendo necesaria la coordinación de sistemas extrahospitalarios y hospitalarios para que se implemente correctamente.

Los aspectos fundamentales recogidos en el algoritmo de actuación del protocolo para tratamiento endovascular son los siguientes:

- **Edad.** No existe límite de edad, pero es necesario individualizar la indicación de acuerdo con la situación funcional previa del paciente

- **Ventana temporal:**
 - Los ictus isquémicos con inicio < 6 horas deben ser trasladados a hospital con Unidad de Ictus. Si la ventana temporal es < 4.5 horas, se valorará realización de FIV previa realización de TC multimodal. En caso de existir criterios para tratamiento endovascular se activará el circuito correspondiente.

 - Los ictus al despertar o que estén en una ventana temporal > 6 horas y < 24 horas deben trasladarse a su Hospital de Departamento donde se realizará TC multimodal que, en caso de detectar mismatch favorable y oclusión de gran vaso, deberá activarse traslado a hospital terciario para valorar realización de tratamiento endovascular.

- **Lugar de oclusión.** Se contempla actuación sobre:
 - Gran vaso de circulación anterior: ICA intracraneal, segmentos M1 y M2 de ACM

 - Gran vaso de circulación posterior: a. basilar, pudiéndose contemplar ACP

En el ANEXO 7 puede consultarse el algoritmo de actuación de nuestro centro

1.11.- EVOLUCIÓN DEL TRATAMIENTO DEL ICTUS ISQUEMICO AGUDO EN EL HOSPITAL CLINICO UNIVERSITARIO DE VALENCIA (HCUV)

Aunque de forma aislada se había realizado fibrinólisis intravenosa en algunos pacientes en años previos, no fue hasta el año 2011 cuando se implanta el Código ictus

en el Hospital Clínico Universitario de Valencia (HCUV), con la creación de guardias especializadas localizadas para la atención al ictus isquémico agudo que cubrían las 24 horas los 365 días. Se crea de forma concomitante la Unidad de Ictus en la Sala de Neurología y se elabora un primer Protocolo de Atención al Ictus interno del hospital. La creación de este recurso coincide con la elaboración y la publicación del Plan Ictus 2011-2015 de la Comunidad Valenciana.

Aunque se realiza algún procedimiento previo, es en enero del 2014, cuando se organiza a nivel institucional el tratamiento endovascular del ictus agudo en la Comunidad Valenciana, cubriendo el H. General Universitario de Alicante toda su provincia y quedando la provincia de Valencia repartida quincenalmente entre el HCUV y el h. La Fe. Esta situación obliga a realizar nuevos protocolos internos de actuación a nivel de cada centro.

OBJETIVOS

2. OBJETIVOS

Los objetivos de esta tesis son:

- Realizar un análisis descriptivo de los pacientes atendidos en el HCUV y sometidos a tratamiento endovascular para ictus isquémico agudo desde enero del 2014 hasta junio del 2019.
- Analizar la efectividad del procedimiento en nuestro medio valorando la relación entre la calidad de recanalización obtenida y la evolución de la respuesta clínica respecto a la situación basal, analizada en tres momentos evolutivos: post-tratamiento inmediato, a las 24 horas y al alta.
- Analizar la efectividad del procedimiento en nuestro medio analizando la relación entre la calidad de recanalización obtenida y el estado funcional de los pacientes a los 90 días.
- Analizar factores pronósticos para la evolución clínica y para el estado funcional a 90 días, con especial atención a la calidad de recanalización obtenida y al estado de la circulación colateral leptomeníngea previa al procedimiento.
- Evaluar la seguridad del tratamiento endovascular en nuestro medio mediante el análisis de los porcentajes de hemorragia intracraneal radiológica, de hemorragia cerebral sintomática y de mortalidad.

METODOLOGIA

3. METODOLOGIA

3.1. PLANTEAMIENTO METODOLÓGICO

Se diseña un estudio observacional con registro prospectivo de casos consecutivos de pacientes atendidos en nuestro centro (HCUV) por ictus isquémico agudo secundario a oclusión de gran vaso y sometidos a tratamiento endovascular.

3.2. POBLACION DE ESTUDIO

Se han incluido pacientes con edad superior a 18 años con ictus isquémico agudo secundario a oclusión de gran vaso intracraneal (arteria carótida interna intracraneal, primer y segundo segmento de la ACM o arteria basilar) en los que se haya realizado tratamiento endovascular agudo recanalizador con dispositivos de extracción mecánica, de aspiración o mixtos en el Hospital Clínico Universitario de Valencia desde enero del año 2014 hasta junio del 2019.

3.3. TAMAÑO DE LA MUESTRA

En el período mencionado se recogen un total de 356 pacientes con ictus isquémico agudo secundario a oclusión de gran vaso intracraneal que cumplen criterios de inclusión según protocolo para la realización de tratamiento endovascular de nuestro centro.

3.4. RECOGIDA DE VARIABLES

Las variables clínicas y radiológicas del estudio han sido recogidas por dos investigadores con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de pacientes con ictus isquémico agudo. Las variables clínicas han sido extraídas de la historia clínica en formato electrónico (software Orión Clinic de información clínico-asistencial de la

Consellería de Sanidad de la Comunidad Valenciana, Abucasis y software de historia clínica en formato electrónico específico de cada centro hospitalario referidor). Las variables radiológicas han sido extraídas del software de imagen (IMPAX 6 Agfa, Centricity Zero Footprint de Universal Viewer versión 6.0 y los específicos de algunos centros hospitalarios referidores que no comparten el mismo software).

Las variables han sido registradas de manera prospectiva en una base de datos estadística SPSS v. 24® para su análisis posterior y para la exportación de datos para su análisis con el programa R Project for Statistical Computing® (v. 4.0.2) para Windows.

3.5. ASPECTOS LEGALES Y ÉTICOS

El protocolo del HCUV es acorde a las directrices marcadas por el Plan de Atención al Ictus de la Comunidad Valenciana y está aprobado por la Comisión de Calidad del Hospital. El presente trabajo cuenta con la aprobación del Comité Ético del Hospital Clínico Universitario de Valencia y del Comité Ético de la Fundación de Investigación del Hospital Clínico Universitario de Valencia (INCLIVA) acordando que reúne las características adecuadas referentes a la información a los pacientes y cumple los criterios éticos para la investigación médica y para la protección de los derechos del ser humano frente a las aplicaciones de la biología y de la medicina (Paris 12-01-1998 ratificado el 23-7-1999).

Los pacientes han sido tratados de acuerdo al protocolo de manejo clínico vigente en cada momento en nuestro centro, que es actualizado de manera periódica en base a la mejor evidencia disponible.

El tratamiento de los datos se ha realizado acuerdo al contenido de la Ley Orgánica de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales adaptada que adapta la legislación española al reglamento General de Protección de Datos de la Unión Europea de Carácter Personal (Ley Orgánica 3/2018 del 5 de diciembre

de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales. BOE núm 294 del 6 de diciembre de 2018) con un registro de datos anonimizado.

3.6. PROTOCOLO DE ACTUACIÓN PARA TRATAMIENTO ENDOVASCULAR EN EL HCUV. DESCRIPCIÓN DE LAS TÉCNICAS

La activación del código ictus para realización de tratamiento endovascular puede realizarse de forma intrahospitalaria (desde el Servicio de Urgencias o en pacientes previamente ingresado) o de forma extrahospitalaria (bien desde el SES en pacientes del área sanitaria o bien desde otro centro hospitalario con Equipo de Ictus o con Unidad de Ictus). Como ya se ha introducido, los Hospitales Universitari i Politènic La Fe y el Clínico de Valencia se encargan del tratamiento endovascular de pacientes con ictus isquémico agudo de las provincias de Valencia y Castellón por quincenas sucesivas.

El paciente es evaluado por el neurólogo a su llegada al Área de Urgencias del hospital. Se aseguran las constantes vitales, se realiza una exploración física general, un electrocardiograma de 6 derivaciones y se realiza una valoración neurológica completa registrando la puntuación en la escala NIHSS (ver ANEXO 1). En caso de que el paciente derivado se encuentre sedado o intubado, se toma como referencia la última exploración realizada en el centro referidor, con la puntuación NIHSS obtenida en dicho momento. Se asegura el cumplimiento de los criterios de inclusión y la ausencia de criterios de exclusión o contraindicaciones para proceder a la realización del tratamiento endovascular que es llevado a cabo por el neurorradiólogo vascular intervencionista con la presencia del neurólogo y del anestesista (ver en ANEXO 9 las indicaciones para el procedimiento endovascular, criterios de inclusión y de exclusión).

PROTOCOLO DE NEUROIMAGEN

Previamente al tratamiento endovascular se le realiza un TC multimodal, bien en nuestro centro, bien en el hospital de origen desde el que es derivado.

En nuestro hospital se ha utilizado el equipo de TC multidetector Toshiba Aquilion Prime® que permite obtener imágenes isotrópicas de hasta 0,5 mm de espesor mínimo.

Debe incluir:

- **TC craneal**

Primer paso del TC multimodal. Como se ha comentado, sus objetivos son descartar lesiones hemorrágicas, lesiones simuladoras de ictus (ej. neoplasias cerebrales) y valorar posibles signos precoces de isquemia o lesiones isquémicas ya establecidas permitiendo determinar la puntuación ASPECTS (ver introducción y ANEXO 3).

Se adquieren imágenes de 5 mm de espesor de todo el cerebro sin administración de contraste mediante técnica helicoidal desde la base del cráneo hasta el vértex con 120 Kv, 230 mA y 0,75 s de tiempo de rotación. Previamente se inmoviliza adecuadamente la cabeza del paciente con el fin de obtener imágenes sincríticas que permitan una valoración óptima del tejido encefálico.

- **TC perfusión (TCP)**

Segundo paso del TC multimodal. El estudio se realiza sobre la mayor parte del parénquima cerebral que permita el equipo. En nuestro centro podemos estudiar una extensión cefalocaudal de 4,2 cm y obtenemos 4 series de 8 planos, de 5 mm de espesor

cada uno de ellos con 80 Kv, 40 mA y 1,5 s de rotación. Las imágenes se obtienen tras administrar 30 ml de suero fisiológico seguidos de 40 ml de contraste intravenoso (Omnipaque® 350) y otros 80 ml de suero fisiológico a continuación para asegurar un el correcto lavado de la vía venosa, todo ello con un caudal de 5 ml/s utilizando una vía venosa periférica en el brazo o en el antebrazo. Para seleccionar la región a explorar se elige como plano inicial el localizado inmediatamente por encima del nivel de los peñascos de forma que quedarán incluidos tanto el nivel de los ganglios basales como la región supragangliónica. También en este caso es fundamental la inmovilización del paciente con el fin de evitar movimientos durante la adquisición de las imágenes que puedan invalidar el estudio, ya que los mapas de color se obtienen a partir de los datos recogidos en todas las series de imágenes.

- **Angiografía por tomografía computarizada (AngioTC)**

Es el tercer paso del TC multimodal y nos va a servir para localizar el punto de oclusión. Con las mismas imágenes obtenidas y sin necesidad de procesado se realiza un análisis de la colateralidad, en nuestro caso, con la escala de Tan (ver ANEXO 4).

En el HCUV se realiza una adquisición en una única fase, desde el cayado aórtico, incluido en su totalidad, hasta el vértex, con 120 Kv, 250 mA y 0,5 s de tiempo de rotación, tras la administración de 60 ml del mismo contraste intravenoso mencionado, seguido de 40 ml de suero fisiológico con el mismo propósito de lavado correcto de la vía venosa, a 5 ml/s de caudal y utilizando la misma vía venosa.

Se programa el estudio mediante la ayuda de la técnica *bolus tracking* o “seguimiento del bolo” colocando un ROI en el cayado aórtico para optimizar la detección de llegada de contraste al sistema arterial. La adquisición de imágenes se realiza de manera automática, generalmente tras al menos 25 segundos desde la inyección de contraste y una vez superado un umbral de 160-180 UH en el ROI colocado en el cayado aórtico.

Todos los datos obtenidos se transfieren a la estación de trabajo VITREA® para su procesado y reconstrucción. La ACA o la ACM en la que no se sospecha la obstrucción son las arterias seleccionadas como referencia arterial, mientras que como referencia venosa se tomó el seno sagital superior adyacente a la tórula. Los mapas de perfusión

son generados de manera semiautomática usando algoritmos de deconvolución con un software específico. Los mapas utilizados en nuestro centro son VSC, FSC, TTP y TTM.

Los resultados de neuroimagen son valorados por el radiólogo de guardia y por el neurorradiólogo/s que van a realizar la técnica de tratamiento endovascular.

ESTRATIFICACIÓN DE TRATAMIENTO Y FIRMA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Una vez realizado el estudio de imagen, si el paciente está en una ventana temporal de menos de 4.5 horas y cumple criterios para FIV (ver ANEXO 8), se procede a iniciar tratamiento con rtPA (Actilyse®), bien en el HCUV bien en el centro hospitalario de origen.

Cuando el paciente cumple criterios para TM esta puede realizarse de forma primaria, por extensión de ventana temporal o por contraindicación para la FIV, o como terapia “de rescate”, tras fallo de la FIV por no obtener una mejoría clínica adecuada (ver ANEXO 9). La activación de la TM por fallo del tratamiento con rtPA se realiza a los 20 minutos de no obtener respuesta clínica, manteniéndose la perfusión de rtPA hasta el inicio del procedimiento o hasta su finalización en caso de que se demore el inicio de la TM.

Ambos procedimientos requieren de la firma de un consentimiento informado específico por el paciente o de un representante legal (ver ANEXO 10).

TÉCNICA DE RECANALIZACIÓN MECÁNICA

La técnica de tratamiento endovascular agudo fue realizada por 5 neurorradiólogos intervencionistas.

Los procedimientos se han realizado en su gran mayoría con sedación monitorizada por el anestesista de guardia. En muy escasas ocasiones ha sido necesaria una anestesia general por las condiciones clínicas del paciente o por una escasa

colaboración o agitación que no permitía llevar a cabo la técnica correctamente y con seguridad.

El acceso a la circulación se realiza generalmente a través de un abordaje femoral con la técnica Seldinger colocando un introductor 8 French (8F), habitualmente en la arteria femoral común derecha.

El procedimiento se inicia con la realización de una arteriografía diagnóstica para confirmar el punto de oclusión vascular que ha sido valorado previamente con el angioTC y para valorar el acceso al mismo. Para ello habitualmente se emplea un catéter 4F (Simmons 2® o tipo Vertebral Glidecath Terumo®) y una guía hidrofílica de 0,35'' (Radiofocus guidewire M angulada de 45º Terumo®). Se realizan series angiográficas con sustracción digital con velocidad de adquisición de 4 imágenes por segundo en la fase arterial y 2 por segundo en las fases parenquimatosa y venosa tras la administración de 9 cc de contraste intravenoso (Omnipaque® iohexol 300 mg Iodo/ml) a un ritmo de 3 ml/s para confirmar el punto de oclusión vascular. Posteriormente, de confirmarse la oclusión y valorar la posibilidad de tratamiento endovascular, se intercambia por un catéter guía en la arteria carótida interna cervical si la oclusión es de circulación anterior o en la arteria vertebral de mayor tamaño si la oclusión es de sistema vértebro-basilar.

La técnica de recanalización mecánica varía en función de la experiencia del neurorradiólogo, las características anatómicas del paciente, la localización de trombo y la posibilidad de más de un punto de oclusión (oclusiones "en tándem"). Cuando se utiliza un stent retriever con la técnica convencional, debe posicionarse un catéter-balón de 8F en la arteria carótida interna que va a permitir el bloqueo del flujo anterógrado durante la retirada del trombo con el stent retriever y una aspiración manual con jeringa de los posibles fragmentos del trombo que puedan liberarse durante su extracción. En nuestro centro se utiliza preferentemente el dispositivo FlowGate® (Stryker endovascular) con un microcatéter de 21'' (Trevor 21®. Stryker endovascular) con una microguía Synchro 0,14''® (Stryker endovascular).

El siguiente paso consiste en atravesar el punto de oclusión vascular con el complejo guía-microcatéter. Posteriormente se retira la microguía y se realiza una inyección manual de contraste de 1 ml para confirmar que el extremo del microcatéter está en el interior de la luz vascular y que se ha sobrepasado completamente el trombo.

A continuación, se introduce el dispositivo de extracción por dentro del microcatéter y se posiciona en el seno del trombo con ayuda de la visión de sus marcas radiopacas. Se realiza nueva serie angiográfica a través del catéter guía para confirmar la correcta situación del mismo que habitualmente consigue abrir un canal por dentro del trombo permitiendo el paso de sangre a modo de bypass temporal. Una vez centrado se retira el microcatéter y se consigue desplegar el stent retriever en su totalidad.

Tras un tiempo de espera breve de unos 3-5 minutos durante los cuales las celdas del stent retriever se interiorizan en el trombo, se infla el catéter balón para interrumpir temporalmente el flujo sanguíneo anterógrado, se aspira manualmente con una jeringa de 50 ml y se retira el stent hasta el exterior del cuerpo. Después se desinfla el balón, se aspira y lava cuidadosamente el catéter guía y se restablece la circulación.

Finalmente se realiza una serie angiográfica para analizar la posible recanalización o no de la arteria y valorar el grado de repermeabilización global.

Si con este procedimiento no se consigue la apertura vascular completa, se suele repetir si es posible hasta conseguir una recanalización satisfactoria. Cada intento se denomina "pase".

Los dispositivos stent retrievers más utilizados en nuestro centro han sido el Trevo® (Stryker endovascular), Revive® (Codman Neuro, Johnson & Johnson) y Catch® (Balt Spain Medical).

En algunas ocasiones, se ha utilizado una aspiración directa (técnica ADAPT o aspiración directa como primer paso), colocando, tras posicionar un catéter guía en carótida cervical (Neuron MAX 0,88. Penumbra®, Inc. USA) un catéter intermedio 5 o 6

F (Sofia 5F® o Sofia plus 6F®, Microvention. Terumo) que se asciende con ayuda de la microguía y microcatéter hasta contactar con la porción proximal del trombo. Posteriormente se retira el microcatéter y se procede a la aspiración desde el catéter intermedio Sofia®, retirándolo con suavidad, con la idea de aspirar-atrapar el trombo y extraerlo. Si no se consigue, pueden realizarse más intentos similares o introducir por dentro del catéter intermedio (Sofía plus 6F®) un stent retriever como en la primera técnica descrita. Posteriormente se procederá a extraer el retriever desplegado realizando la aspiración desde el catéter intermedio que está posicionado inmediatamente proximal al trombo (técnica denominada inicialmente “Solumbra”²⁵⁰) que incrementa notablemente las posibilidades de recanalización.

3.7. VARIABLES

3.7.1. Tipos de variables y clasificación

3.7.1.1. Variables basales

- Demográficas
 - Edad
 - Sexo

- Factores de riesgo vascular
 - Hipertensión arterial
 - Dislipemia
 - Diabetes mellitus
 - Tabaquismo: con las opciones de no fumador, tabaquismo activo y tabaquismo previo no activo
 - Fibrilación auricular (FA): considerando tanto la FA previa como la detectada durante el estudio etiológico
 - Cardiopatía isquémica

- Tratamiento antitrombótico previo al ictus: se recogen las opciones de no tratamiento, salicilatos (AAS, trifusal), clopidogrel, otros antiagregantes (ticagrelor, prasugrel...), doble antiagregación (en cualquier combinación), antivitamina K (AVK), anticoagulantes de acción directa (ACOD) y heparina de bajo peso molecular a dosis anticoagulantes (HBPM)
- Administración previa de fibrinólisis intravenosa
- Gravedad clínica determinada con la escala NIHSS (ver ANEXO 1)
- Estado funcional determinado con la escala mRS (ver ANEXO 2)

3.7.1.2. Tiempos de evolución (en minutos)

- Tiempo desde inicio de la sintomatología hasta punción arterial

3.7.1.3. De neuroimagen

- Punto/s de oclusión vascular en angioTC
- Grado de colateralidad leptomeníngea en el tejido isquémico determinado en angioTC: nula, mínima, parcial o total (ver ANEXO 4, clasificación de Tan)

3.7.1.4. Variables relacionadas con la técnica de tratamiento endovascular

- Variables analizadas en la arteriografía cerebral previas al tratamiento
 - Punto de oclusión vascular (ICA intracraneal, M1, M2, basilar)
 - Asociación con lesión de ICA cervical (tándem)

- Variables analizadas al finalizar la arteriografía y el tratamiento endovascular
 - Grado de recanalización obtenido según escala TICl “Thrombolysis in Cerebral Infarction Scale” (ver ANEXO 5).
 - Método de extracción/tratamiento utilizado: stent retriever, aspiración, técnica Solumbra, FIA, angioplastia
 - Realización de angioplastia carotídea con/sin implantación de stent

3.7.1.5. Etiología del ictus según clasificación del GEECV de la SEN⁶

- Aterotrombótico
- Cardioembólico
- Indeterminado
- Inhabitual (disección, vasculitis, neoplasia...)

3.7.1.6. Variables de evolución clínica y pronóstica

- Porcentaje de cualquier tipo de hemorragia radiológica según la modificación de los criterios de Fiorelli^{114,115} utilizada en nuestro estudio y que incluye las siguientes categorías:
 - No hemorragia
 - HI-1. Petequias pequeñas dentro del lecho isquémico sin efecto masa
 - HI-2. Petequias confluentes dentro del lecho isquémico sin efecto masa
 - PH-1. Hematoma dentro del lecho isquémico ocupando ≤ 30 % del territorio infartado
 - PH-2. Hematoma dentro del lecho isquémico con efecto masa, >30 % del territorio infartado

- RPH-1. Cualquier hematoma intracerebral distinto o remoto al área infartada, tamaño pequeño o mediano, puede tener cierto efecto masa
 - RPH-2. Cualquier hematoma intracerebral distinto o remoto al área infartada, de gran tamaño
 - IVH. Hemorragia intraventricular
 - SAH. Hemorragia subaracnoidea
 - SUB. Hemorragia subdural
 - Combinación de varias hemorragias intracerebrales
 - Hemorragia intracerebral incierta o dudosa: casos de retención de contraste vs hemorragia intracerebral (el seguimiento radiológico es útil para diferenciarlo)
- Porcentaje de hemorragias radiológicas graves
- Porcentaje de hemorragia intracraneal sintomática (hemorragia remota o parenquimatosa tipo 2 que se visualiza en las 22-36 horas tras el tratamiento junto con un deterioro neurológico ≥ 4 puntos en la escala NIHSS respecto a la NIHSS basal, respecto al valor más bajo de NIHSS en las primeras 24 horas, o que conduce a la muerte)
- Estado funcional a los 90 días:
 - Puntuación en mRS (ver ANEXO 2)
 - Independencia funcional según mRS: independiente mRS ≤ 2 , dependiente mRS >2

3.8.- Evaluación estadística de los resultados

Todas las variables continuas se analizaron para valorar si mantenían una distribución normal con el test de Kolmogorov-Smirnov.

Para analizar diferencias de medias entre variables continuas entre grupos independientes se utilizó el test T de Student cuando las variables mantenían una distribución normal y el test U de Mann-Whitney cuando no mantenían una distribución normal.

Para analizar diferencias de porcentaje en variables dicotómicas se utilizó el test Chi-Cuadrado.

Para los análisis de interacción se utilizó un modelo lineal mixto donde los factores fijos son: la puntuación en la escala NIHSS en los diferentes tiempos y la recanalización. Además, también se incluyó la interacción entre recanalización y la puntuación en la escala NIHSS en los diferentes tiempos. El factor aleatorio fue la identificación del individuo. Dado que nos encontramos ante un modelo con medidas repetidas se propuso una autocorrelación mediante el método de simetría compuesta. Con el objetivo de evitar el aumento del error tipo I al realizar múltiples comparaciones, se ajustó el p valor mediante el método de Bonferroni.

Se aplicaron diferentes modelos lineales mixtos en los que el factor aleatorio fue la identificación de individuo y los factores fijos variaron según el modelo. Como además nos encontramos ante modelos con medidas repetidas se propuso una autocorrelación mediante el método de simetría compuesta para todos ellos:

Modelo 1

Factores fijos: puntuación en la escala NIHSS en los diferentes tiempos y recanalización.

Se incluyó la interacción entre recanalización y la puntuación en la escala NIHSS en los diferentes tiempos.

Modelo 2

Factores fijos: puntuación en la escala NIHSS en los diferentes tiempos y colateralidad.

Se incluyó la interacción entre colateralidad y la puntuación en la escala NIHSS en los diferentes tiempos.

Modelo 3

Factores fijos: puntuación en la escala NIHSS en los diferentes tiempos, colateralidad y tiempo de evolución mayor o menor de 4,5 horas

Se incluyó la interacción entre colateralidad, la puntuación en la escala NIHSS en los diferentes tiempos y tiempo de evolución mayor o menor a 4,5 horas

Modelo 4

Factores fijos: puntuación en la escala NIHSS en los diferentes tiempos, colateralidad y tiempo de evolución mayor o menor de 6 horas

Se incluyó la interacción entre colateralidad, la puntuación en la escala NIHSS en los diferentes tiempos y tiempo de evolución mayor o menor a 6 horas

Modelo 5

Factores fijos: puntuación en la escala NIHSS en los diferentes tiempos y tiempo de evolución mayor o menor de 4,5 horas

Se incluyó la interacción entre la puntuación en la escala NIHSS en los diferentes tiempos y tiempo de evolución mayor o menor a 4,5 horas

Modelo 6

Factores fijos: puntuación en la escala NIHSS en los diferentes tiempos y tiempo de evolución mayor o menor de 6 horas

Se incluyó la interacción entre la puntuación en la escala NIHSS en los diferentes tiempos y tiempo de evolución mayor o menor a 6 horas

Modelo 7

Factores fijos: puntuación en la escala NIHSS en los diferentes tiempos, calidad de recanalización y colateralidad.

Se incluyó la interacción entre recanalización, colateralidad y la puntuación en la escala NIHSS en los diferentes tiempos

Modelo 8

Factores fijos: puntuación en la escala NIHSS en los diferentes tiempos, calidad de recanalización, colateralidad y tiempo de evolución mayor o menor a 4.5 horas.

Se incluyó la interacción entre recanalización, colateralidad y NIHSS en los diferentes momentos evolutivos con tiempo de evolución mayor o menor a 4,5 horas.

Modelo 9

Factores fijos: puntuación en la escala NIHSS en los diferentes tiempos, calidad de recanalización, colateralidad y tiempo de evolución mayor o menor a 6 horas.

Se incluyó la interacción entre recanalización, colateralidad y NIHSS en los diferentes momentos evolutivos con tiempo de evolución mayor o menor a 6 horas.

Algunas variables continuas y algunas variables discretas fueron categorizadas para su análisis tal como se ha descrito previamente

Los valores de $p < 0,05$ fueron considerados estadísticamente significativos

Todos los análisis se realizaron utilizando el Statistical Package of Social Sciences (SPSS v. 24[®]) para Windows, excepto los estudios de interacción que se realizaron con el paquete estadístico R Project for Statistical Computing[®] (v. 4.0.2) para Windows.

RESULTADOS

4. RESULTADOS

4.1. ANALISIS DESCRIPTIVO

Se han incluido un total de 356 pacientes con ictus isquémico agudo secundario a oclusión de gran vaso y sometidos a tratamiento endovascular desde enero del 2014 hasta junio del 2019.

La media de edad es de 68.19 +/- 12,18 años con una distribución por sexo homogénea siendo el 47.8% de pacientes hombres (N: 170) y 52.2 % mujeres (N: 186).

Como se aprecia (gráfico 1, tabla 3), el FRV más frecuente es la HTA presente en el 72.2% de pacientes (N:257), seguida de la hipercolesterolemia en un 43% (N:153), tabaquismo en un 41.9 % (activo 25.6% N: 91, exfumadores 16.3% N: 58) y FA en un 35.4 % (conocida previamente o detectada en el estudio etiológico N:126).

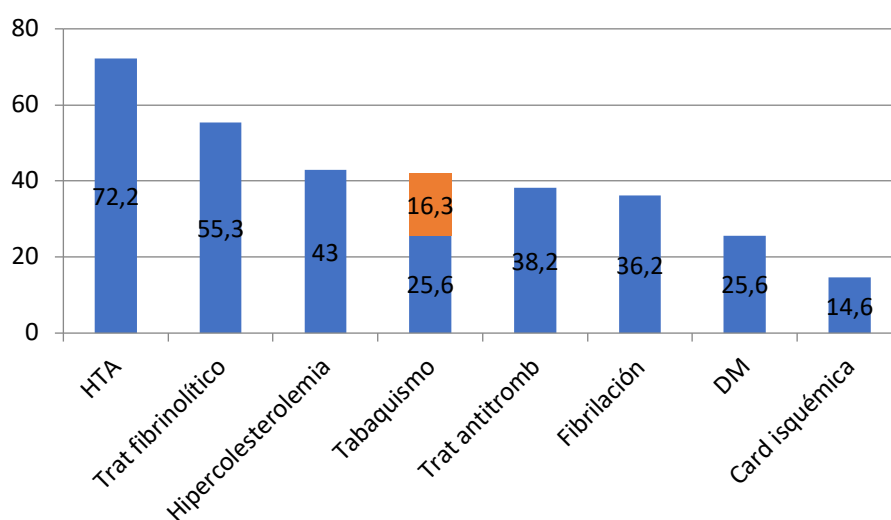


Gráfico 1. Distribución FRV y principales factores de riesgo hemorrágico

Características demográficas y FRV	
Edad (media +/- DE)	68.19 +/- 12,18
Sexo (% mujer)	52,2
HTA (%)	72,2
Hipercolesterolemia (%)	43
Tabaquismo (% activo/previo)	25,6 / 16,3
Trat antitrombótico (%)	38,2
Fibril. Auricular (%)	35,4
Diabetes (%)	25,6
Card. Isquémica (%)	14,6
Fibrinólisis previa (%)	55,3

Tabla 3. Características demográficas y FRV de la muestra

Un 55,3% de pacientes (N:197) había recibido tratamiento fibrinolítico previamente a la realización de la TM. Un 38,2% (N:136) de pacientes recibía tratamiento antitrombótico previamente al debut del evento como prevención primaria o secundaria de evento isquémico (gráfico 2). De ellos, un 16,9% de pacientes estaba anticoagulado con AVK (N: 60), un 13,5% antiagregado con salicilatos (N: 48) y únicamente un 2,6% de pacientes estaba anticoagulado con ACOD (N: 9).

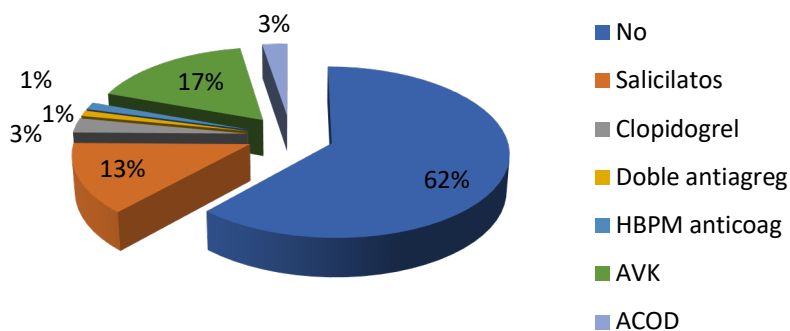


Gráfico 2. Tratamiento antitrombótico previo

En el gráfico 3 podemos ver la distribución de pacientes según la etiología probable, determinada por los criterios previamente descritos. Dado que sólo puede haber indicación de TEV en pacientes con oclusión sintomática de gran vaso, no hay en esta serie representación de isquemias lacunares. Como se puede apreciar, existe una sobrerrepresentación de ictus de etiología cardioembólica en un 54% de pacientes.

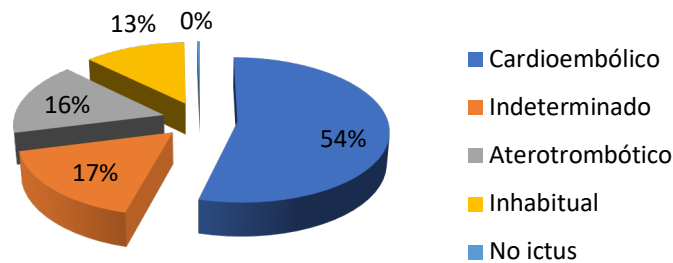


Gráfico 3. Etiología

En cuanto a la localización de la oclusión (gráfico 4), el primer segmento de la ACM (M1) fue la localización más frecuente afectando a un 55% de pacientes. Como puede apreciarse, el territorio anterior está afectado de forma mayoritaria, existiendo un 10% de pacientes con afectación múltiple por oclusión de más de una arteria de distintos territorios, un 10% con oclusiones de circulación posterior y un 10% con oclusiones en tándem.

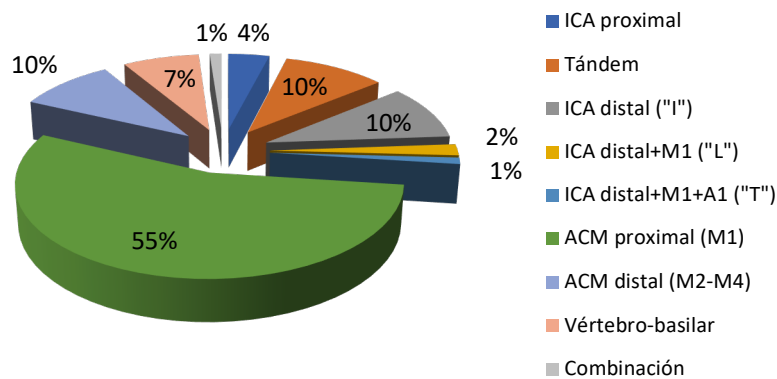


Gráfico 4. Localización del trombo

En cuanto al sistema de recanalización utilizado para el tratamiento endovascular (gráfico 5), los stent retriever fueron los dispositivos más utilizados (49%), seguidos de la combinación de dispositivos (en su mayoría técnica “Solumbra”) en un 27% de pacientes. En un 9% de pacientes no se pudo acceder por dificultad técnica o anatómica.

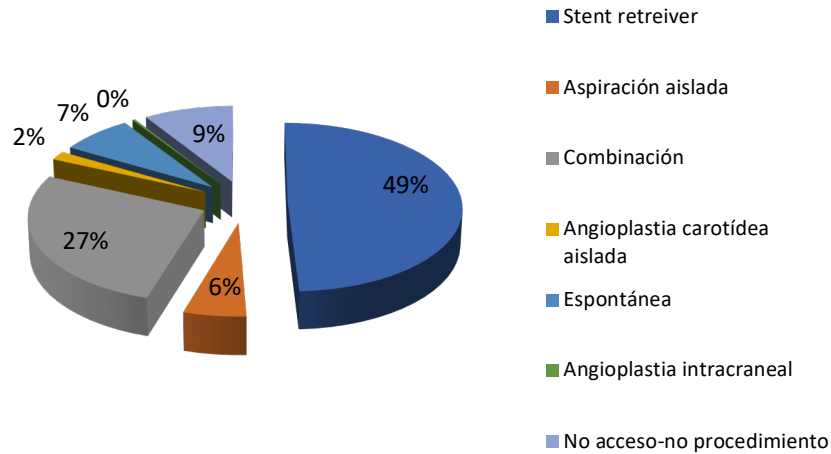


Gráfico 5. Sistema de recanalización principal

En un 11% de pacientes (N 40) se actuó sobre la arteria carótida interna en trayecto cervical (ICA) en contexto de una lesión en tándem o de manera aislada (gráfico 6).

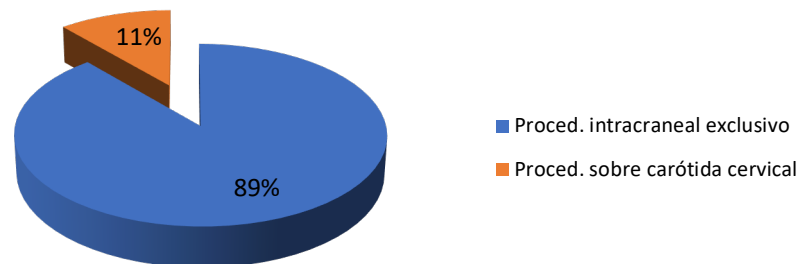


Gráfico 6. Procedimientos sobre carótida cervical

De estos (gráfico 7), la mayoría de las actuaciones fueron una angioplastia sin stenting por una estenosis proximal aterotrombótica (53%), seguidos de la angioplastia con stenting por estenosis proximal aterotrombótica (35%) y de stenting por disección arterial (12%).

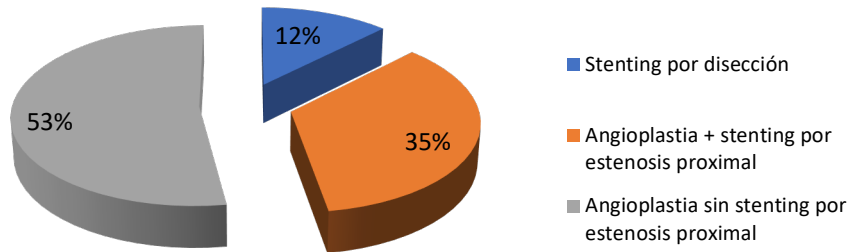


Gráfico 7. Tipo de procedimiento sobre carótida cervical

En cuanto a grado de recanalización (gráfico 8), la recanalización completa TICI 3 se alcanzó en un 52%, TICI 2b en un 23%, TICI 2a en un 7%, TICI 1 1% y TICI 0 en un 17%. El no acceso al lugar de la oclusión por cuestiones técnicas o anatómicas (7% de casos) fue considerado en nuestra serie a estos efectos como TICI 0.

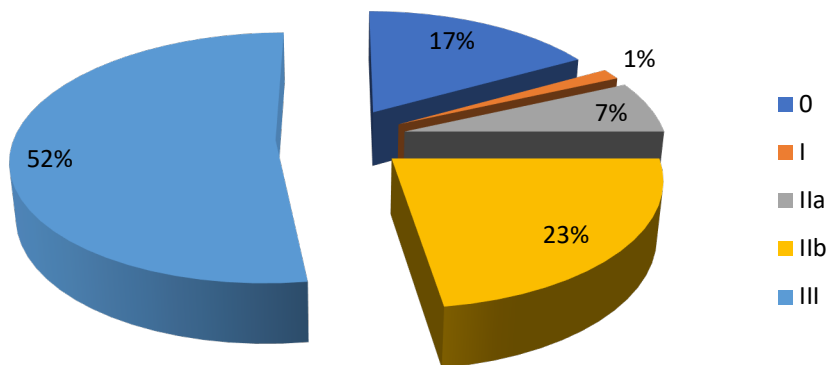


Gráfico 8. Recanalización según grados TICI

Si atendemos a la calidad de recanalización obtenida (gráfico 9), se consiguió una buena recanalización (TICI 2b-3) en un 75%, y mala o ausente (TICI 0-2a) en un 25%.

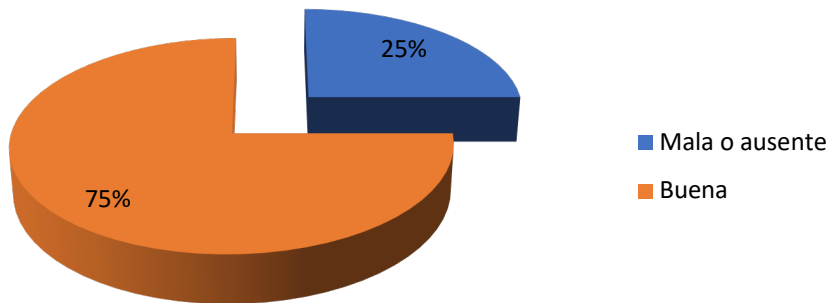


Gráfico 9. Calidad de recanalización según grados TICI

Analizando el motivo de no recanalización (TICI 0), este fue en un 45 % la imposibilidad de acceso al sitio de oclusión arterial por motivos técnicos o anatómicos y en un 55% la trombectomía insatisfactoria a pesar de un correcto acceso al sitio de oclusión (gráfico 10).

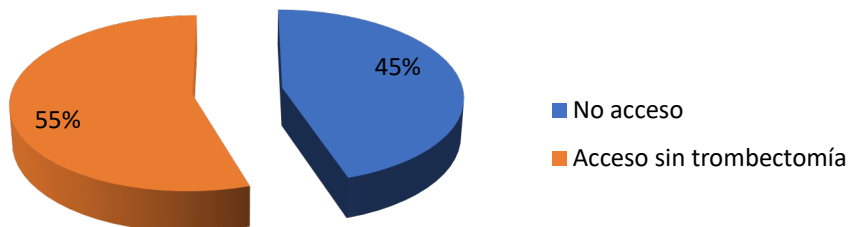


Gráfico 10. Motivo de no recanalización

Se observaron distintos grados de complicación hemorrágica en un 32% de los pacientes tratados. Para su clasificación se utilizaron los criterios de Fiorelli modificados^{114,115}. Un 17% fueron hemorragias petequiales (9% no confluentes y 8% confluentes), y 12 % parenquimatosas (6% afectando < 30% del territorio infartado, 6% afectando > 30% del territorio infartado). Un porcentaje menor (3%) fueron hemorragias remotas, subaracnoideas y un único caso de hemorragia subdural (gráfico 11).

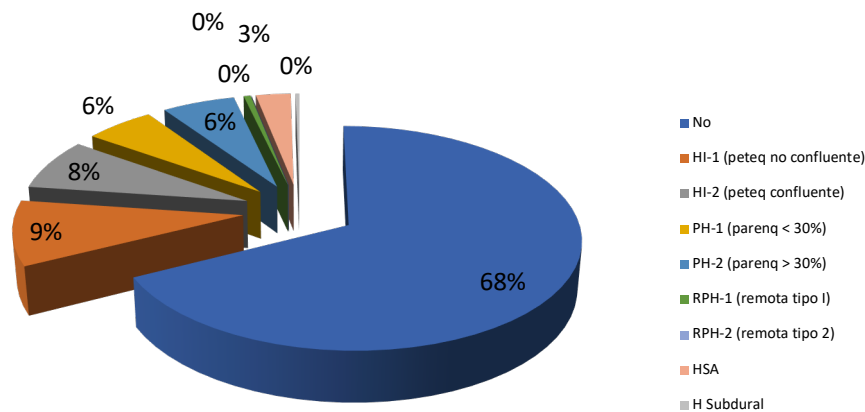


Gráfico 11. Tipo de transformación hemorrágica (criterios Fiorelli modificados)

Atendiendo al criterio mencionado anteriormente de hemorragia clínicamente significativa, podemos observar (gráfico 12) como la mayoría cursaron sin deterioro clínico del paciente (94% sin deterioro vs 6% con deterioro).

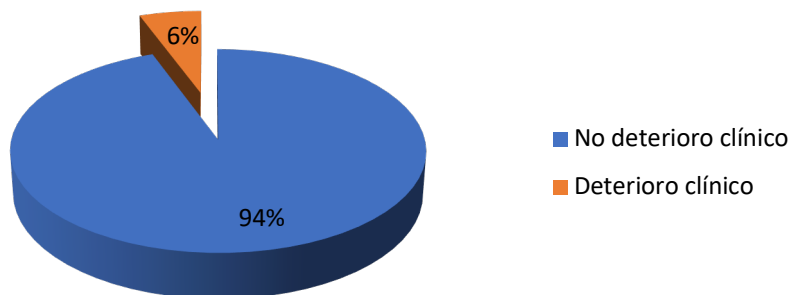


Gráfico 12. Deterioro clínico atribuible a hemorragia

4.2. ANALISIS ETIOLÓGICO

En la tabla 4 se presenta la distribución de variables demográficas y principales FRV en los diferentes subtipos etiológicos. Tal como se adelantó, no hay representación en esta serie de ictus lacunares al no cumplir criterios para tratamiento endovascular.

	Cardioembólico N 193	Aterotrombótico N 68	Indeterminado N 60	Inhabitual N 44	p
Edad (años) Mediana (IQ)	73 (65 - 79)	66 (61,8 - 72)	68 (59,5 - 78)	62,5 (47,5 - 72)	<0,001
Sexo (mujer) %	61,1	27,6	48,3	47,7	<0,001
NIHSS basal Mediana (IQ)	18 (15-21)	17 (12,5-20,5)	18 (13-20)	17 (14,75-21,25)	0,184
HTA %	71	87,9	66,7	45,5	<0,001
DM %	26,9	34,5	23,3	6,8	0,012
Dislipemia %	44	53,4	35	36,4	0,170
Tabac (act+prev) %	31,6 (15+16,6)	65,5 (46,6+18,9)	40 (31,7+7,7)	56,8 (34,1+12,7)	<0,001
FA %	58	6,9	15	2,3	<0,001
Card. Isquémic %	16,6	17,2	8,3	9,1	0,269
Trat. antitromb %	49,7	29,3	16,7	29,5	<0,001
Buena recanalización %	67,2	78,2	83,3	61,4	0,023
Buena colateralidad %	60	73,2	77,4	64,1	0,067

Tabla 4. Distribución de variables demográficas y principales FRV en los distintos tipos etiológicos

Los gráficos 13 y 14 muestran la distribución de las variables continuas (edad, NIHSS) y el gráfico 15 la de las categóricas en los diferentes subtipos etiológicos

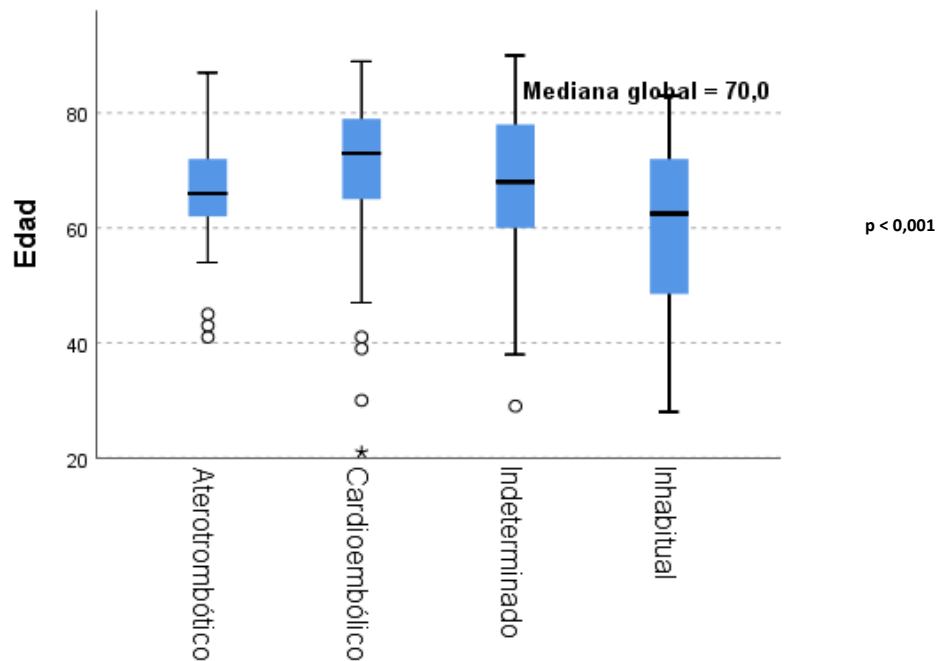
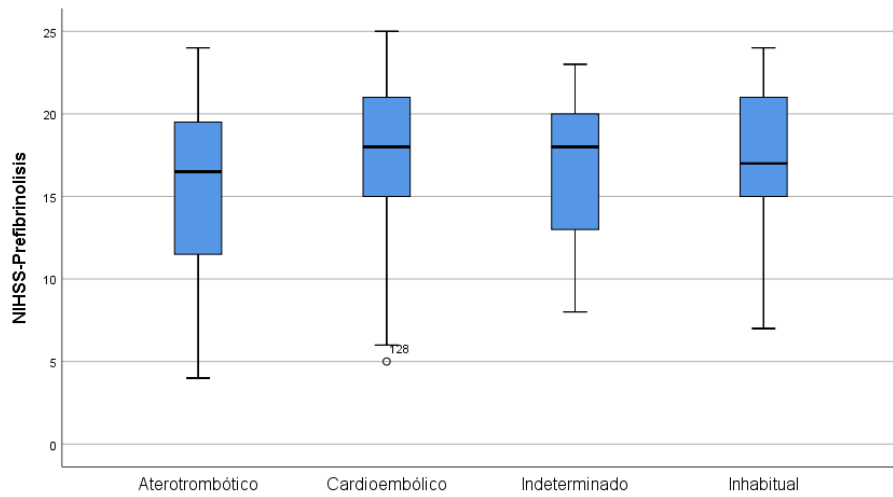


Gráfico 13. Edad (Mediana e IQ)



p 0,184

Gráfico 14. NIHSS basal (Mediana e IQ)

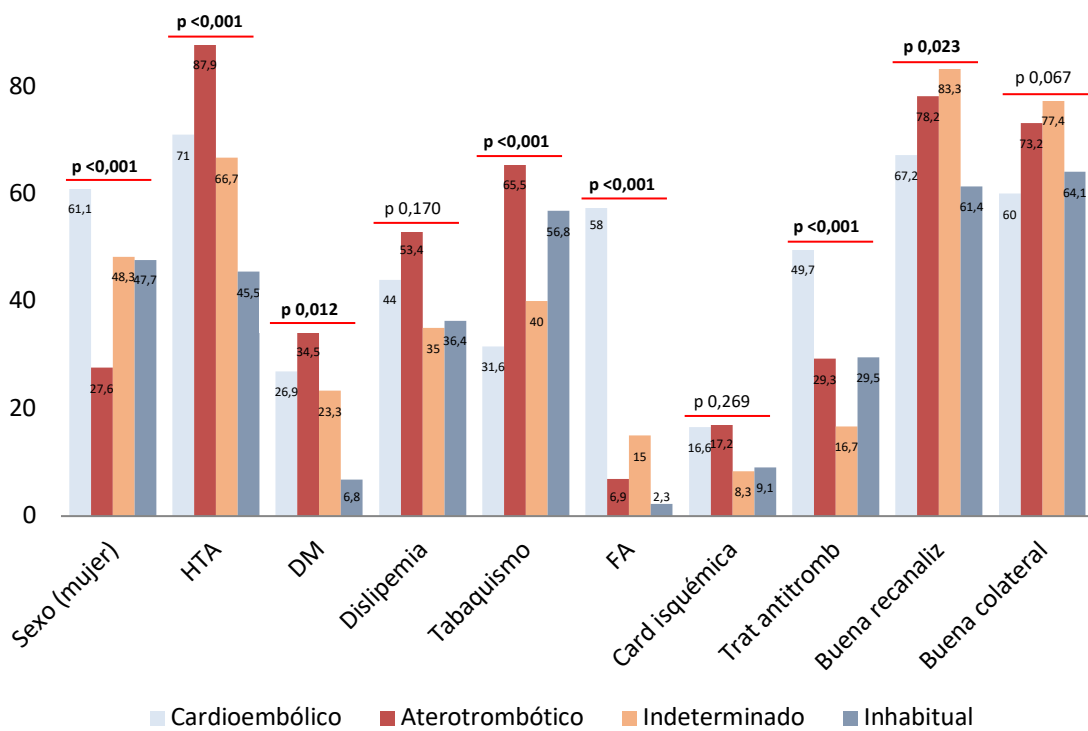


Gráfico 15. Variables categóricas por etiología del ictus

Al analizar el tipo de tratamiento antitrombótico (gráfico 16), se aprecia que los grupos muestran también una distribución diferente, con una mayor representación de tratamientos anticoagulantes en los ictus cardioembólicos (33,7%) y de tratamientos antiagregantes en ictus aterotrombóticos (22,4%) y de causa inusual (25%).

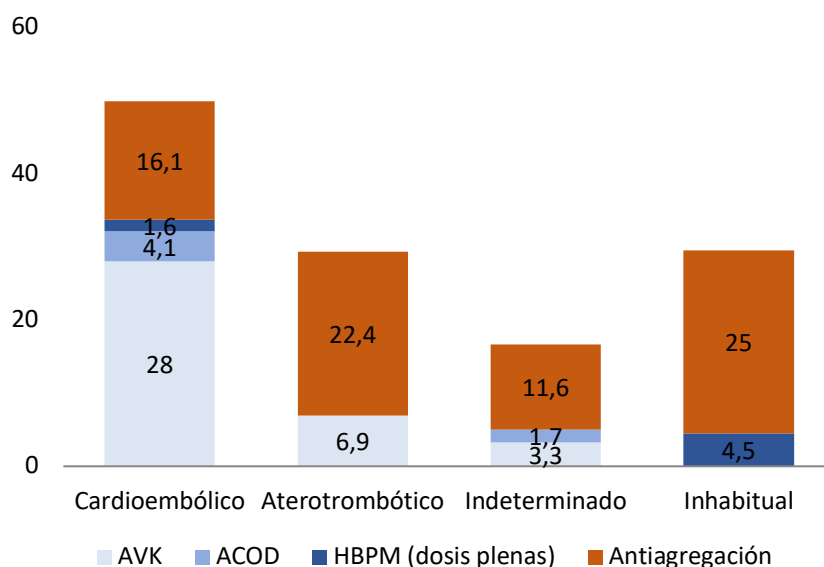


Gráfico 16. Tipo de tratamiento antitrombótico por etiología del ictus

Por tanto, en la comparación entre grupos se aprecian diferencias globales que podemos resumir en:

- Ictus aterotrombóticos: mayor frecuencia de HTA (87,9%), DM (34,5%), Hipercolesterolemia (53,4%) y tabaquismo (65,5%) tanto activo (46,6%) como previo (18,9%) que en el resto de etiologías.
- Ictus cardioembólicos: mayor edad (mediana de 73 años) y mayor frecuencia de FA (58%) y de tratamiento antitrombótico previo (49,7%) que en el resto de etiologías.
- Ictus de mecanismo indeterminado: mejor porcentaje de buena recanalización (83,3%) que en el resto de etiologías.

4.3. ANALISIS DE EFECTIVIDAD

Para el análisis de efectividad se consideran los ictus de circulación anterior intracraneal que cumplen estrictamente los criterios de tratamiento según protocolo (N: 312), excluyendo del análisis por tanto ictus de circulación posterior (N: 27), pacientes con NIHSS inicial >25 puntos (N: 2), stroke mimics (N: 1) e ictus por afectación de arteria carótida interna cervical aislada (N:14).

Dado que el tratamiento está ya implementado en la práctica clínica habitual no es posible disponer de un grupo control sin tratamiento activo por lo que se realiza un análisis “por protocolo” de cara a valorar como funciona el tratamiento en condiciones habituales de práctica clínica en nuestro medio.

A continuación (tabla 5), se muestran las características del subgrupo analizado:

Características de la muestra (N 312)	
Edad (media \pm DE, años)	68,7 \pm 12,2
Sexo (% , varón)	46,2
HTA (%)	70,5
DM (%)	24,4
Dislipemia (%)	44,6
Tabaquismo (% , activo/previo)	42,6 (25 /17,6)
FA (%)	36,9
Trat. antitrombótico previo (%)	38,1
Cardiopatía isquémica (%)	15,1
NIHSS (media \pm DE)	17,1 \pm 4,5
Tiempo inicio - punción femoral (media \pm DE, mins)	301,5 \pm 175,6
Tiempo total de isquemia (media \pm DE, mins)	352,2 \pm 181,5
TICI 2b-3 (%)	78,8
Independencia funcional 90d (%)	43,1
Hemorragia con deterioro clínico (%)	5,4
Mortalidad a 90 días (%)	20,8

Tabla 5. Principales características del subgrupo de pacientes con ictus isquémico por oclusión de gran vaso intracraneal de circulación anterior

Entre los objetivos del presente estudio está validar la efectividad del tratamiento en nuestro medio, valorar la relación entre la recanalización obtenida y la evolución clínica y valorar la relación entre la recanalización obtenida y el pronóstico funcional.

Para ello definimos la variable “grado de recanalización” como buena (TICI 2b-3) o mala (TICI 0-2a) y establecemos dos subgrupos en función de la calidad de recanalización obtenida (buena recanalización N: 246, mala recanalización N: 66).

Ambos grupos (tabla 6, gráfico 17), fueron equivalentes para factores demográficos, principales factores de riesgo vascular y factores con potencial de interacción sobre bases patogénicas, no encontrando por tanto en el análisis univariable marcadores o indicadores precoces de la calidad de recanalización a obtener.

	Buena recanalización N 246	Mala recanalización N 66	p
Edad (años)	68,5 ± 12,5	69,6 ± 11,4	0,5
Sexo (mujer)	53,7	54,5	0,89
HTA (%)	69,5	74,2	0,45
DM (%)	26,4	16,7	0,10
Dislipemia (%)	44,7	43,9	0,91
Tabaquismo (act + previo) (%)	43,9	37,9	0,38
FA (%)	35,4	42,4	0,29
Trat. antitrombótico previo (%)	36,2	45,5	0,17
Cardiopatía isquémica (%)	14,2	18,2	0,43
Tiempo de isquemia (mins)	348+/-183	373+/-172	0,39
Buena colateralidad (%)	68,7	57,8	0,10

Tabla 6. Características demográficas y FRV (%) de los grupos con buena y mala recanalización

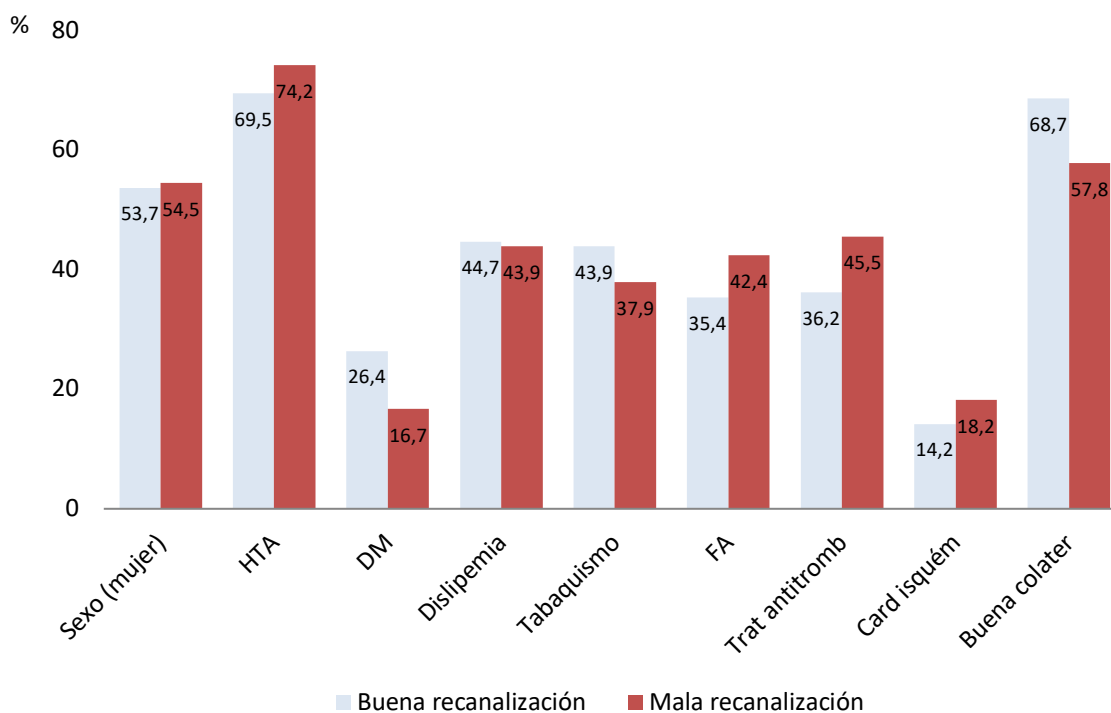


Gráfico 17. Variables categóricas según calidad de recanalización

➤ Estado funcional a los 90 días

Un 43,1 % de pacientes presentaron un buen estado funcional a 90 días (mRS ≤ 0-2), pero con diferencias entre ambos grupos.

En el gráfico 18 se muestra la distribución de las puntuaciones mRS en los grupos con mala recanalización (TICI 0-2a, N 66) y con buena recanalización (TICI 2b-3, N 246):

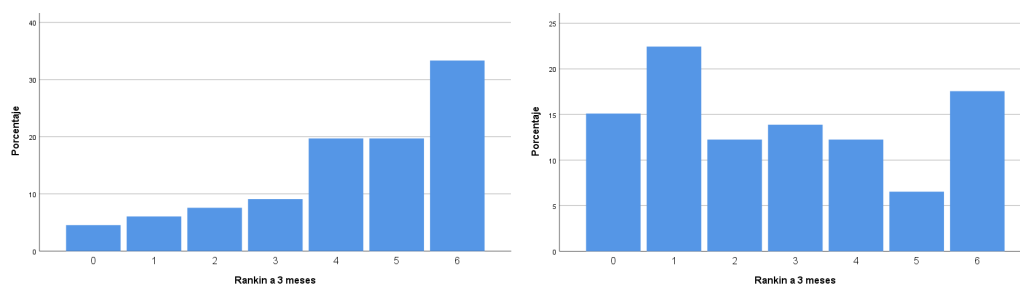


Gráfico 18. Distribución de mRS según calidad de recanalización (Izda: mala recanalización, Dcha: buena recanalización)

Representado en gráfica más estandarizada de “Rankin Shift” (gráfico 19), la distribución de mRS por grupos es:

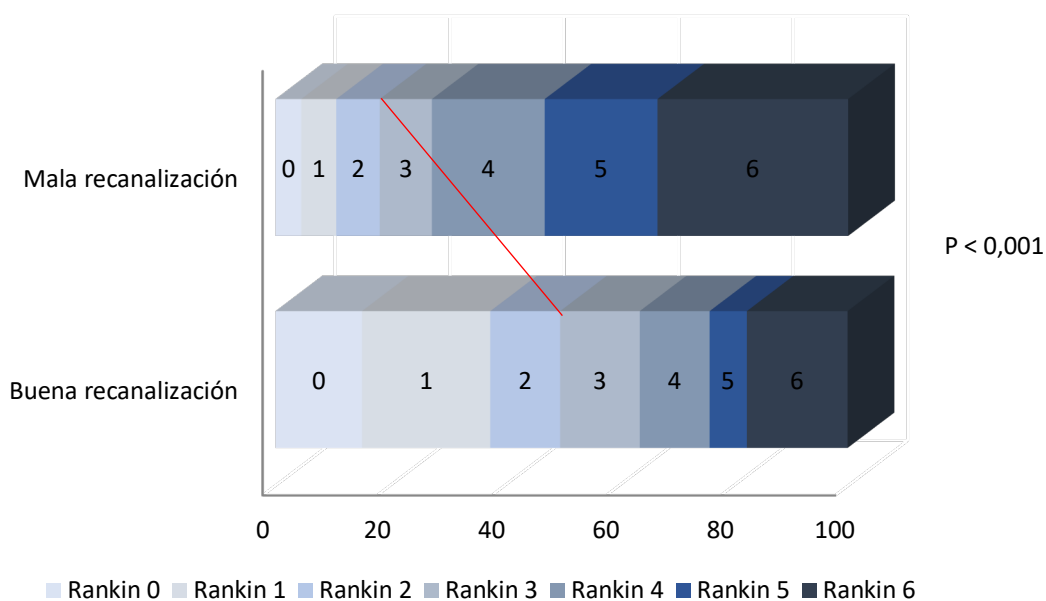


Gráfico 19. “Rankin Shift” según calidad de recanalización

Analizamos el porcentaje de pacientes que alcanzan la independencia funcional a los tres meses (mRS 0-2), observando que ésta se alcanza en un 18,2% de pacientes con mala recanalización frente a un 49,8% en el grupo con buena recanalización, $p < 0,001$ (gráfico 20).

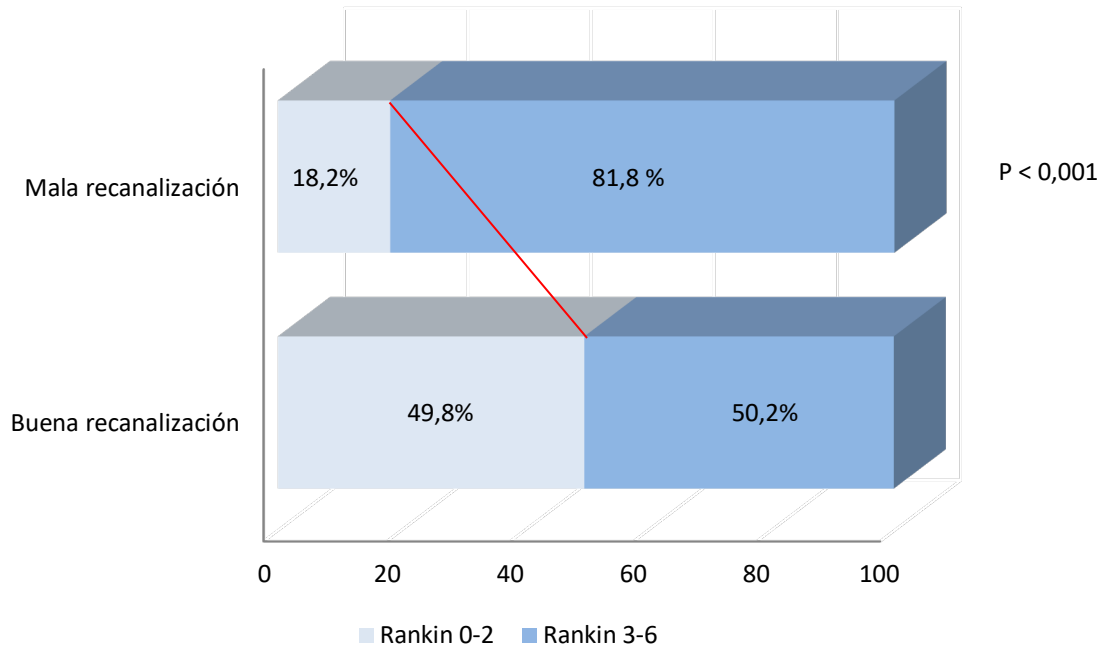


Gráfico 20. Independencia funcional según calidad de recanalización

En el gráfico 21 se aprecia cómo estas diferencias se confirman al comparar las medianas de mRS entre ambos grupos (mala recanalización mRS 5 [IQ 3-6], buena recanalización mRS 3 [IQ 1-4], $p < 0.001$).

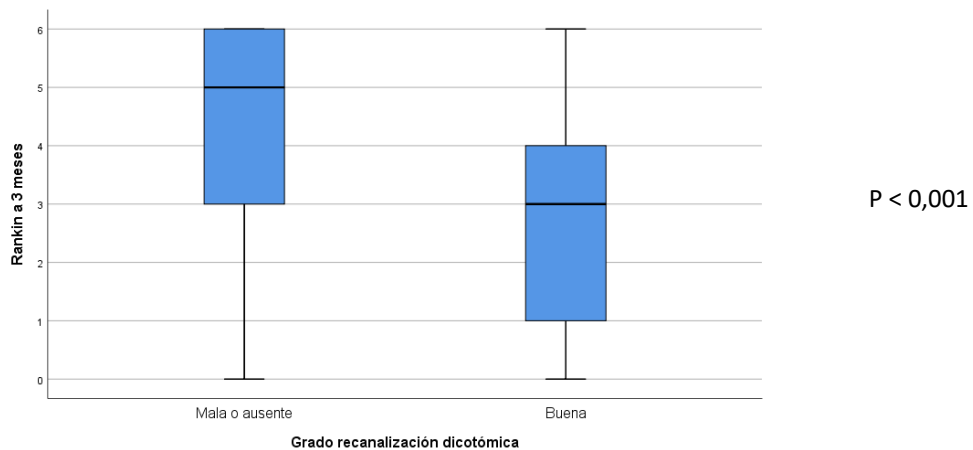


Gráfico 21. mRS según calidad de recanalización (mediana e IQ)

➤ **Análisis pronóstico: COLATERALIDAD LEPTOMENÍNGEA Y ESTADO FUNCIONAL**

Tal como se introduce en los objetivos del presente trabajo, analizamos también la posible relación entre la calidad de la colateralidad leptomeníngea determinada por angioTC previamente al procedimiento y el estado funcional del paciente a los 90 días.

En la gráfica 22 se muestra la distribución de las puntuaciones mRS en los grupos con mala y con buena colateralidad leptomeníngea:

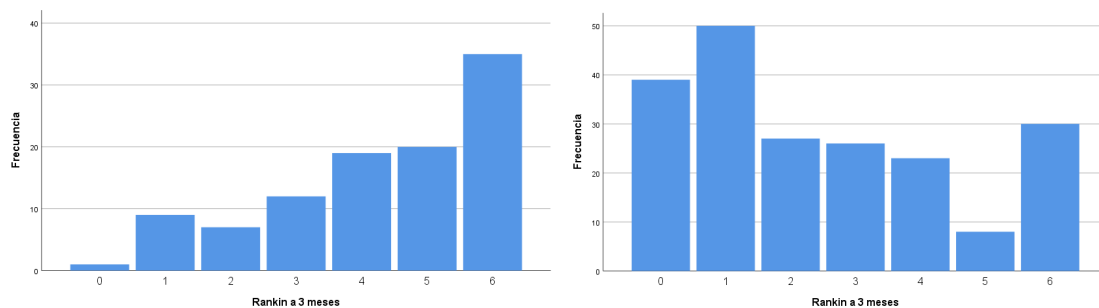


Gráfico 22. mRS según estado de colateralidad leptomeníngea (Izda: mala colateralidad, Dcha: buena colateralidad)

Representando los datos en gráfica de “Rankin Shift” (gráfico 23):

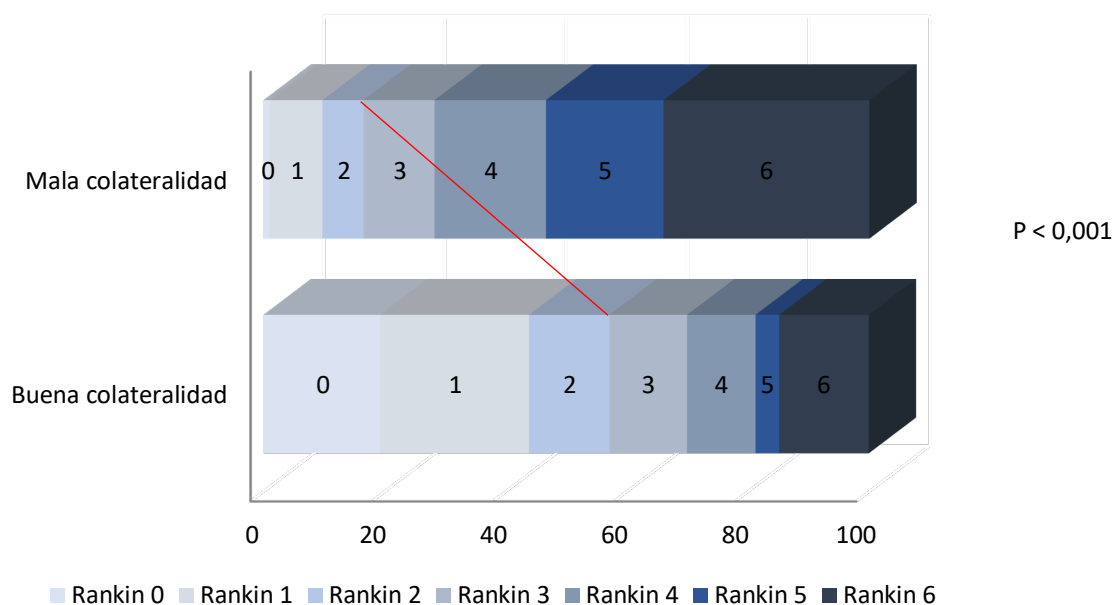


Gráfico 23. “Rankin Shift” según estado de la colateralidad leptomeníngea

Y manteniendo el mismo esquema de presentación previo (gráfico 24), se muestran los datos de independencia funcional a 90 días en función de la colateralidad (mala colateralidad 16,5% vs buena colateralidad 57,1%, $p < 0,001$).

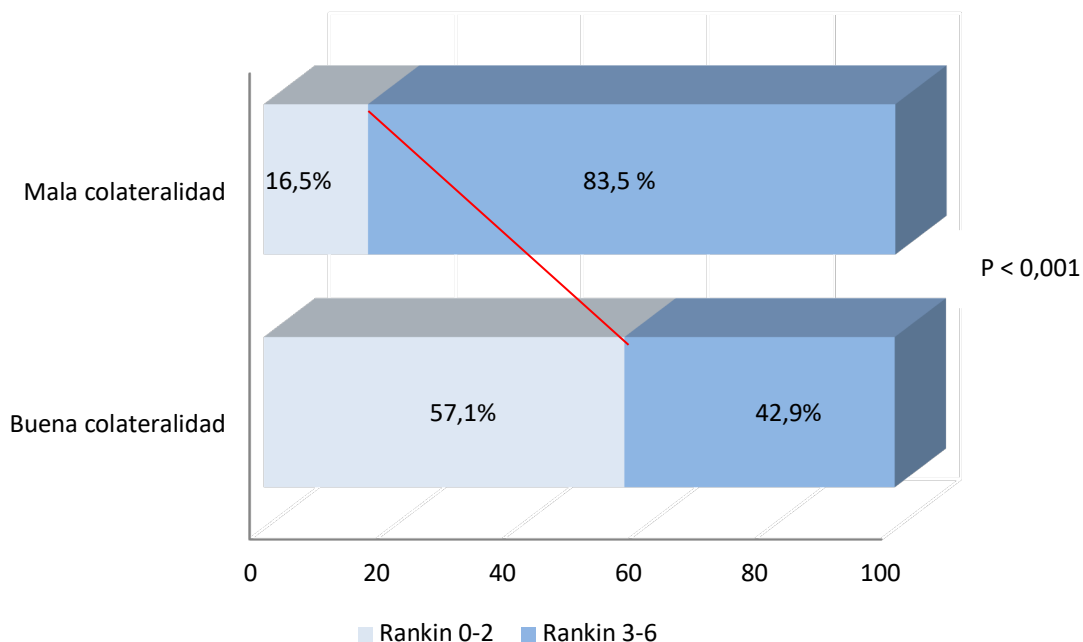


Gráfico 24. Independencia funcional según estado de la colateralidad leptomenígea

➤ **Análisis pronóstico: RELACIÓN COLATERALIDAD Y GRADO DE RECANALIZACIÓN**

Aunque la buena colateralidad no se comporta globalmente en el análisis univariable como factor para obtener una buena o mala recanalización, dada la llamativa influencia que una buena colateralidad tiene sobre el estado funcional a 90 días, quisimos evaluar más profundamente su comportamiento. Con este objetivo analizamos en primer lugar la relación entre el grado de colateralidad determinado por angioTC y el grado de recanalización alcanzado al final del procedimiento endovascular con el fin de identificar un posible efecto confusor en la interpretación de resultados si la colateralidad estuviera actuando a través de una selección de pacientes con buena recanalización.

Al analizar la recanalización obtenida por subgrupos de colateralidad (gráfico 25), se aprecia que los pacientes con grados de colateralidad más favorables (2 y 3) se alcanzan mejores porcentajes de recanalización (TICI 2b-3), mientras que los pacientes con nula o escasa colateralidad tienen porcentajes de buena recanalización inferiores (Grado 0 N 12, Grado 1 N 91, Grado 2 N 129, Grado 3 N 75. p 0,004).

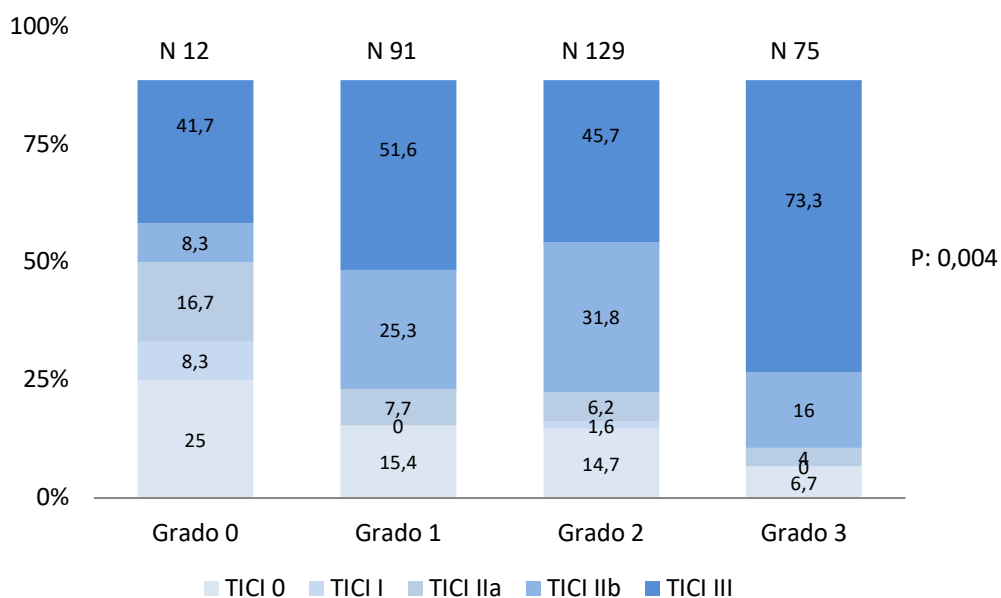


Gráfico 25. Distribución de recanalización obtenida por grados TICI en función de la colateralidad leptomeníngea

De manera más visual observamos en el gráfico 26, los porcentajes de buena y mala recanalización en función de la colateralidad leptomeníngea previa (Grado 0 N 12, Grado 1 N 91, Grado 2 N 129, Grado 3 N 75. p 0,010).

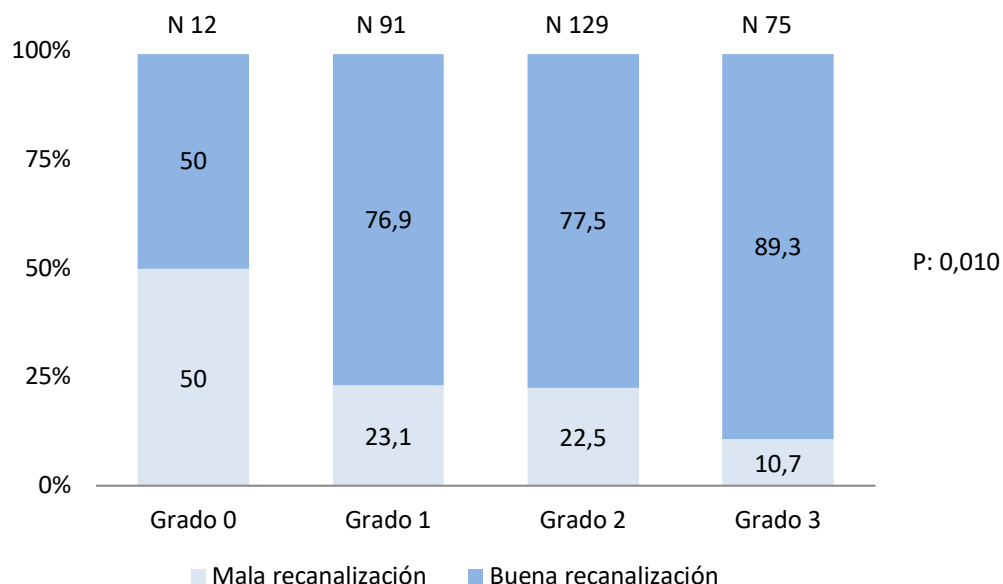


Gráfico 26. Distribución de la calidad de recanalización obtenida en función de la colateralidad leptomeníngea

Por tanto, en nuestra serie, la colateralidad leptomeníngea previa tiene una destacada importancia al comportarse como marcador de buena recanalización y como marcador de buen estado funcional a 3 meses.

➤ Estudios de interacción

Quisimos explorar con más detalle los efectos de la recanalización y de la colateralidad leptomeníngea sobre la respuesta clínica.

Independientemente de las interpretaciones fisiopatológicas de los posibles mecanismos subyacentes y de las implicaciones prácticas que pueda tener el identificar

la colateralidad como un factor predictor de recanalización, nuestro siguiente paso en el análisis fue intentar determinar si la colateralidad actuaba como un factor independiente en la evolución clínica y en el pronóstico funcional o si lo hacía a través de su relación con la recanalización a través de una selección de pacientes que iban a mostrar posteriormente una buena recanalización.

Se analiza la relación entre el grado de recanalización y la colateralidad con la evolución clínica determinada mediante la puntuación en la escala NIHSS en cuatro momentos evolutivos (inicial, post-tratamiento inmediato, a las 24 horas y al alta).

Se realiza una aproximación a través de estudios de interacción en los que analizamos:

- El efecto de la recanalización en la evolución clínica post-tratamiento.
- El efecto de la colateralidad en la evolución clínica post-tratamiento.
- El efecto de la colateralidad en la evolución clínica post-tratamiento con dos límites temporales (por encima o por debajo de 4,5 y de 6 horas) para analizar la posible influencia del tiempo de evolución en el efecto de la colateralidad.
- El efecto combinado de recanalización y colateralidad en la evolución clínica post-tratamiento

Para ello, tal como se ha comentado, se contempla la puntuación NIHSS basal y su evolución a lo largo de 3 momentos temporales post-tratamiento: post-tratamiento inmediato, a las 24 horas y al alta.

- **Interacción recanalización-evolución clínica post-tratamiento:**

Analizamos en primer lugar el efecto de la recanalización en la evolución clínica.

En este análisis de interacción (gráfico 27) se observa cómo, partiendo de una situación idéntica, ambos grupos (buena y mala recanalización) muestran diferencias

significativas en la evolución de las puntuaciones NIHSS en los tres momentos evolutivos post-tratamiento, evidenciando la marcada influencia que una buena recanalización tiene en la evolución clínica del paciente.

Se puede también apreciar la intensidad de la respuesta, al mostrar, el grupo con buena recanalización, diferencias significativas en las puntuaciones NIHSS entre los cuatro momentos evolutivos analizados (identificable en el gráfico por la ausencia de solapamiento de las barras de IC) y cómo, estas diferencias, aparecen ya de manera precoz (NIHSS inicial vs NIHSS post-tratamiento inmediato), manteniéndose luego a lo largo de todo el período analizado.

Se observa también como, en el grupo con mala recanalización, aunque muestra una tendencia hacia la mejoría, estas diferencias son menos intensas y no alcanzan nivel de significación respecto a la situación basal hasta el momento del alta.

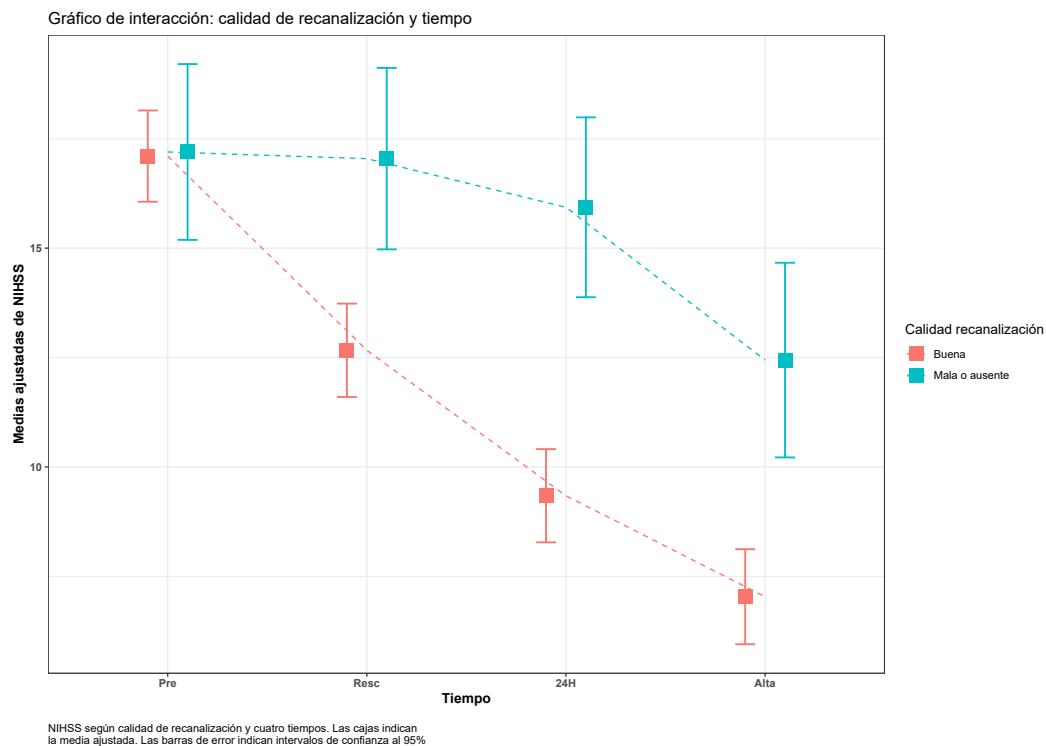


Gráfico 27. Interacción: evolución de la puntuación NIHSS según calidad de recanalización

- **Interacción colateralidad-evolución clínica post-tratamiento:**

De manera similar analizamos el efecto de la colateralidad en la evolución clínica.

El comportamiento de la colateralidad en este análisis de interacción (gráfico 28) es de nuevo llamativamente similar al previo, observándose cómo, partiendo de una situación idéntica, ambos grupos (buena y mala colateralidad) muestran también diferencias significativas en la puntuación NIHSS en los tres momentos evolutivos post-tratamiento, evidenciando a su vez la marcada influencia que una buena colateralidad leptomeníngea tiene en la evolución clínica del paciente.

De manera similar se observa una relación intensa y persistente, al mostrar, el grupo con buena colateralidad, diferencias significativas en las puntuaciones NIHSS entre los cuatro momentos evolutivos analizados (identificable en el gráfico por la ausencia de solapamiento de las barras de IC) y cómo, estas diferencias, aparecen también de manera precoz (NIHSS inicial vs NIHSS post-tratamiento inmediato), manteniéndose luego a lo largo de todo el período analizado.

Se observa también como, en el grupo con mala colateralidad, estas diferencias son también menos acusadas y no alcanzan nivel de significación.

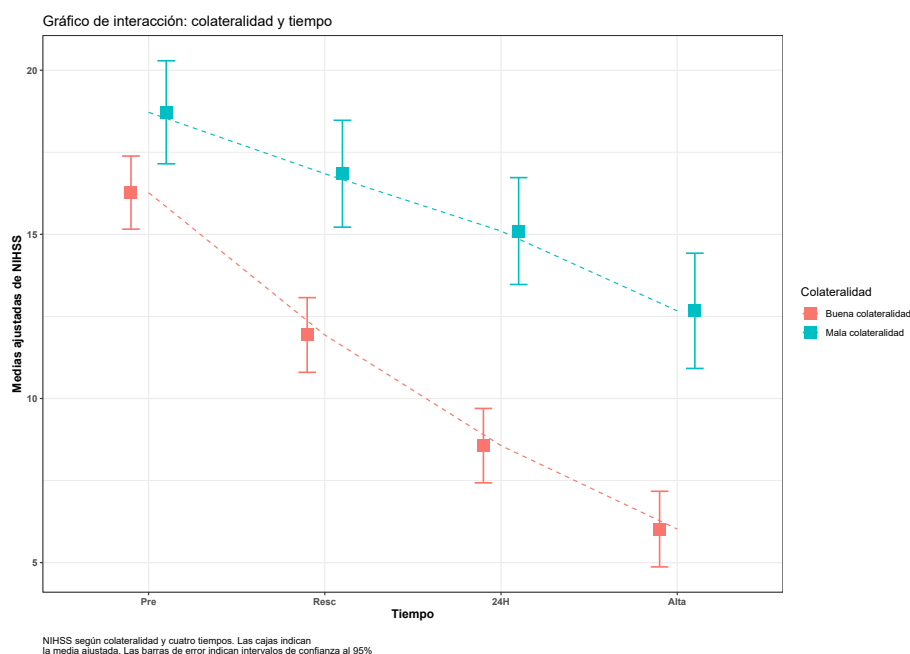
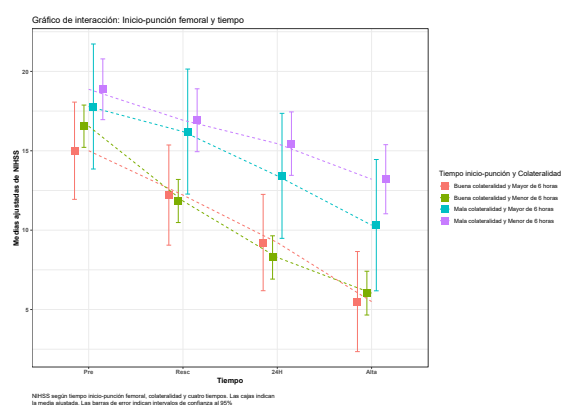
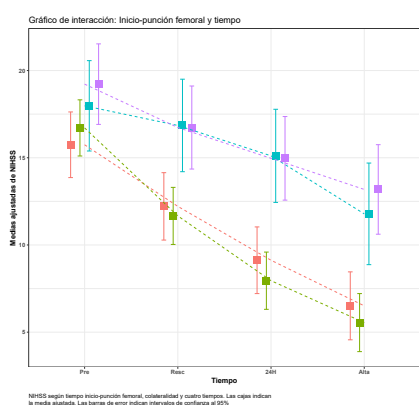


Gráfico 28. Interacción: evolución de la puntuación NIHSS según colateralidad leptomeníngea

- **Interacción colateralidad-evolución clínica post-tratamiento en función de límites temporales de 4,5 horas y 6 horas:**

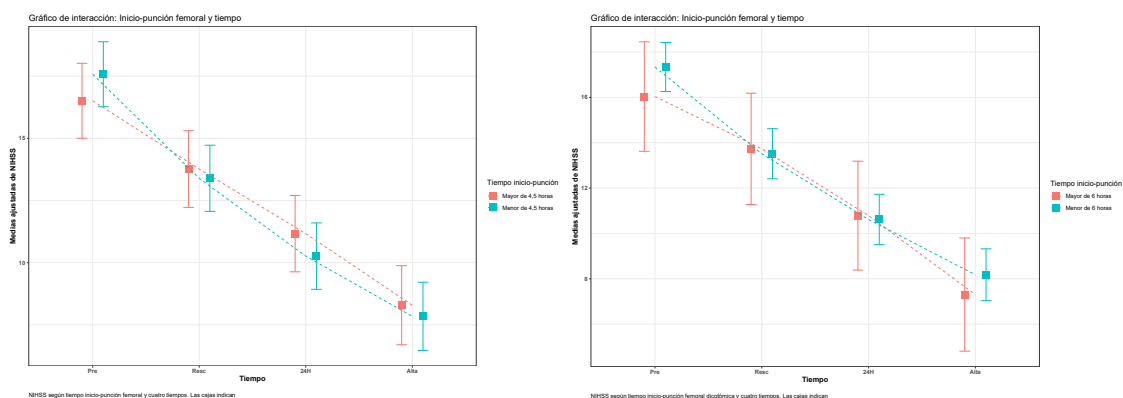
Asumiendo que, sobre bases fisiopatológicas, la colateralidad puede tener el efecto de aportar una mayor resistencia del tejido a la isquemia, quisimos analizar la interacción entre el grado de colateralidad y el tiempo (desde el inicio de la clínica hasta punción femoral) con la evolución de las puntuaciones NIHSS post-tratamiento en los tres momentos previamente descritos. Este análisis lo realizamos para dos puntos de corte temporales, con un límite de $\leq 4,5$ horas o $> 4,5$ horas (gráfico 29) y con un límite de ≤ 6 horas o > 6 horas (gráfico 30).

La respuesta esperable hubiera sido encontrar un mayor efecto de la colateralidad en pacientes con mayores tiempos de evolución. No obstante, no se observaron diferencias significativas en ninguno de los dos análisis de interacción realizados, no pudiendo confirmar por tanto en nuestra serie con este método, una influencia de la colateralidad en la mayor resistencia a la isquemia, ya que la buena colateralidad es el único factor que muestra efecto sobre la evolución de las puntuaciones NIHSS independientemente del tiempo de evolución de la isquemia contemplado.



Gráficos 29 y 30. Interacción: evolución de la puntuación NIHSS según colateralidad leptomeníngea y tiempo hasta punción femoral (Izda: punto de corte $\leq 4,5$ h o $> 4,5$ h, Dcha: punto de corte ≤ 6 h o > 6 h)

Analizamos adicionalmente el efecto individualizado del tiempo (gráficos 31 y 32), observándose una escasa influencia en la evolución de las puntuaciones NIHSS, confirmando por tanto, que el factor fundamental para una mejor evolución clínica en esta interacción es el grado de colateralidad.



Gráficos 31 y 32. Interacción: evolución de la puntuación NIHSS según tiempo hasta punción femoral (Izda: punto de corte $\leq 4,5$ h o $> 4,5$ h, Dcha: punto de corte ≤ 6 h o > 6 h)

- **Interacción combinada de recanalización y colateralidad en la evolución clínica:**

Para analizar la influencia de la colateralidad leptomeníngea en la evolución clínica de los pacientes y en función del grado de recanalización, realizamos un análisis más complejo de interacción triple (gráfico 33).

Previamente dividimos a los pacientes en cuatro grupos en función de la calidad de la recanalización obtenida y de la colateralidad leptomeníngea pre-tratamiento según: 1) buena recanalización-buena colateralidad, 2) buena recanalización-mala colateralidad, 3) mala recanalización-buena colateralidad y 4) mala recanalización-mala colateralidad.

Se analiza la evolución de la respuesta clínica en estos cuatro grupos.

Se observa que el grupo 1, con buena recanalización y buena colateralidad, es de manera clara el que muestra un mejor comportamiento, con diferencias significativas

en las puntuaciones NIHSS entre sí y con el resto de grupos en los cuatro momentos evolutivos post-tratamiento.

Llama la atención cómo, los grupos 2 y 3 (buena recanalización-mala colateralidad y mala recanalización-buena colateralidad), tienen un comportamiento muy similar y diferenciado del resto de grupos. Aunque las diferencias con el grupo 4 (mala recanalización-mala colateralidad) no alcanzan nivel de significación, este análisis vuelve a poner de manifiesto el posible efecto independiente de la colateralidad en la evolución clínica que en nuestra serie muestra una intensidad de efecto similar al de la recanalización, y que es máxima cuando se produce la combinación de ambos efectos.

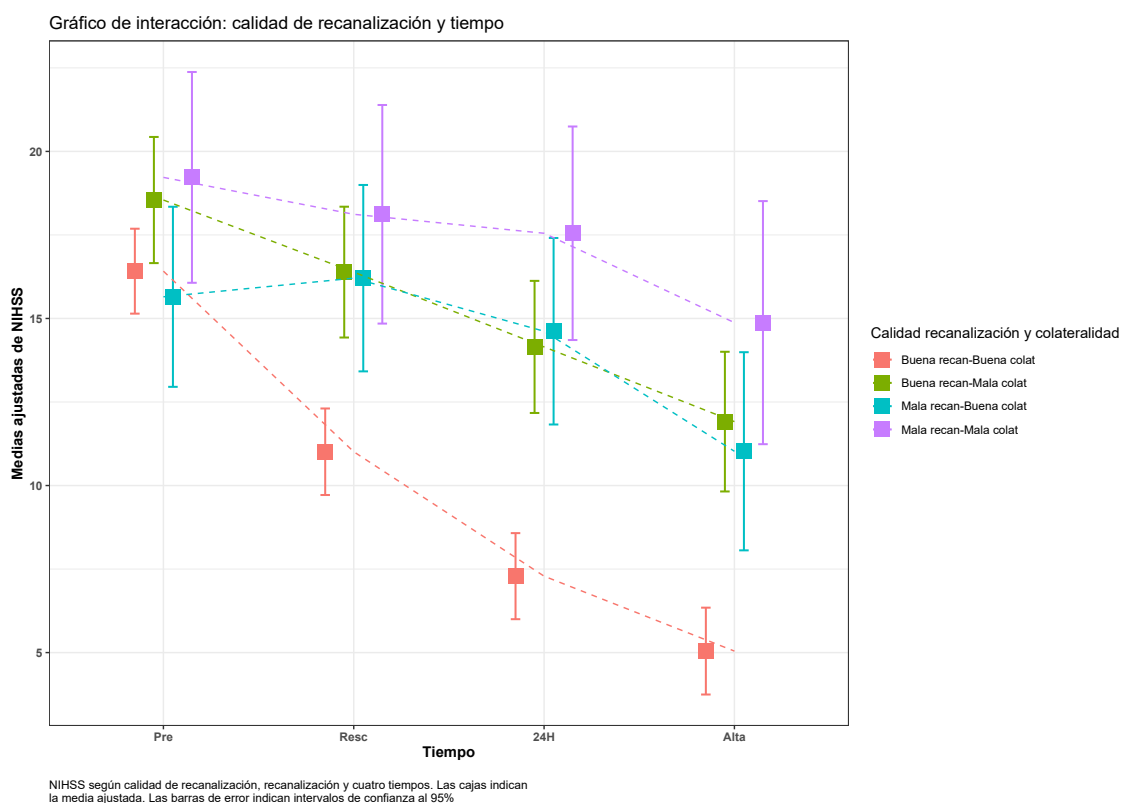


Gráfico 33. Interacción: evolución de la puntuación NIHSS por grupos establecidos en función de la combinación de colateralidad leptomeníngea y de calidad de recanalización

- **Interacción combinada de recanalización y colateralidad en la evolución clínica en función de límites temporales de 4,5 horas y 6 horas:**

Con un análisis un poco más complejo introducimos de nuevo en la interacción previa el factor tiempo hasta punción femoral, con los dos límites temporales previamente definidos ($\leq 4,5$ horas o $> 4,5$ horas y ≤ 6 horas o > 6 horas).

En el análisis con límite hasta tratamiento de 4,5 horas (gráfico 34), se observa cómo, de nuevo, el grupo 1 (buena recanalización-buena colateralidad) es el que mejor se comporta mostrando por debajo de las 4,5 horas diferencias significativas en las puntuaciones NIHSS entre los cuatro momentos evolutivos analizados que mantiene también respecto al resto de grupos a las 24 horas y al alta.

Por encima de las 4,5 horas el comportamiento global de los grupos se mantiene, pero sin alcanzar nivel de significación posiblemente como consecuencia de la pérdida de tamaño muestral por la excesiva segmentación de la muestra.

Los grupos 2-3 muestran de nuevo un comportamiento similar entre ellos, aunque sin alcanzar nivel de significación, posiblemente también por la excesiva segmentación de la muestra.

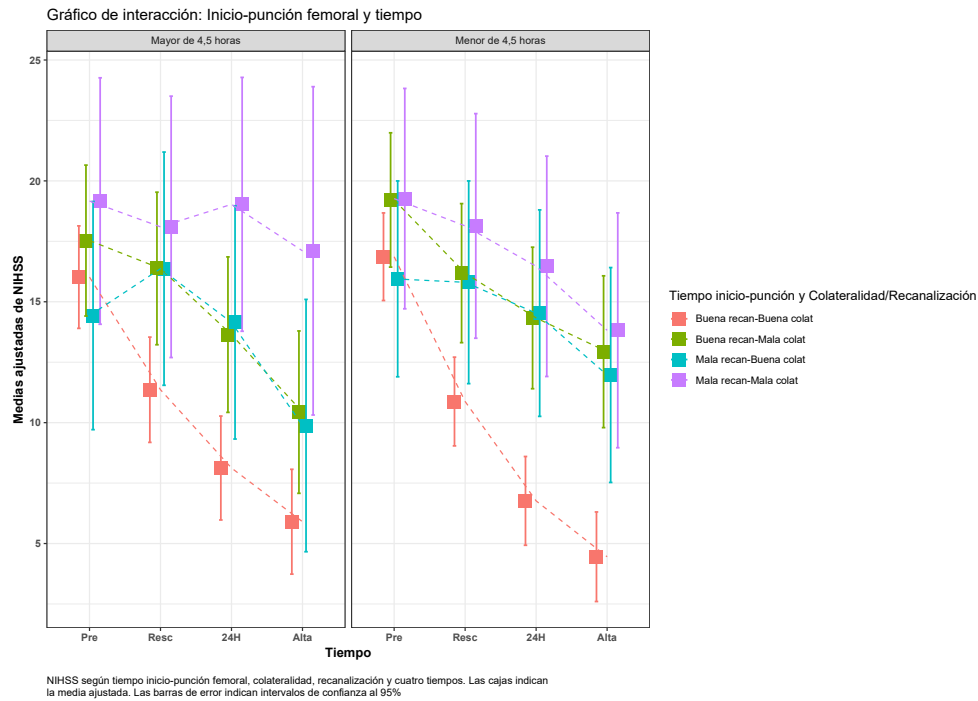


Gráfico 34. Interacción: evolución de la puntuación NIHSS por grupos establecidos en función de la combinación de colateralidad leptomenínea y de calidad de recanalización y según tiempo hasta punción femoral (Izda: punto de corte > 4,5 h, Dcha: punto de corte ≤ 4,5 h)

En el análisis con límite hasta tratamiento de 6 horas (gráfico 35), se observan resultados superponibles a los del análisis previo, con un comportamiento diferenciado y claramente favorable del grupo 1, un comportamiento de los grupos 2 y 3 similar entre ellos y un peor comportamiento del grupo 4.

De nuevo no se aprecia influencia del factor tiempo, salvo por un paradójico mejor comportamiento de los grupos 2 y 3 en pacientes con tiempos hasta tratamiento mayores (por encima de 4,5 y de 6 horas) con respecto a los equivalentes de menor tiempo de evolución (por debajo de 4,5 y 6 horas).

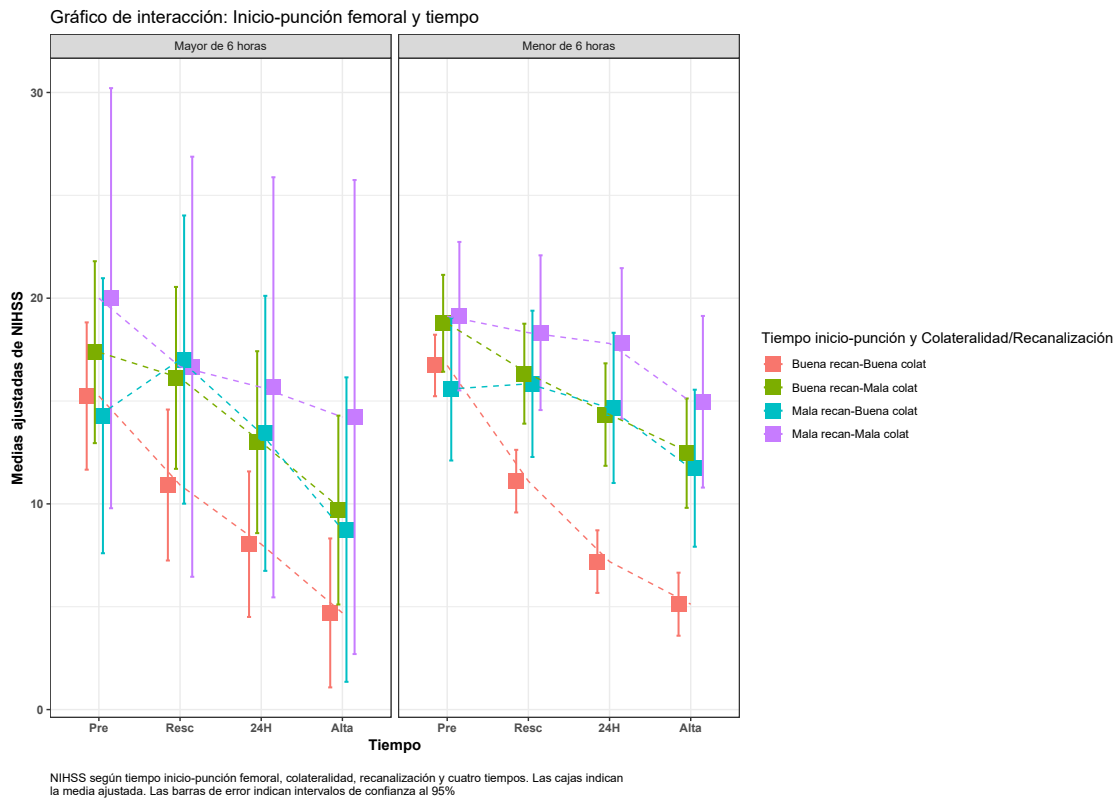


Gráfico 35. Interacción: evolución de la puntuación NIHSS por grupos establecidos en función de la combinación de colateralidad leptomeníngea y de calidad de recanalización y según tiempo hasta punción femoral (Izda: punto de corte > 6 h, Dcha: punto de corte ≤ 6 h)

4.4. ANALISIS DE SEGURIDAD

En el análisis de seguridad analizamos las complicaciones hemorrágicas, tanto subclínicas (radiológicas) como las clínicamente sintomáticas, y la mortalidad en dos momentos evolutivos; al alta y a los 3 meses.

Dentro de las complicaciones hemorrágicas analizamos:

- Las hemorragias radiológicas según la adaptación de la clasificación de Fiorelli utilizada en nuestro trabajo (ver métodos y ANEXO 6) y determinadas en su mayoría por RM secuencia T2* (excepcionalmente por TC cuando la gravedad clínica impedía disponer de RM).

- Las hemorragias radiológicas consideradas en la literatura como graves (PH-2).
- Las hemorragias con deterioro clínico según los criterios previamente explicados.

Como se observa en el gráfico 36, hubo algún grado de transformación hemorrágica radiológica en el 28,8% de pacientes con mala recanalización y en el 37,6% de los pacientes con buena recanalización (p 0,187).

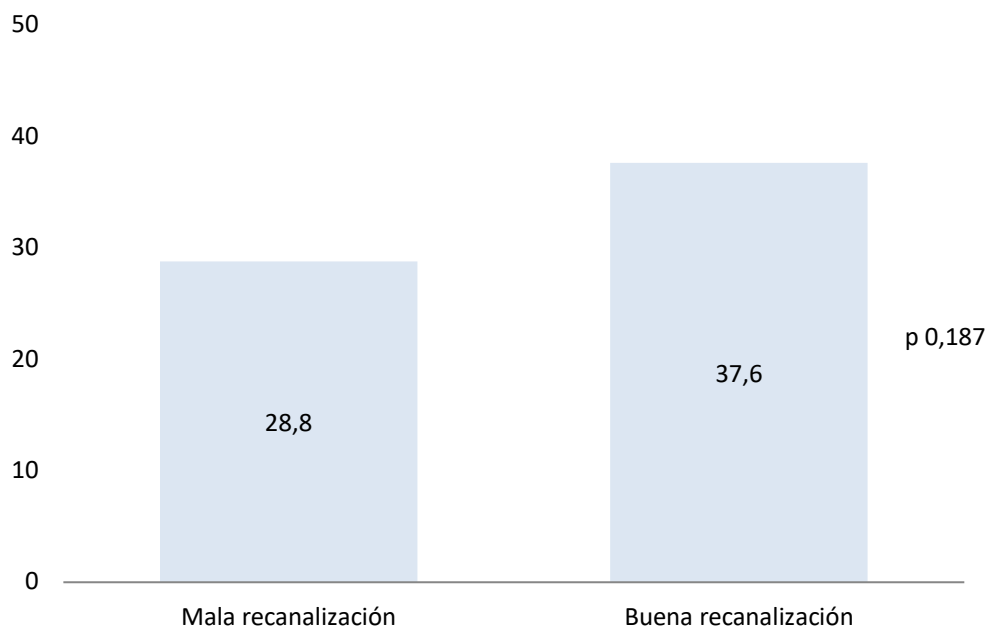


Gráfico 36. Porcentajes de “cualquier subtipo de transformación hemorrágica radiológica” según calidad de recanalización

La distribución por grupos de las complicaciones hemorrágicas radiológicas (gáfico 37) fue la siguiente:

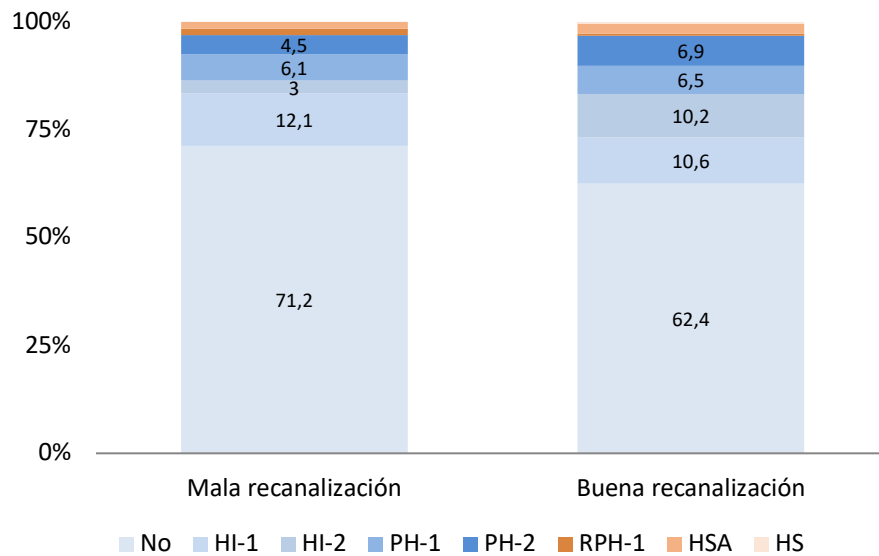


Gráfico 37. Tipo de complicación hemorrágica radiológica según calidad de recanalización

- Grupo con mala recanalización: HI-1 N:8 (12,1%), HI-2 N:2 (3%), PH-1 N:4 (6,1%), PH-2 N:3 (4,5%), RPH-1 N:1 (1,5%), RPH-2 N:0 (0%), HSA N:1 (1,5%), HS N:0 (0%).
- Grupo con buena recanalización: HI-1 N:26 (10,6%), HI-2 N:25 (10,2%), PH-1 N:16 (6,5%), PH-2 N:17 (6,9%), RPH-1 N:1 (0,4%), RPH-2 N:0 (0%), HSA N:6 (2,4%), HS N:1 (0,4%).

Si nos centramos exclusivamente en las complicaciones PH2, las complicaciones radiológicas más aceptadas en la literatura como graves (gráfico 38), estas afectaron a 3 pacientes (4,5%) del grupo con mala recanalización y a 17 pacientes (6,9%) del grupo con buena recanalización (p 0,585).

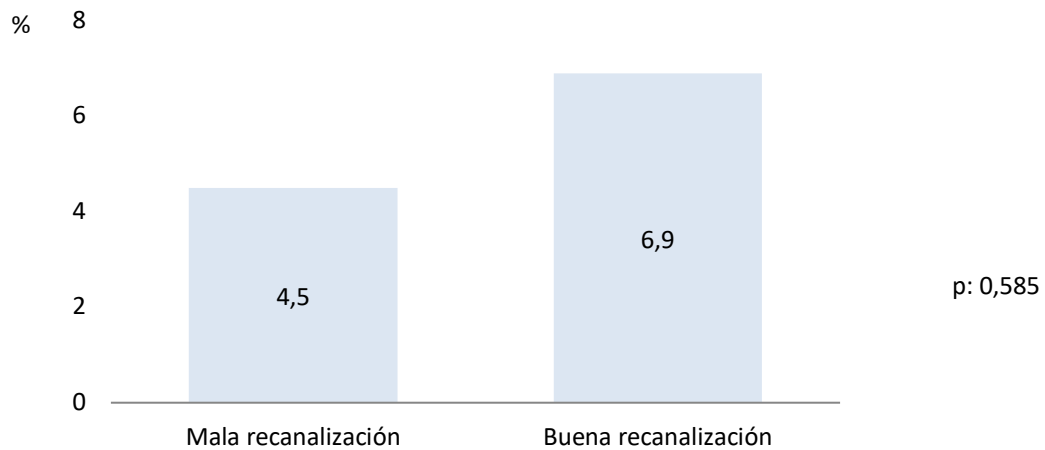


Gráfico 38. Porcentaje de "hemorragia radiológica grave" según calidad de recanalización

En cuanto a las complicaciones hemorrágicas con deterioro clínico (gráfico 39), estas afectaron a 4 pacientes (6,1%) del grupo con mala recanalización y a 13 pacientes (5,3%) del grupo con buena recanalización (p 0,765).

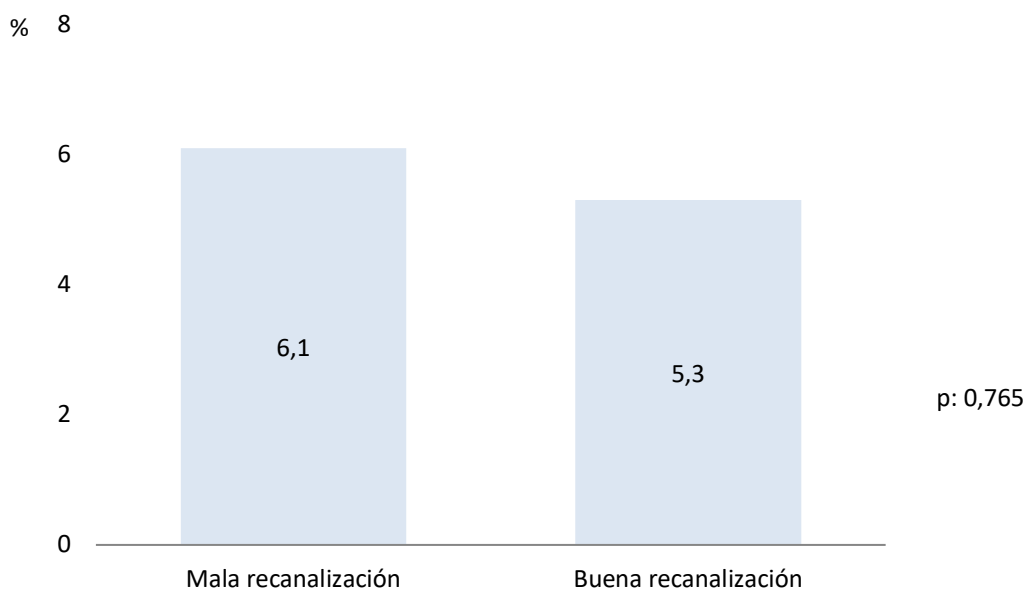


Gráfico 39. Porcentaje de "hemorragia con deterioro clínico" según calidad de recanalización

Aunque no se trata de un análisis tan estandarizado como la mortalidad a 3 meses, analizamos en primer lugar la mortalidad al alta (gráfico 40). En el grupo con mala recanalización habían fallecido al alta 20 pacientes (30,3%) y en el grupo con buena recanalización 33 pacientes (13,5%) con un valor de p 0,001.

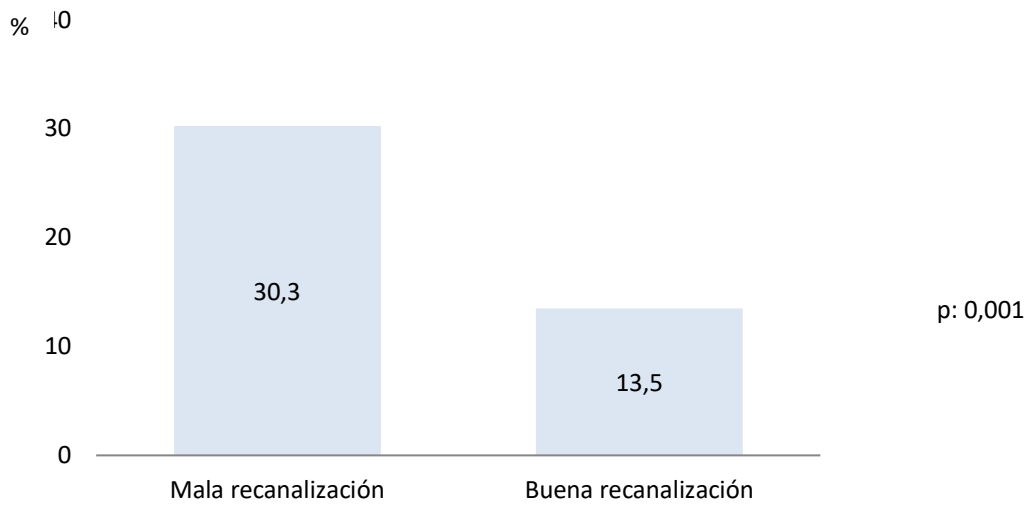


Gráfico 40. Mortalidad al alta según calidad de recanalización

Los datos de mortalidad a 3 meses se han avanzado de manera no desglosada al analizar el mRS, no obstante, centrándonos exclusivamente en el análisis de mortalidad (gráfico 41), encontramos que, en el grupo con mala recanalización habían fallecido 22 pacientes (33,3%) y en el grupo con buena recanalización habían fallecido 43 pacientes (17,3%) con un valor de p 0,005.

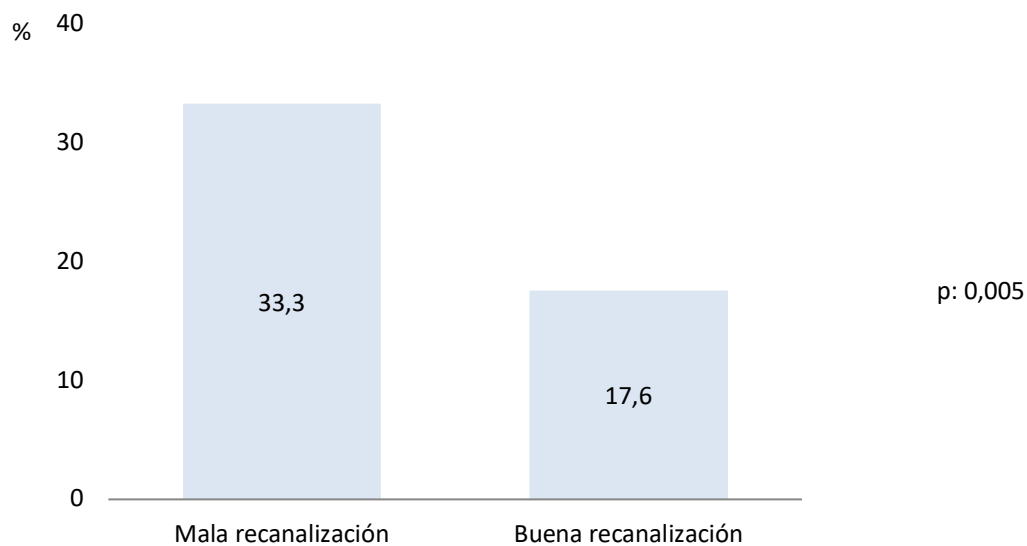


Gráfico 41. Mortalidad a los 3 meses según calidad de recanalización

Por tanto, y a modo de resumen de este apartado, una buena recanalización se relaciona en nuestra serie con una reducción significativa de la mortalidad al alta y de la mortalidad a los 3 meses, sin incremento significativo de hemorragias radiológicas totales, de las hemorragias cerebrales radiológicas graves ni de las hemorragias cerebrales con deterioro clínico.

DISCUSSION

5. SINTESIS DE RESULTADOS Y DISCUSIÓN

5.1. ANALISIS DESCRIPTIVO

En el presente estudio se ha realizado un registro prospectivo de los pacientes atendidos en nuestro centro con ictus isquémico agudo secundario a oclusión de gran vaso y sometidos a tratamiento endovascular.

Se presentan, en un primer apartado, los resultados del análisis descriptivo de la muestra completa (N: 356).

La media de edad ($68,2 \pm 12,2$) es similar a las publicadas en otras series, con una distribución por sexos equilibrada.

En cuanto a los FRV (gráfico 1), la HTA fue el factor más representado (72,2%), seguida por la hipercolesterolemia (43%) y por la fibrilación auricular (35,4%). El tabaquismo activo y la DM muestran una representación similar (25,6%), seguidos en orden de frecuencia por la DM y la cardiopatía isquémica. Aunque trabajos similares no siempre recogen todos los FRV, la representación en nuestra serie es muy similar a la descrita tanto en los ensayos pivotaes^{152,158,159,166} como en series de pacientes^{251,252}.

En cuanto a la localización de la oclusión, al igual que en la mayoría de estudios, la ACM es en nuestra serie la arteria más frecuentemente afectada (gráfico 4: ACM proximal M1: 55%, ACM distal M2-M4: 10%, lesiones en tándem incluyendo ACM: 10%), dato por otra parte lógico si consideramos que esta es la arteria más frecuentemente afectada en la práctica clínica, la que se lleva el mayor porcentaje de flujo cerebral, la que junto a la carótida intracraneal dispone de mayor nivel de evidencia y la que en consecuencia suele aparecer homogéneamente priorizada en la mayoría de protocolos de práctica clínica actuales^{130,244,260}. Hay que tener en cuenta que nuestro análisis incluye pacientes con oclusión de circulación posterior y de arteria carótida interna cervical aislada, por lo que estos porcentajes pueden variar respecto a otros trabajos en

los que sólo se analizan pacientes con ictus por oclusión de gran vaso intracraneal de circulación anterior.

Atendiendo al sistema de extracción utilizado (gráfico 5) en el tratamiento endovascular, el sistema mayoritario ha sido el stent retriever (49%) aunque también se ha utilizado de forma progresivamente más frecuente el sistema mixto “Solumbra” de aspiración combinada con stent retriever (27%). La comparación es compleja ya que, en otras series, los porcentajes son muy variables, al incluir pacientes únicamente tratados con un tipo de específico de dispositivo extractor, bien de primera generación^{147,148} bien stent retrievers^{158,159,166}, otras más clínicas y más similares a la nuestra incluyen una combinación de distintas técnicas^{151,152} y otras utilizan sistemas mixtos como el “Solumbra”²⁵⁰.

En el análisis descriptivo inicial de la muestra completa también se han incluido los procedimientos realizados sobre carótida cervical (11%), bien por estenosis u oclusión aislada, bien en contexto de una lesión en tándem, siendo en mayor parte de casos angioplastias sin stenting por estenosis proximal difiriéndose habitualmente el stenting a un segundo tiempo tras la estabilización clínica del paciente (ver gráficos 6 y 7).

Respecto a recanalización y HIC clínicamente significativa, obtuvimos una buena recanalización (TICI 2b-3) en un 75% de pacientes (gráfico 9) y únicamente un 6% presentó deterioro clínico atribuible a hemorragia (gráfico 12), porcentajes, de nuevo, similares a los de otras series publicadas y a los de los estudios pivotaes^{155-159,250,251}.

Comparativamente a otros trabajos, en nuestra serie hay una discreta sobrerrepresentación relativa de pacientes con TICI 0 de base metodológica (gráfico 8), al haber incluido dentro de este grupo a tanto a los pacientes no recanalizados sin acceso al vaso ocluido por imposibilidad de acceso anatómico (45%) como a los no recanalizados a pesar de un acceso satisfactorio al vaso (55%), ver gráfico 10.

5.2. ANÁLISIS ETIOLÓGICO

En la tabla 3 podemos observar la distribución de factores de riesgo vascular y variables demográficas en los distintos subtipos etiológicos de ictus (cardioembólico, aterotrombótico, indeterminado e inusual).

Se observa como la mediana de edad es mayor en ictus cardioembólicos y algo menor en los de etiología inusual (gráfico 13). La gravedad inicial valorada por la mediana de NIHSS basal, es muy similar en todos los grupos (gráfico 14), reflejo de la severidad habitual de los pacientes candidatos a TM^{194,195,197,198} y que también es similar a los estudios pivotaes publicados¹⁵⁵⁻¹⁵⁹ y otras series^{184,251}. En cuanto a la distribución por sexo destaca una significativa sobrerrepresentación de mujeres en ictus cardioembólicos y de hombres en aterotrombóticos, siendo la distribución sin embargo muy equilibrada en los ictus de etiología indeterminada e inusual (gráfico 15). Estos porcentajes también son similares a otras series publicadas en la literatura^{253, 254}. Observamos también como los FRV clásicos (HTA, DM, tabaquismo e hipercolesterolemia) son más frecuentes en los ictus aterotrombóticos y cómo la fibrilación auricular es, como sería esperable, más frecuente en los ictus de etiología cardioembólica. Hasta un 42% de ictus cardioembólicos se atribuyeron a otras fuentes cardioembólicas diferentes a la FA conocida o diagnosticada durante el estudio etiológico (principalmente valvulopatías, cardiopatía isquémica reciente o concomitante, cardiopatías estructurales de distinto origen, FA de detección tardía o algún Takotsubo). La cardiopatía isquémica tiene una representación muy similar en los ictus de etiología cardioembólica y aterotrombótica y algo menor en los ictus de causa indeterminada o inusual.

Al analizar el tipo de tratamiento antitrombótico previo (gráfico 16), puede observarse como, tal como sería esperable, los grupos etiológicos tienen una distribución diferente, con una mayor frecuencia de tratamientos anticoagulantes en los ictus de etiología cardioembólica (33,7%) y de tratamientos antiagregantes en los ictus aterotrombóticos (22,4%) y de causa inusual (25%).

Se analizó el porcentaje de buena colateralidad leptomenígea (grados 2 y 3) por grupos etiológicos (gráfico 15), observando un mayor porcentaje de buena colateralidad en los pacientes con ictus aterotrombótico e indeterminado, aunque las diferencias entre los grupos no llegaron a alcanzar nivel de significación ($p: 0,067$).

Se analizó el porcentaje de pacientes con buena recanalización al final del tratamiento (TICI 2b-3) en función del subtipo etiológico (gráfico 15), observando mayor porcentaje de pacientes con buena recanalización en ictus aterotrombóticos e indeterminados, que en los pacientes con ictus de etiología cardioembólica e inusual.

Para los análisis de efectividad, pronóstico y seguridad del tratamiento se incluyó a los pacientes con ictus por oclusión de gran vaso intracraneal de circulación anterior y que cumplieran estrictamente los criterios predefinidos de selección para el tratamiento (N: 312), quedando excluidos de este análisis los pacientes con ictus isquémico de circulación posterior (N: 27), pacientes con NIHSS inicial >25 puntos (N: 2), stroke mimics (N: 1) e ictus por afectación de arteria carótida interna cervical aislada (N:14).

Ambos grupos (muestra completa, muestra circulación anterior) mostraron una distribución muy similar en cuanto a características demográficas y FRV tal como se aprecia en las tablas 2 y 4.

5.3. ANALISIS DE EFECTIVIDAD

Tal como se ha explicado previamente, en este análisis se consideran los ictus de circulación anterior intracraneal que cumplen estrictamente los criterios de tratamiento según protocolo (N 312). Dado que es un estudio de práctica clínica sin grupo control y de cara a valorar la efectividad del tratamiento se redefine la variable “grado de recanalización” en buena (TICI 2b-3) o mala (TICI 0-2a) estableciendo dos subgrupos en función de la calidad de recanalización obtenida, siendo estos equivalentes para factores demográficos y principales FRV, no encontrando en análisis univariable

marcadores o indicadores de la calidad de recanalización obtenida posteriormente (ver tabla 5 y gráfico 17).

➤ Estado funcional a los 90 días

A pesar de haber considerado como TICI 0 a los pacientes sin acceso anatómico al punto de oclusión, lo que sobrerrepresenta este grupo respecto a otros trabajos, en nuestra serie obtuvimos un 78,5% de pacientes con buena recanalización (TICI 2b-3), porcentaje en consonancia con los de los estudios pivotaes y los de diferentes series publicadas^{155-159, 250, 251}.

Aunque globalmente, un 43,1% de pacientes mostró una situación de independencia funcional a los 3 meses ($mRS \leq 0-2$), en nuestra serie, una buena recanalización se asoció de manera significativa con un mayor porcentaje de independencia funcional a los 90 días (ver gráfico 20: 49.8% de pacientes con buena recanalización vs 18.2% de pacientes con mala recanalización, $p < 0,001$), hallazgo coincidente con los observados en otros trabajos previos^{155-159,250,251,254}.

La recanalización de la arteria ocluida, aunque no es el único, es el mayor predictor de buena evolución clínica, tanto si se produce esta espontáneamente como si es a consecuencia del tratamiento recanalizador (FIV, TEV o ambas)^{255,256}. Como ya hemos comentado, el objetivo del tratamiento recanalizador es conseguir la lisis, fragmentación o extracción del trombo en el menor tiempo posible para restablecer el flujo sanguíneo y restaurar las funciones del parénquima cerebral afecto.

Aunque los estudios iniciales de FIV, como el del NINDS, no analizaron esta variable, sí ha sido un objetivo común en la mayoría de estudios que han demostrado el beneficio y la seguridad de la FIV y del TEV. En el año 2007, Rha J-H y Saver JL publicaron un metaanálisis¹³⁶ que englobaba todas las actitudes terapéuticas sobre el ictus, desde el manejo médico hasta el tratamiento recanalizador con FIV, TEV o ambas. Se analizaron 53 estudios que incluían más de 2000 pacientes, concluyendo que los pacientes con buena recanalización tenían más probabilidad de presentar un buen

pronóstico funcional a los 3 meses (OR 4,43, IC 95% 3,32-5,91), menor mortalidad a los 3 meses (OR 0,24, IC 95% 0,16-0,35) y no mostraban diferencias significativas en el porcentaje de hemorragias al comparar con los pacientes con recanalización mala o ausente. Se analizaron también los porcentajes de recanalización según la técnica empleada (24% de recanalización espontánea, 46,2% con FIV, 63,2% con FIA, 67,5% con FIA y FIV combinadas y 83,6% con trombectomía mecánica).

➤ **Análisis pronóstico: colateralidad leptomeníngea y estado funcional**

Siguiendo el mismo esquema que en el apartado anterior, analizamos la relación entre la calidad de la colateralidad leptomeníngea determinada por angioTC previamente al procedimiento y el estado funcional del paciente a los 90 días. En nuestra serie una buena colateralidad leptomeníngea (grados 2-3) se asoció de forma significativa a un estado de independencia funcional a los 90 días, determinada esta por una puntuación en mRS \leq 0-2 (gráfico 24: mala colateralidad 16,5% vs buena colateralidad 57,1%, $p < 0,001$).

Resultados similares han sido recientemente encontrados en otros estudios y replicados posteriormente en distintas series, siendo el pronóstico funcional la variable que más frecuentemente parece verse influida por la colateralidad independientemente del grado de recanalización obtenido. Así, en un subanálisis del estudio TREVO 2²¹⁹ se encontró que un buen grado de colateralidad se asociaba de forma independiente a un buen pronóstico funcional a los 3 meses (OR 1,85, $p 0,003$). De forma paralela, el ensayo SWIFT²²² reportó, en un análisis posterior a la primera publicación, que una buena colateralidad se asociaba a un mejor pronóstico funcional a largo plazo (mRS a los 90 días, $p < 0,001$). Posteriormente, se publicó un subanálisis del estudio IMS III²²⁶ en el que también se encontró una asociación significativa entre una buena colateralidad y un buen pronóstico funcional a largo plazo en el brazo de pacientes tratados con TEV. Con un planteamiento metodológico diferente, Ribó y cols.²³² también encontraron una relación significativa entre una buena colateralidad y buen pronóstico funcional a los 3 meses en una serie de 61 pacientes sometidos a TEV. En un metaanálisis publicado en

2016²²⁹, que incluyó estudios publicados entre los años 2004 y 2015, se encontró también una asociación significativa entre buena colateralidad y buen pronóstico funcional a los 90 días.

➤ **Análisis pronóstico: colateralidad y grado de recanalización**

En nuestra serie, al analizar la relación entre colateralidad y recanalización como variables dicotomizadas, la buena colateralidad no se comporta en el análisis univariable como factor para obtener una buena o mala recanalización. No obstante, dada la llamativa influencia que una buena colateralidad muestra sobre el estado funcional a 90 días, se quiso valorar la relación de esta y el grado de recanalización obtenido. Con este análisis sí encontramos diferencias significativas en los grados de recanalización obtenidos en función de la calidad de la colateralidad leptomeníngea previa al tratamiento, observando que, los pacientes con grados de colateralidad más favorables presentan una mayor frecuencia de puntuaciones altas en la escala TICI, indicativas de una mejor calidad de recanalización (gráficos 25 y 26). Por tanto, se puede afirmar que en nuestra serie, la colateralidad leptomeníngea, además de tener una influencia directa en el pronóstico funcional, influye de forma significativa en el grado de recanalización obtenido. De esta forma, una buena colateralidad previa actúa como marcador de una buena recanalización post-tratamiento, influyendo por tanto en el éxito del tratamiento.

Aunque la colateralidad no suele estar analizada como factor en la mayoría de estudios, entre los estudios que sí que la analizan, algunos han encontrado resultados similares. Bang y cols²¹⁸ publicaron los datos de dos poblaciones distintas de pacientes sometidos a TEV y analizaron la colateralidad pre-tratamiento, concluyendo que, buenos grados de colateralidad determinaban buenos porcentajes de recanalización y, más aún, que los pacientes con mala colateralidad que habían recanalizado no tenían la evolución favorable esperada. Del mismo modo, en un análisis posterior de los pacientes del estudio SWIFT²²² también se encontró que una buena colateralidad se asociaba con mejores porcentajes de recanalización (TICI 2b-3, p 0,019). El estudio DEFUSE 2²²⁵, y de manera similar el IMS III²²⁶, también encontró una relación significativa entre un buen

grado de colateralidad y mayores porcentajes de buena recanalización aunque, en su serie, los pacientes que recanalizaban tenían pronósticos similares independientemente del grado de colateralidad. En la serie ya comentada publicada por Ribó et al²³², también se pudo observar este efecto, al igual que se encontró en el metaanálisis de Leng et al²²⁹. Los investigadores del grupo HERMES²³⁰, sin embargo, no encontraron una influencia de la colateralidad en la efectividad del TEV.

Se ha planteado que el relleno colateral retrógrado permitiría que los agentes fibrinolíticos y neuroprotectores (endógenos, extrínsecos o ambos) tengan acceso a la parte distal del trombo facilitando su disolución, interfiriendo en su adherencia al vaso pudiendo facilitar a su vez su extracción mecánica. Por otra parte, desde una perspectiva más clínica, la extensión del daño vascular irreversible podría minimizarse por la existencia de una buena suplencia a través de colaterales, aumentando así la respuesta clínica a la terapia endovascular^{72,133}.

➤ **Estudios de interacción**

En nuestra serie, con un planteamiento de análisis distinto al de otros estudios, quisimos valorar con más profundidad los efectos de la recanalización y de la colateralidad leptomeníngea entre sí y sobre la respuesta clínica.

Independientemente de las interpretaciones fisiopatológicas sobre los posibles mecanismos subyacentes a esta relación y de las implicaciones prácticas que pueda tener el identificar la colateralidad como un factor predictor de recanalización, nuestro siguiente paso en el análisis fue intentar determinar si la colateralidad actuaba como un factor independiente en la evolución clínica y en el pronóstico funcional o si lo hacía a través de su relación con la recanalización a través de una selección de pacientes que iban a mostrar posteriormente una buena recanalización.

Se analizó, pues, la relación entre el grado de recanalización y la colateralidad con la evolución clínica determinada mediante la puntuación en la escala NIHSS en cuatro momentos evolutivos (inicial, post-tratamiento inmediato, a las 24 horas y al alta) que, recordemos, seguía el siguiente esquema:

- El efecto de la recanalización en la evolución clínica post-tratamiento.
 - El efecto de la colateralidad en la evolución clínica post-tratamiento.
 - El efecto de la colateralidad en la evolución clínica post-tratamiento con dos límites temporales (por encima y por debajo de 4,5 horas y de 6 horas) para analizar la posible influencia del tiempo de evolución en el efecto de la colateralidad.
 - El efecto combinado de recanalización y colateralidad en la evolución clínica post-tratamiento
- **Interacción recanalización-evolución clínica post-tratamiento:**

Se analizó, en primer lugar, el efecto de la recanalización en la evolución clínica, observando diferencias significativas en las puntuaciones NIHSS en los tres momentos evolutivos post-tratamiento entre los grupos con buena y mala recanalización y entre las puntuaciones de los cuatro momentos evolutivos del grupo de buena recanalización (gráfico 27).

La recanalización es un marcador de eficacia en las terapias de reperfusión y es un predictor independiente de evolución clínica en la fase aguda del ictus isquémico de gran vaso^{255,256}. Aunque en la mayoría de estudios se analiza el pronóstico funcional a los 3 meses con la escala de Rankin modificada, es interesante conocer la evolución clínica del paciente tras el tratamiento recanalizador y así se refleja en algunos estudios que la han evaluado con la puntuación de la escala NIHSS. Dávalos et al²⁵⁷ publicaron una serie multicéntrica de 141 pacientes tratados con el dispositivo Solitaire en el año 2012 en el que utilizaban como variables de buen resultado precoz la mejoría en la escala NIHSS inmediata, a las 24 horas y a las 48 horas, considerando un resultado bueno la mejoría ≥ 4 puntos y dramática o excelente si era ≥ 10 puntos. Por otro lado, en el ensayo EXTEND-IA¹⁵⁷, definiendo la mejoría neurológica precoz como una reducción ≥ 8 puntos en la escala NIHSS o una puntuación de 0 o 1 al tercer día, encontraron que esta era significativamente mayor en el brazo de pacientes con tratamiento endovascular.

- **Interacción colateralidad-evolución clínica post-tratamiento:**

De forma similar se analizó el efecto de la colateralidad en la evolución clínica, obteniendo diferencias significativas en las puntuaciones NIHSS en los tres momentos temporales post-tratamiento (post-tratamiento inmediato, a las 24 horas y al alta) entre pacientes con buena y con mala colateralidad (gráfico 28). También, de nuevo, se observan diferencias significativas en las puntuaciones NIHSS entre los cuatro momentos evolutivos analizados en el grupo con buena colateralidad que aparecen ya de forma precoz (NIHSS inicial vs NIHSS post-tratamiento inmediato), y que se mantienen a lo largo de todo el período analizado, efecto que no se observa mala colateralidad.

Los pacientes con buena colateralidad mostraron en nuestra serie un comportamiento claramente favorable al compararlos con los pacientes con mala colateralidad, sin tener en cuenta en este análisis el grado de recanalización obtenida. Tal como se ha introducido previamente, estos resultados son similares a los de otras series^{133,215,218,225,232} en las que se también se encontraba que una buena colateralidad se asociaba a un buen estado clínico al alta.

- **Interacción colateralidad-evolución clínica post-tratamiento en función de límites temporales de 4,5 horas y 6 horas:**

Para intentar valorar si la colateralidad influía en la resistencia del tejido a la isquemia se analizó la interacción entre el grado de colateralidad, el tiempo desde inicio de la clínica hasta punción femoral y la evolución de las puntuaciones NIHSS a lo largo de los cuatro momentos evolutivos previamente indicados (inicial, post-tratamiento inmediato, a las 24 horas y al alta). Este análisis lo realizamos para dos puntos de corte temporales hasta punción femoral, con límite por encima y por debajo de 4,5 horas y con límite por encima y por debajo de 6 horas, sin haber podido encontrar diferencias

para ninguno de los dos límites temporales entre pacientes con buena o mala circulación colateral, evolucionando estos de manera independiente al tiempo de isquemia contemplado (gráficos 29 y 30).

El éxito de las terapias de reperfusión no es sólo dependiente de la obtención de una buena recanalización sino también del tiempo de isquemia. En base a los resultados de algunos estudios, se ha sugerido evaluar la colateralidad leptomenígea previa al inicio del TEV como un factor a considerar en la selección de pacientes candidatos a tratamiento endovascular con ventanas temporales prolongadas, asumiendo que la buena colateralidad podría ejercer un papel protector aportando una mayor resistencia del tejido a la isquemia y permitiendo así obtener tratamientos clínicamente efectivos con ventanas temporales más prolongadas²³². Aún así, sólo algunos estudios han podido determinar esta relación^{232,258}. De forma indirecta, los investigadores del estudio MR RESCUE, argumentaron que un patrón favorable de penumbra era indicativo de una buena colateralidad y que éste era predictivo de un buen resultado funcional a los 90 días. En el estudio de Ribó et al.²³², tras seleccionar a los pacientes por criterios clínicos y de imagen habituales, se analiza la colateralidad durante la angiografía, encontrando que el impacto negativo del tiempo de isquemia era modulado por un estado de buena colateralidad e identificando un punto de corte en 5 horas, tiempo que mejor predecía una ausencia de mejoría de la TEV en pacientes con mala circulación colateral. Por otro lado, Chen-Ching et al.²⁵⁹ encontraron que el grado de colateralidad y no el tiempo de evolución eran determinantes del volumen del infarto en los ictus por oclusión de gran vaso tratados en las primeras 6 horas aunque comentaban que los pacientes que se habían tratado en las primeras dos horas en base a criterios de imagen también tenían una evolución claramente favorable.

Nosotros, antes los resultados del estudio de interacción previo, quisimos analizar el efecto individualizado del tiempo en la evolución de las puntuaciones NIHSS, confirmando la escasa influencia que en nuestra serie tiene el factor tiempo sobre la evolución clínica precoz. (gráficos 31 y 32).

Tal como se ha adelantado, nuestros resultados, como los de otras investigaciones, podrían explicarse por un sesgo de selección inherente a las condiciones de práctica clínica. Los pacientes con ventanas temporales más prolongadas son siempre seleccionados en base a la existencia de un mismatch favorable en imagen, distorsionando así el efecto del tiempo de isquemia al tener todos ellos una expectativa de respuesta clínica favorable.

- **Interacción combinada de recanalización y colateralidad en la evolución clínica:**

De cara a valorar si la colateralidad actuaba con un efecto propio en la evolución clínica de los pacientes o sí, en realidad, actuaba como confusor seleccionando pacientes con buena recanalización, quisimos valorar la influencia de la colateralidad en la evolución de los pacientes según grado de recanalización analizando la evolución clínica en la escala NIHSS en los cuatro momentos temporales analizados (inicial, post-tratamiento inmediato, a las 24 horas y al alta). Observamos que los pacientes con buena colateralidad y buena recanalización tenían una evolución significativamente más favorable que el resto de grupos en los tres momentos evolutivos temporales post-tratamiento. Sin embargo, los pacientes de los grupos 2 y 3, con buena recanalización-mala colateralidad y con mala recanalización-buena colateralidad, mostraban un comportamiento muy similar y diferenciado del resto de grupos (gráfico 33). Aunque las diferencias con el grupo 4, mala recanalización-mala colateralidad, no alcanzan nivel de significación, este análisis vuelve a poner de manifiesto el posible efecto independiente de la colateralidad en la evolución clínica, que en nuestra serie muestra una intensidad de efecto similar al de la recanalización, y que es máxima cuando se produce la combinación de ambos efectos.

Resultados similares han sido encontrados en otros estudios^{133,215,218,225,232} y parecen replicarse de forma consistente, a pesar de las diferencias entre ellos en el método utilizado para evaluar la colateralidad, en el método de análisis realizado y en números de pacientes muy variables.

- **Interacción combinada de recanalización y colateralidad en la evolución clínica en función de límites temporales de 4,5 horas y 6 horas:**

Con un análisis un poco más complejo se introdujo en la interacción previa la variable tiempo hasta punción femoral, con los dos límites temporales previamente definidos (gráficos 34 y 35).

En el análisis con límite hasta tratamiento de 4,5 horas (gráfico 34) se observa cómo de nuevo, el grupo 1 (buena recanalización-buena colateralidad) es el que tiene un mejor comportamiento, mostrando por debajo de las 4,5 horas diferencias significativas en las puntuaciones NIHSS entre los cuatro momentos evolutivos analizados que se mantiene también respecto al resto de grupos a las 24 horas y al alta.

Por encima de las 4,5 horas el comportamiento global de los grupos se mantiene pero sin alcanzar nivel de significación posiblemente como consecuencia de la pérdida de tamaño muestral por la excesiva segmentación de la muestra. Los grupos 2-3 muestran de nuevo un comportamiento similar entre ellos aunque sin alcanzar nivel de significación, posiblemente también por la excesiva segmentación de la muestra.

En el análisis con límite hasta tratamiento de 6 horas (gráfico 35), se observan resultados superponibles a los del análisis previo, con un comportamiento diferenciado y claramente favorable del grupo 1, un comportamiento similar de los grupos 2 y 3 y un peor comportamiento del grupo 4.

Como resumen, podemos afirmar, que no encontramos en nuestra serie que la buena colateralidad influya de forma significativa en la evolución de los pacientes reacanalizados por encima de las 4.5/6 horas.

No apreciamos influencia del factor tiempo salvo por un paradójico mejor comportamiento de los grupos 2 y 3 en los pacientes con tiempos hasta tratamiento mayores (por encima de 4,5 y de 6 horas) con respecto a los equivalentes de menor tiempo de evolución (por debajo de 4,5 y 6 horas).

Cabrían dos interpretaciones para este comportamiento:

Por un lado, al partir de puntuaciones NIHSS iniciales similares, se podría interpretar que este comportamiento pudiera ser consecuente a una variación de las características de la muestra, por una mayor mortalidad en los grupos con mayor tiempo de evolución con supervivencia por tanto de los pacientes menos graves con NIHSS más bajas. No obstante, para explorar esta opción, realizamos un análisis de mortalidad al alta que resultó similar en todos los grupos temporales, por lo que se descartaría este sesgo de selección muestral y la plausibilidad de esta interpretación en nuestra muestra.

La otra explicación sería que los pacientes con más tiempo de evolución, gran parte del grupo de > 4,5 horas y todos los de > 6 horas, está con una mayor proporción fuera de ventana temporal estándar, por lo que han sido seleccionados por criterios de imagen con TC multimodal y tienen mayores probabilidades de mejoría tras tratamiento. Se trataría de un sesgo de selección, inevitable en práctica clínica, que limitaría el efecto del tiempo sobre el resultado clínico. Bajo esta interpretación, más plausible en nuestra opinión, se vuelve a poner de manifiesto la llamativamente buena evolución que muestran los pacientes con buena colateralidad, máxima si hay buena recanalización pero apreciable también incluso en ausencia de buena recanalización.

Los resultados de nuestra serie son similares a los publicados en otros trabajos que muestran que la colateralidad es una variable independiente para pronóstico funcional independientemente del grado de recanalización alcanzado^{72,133}. En nuestra serie, en contraposición a otras²³², no hemos podido demostrar que una buena circulación colateral muestre mayor efecto en los pacientes con tiempos de evolución más prolongados. Sí hemos podido observar que los pacientes con buena colateralidad que recanalizan tienen evoluciones muy favorables si se tratan dentro de una ventana temporal inferior y que, al igual que encuentran otros autores²¹⁸, la colateralidad por sí misma determina clínicamente la evolución natural del daño por isquemia independientemente del tiempo de evolución de la misma y del tiempo hasta tratamiento^{72,133,259}.

5.4. ANALISIS DE SEGURIDAD

➤ Frecuencia de complicaciones hemorrágicas

La hemorragia intracraneal es el efecto adverso más importante a considerar en la seguridad del tratamiento endovascular del ictus isquémico agudo. Más importante que las hemorragias totales es el porcentaje de hemorragias sintomáticas que figuran como el indicador más importante para valorar la seguridad del tratamiento en las guías de buena práctica clínica²⁶⁰.

En nuestra serie, tal y como hemos reflejado en los resultados del estudio descriptivo, tenemos un 32% de distintos tipos de complicaciones hemorrágicas (gráfico 11) en la serie completa (N: 356) siendo un 6% sintomáticas o clínicamente significativas (gráfico 12).

En el grupo de pacientes con ictus isquémico por oclusión de circulación anterior intracraneal (N: 312) hubo algún tipo de complicación hemorrágica radiológica en el 35,6% de pacientes, siendo un 5,4 % de ellas sintomáticas. En este grupo también hemos analizado el porcentaje de hemorragias radiológicamente graves (PH-2) que afectaron a un 6,4 % de pacientes. Estos porcentajes son similares a los de otras series y estudios pivotaes^{155-159, 160,161,251}.

➤ Relación entre recanalización del vaso y complicaciones hemorrágicas

Se analizaron las posibles diferencias en la frecuencia de complicaciones hemorrágicas entre el grupo con mala y con buena recanalización (gráfico 36). Para aumentar la sensibilidad en la detección de posibles diferencias se definieron tres criterios clínico-radiológicos diferentes, no encontrando diferencias entre los grupos para ninguno de ellos:

- 1) Cualquier subtipo de transformación hemorrágica radiológica: 28,8% de pacientes con mala recanalización vs 37,6% de pacientes con buena recanalización, p 0,187 (gráfico 36).
- 2) Hemorragias radiológicamente graves: 4,5 % de pacientes con mala recanalización vs 6,9 % de pacientes con buena recanalización, p 0,585 (gráfico 38).
- 3) Hemorragia con deterioro clínico: 6,1% de pacientes con mala recanalización vs 5,3% de pacientes con buena recanalización, p 0,765 (gráfico 39).

La aparición de complicaciones hemorrágicas se ha relacionado en la literatura con el fracaso de tratamiento¹⁷⁷, pero también con otros factores como la duración del procedimiento, la localización de la oclusión, el territorio encefálico afecto, los niveles de glucemia en el momento de la admisión o la presencia de determinados factores de riesgo vascular entre otros^{175,177}.

En algunas publicaciones se ha asociado de forma significativa el éxito de la recanalización a un menor riesgo de transformación hemorrágica¹⁷⁵ pero otros no han encontrado este efecto, siendo incluso los porcentajes mayores en el grupo de pacientes recanalizados probablemente por un aumento de complicaciones hemorrágicas asociadas a la reperusión¹⁸⁰.

En nuestra serie no hemos encontrado diferencias entre los pacientes con buena y mala recanalización (gráficos 36, 38 y 39), resultado coincidente con la mayoría de estudios pivotaes y algunas series de pacientes^{155-159,251}.

➤ **Mortalidad**

La mortalidad, fundamentalmente la que ocurre precozmente y la ocurrida en los tres meses siguientes al evento, es un indicador robusto de la seguridad del tratamiento.

En nuestro estudio analizamos la mortalidad al alta y a los tres meses:

- 1) Al alta había fallecido un 30,3% de pacientes del grupo de mala recanalización frente a un 13,5% de pacientes del grupo de buena recanalización, $p: 0,001$ (gráfico 40).
- 2) A los 3 meses había fallecido un 33,3% de pacientes del grupo de mala recanalización frente a un 17,6% de pacientes del grupo de buena recanalización, $p: 0,005$ (gráfico 41).

En los estudios pivotaes¹⁵⁵⁻¹⁵⁹ y en un metaanálisis posterior¹⁶⁰ no se encontraron diferencias significativas entre la mortalidad de los pacientes tratados y la del grupo control, aunque había una tendencia hacia las cifras más bajas de mortalidad en los grupos de tratamiento activo.

A pesar de la falta de reflejo homogéneo en la literatura, nuestros resultados son robustos y consistentes en los dos momentos de corte analizados.

Como resumen, podemos afirmar que, en nuestra serie, una buena recanalización se relaciona con una reducción significativa de la mortalidad al alta y a los 3 meses, sin incremento de la frecuencia de complicaciones hemorrágicas radiológicas totales, de hemorragias radiológicas graves ni de hemorragias con deterioro clínico.

5.5. LIMITACIONES DE NUESTRO ESTUDIO

- Este estudio se limita a la experiencia de un único centro y está diseñado como un registro prospectivo de casos atendidos según práctica clínica real con un posterior análisis retrospectivo de los datos.

- Al tratarse de un estudio de pacientes en condiciones de práctica clínica real se carece de grupo control o brazo de tratamiento alternativo, por lo que se hace un análisis por protocolo, acorde a las guías de práctica clínica.

CONCLUSIONES

6. CONCLUSIONES DE ESTE ESTUDIO

1. El tratamiento endovascular del ictus isquémico agudo es altamente eficaz en nuestro medio.
 - a. Una buena recanalización se relaciona con una significativa mejoría del estado funcional valorado con la mRS a los 3 meses.
 - b. Una buena recanalización se relaciona con una mejoría clínica determinada con la escala NIHSS, siendo esta precoz y progresiva desde el momento inmediato post-tratamiento hasta el alta.

2. El tratamiento endovascular del ictus isquémico agudo es seguro en nuestro medio.
 - a. Una buena recanalización no se relaciona con incrementos significativos de las complicaciones hemorrágicas radiológicas totales, de las complicaciones hemorrágicas radiológicas graves ni de las complicaciones hemorrágicas con deterioro clínico.
 - b. El tratamiento endovascular del ictus isquémico agudo es seguro en nuestro medio. Una buena recanalización no se asocia a incrementos de mortalidad, muy al contrario, se relaciona con una disminución significativa de la mortalidad global al alta y de la mortalidad global a los 3 meses.

3. En nuestra serie la colateralidad leptomeníngea previa se comporta como un factor pronóstico potente, con efecto propio e independiente del grado de recanalización obtenido. Una buena colateralidad leptomeníngea previa al tratamiento tiene un efecto favorable significativo sobre la evolución de la

gravedad clínica y sobre el estado funcional a los 3 meses de potencia similar a la que aporta una buena recanalización del vaso ocluido.

4. La buena colateralidad leptomeníngea se asocia en nuestra serie a un mayor porcentaje de recanalización exitosa.

5. La combinación de una buena colateralidad leptomeníngea pre-tratamiento y una buena recanalización se comporta como el factor pronóstico más potente para una buena evolución clínica post-tratamiento y para un buen pronóstico funcional a los 3 meses.

BIBLIOGRAFIA

7. BIBLIOGRAFÍA

¹ Arboix A, Díez J, Pérez-Sempere A, Álvarez Sabin J. por el Comité ad hoc del Grupo de Estudio de las Enfermedades Cerebrovasculares de la SEN. Ictus: tipos etiológicos y criterios diagnósticos. En: Díez Tejedor E, editor. Guía para el diagnóstico y tratamiento del ictus. Barcelona: Prous Science: 2006: p. 1-20. ISBN 84-8124-225-X

² National Institutes of Neurological Disorders and Stroke Ad Hoc Committee. Classification of Cerebrovascular Diseases III. Stroke 1990; 21: 637-676

³ Easton JD, Albers GW, Caplan LR, et al. for the TIA Working Group. Discussion: reconsideration for TIA terminology and definitions. Neurology 2004; 62:29-34

⁴ Coull AJ, Lovett JK, Rothwell PM. Population based study of early risk of stroke after transient ischemic attack or minor stroke: implications for public education and organization of services. BMJ 2004;328: 326

⁵ Harold P. Adams Jr, Birgitte H. Bendixen, L. Jaap Kappelle et al. Classification of Subtype of Acute Ischemic Stroke. Definitions for Use in a Multicenter Clinical Trial. Stroke 1993; 24: 35-41

⁶ Arboix A, Díez J, Pérez-Sempere A, Álvarez-Sabín J. Ictus. Tipus etiológicos y criterios diagnósticos. En: Guías Oficiales de la Sociedad Española de Neurología. Guía Oficial para el Diagnóstico y el tratamiento del ictus. Ed: E. Díez-Tejedor. Comité ad-hoc del Grupo de Estudio de Enfermedades Cerebrovasculares de la SEN. Prous Science. Año 2004

⁷ Special report from the National Institute of Neurological Disorders and Stroke. Classification of cerebrovascular diseases III. Stroke 1990 Apr;21(4):637-76

⁸ Bogousslavsky J, Van Melle G, Regli F. The Lausanne Stroke Registry: analysis of 1000 consecutive patients with first stroke. Stroke, 1998 Sep; 19 (9): 1083-92

⁹ Prabhakaran S, Chong JY. Risk Factor Management for Stroke Prevention. Continuum (Minneapolis, Minn). 2014 Apr; 20 (2 Cerebrovascular Disease): 296-308

¹⁰ Adrià Arboix, Jerzy Kuprinski. Epidemiologia i classificació. Diagnòstic i tractament de les malalties vasculars cerebrals. Guies Mèdiques de la Societat Catalana de Neurologia. 2018. En: www.scn.cat

¹¹ Amanda G Thrift, Tharshanah Thayabaranathan, George Howard et al. Global Stroke Statistics. International Journal of Stroke 2017, Vol 12 (1): 13-32

-
- ¹² Yannick B ejot, Henri Bailly, Jer me Durier et al. Epidemiology of stroke in Europe and trends for the 21st century. *Presse Med* 2016 Dec; 45(12): e391-e398
- ¹³ Valery L. Feigin, Carlene MM Lawes, Derrick A Bennett et al. Stroke epidemiology: a review of population-based studies of incidence, prevalence and case-fatality in the late 20th century. *Lancet Neurology* 2003; 2: 43-53
- ¹⁴ Griffiths D, Sturm J. Epidemiology and etiology of young stroke. *Stroke Res Treat.* 2011;2011:209-370
- ¹⁵ Feigin VL, Norrving B, Mensah GA. Global Burden of Stroke. *Circ Res* 2017 Feb 3;120(3):439-448
- ¹⁶ World Health Organization. The atlas of heart disease and stroke: <https://www.who.int/cardiovascular diseases/resources/atlas>
- ¹⁷ Carrera E, Maeder Ingvar M., Rossetti AO, et al. Trends in Risk Factors, patterns and causes in hospitalized strokes over 25 years. *The Lausanne Stroke Registry. Cerebrovasc Dis* 2007; 24: 97-103
- ¹⁸ Feigin VL, Roth GA, Naghavi M, et al. Global Burden of Diseases Injuries and Risk Factors Study 2013 and Stroke Experts Writing Group. Global burden of stroke and risk factors in 188 countries, during 1990-2013. A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet Neurol.* 2016; 15: 913-924
- ¹⁹ Yang Q, Tong X, Schieb L et al. Vital signs: Recent trends in stroke death rates- United States , 2000-2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2017; 66: 933-9
- ²⁰ P erez Sempere A., Díaz-Guzmán J. Enfermedades vasculares cerebrales: epidemiolog a. *Continua Neurol gica. Publicación oficial de la Sociedad Española de Neurología* 2005: 3-15
- ²¹ Díaz-Guzmán J, Egido-Herrero JA, Gabriel Sánchez R et al. Proyecto Ictus del Grupo de Estudio de Enfermedades Cerebrovasculares de la Sociedad Española de Neurología. Incidencia de ictus en España. Bases metodológicas del estudio Iberictus. *Rev Neurol* 2008; 47: 617-23
- ²² J Díaz- Guzmán, JA Egido-Herrero, B Fuentes et al. Incidence of stroke in Spain. The Iberictus study. Data from the pilot study. *Rev Neurol.* 2009 Jan 16-31; 48(2): 61-5
- ²³ Jaime Díaz-Guzmán, José A Egido, Rafael Gabriel Sánchez et al. Stroke and Transient Ischemic Attack Incidence Rate in Spain: The IBERICTUS study. *Cerebrovasc Dis* 2012; 34: 272-281
- ²⁴ Martinez-Salio A, Benito-León J, Díaz-Guzmán J, et al. Cerebrovascular Disease incidence in central Spain (NEDICES). A population-based prospective study. *J Neurol Sci* 2010; 298: 85-90

-
- ²⁵ Boix R, Del Barrio JL, Saz P, et al. Stroke prevalence among the Spanish elderly: an analysis base on screening surveys. BMC Neurol 2006; 6: 36
- ²⁶ El Atlas del Ictus de España. Versión web. Año 2019. Disponible en URL: www.sen.es
- ²⁷ Instituto Nacional de Estadística. Defunciones según la causa de muerte, año 2017. Disponible en URL: [https:// www.ine.es](https://www.ine.es)
- ²⁸ E. Martínez-Vila , P. Irimia , E. Urrestarazu , J. Gállego. El coste del ictus. ANALES Sis San Navarra 2000; 23 (Supl. 3): 33-38
- ²⁹ Instituto Nacional de Estadística. Encuestas de morbilidad hospitalaria año 2017. Disponible en URL: <https://www.ine.es>
- ³⁰ Ojeda J et al. Fisiología de la circulación cerebral y bases de su fisiopatología. En: Martí-Vilalta, JL (Ed). Enfermedades vasculares cerebrales, 2ª ed. Prous Science, Barcelona 2004;17-29
- ³¹ Del Zoppo GJ. Focus on research: Stroke and neurovascular protection (Editorial). N Engl J Med 2006; 354; 6: 553-555
- ³² Blanco M, Rodriguez-Yáñez M, Sonbrino T, Leira R, Castillo J. Platelets, inflammation, and atherothrombotic neurovascular disease: the role of endotelial dysfunction. Cerebrovasc Dis 2005; 20 (suppl. 2): 32-39
- ³³ Torregrosa G., Salom JB, Jover-Mengual T, Alborch E. Fisiopatología básica: De la oclusión arterial a la muerte neuronal. En: Joan Montaner. Fisiopatología de la isquemia cerebral. 2007. 1ª Edición. Ed. Marge Medica Books; 13-31
- ³⁴ Hurtado O, Moro MÁ, Sobrado M. Cadena respiratoria mitocondrial y generación de radicales libres en el infarto cerebral. En: Joan Montaner. Fisiopatología de la isquemia cerebral. 2007. 1ª Edición. Ed. Marge Medica Books; 91-107
- ³⁵ Rodriguez-Yáñez M, Castillo J. Role of inflammatory markers in brain ischemia. Curr Opin Neurol 2008; 21: 353-357
- ³⁶ Cuenca-López MD, Brea D, Segura T, Galindo MF, Antón-Martínez D, Agulla J, Castillo J, Jordan J. La inflamación como agente terapéutico en el infarto cerebral: Respuesta inflamatoria celular y mediadores inflamatorios. Rev. Neurol 2010; 50 (6): 349-359

-
- ³⁷ Castillo J, Leira R, Blanco M. Metaloproteasas y lesión neurovascular. *Neurología* 2004; 19: 312-320
- ³⁸ Leira R, Rodríguez-Yáñez M, Castellanos M, et al. Hyperthermia is a surrogate marker of inflammation-mediated cause of brain damage in acute ischaemic stroke. *J Intern Med.* 2006; 260(4): 343-9.
- ³⁹ Lo E. A new penumbra: transitioning from injury into repair after stroke. *Nat Med* 2008; 14: 497-500
- ⁴⁰ Sobrado M, Moro MA, Hurtado O. El papel de la glía tras la isquemia cerebral. En: Joan Montaner. *Fisiopatología de la isquemia cerebral.* 2007. 1ª Edición. Ed. Marge Medica Books; 145-158
- ⁴¹ Astrup J, Symon L, Branston NM et al. Cortical evoked potential and extracellular K⁺ and H⁺ at critical levels of brain ischemia. *Stroke* 1977; 8:51-7
- ⁴² Astrup J, Siesjö BK, Symon L. Thresholds in cerebral ischemia: the ischemic penumbra. *Stroke* 1981; 12:723-725
- ⁴³ Hossmann KA. Viability thresholds and the penumbra o focal ischemia. *Ann Neurol* 1994; 36: 557-565
- ⁴⁴ Ginsberg MG, Pulsinelly WA. The ischemic penumbra; injury thresholds and the therapeutic time window for acute stroke. *Ann Neurol* 1994; 36: 553-554
- ⁴⁵ Jung Simon, Wiest Roland, Gralla Jan et al. Relevance of the cerebral collateral circulation in ischaemic stroke: time is brain, but collaterals set the pace. *Swiss Med Wkly.* 2017; 147: w14538
- ⁴⁶ Hakim AM. The cerebral ischemic penumbra. *Can J Neurol Sci* 1997; 14: 557-559
- ⁴⁷ Fisher M. The ischemic penumbra: a new opportunity for neuroprotection. *Cerebrovasc Dis* 2006; 21 (suppl 2): 64-70
- ⁴⁸ Lo E. Experimental models, neurovascular mechanisms and translational ischemic stroke research. *Br J Pharmacol* 2008; 153: S396-S405
- ⁴⁹ Baron J, Mapping the ischaemic penumbra with PET: implications for acute stroke treatment. *Cerebrovasc Dis* 1999; 9: 193-201
- ⁵⁰ Touzani O, Young AF, Derlon JM et al. Sequential studies of severely hypometabolic tissue volumes after permanent middle artery occlusion: a positron emission tomography study in anesthetized baboons. *Stroke* 1995; 26: 2112-2119

-
- ⁵¹ Albers GW. Expanding the window for thrombolytic therapy in acute stroke: the potential role of acute MRI for patient selection. *Stroke* 1999; 30: 2230-2237
- ⁵² Schlaug G, Benfield A, Baird AE, et al. The ischemic penumbra operationally defined by diffusion-perfusion MRI. *Neurology* 1999; 53:1528-1537
- ⁵³ Calamante F, Thomas DL, Pell GS, et al. Measuring cerebral blood flow using magnetic resonance imaging techniques. *J. Cereb Blood Flow Metab* 1999; 19: 701-735
- ⁵⁴ Kane I, Carpenter T, Chappell F et al. Comparison of 10 different magnetic resonance perfusion imaging processing methods in acute ischemic stroke. *Stroke* 2007; 38:3158-3164
- ⁵⁵ Wintermark M, Bogousslavsky J. Imaging of acute ischemic brain injury: the return of computed tomography. *Curr Opin Neurology* 2003; 16: 59-63
- ⁵⁶ G Mair and JM Wardlaw. Imaging of acute stroke prior to treatment: current practice and evolving techniques. *Br J Radiol* 2014; 87: 201402016
- ⁵⁷ Stevan Christorfer Wing, Hugh S Markus. Interpreting CT perfusion in stroke. *Pract Neurol* 2018; 0: 1-7
- ⁵⁸ A. Vicente Bártulos, J.S. Martínez San Millán, M. Carreras Aja. TC multimodal en el diagnóstico del códico ictus. *Radiología*. 2011; 53 (1): 16-22
- ⁵⁹ Wintermark M, Flanders AE, Velthuis B, et al. Perfusion-CT assessment of infarct core and penumbra. *Stroke* 2006; 37:979-985
- ⁶⁰ Murphy BD, Fox AJ, Sahlas DJ, et al. Identification of penumbra and infarct in acute ischemic stroke using computed tomography perfusion-derived blood flow and blood volume measurements. *Stroke* 2006; 37:1771-1777
- ⁶¹ Campbell BC, Mitchell PJ, Yan B et al. A multicenter, randomized, controlled study to investigate Extending the time for Thrombolysis in Emergency Neurological Deficits with Intra-Arterial therapy (EXTEND-IA). *Int J Stroke* 2014 Jan;9(1):126-32
- ⁶² Thomalla G, Boutitie F, Fiebach JB, et al. Stroke With Unknown Time of Symptom Onset: Baseline Clinical and Magnetic Resonance Imaging Data of the First Thousand Patients in WAKE-

UP (Efficacy and Safety of MRI-Based Thrombolysis in Wake-Up Stroke: A Randomized, Doubleblind, Placebo-Controlled Trial). *Stroke* 2017 Mar;48(3):770-773

⁶³ Albers GW, Lansberg MG, Kemp S, et al. A multicenter randomized controlled trial of endovascular therapy following imaging evaluation for ischemic stroke (DEFUSE 3). *Int J Stroke* 2017 Oct;12(8):896-90

⁶⁴ Nogueira RG, Jadhav AP, Haussen DC et al. Thrombectomy 6 to 24 Hours after Stroke with a Mismatch between Deficit and Infarct. *N Engl J Med*. 2018 Jan 4;378(1):11-21

⁶⁵ Shuaib A, Butcher K, Mohammad AA, et al. Collateral blood vessels in acute ischaemic stroke: a potential therapeutic target. *Lancet Neurol* 2011; 10: 909–21

⁶⁶ Francisco Reina De La Torre, Alfonso Rodríguez-Baeza y Juan Sahuquillo-Barris. Morphological Characteristics and Distribution Pattern of the Arterial Vessels in Human Cerebral Cortex: A Scanning Electron Microscope Study. *THE ANATOMICAL RECORD* 251:87–96 (1998)

⁶⁷ Zhang H, Chalothorn D, Faber JE, et al. Collateral Vessels Have Unique Endothelial and Smooth Muscle Cell Phenotypes. *Int. J. Mol. Sci.* 2019, 20, 3608

⁶⁸ Zhang H, Prabhakar P, Sealok R et al. 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

⁶⁹ Chalothorn D, Faber JE. Formation and maturation of the native collateral circulation. *J Mol Cell Cardiol* 2010; 49: 251-259

⁷⁰ Miteff F, Levi CR, Bateman GA, et al. The independent predictive utility of computed tomography angiography collateral status in acute ischemic stroke. *Brain* 2009; 132: 2231-38

⁷¹ Jeremy L. Rempel and Richard I. Aviv. Current Advances in CT imaging of stroke. *Imaging in Medicine* (2010) Volume 2, Issue 2

⁷² Bang OY, Goyal M, Liebeskind DS. Collateral Circulation in Ischemic Stroke: Assessment Tools and Therapeutic Strategies. *Stroke*. 2015 Nov; 46 (11): 3302-9

⁷³ Wannamaker R, Buck B, Butcher K. Multimodal CT in Acute Stroke. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2019 Jul 27; 19 (9): 63

⁷⁴ Jessica C Tan, William P Dillon, Songling Liu et al. Systematic Comparision of Perfusion-CT and CT-Angiography in Acute Stroke Patients. *Ann Neurol* 2007; 61: 533-543

-
- ⁷⁵ Souza LCS, Yoo AJ, Chaudhry ZA et al. Malignant CTA Collateral Profile is Highly Specific for Large Admission DWI Infarct Core and Poor Outcome in Acute Stroke. *AJNR Am J. Neuroradiol.* 2012; 33: 1331-1336
- ⁷⁶ William J Powers, Alejandro A Rabinstein, Teri Ackerson et al. 2018 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke. A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2018;49:e46-e99
- ⁷⁷ Grau García M, Pérez Bea M, López Medina A. The role of multimodal imaging in stroke code patients. *Radiología.* 2018; 60(1): 3-9.
- ⁷⁸ Von Kummer R, Bourquain H, Bastianello S, et al. Early prediction of irreversible brain damage after ischemic stroke at CT. *Radiology* 2001. Apr; 219(1): 95-100
- ⁷⁹ Von Kummer, Allen KL, Bozzao L, et al. Acute stroke usefulness of early CT findings before thrombolytic therapy. *Radiology* 2005: 327-333
- ⁸⁰ Pexman JH, Barber PA, Hill MD, et al. Use of the Alberta Stroke Programm Early CT Score (ASPECTS) for assessing CT scans in patients with acute stroke. *AJNR* 22: 1534-1542
- ⁸¹ Tom Van Seeters, Geert Jan Biessels, Joris M, et al. Reliability of visual assessment of non-contrast CT, CT angiography source images and CT perfusion in patients with suspected ischemic stroke. *PLoS One.* 2013 Oct 8;8(10):e75615
- ⁸² Knauth M, Von Kummer R, Jansen O, et al. Potential of CT angiography in acute ischemic stroke. *AJNR* 1997; 18 (6): 1011-1020
- ⁸³ Link K, Rapalino O, Lee B et al. Correlation of volumetric mismatch and mismatch of Alberta Stroke Program Early CT Scores on CT perfusion maps. *Neuroradiology.* 2009 Jan; 51 (1): 17-23
- ⁸⁴ Kim BJ, Kang HG, Kim HJ et al. Magnetic resonance imaging in acute ischemic stroke treatment. *J Stroke* 2014 Sep; 16 (3):131-45
- ⁸⁵ Amukotuwa SA, Fishchbein NJ, Albers GW, et al. Comparison of T2*GRE and DSC-PWI for hemorrhage detection in acute ischemic stroke patients: Pooled analysis of the EPITHET, DEFUSE 2, and SENSE 3 stroke studies. *Int J Stroke.* 2019 Jul 10:1747493019858781

⁸⁶ Fiebach JB, Schellinger PD, Jansen O, et al. CT and Diffusion-Weighted MR Imaging in Randomized Order Diffusion-Weighted Imaging Results in Higher Accuracy and Lower Interrater Variability in the Diagnosis of Hyperacute Ischemic Stroke 2002; 33: 2206-2210

⁸⁷ Barber PA, Darby DG, Desmond PM et al. Prediction of stroke outcome with ecoplanar perfusion and diffusion weighted MRI. Neurology 1998 Aug; 51 (2): 418-26

⁸⁸ Alvarez Sabin J. Escalas de valoración. En: Castillo J., Alvarez Sabin J, Martí-Vilata J.L., Martínez Vila E., Matías-Guiu J. , editores. Manual de enfermedades vasculares cerebrales. Barcelona: Prous Science., Barcelona 1999 p 71-79

⁸⁹ Montaner J, Alvarez-Sabín J,. NIH stroke scale and its adaptation to Spanish. Neurol Barc Spain. 2006 May; 21(4): 192-202

⁹⁰ Adams HP, Davis PH, Leira EC, et al. Baseline NIH Stroke Scale score strongly predicts outcome after stroke: a report of the Trial of Org 10172 in Acute Stroke treatment (TOAST). Neurology 1999;53:123-31

⁹¹ Rankin J. Cerebral vascular accidents in patients over the age of 60. Scott Med J. 1957; 2: 200-215

⁹² Bonita R., Beaglehole R. Modification of Rankin scale: recovery of motor function after stroke. Stroke. 1998; 19: 1947-1500

⁹³ Quinn TJ, Dawson J, Walters MR, et al. Exploring the reliability of the modified Rankin scale. Stroke. 2009; 40 (3): 762-766

⁹⁴ Dennis M, Mead G, Doubal F et al. Determining the modified Rankin score after stroke by postal and telephone questionnaires. Stroke. 2012 Mar; 43(3): 851-853

⁹⁵ Bruno A, Akinwutan A.E., Lin C , et al. Simplified modified Rankin Scale Questionnaire: reproducibility over the telephone and validation with quality of life. Stroke 2011; 42 (8): 2276-9

⁹⁶ National Institute of Neurological Disorders and Stroke rtPA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. N Engl J Med 1995; 333: 1581- 7

⁹⁷ Berge E, Sandercock P. Anticoagulants versus antiplatelet agents for acute ischemic stroke. Stroke. 2003; 34: 1571-1572

⁹⁸ Dávalos A., Castillo J., Martínez-Vila E for the Cerebrovascular Diseases Study Group of the Spanish Society of Neurology. Delay in neurological attention and stroke outcome. Stroke. 1995; 26: 2233-2237

-
- ⁹⁹ Randolph S. Marshall MS. Progress in intravenous thrombolytic therapy for acute stroke. *JAMA Neurol.* 2015; 72(8): 928-934
- ¹⁰⁰ Wahlgren N., Ahmed N, Davalos A. 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.* Jan 27 2007; 369 (9558): 275-282
- ¹⁰¹ Hacke W, Kaste M., Bluhmki E et al, for the ECASS investigators. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2008; 359: 1317-29
- ¹⁰² Hacke W, Kaste M, Fieschi C 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
- ¹⁰³ Hacke W, Kaste M, Fieschi C et al. Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS II). *Lancet* 1998; 352: 1245-1251
- ¹⁰⁴ Clark WM, Albers GW, Madden KP, Hamilton S. Thrombolytic therapy in Acute Ischemic Stroke Study Investigators. The rtPA (alteplase) 0 to 6 hour acute stroke trial, part A (A0276g): results of a double-blind placebo-controlled, multicenter study. *Stroke* 2000; 31: 811-816
- ¹⁰⁵ Clark WM, Wissman S, Albers GW et al. Recombinant tissue-type plasminogen activator (alteplase) for ischemic stroke 3 to 5 hours after symptom onset: the ATLANTIS Study: a randomized controlled trial: Alteplase Thrombolysis for Acute Noninterventional Therapy in Ischemic Stroke. *JAMA* 1999; 282: 2019-2026
- ¹⁰⁶ Torbey MT, Jauch E, Liebeskind DS, et al. Thrombolysis 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med.* 2008; 359(26): 2839
- ¹⁰⁷ G.J. Del Zoppo, J.L. Saber, E.C.Jauch, et al. Expansion of the time window for treatment of acute ischemic stroke with intravenous tissue plasminogen activator: a science advisory from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*, 40 (2009), 2945-2948
- ¹⁰⁸ Ma H., Campbell B.C.V, Parsons M.W. et al. Thrombolysis Guided by Perfusion Imaging up to 9 Hours after Onset of Stroke. *N Engl J Med* 2019; 380: 1795-803

-
- ¹⁰⁹ Bruce CV Campbell, Henry Ma, Peter A Ringleb et al. Extending thrombolysis to 4.5-9 h and wake-up stroke using perfusion imaging: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Lancet* 2019; 394: 139-47
- ¹¹⁰ Marler JR, Tilley BC, Lu M, et al. Early stroke treatment associated with better outcome: the NINDS rtPA Stroke Study. *Neurology* 2000; 55: 1659-1655
- ¹¹¹ Fonarow GC, Smith EE, Saver JL et al. Improving door-to-needle times in acute ischemic stroke: The design and rationale for the American Heart Association/American Stroke Association's Target: Stroke Initiative. *Stroke* 2011; 42: 2983-9
- ¹¹² Door-To-Needle Time and the proportion of patients receiving intravenous thrombolysis in acute ischemic stroke. *Stroke* 2013; 44: 3249-3253
- ¹¹³ Saqqur M, Uchino K, Demchuk AM, et al. Site of arterial occlusion identified by transcranial Doppler predicts the response to intravenous thrombolysis for stroke. *Stroke*. 2007; 38(3): 948-954
- ¹¹⁴ García Jurado PB, Roldán Romero E, Pérez Montilla ME, et al. Incidencia, pronóstico y predicción de la transformación hemorrágica tras el tratamiento revascularizador del ictus. *Neurología* 2018 Jun 11;S0213-4853(18)30144-0
- ¹¹⁵ Fiorelli M, Bastianello S, Von Kummer R et al. Hemorrhagic transformation within 36 hours of a cerebral infarct: relationships with early clinical deterioration and 3-month outcome in the European Cooperative Acute Stroke Study I (ECASS I) cohort. *Stroke* 1999; 30 (11): 2280-4
- ¹¹⁶ Haley EC Jr, Levy DE, Brott TG et al. Urgent therapy for stroke. Part II. Pilot study of tissue plasminogen activator administered 91-180 minutes from onset. *Stroke* 1992; 23: 641-645
- ¹¹⁷ Furlan A, Higashida R, Wechsler L et al. Intra-arterial prourokinase for acute ischemic stroke. The PROACT-II study: a randomized controlled trial. Prolyse in acute cerebral thromboembolism. *JAMA* 1999, 282: 2003-2011
- ¹¹⁸ Albers GW, Thijs VN, Wechsler 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: 508-517
- ¹¹⁹ Trouillas P, Von Kummer R. Classification and pathogenesis of cerebral hemorrhages after thrombolysis in ischemic stroke. *Stroke* 2006; 37: 556-561

-
- ¹²⁰ Berger CI, Fiorelli M, Steiner T et al. Hemorrhagic transformation of ischemic brain tissue: asymptomatic or symptomatic? *Stroke* 2001. Jun; 32 (6): 1330-5
- ¹²¹ Whiteley WN, Slot KB, Fernandes P, et al. Risk factors for intracranial hemorrhage in acute ischemic stroke patients treated with recombinant tissue plasminogen activator: a systematic review and meta-analysis of 55 studies. *Stroke*. 2012; 43: 2904-09
- ¹²² Parsons MW, Barber PA, Desmond PM et al. Acute hyperglycemia adversely affects stroke outcome: a magnetic resonance imaging and spectroscopy study. *Ann Neurol*. 2002; 52: 20-28
- ¹²³ Lyerly MJ, Houston JT, Boehme AK et al. Safety of intravenous tissue plasminogen activator administration with computed tomography evidence of prior infarction. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2014; 23(6): 1657-61
- ¹²⁴ Fuentes B, Cruz-Herranz A, Martinez-Sanchez P, et al. Acute ischemic stroke patients with diabetes should not be excluded from intravenous thrombolysis. *J Thromb Thrombolysis*. 2014 Nov; 38(4): 522-7.
- ¹²⁵ Bentsen L, Ovesen C, Christensen AF et al. Does the admission blood pressure associate with short and long term outcome in stroke patients treated with thrombolysis? A single center study. *Int J Hypertens*. 2013; 2013: 610353
- ¹²⁶ Diedler J, Ahmed N, Sykora M et al. Safety of intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke in patients receiving antiplatelet therapy at stroke onset. *Stroke*. 2010; 41(2): 288-94
- ¹²⁷ Hsieh CY, Lin HJ, Sung SF. Is renal dysfunction associated with adverse stroke outcome after thrombolytic therapy? *Cerebrovasc Dis*. 2014; 37(1): 51-6
- ¹²⁸ Sarikaya H, Arnold M, Engelter ST et al. Intravenous thrombolysis in nonagenarians with ischemic stroke. *Stroke* 2011 Jul; 42 (7): 1967-70
- ¹²⁹ Mazya MV, Ahmed N, Ford GA, et al. Remote or extracerebral intracerebral hemorrhage. An uncommon complication of stroke thrombolysis: results from the safe implementation of treatments in stroke-international stroke thrombolysis register. *Stroke* 2014; 45 (6): 1657-63
- ¹³⁰ M. Alonso de Leciana, J. Díaz-Guzmán, J. A. Egidio, et al. Comité ad hoc del Foro de Ictus de la Asociación Madrileña de Neurología. Documento de consenso. Tratamiento endovascular en el ictus isquémico agudo. Plan de Atención al Ictus en la Comunidad de Madrid. *Neurología*, volumen 28, núm 7, Septiembre 2013, 425-434

-
- ¹³¹ C.A. Molina. Futile recanalization in mechanical embolectomy trials: a call to improve selection of patients for revascularization. *Stroke*, 41 (2010), 842-843
- ¹³² P.M. Meyers, H.C. Schumacher, E.S. Connolly et al. Current status of endovascular stroke treatment. *Circulation*, 123 (2011), 2591-2601
- ¹³³ G.A. Christoforidis, Y. Mohammad, D. Kehagias et al. Angiographic assessment of pial collaterals as a prognostic indicator following intra.arterial thrombolysis for acute ischemic stroke. *AJNR Am J Neuroradiol*, 26 (2005), 1789-1797
- ¹³⁴ Masjuan J. Unidades de Ictus: el mejor tratamiento para los pacientes con ictus. *Neurología* 2009; 24: 285-287
- ¹³⁵ Bhatia R, Hill MD, Shobha N, et al. Low Rates of Acute Recanalization With Intravenous Recombinant Tissue Plasminogen Activator in Ischemic Stroke. Real-World Experience and a Call for Action. *Stroke*. 2010. Oct ; 41 (10): 2254-8
- ¹³⁶ Rha J-H, Saver JL. The impact of Recanalization on Ischemic Stroke Outcome. A Meta- Analysis. *Stroke* 2007 Mar ; 38 (3): 967-973
- ¹³⁷ Andrei V Alexandrov, James C Grotta. Arterial reocclusion in stroke patients treated with intravenous tissue plasminogen activator. *Neurology*. 2002 Sep 24; 59 (6): 862-7
- ¹³⁸ Nogueira RG, Schwamm LH, Hirsch JA. Endovascular approaches to Acute Stroke. Part 1: Drugs, Devices and dATA. *AJNR Am J Neuroradiol* 2009 Apr. 30: 649-61
- ¹³⁹ Zoppo GJ, Higashida RT, Furlan AJ et al. PROACT: A phase II Randomized Trial of Recombinant Pro-Urokinase by Direct Arterial Delivery in Acute Middle Cerebral Artery Stroke. *Stroke*. 1998 Jan; 29 (1): 4-11
- ¹⁴⁰ Furlan A, Higashida R, Wechsler L et al. Intra-arterial prourokinase for acute ischemic stroke. The PROACT II study: a randomized controlled trial. *Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism*. *JAMA*. 1999. Dec; 282 (21): 2003-11
- ¹⁴¹ Lewandowski CA, Frankel M, Tomsick TA et al. Combined intravenous and intra.arterial rtPA versus intra.arterial therapy for acute ischemic stroke: Emergency Management of Stroke (EMS) Bridging Trial. *Stroke* 1999; 30: 2598-2605

-
- ¹⁴² The IMS Trial Investigators. Combined intravenous and intraarterial recanalization for acute ischemic stroke: the Interventional Management of Stroke Study. *Stroke* 2004; 35: 904-911
- ¹⁴³ The IMS II trial investigators. The Interventional Management of Stroke (IMS) II Study. *Stroke* 2007; 38: 2127-5
- ¹⁴⁴ Mazighi M, Labreuche J. Bridging Therapy in Acute Ischemic Stroke. Are we ready for a New Standard of Care? *Stroke* 2011; 42 (4): 880-881
- ¹⁴⁵ Rubiera M, Ribo M, Delgado-Mederos R, et al. Tandem internal carotid artery middle cerebral artery occlusion: an independent predictor of poor outcome after systemic thrombolysis. *Stroke* 2006; 37 (9): 2301-2305
- ¹⁴⁶ Smith WS, Sung G, Starkman S, et al. Safety and Efficacy of Mechanical Embolectomy in Acute Ischemic Stroke Results of the MERCI Trial. *Stroke*. 2005 Jul; 36 (7): 1432-8
- ¹⁴⁷ Smith WS, Sung G, Saver J, et al. Mechanical Thrombectomy for Acute Ischemic Stroke Final Results of the Multi MERCI Trial. *Stroke*. 2008 Apr; 39 (4): 1205-12
- ¹⁴⁸ Investigators TPPST. The Penumbra Pivotal Stroke Trial Safety and Effectiveness of a New Generation of Mechanical Devices for Clot Removal in Intracranial Large Vessel Occlusive Disease. *Stroke*. 2009 Aug; 40 (8): 2761-8
- ¹⁴⁹ Kulcsár Z, Bonvin C, Pereira VM et al. Penumbra System: A Novel Mechanical Thrombectomy Device for Large-Vessel Occlusions in Acute Stroke. *Am J Neuroradiol*. 2010 Apr; 31 (4): 628-33
- ¹⁵⁰ Ciccone A, Valassori L, Nichelatti M, et al. Endovascular Treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2013; 368: 904-913
- ¹⁵¹ Broderick JP, Palesch YY, Demchuck AM, et al. Endovascular therapy after intravenous t-PA alone for stroke. *N Engl J Med*. 2013; 368: 893-903
- ¹⁵² Kidwell CS, Jahan R, Gornbein J, et al. A trial of imaging selection and endovascular treatment for ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2013; 368: 914-923
- ¹⁵³ Chimowitz MI. Endovascular treatment for acute ischemic stroke. Still unproven. *N Engl J Med*. 2013 Mar; 368 (10): 952-5

-
- ¹⁵⁴ Ramana Appireddy, Zarina Assis, Mayank Goyal. Mechanical Thrombectomy: New Era of Stent Retriever. *Stroke Revisited: Diagnosis and Treatment of Ischemic Stroke* pp 71-100. Part of the *Stroke Revisited Book Series (STROREV)*. Ed. Springer Link 2017
- ¹⁵⁵ Berkhemer OA, Fransen PSS, Beumer D, et al. A Randomized Trial of Intraarterial Treatment for Acute Ischemic Stroke. *N Engl J Med*. 2015 Jan; 372 (1): 11-20
- ¹⁵⁶ Goyal M, Demchuck AM, Menon BK et al. Randomized Assessment of Rapid Endovascular Treatment of Ischemic Stroke. *N Engl J Med*. 2015 Mar; 372 (11): 1019-30
- ¹⁵⁷ Campbell BCV, Mitchell PJ, Kleinig TJ et al. Endovascular Therapy for Ischemic Stroke with Perfusion-Imaging Selection. *N Engl J Med*. 2015 Mar; 372 (11): 1009-18
- ¹⁵⁸ Saver JL, Goyal M, Bonafe A, et al. Stent-Retriever Thrombectomy after Intravenous t-PA vs t-PA Alone in Stroke. *N Engl J Med*. 2015 Jun; 372 (24): 2285-95
- ¹⁵⁹ Jovin TG, Chamorro a, Cobo E, et al. Thrombectomy within 8 Hours after Symptom Onset in Ischemic Stroke. *N Engl J Med*. 2015 Jun; 372 (24): 2296-2306
- ¹⁶⁰ Badhiwala JH, Nassiri F, Alhazzani W, et al. Endovascular Thrombectomy for Acute Ischemic Stroke: A Meta-analysis. *JAMA*. 2015 Nov; 314 (17): 1832-43
- ¹⁶¹ Marmagkiolis K, Hakeem A, Cilingiroglu M, et al. Safety and Efficacy of Stent Retrievers for the Management of Acute Ischemic Stroke: Comprehensive Review and Meta-Analysis. *JACC Cardiovasc Interv*. 2015 Nov; 8 (13): 1758-65
- ¹⁶² Goyal M, Menon BK, Van Zwam WH, et al. Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from five randomized trials. *Lancet Lond Engl*. 2016 Apr; 382 (10029): 1723-31
- ¹⁶³ Urra X, Abilleira S, Dorado L, et al. Mechanical Thrombectomy in and Outside the REVASCAT Trial: Insights From a Concurrent Population-Based Stroke Registry. *Stroke*. 2015 Dec; 46 (12): 3437-42
- ¹⁶⁴ San Roman L, Menon BK, Blasco J, et al. Imaging features and safety and efficacy of endovascular stroke treatment: a meta-analysis of individual patient-level data. *Lancet Neurol* 2018: 895-903
- ¹⁶⁵ Saver JL, Goyal M, Van Der Lugt A, et al. Time to Treatment With Endovascular Thrombectomy and Outcomes From Ischemic Stroke: A Meta-analysis. *JAMA*. 2016 Sep 27; 316 (12): 1279-88

-
- ¹⁶⁶ Werner Hacke. A New DAWN for Imaging-Based Selection in the Treatment of Acute Stroke. *N Engl J Med.* 2018; 378(1): 81-83
- ¹⁶⁷ Albers GW, Marks MP, Kemp S, et al. DEFUSE-3 Investigators. Thrombectomy for Stroke 6 to 16 Hours with Selection by Perfusion Imaging. *N Engl J Med.* 2018; 378: 708-18
- ¹⁶⁸ Jonathan A. Grossberg, Leticia C. Rebello, Diogo C. Haussen et al. Beyond Large Vessel Occlusion Strokes. Distal Occlusion Thrombectomy. *Stroke.* 2018; 49
- ¹⁶⁹ Rentzos A., Karlsson J-E, Lundqvist C. et al. Endovascular treatment of acute ischemic stroke in the posterior circulation. *Interventional Neuroradiology* 0; 1-7
- ¹⁷⁰ Schonewille W.J., Wijman C.A.C., Michel P. et al. Treatment and outcomes of acute basilar artery occlusion in the Basilar Artery International Cooperation Study (BASICS): a prospective registry study. *Lancet Neurol.* 8 (2009): 724-730
- ¹⁷¹ Gramegna L.L., Requena M., Dinia L, et al. Predictors of response to endovascular treatment of posterior circulation stroke. *European Journal of Radiology.* 116 (2019): 219-224
- ¹⁷² Kayan Y., Meyers PM, Prestigiacomo CJ, et al. Current endovascular strategies for posterior circulation large vessel occlusion stroke: report of the Society of Neurointerventional Surgery Standards and Guidelines Committee. *J. NeuroIntervent Surg* 2019;11:1055–1062
- ¹⁷³ Singer O, Berkefeld J, Nolte C. et al. Mechanical recanalization in basilar artery occlusion: the ENDOSTROKE study. *Ann Neurol.* 2015; 77(3): 415-24
- ¹⁷⁴ Bracard S, Ducrocq X, Mas JL, et al. THRACE investigators. Mechanical thrombectomy after intravenous alteplase vs alteplase alone after stroke (THRACE): a randomized controlled trial. *Lancet Neurol.* 2016; 15: 1138-1147
- ¹⁷⁵ Kaesmacher J, Kaesmacher M, Maegerlein C, et al. Hemorrhagic transformations after thrombectomy: risk factors and clinical relevance. *Cerebrovasc Dis.* 2017; 43: 294-304
- ¹⁷⁶ Nogueira RG, Gupta R, Jovin tg, et al. Predictors and clinical relevance of hemorrhagic transformation after endovascular therapy for anterior circulation large vessel occlusion strokes: a multicenter retrospective analysis of 1122 patients. *J Neurointerv Surg.* 2015; 7: 16-21

-
- ¹⁷⁷ Yu Bin Lee, Woong Yoon, Yun Young Lee, et al. Predictors and impact of hemorrhagic transformations after endovascular thrombectomy in patients with acute large vessel occlusions. *J Neurointervent Surg.* 2018; 0: 1-6
- ¹⁷⁸ William Boisseau, Robert Fahed, Bertrand Lapergue, et al. Predictors of Parenchymal Hematoma After Mechanical Thrombectomy. A Multicenter Study. *Stroke.* 2019. Sep;50(9): 2364-2370
- ¹⁷⁹ Pan J, Konstas AA, Bateman B, et al. Reperfusion injury following cerebral ischemia: pathophysiology, MR imaging, and potential therapies. *Neuroradiology* 2007; 49: 93-102
- ¹⁸⁰ Jae H. Choi, John Pile-Spellman. Reperfusion Changes After Stroke and Practical Approaches for Neuroprotection. *Neuroimag Clin N Am* 28(2018): 663-682
- ¹⁸¹ Willey JZ, Ortega-Gutierrez S, Petersen N, et al. Impact of acute ischemic stroke treatment in patients > 80 years of age: the specialized program of translational research in acute stroke (SPOTRIAS) consortium experience. *Stroke* 2012 Sep; 43 (9): 2369-75
- ¹⁸² Petcu EBI, Sfredel V, Platt D et al. Cellular and molecular events underlying the dysregulated response of the aged brain to stroke: a mini-review. *Gerontol* 2008; 54 (1): 6-17
- ¹⁸³ Chandra RV, Leslie-Mazwi TM, Oh DC, et al. Elderly patients are at a higher risk for poor outcomes after intra-arterial therapy. *Stroke.* 2012; 43 (9): 2356-61
- ¹⁸⁴ G. Parrilla, E. Carreón, J. Zamarro et al. Recanalization and Mortality Rates of Thrombectomy With Stent-Retrievers in Octogenarian Patients with Acute Ischemic Stroke. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2015; Apr; 38 (2): 288-94
- ¹⁸⁵ Taichiro Imahori, Kazuhiro Tanaka, Atsushi Arai, et al. Mechanical Thrombectomy for Acute Ischemic Stroke Patients Aged 80 Years or Older. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2017; 26(12): 2793-2799
- ¹⁸⁶ Lansberg MG, Schrooten M, Bluhmki E, et al. Treatment time-specific number needed to treat estimates for tissue plasminogen activator therapy in acute stroke based on shifts over the entire range of the modified Rankin Scale. *Stroke* 2009 Jun; 40 (6): 2079-84
- ¹⁸⁷ Shashvat M Desai, Diogo C Haussen, Amin Aghaebrahim, et al. Thrombectomy 24 hours after stroke: beyond DAWN. *J Neurointervent Surg.* 2018; 10 (11): 1039-1042
- ¹⁸⁸ Reza Jahan, Jeffrey L. Saver, Lee H. Schwamm, et al. Association Between Time to Treatment With Endovascular Reperfusion Therapy and Outcomes in Patients With Acute Ischemic Stroke Treated In Clinical Practice. *JAMA.* 2019; 322(3); 252-263

-
- ¹⁸⁹ Yasha Kayan, Philip M Meyers, Charles J Prestigiacomo et al. Current endovascular strategies for posterior circulation large vessel occlusion stroke: report of the Society of Neurointerventional Surgery Standards and Guidelines Committee. *J Neurointervent Surg* 2019; 11: 1055-1062
- ¹⁹⁰ Fahed R, Di Maria F, Rosso C, et al. A leap forward in the endovascular management of acute basilar artery occlusion since the appearance of stent retrievers: a single-center comparative study. *J Neurosurg* 2017; 126: 1578-84
- ¹⁹¹ Shu L, Riedel C, Meyne J, et al. Successful recanalization in acute basilar artery occlusion treated with endovascular therapy is independent of thrombus length. *J Neurointervent Surg* 2017; 9: 1047-52
- ¹⁹² Gory B, Lapergue B. Mechanical thrombectomy in basilar artery occlusion: influence of reperfusion on clinical outcome and impact of the first-line strategy (ADAPT vs stent retriever). *J Neurosurg* 2018: 1-10
- ¹⁹³ Alonso de Leciñana M, Kaqiorsky MM, Ximenez-Carrillo A , et al. Mechanical thrombectomy for basilar artery thrombosis: a comparison of outcomes with anterior circulation occlusions. *J Neurointervent Surg* 2017; 9: 1173-8
- ¹⁹⁴ María Hernández-Pérez, Natalia Pérez de la Ossa, Aitziber Aleu et al. Natural History of Acute Stroke due to Occlusion of the Middle Cerebral Artery and Intracranial Internal Carotid Artery. *J Neuroimaging* 2014; 24: 354-358
- ¹⁹⁵ Wollenweber FA, Tiedt S, Alegiani A, et al. Original Contribution. Functional Outcome Following Stroke Thrombectomy in Clinical Practice. *Stroke* 2019; 50: 2500-2506
- ¹⁹⁶ Hussein HM, Saleem M, Qureshi A. Rates and predictors of futile recanalization in patients undergoing endovascular treatment in a multicenter clinical trial. *Neuroradiology* 2018; 60(5): 557-563
- ¹⁹⁷ Heldner MR, Zubler C, et al. National Institutes of Health Stroke Scale Score and vessel occlusion in 2152 patients with acute ischemic stroke. *Stroke*. 2013; 44: 1153-1157
- ¹⁹⁸ Olavarría VV, Delgado I, Hoppe A, et al. Validity of the NIHSS in predicting arterial occlusion in cerebral infarction is time-dependent. *Neurology* 2011; 76(1): 62-8
- ¹⁹⁹ Pérez de la Ossa N, Carrera D, Gorchs M et al. Design and validation of a prehospital stroke scale to predict large arterial occlusion: the rapid arterial occlusion evaluation scale. *Stroke* 2014; 45(1): 87-91
- ²⁰⁰ Katz B, Mc Mullan J, Sucharew H, et al. Design and validation of a prehospital scale to predict stroke severity: Cincinnati Prehospital Stroke Severity Scale. *Stroke* 2015 Jun;46(6):1508-12

-
- ²⁰¹ Nazliel B, Starkman S, Liebeskind DS, et al. A brief prehospital stroke severity scale identifies ischemic stroke patients harboring persisting large arterial occlusions. *Stroke* 2008 Aug;39(8):2264-7
- ²⁰² Antipova D, Eadie L, Macaden A, et al. Diagnostic accuracy of clinical tools for assessment of acute stroke: a systematic review. *BMC Emerg Med*. 2019; 19(1): 49.
- ²⁰³ Nedeltchev K, Schwegler B, Haefeli t, et al. Outcome of stroke with mild or rapidly improving symptoms. *Stroke* 2007; 38 (9): 2531-5
- ²⁰⁴ Asdaghi N, Yavagal DR, Wang K, et al. Original Contribution. Patterns and Outcomes of Endovascular Therapy in Mild Stroke. A Florida-Puerto Rico Collaboration. *Stroke*. 2019; 50: 2101-2107
- ²⁰⁵ Tejedor ED. Díez-Tejedor E (ed.). Guía para el diagnóstico y tratamiento del ictus. Guías oficiales de la Sociedad Española de Neurología. Barcelona: Prous Science 2006
- ²⁰⁶ Toth G, Albers GW. Use of MRI to estimate the therapeutic window in acute stroke: is perfusion-weighted imaging/diffusion-weighted imaging mismatch an EPITHET for salvageable ischemic brain tissue?. *Stroke* 2009; 40 (1): 333-5
- ²⁰⁷ Maarten G. Lansberg, Jun Lee, Soren Christensen, et al. RAPID automated patient selection for reperfusion therapy: a pooled analysis of the Echoplanar Imaging Thrombolytic Evaluation Trial (EPITHET) and the Diffusion and Perfusion Imaging Evaluation for Understanding Stroke Evolution (DEFUSE) Study. *Stroke*. 2011; 42(6): 1608-14
- ²⁰⁸ Ogawa A, Mori E, Minematsu K, et al. Randomized Trial of Intraarterial Infusion of Urokinase Within 6 Hours of Middle Cerebral Artery Stroke. The Middle Cerebral Artery Embolism Local Fibrinolytic Intervention Trial (MELT) Japan. *Stroke*. 2007; 38: 2633-2639
- ²⁰⁹ De Silva DA, Brekenfeld C, Ebinger M, 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
- ²¹⁰ Hernández-Pérez M, Pérez de la Ossa N, Aleu A, et al. Natural History of Acute Stroke due to Occlusion of the Middle Cerebral Artery and Intracranial Internal Carotid Artery. *J Neuroimaging* 2014; 24: 354-358
- ²¹¹ Yoo AJ, Chaudhry ZA, Nogueira RG, et al. Infarct volumen is a pivotal biomarker after intra-arteria stroke. *Stroke* 2012 May; 43 (5): 1323-30
- ²¹² Grossberg JA, Rebello LC, Haussen DC, et al. Beyond Large Vessel Occlusion Strokes: Distal Occlusion Thrombectomy. *Stroke* 2018 Jul; 49(7): 1662-1668

-
- ²¹³ Maas MB, Lev MH, Ay H, et al. Collateral vessels on CT angiography predict outcome in acute ischemic stroke. *Stroke* 2009; 40: 3001-05
- ²¹⁴ 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: 2316-22
- ²¹⁵ Sang Min Sung, Tae Hong Lee, Han Jin Cho, et al. Functional outcome after recanalization for acute pure M1 occlusion of the middle cerebral artery as assessed by collateral CTA flow. *Clinical Neurology and Neurosurgery* 131 (2015): 72-76
- ²¹⁶ Ido R, Van den Wijngaard, Jeliss Boiten et al. Impact of Collateral Status Evaluated by Dynamic Computed Tomographic Angiography on Clinical Outcome in Patients With Ischemic Stroke. *Stroke*. 2015; 46: 3398-3404
- ²¹⁷ I.Y.L Tan, A.M. Demchuk, J. Hopyan, et al. CT Angiography Clot Burden Score and Collateral Score: Correlation with Clinical and Radiologic Outcomes in Acute Middle Cerebral Artery Infarct. *AJNR Am J Neuroradiol* 30: 525-31
- ²¹⁸ Bang OY, Saver JL, Kim SJ et al. Collateral flow predicts response to endovascular therapy for acute ischemic stroke. *Stroke* 2011; 42: 2235-2239
- ²¹⁹ Liebeskind DS, Sanossian N, Jovin TG et al. Collateral flow and ASPECTS of infarct evolution dominate time to reperfusion in outcomes of TREVO2. *Stroke* 2013; 44: A167
- ²²⁰ Saver JL, Jahan R, Levy EI et al. Solitaire flow restoration device versus the merci retriever in patients with acute ischaemic stroke (swift): A Randomised, parallel-group, non-inferiority trial. *Lancet*. 2012; 380: 1241-1249
- ²²¹ Nogueira RG, Lutsep HL, Gupta R, et al. Trevo vs Merci Retrievers for thrombectomy revascularization of large vessel occlusions in acute ischemic stroke (trevo 2) : a randomized trial. *Lancet*. 2012; 380: 1231-1240
- ²²² Liebeskind DS, Jahan R, Nogueira RG et al. Investigators ftS. Impact of collaterals on successful revascularization in SWIFT. *Stroke*. 2013; 44: A57
- ²²³ CS Kidwell, R Jahan, J gornbein et al. MR RESCUE Investigators. A trial of imaging selection and endovascular treatment for ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2013; 368: 914-23
- ²²⁴ DS Liebeskind. Trials of endovascular therapies or collaterals?. *Int J Stroke*. 2013; 8: 258-259

-
- ²²⁵ Michael P. Marks, Maarten G. Lansberg, Michael Mlynash, et al. DEFUSE 2 Investigators. Effect of Collateral Blood Flow on Patients Undergoing Endovascular Therapy for Acute Ischemic Stroke. *Stroke*. 2014; 45: 1035-1039
- ²²⁶ Broderick JP, Palesch YY, Demchuck AM et al. 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
- ²²⁷ Liebeskind DS, Tomsick TA, Yeatts S et al. Collaterals in the Interventional Management of Stroke (IMS) III trial. *Stroke*. 2013; 44: AWP5
- ²²⁸ Bijoy K. Menon, Emmad Qazi, Vivek Nambiar et al. Differential Effect of Baseline Computed Tomographic Angiography Collaterals on Clinical Outcome in Patients Enrolled in the Interventional Management of Stroke III Trial. *Stroke*. 2015; 46: 1239-1244
- ²²⁹ Leng X, Fang H, Leung TWH et al. Impact of collaterals on the efficacy and safety of endovascular treatment in acute ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr*. 2016; 87: 537-544
- ²³⁰ Luis San Román, Bijoy K Menon, Jordi Blasco, et al. HERMES collaborators. Imaging features and safety and efficacy of endovascular stroke treatment: a meta-analysis of individual patient-level data. *Lancet Neurol*. 2018 Oct; 17(10): 895-904
- ²³¹ Adam de Havenon, Michael Mlynash, May A Kim-Tenser et al. Results from DEFUSE 3: Good Collaterals Are Associated With Reduced Ischemic Core Growth but Not Neurologic Outcome. *Stroke*. 2019 Mar; 50(3): 632-638
- ²³² Ribo M, Flores A, Rubiera M et al. Extending the time window for endovascular procedures according to collateral pial circulation. *Stroke* 2011 Dec; 42 (12): 3465-9
- ²³³ Hong KS, Ko SB, et al. Endovascular Recanalization Therapy in Acute Ischemic Stroke: Updated Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *J Stroke*. 2015; 17(3): 268-281
- ²³⁴ Guangming Zhu, Patrik Michel, Tudor Jovin, et al. Prediction of recanalization in acute stroke patients receiving intravenous and endovascular revascularization therapy. *Int J Stroke*. 2015; 10(1): 28-36
- ²³⁵ Jung-Soo Park, Hyo-Sung Kwak, Gyung Ho Chung, et al. The Prognostic Value of CT-Angiographic Parameters After Reperfusion Therapy in Acute Ischemic Stroke Patients With Internal Carotid Artery Terminus Occlusion: Leptomeningeal Collateral Status and Clot Burden Score. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2018; 27(10): 2797-2803

-
- ²³⁶ Ribo M, Molina CA, Cobo E, et al. Association between time to reperfusion and outcome is primarily driven by the time from imaging to reperfusion. *Stroke* 2016; 47: 999-1004
- ²³⁷ Yogendrakumar V, Al-Ajlan F, Najm M, et al. Clot Burden Score and Early Ischemia Predict Intracranial Hemorrhage following Endovascular Therapy. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2019; 40(4): 655-660
- ²³⁸ Hussein HM, Saleem MA, Qureshi AI et al. Rates and predictors of futile recanalization in patients undergoing endovascular treatment in a multicenter clinical trial. *Neuroradiology.* 2018 May; 60 (5): 557-563
- ²³⁹ Stroke Unit Trialists' Collaboration. Organized inpatient (stroke unit) care for stroke. *Cochrane Database of Syst Rev.* 2007; 17(4): CD000197
- ²⁴⁰ Díez Tejedor E, Fuentes B. Acute care of brain infarction. Do stroke units make the difference? *Cerebrovasc Dis* 2001; 11 (S1): 31-39
- ²⁴¹ Fuentes B, Díez-Tejedor E, Lara M. Organización asistencial en el cuidado del ictus. Las unidades de ictus marcan la diferencia. *Rev Neurol* 2001; 32: 101-106
- ²⁴² Fuentes B, Díez-Tejedor E, Ortega-Casarrubios MA, et al. Consistency of the benefits of stroke units over years of operation: an 8-year effectiveness analysis. *Cerebrovasc Dis* 2006; 21: 173-179
- ²⁴³ Masjuan J, Alvarez-Sabín J, Arenillas j, et al. Plan de Asistencia Sanitaria al ICTUS II 2010. *Neurología.* 2011; 26(7): 383-396
- ²⁴⁴ Plan de Atención al Ictus en la Comunitat Valenciana. Actualización 2019-2023. Coordinación: Dirección General de Asistencia Sanitaria. Servicio de Planificación de Programas y Servicios Sanitarios. 1ª Ed. Mayo 201. Disponible en:
<http://publicaciones.san.gva.es/publicaciones/documentos/PAICV1923C.pdf>
- ²⁴⁵ Baldereschi M, Piccardi B, Di Carlo A, et al. Relevance of prehospital stroke code activation for acute treatment measures in stroke care: a review. *Cerebrovasc Dis.* 2012; 34 (3): 182-190
- ²⁴⁶ Lahr MM, Luijckx GJ, Vroomen PC, et al. Proportion of patients treated with thrombolysis in a centralized versus a decentralized acute stroke care setting. *Stroke.* 2012; 43 (5): 1336-1340

-
- ²⁴⁷ Zhai YK, Zhu WJ, Hou HL, et al. Efficacy of telemedicine for thrombolytic therapy in acute ischemic stroke: a meta-analysis. *J Telemed Telecare*. 2015; 21(3): 123-30
- ²⁴⁸ Estrategia en Ictus del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad y Consumo; 2008. Disponible en: www.msssi.gob.es/organización/sns/.../docs/EstrategiaIctusSNS.pdf
- ²⁴⁹ Plan de Atención al Ictus en la Comunidad Valenciana; 2011: Disponible en: <http://publicaciones.san.gva.es/publicaciones/documentos/V.382-2011.pdf>
- ²⁵⁰ Yi HJ, Sung JH, Lee DH, et al. Effectiveness and Technical Considerations of Solitaire Platinum 4 x 40 mm Stent Retriever in Mechanical Thrombectomy with Solumbra Technique. *J Korean Neurosurg Soc*. 2020 Aug 7
- ²⁵¹ Ahmad N, Nayak S, Jadun C. et al. Mechanical thrombectomy for ischaemic stroke: the first UK case series. *PLoS One*. 2013 Dec 26; 8(12)
- ²⁵² Haussen DC, Eby B, Al-Bayati AR, et al. A comparative analysis of 3MAX aspiration versus 3 mm Trevo Retriever for distal occlusion thrombectomy in acute stroke. *J. Neurointervent Surg*. 2020 Mar ; 12(3)
- ²⁵³ Weber R, Krogias C, Eyding J, et al. Age and Sex Differences in Ischemic Stroke Treatment in a nationwide Analysis of 1.11 Million Hospitalized Cases. *Stroke*. 2019 Dec; 50 (12): 3494-3502
- ²⁵⁴ Song Y-M, Kwon SU, Sung J, et al. Different risk factor profiles between subtypes of ischemic stroke. A case-control study in Korean men. *Eur J Epidemiol*. 2005; 20 (7): 605-12
- ²⁵⁵ Seners P, Turc G, Naggara O, et al. Post-Thrombolysis Recanalization in Stroke Referrals for Thrombectomy: Incidence, Predictors and Prediction Scores. *Stroke*. 2018 Dec; 49(12): 2975-2982
- ²⁵⁶ Tonetti DA, Desai SM, Casillo S, et al. Successful reperfusion, rather than number of passes, predicts clinical outcome after mechanical thrombectomy. *J Neurointervent Surg*. 2020 Jun; 12 (6): 548-551
- ²⁵⁷ Dávalos A, Mendes Pereira V, Chapot R, et al. Retrospective multicenter study of Solitaire FR for revascularization in the treatment of acute ischemic stroke. *Stroke*. 2012 Oct; 43 (10): 2699-705
- ²⁵⁸ Agarwal S, Bivard A, Warburton E, et al. Collateral response modulates the time-penumbra relationship in proximal arterial occlusions. *Neurology*. 2018 Jan 23;90(4): 316-322

²⁵⁹ Cheng-Ching E, Frontera JA, Man S, et al. Degree of collaterals and Not Time Is the Determining Factor of Core Infarct Volume within 6 Hours of Stroke Onset. *AJNR Am J Neuroradiol* 2015 Jul; 36(7): 1272-6

²⁶⁰ Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, et al. Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: 2019. Update to the 2018 Guidelines for the Early Management of Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2019 Volume 50, Issue 12, Dec, pages 344-418





ANEXOS

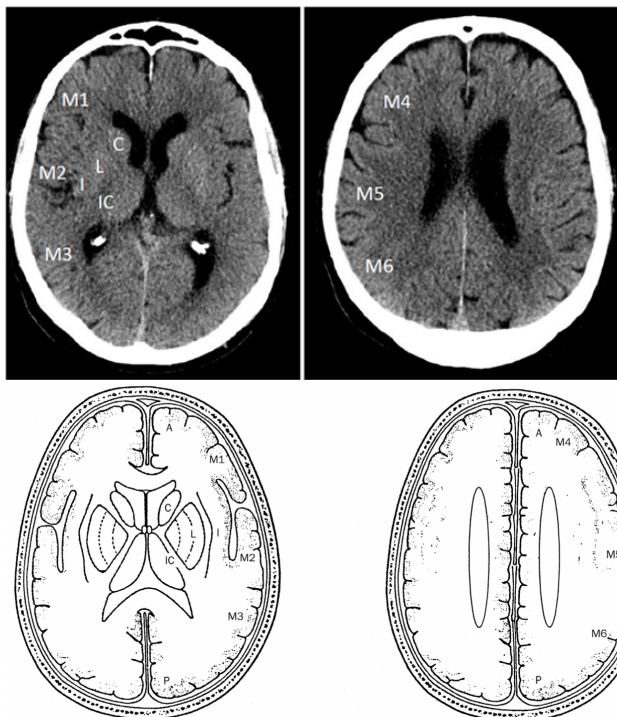
ANEXO 1: ESCALA NIHSS

Nivel consciencia	0. Alerta 1. Somnolencia: reacciona con una estimulación mínima 2. Obnubilado.estuporoso: precisa estimulación repetida para reaccionar 3. Coma (sólo respuestas reflejas o ausencia total de respuesta)
Preguntas verbales En qué mes estamos ¿Qué edad tiene?	0. Ambas preguntas correctas 1. Una respuesta correcta 2. Ninguna respuesta correcta (afásicos o estuporosos)
Órdenes motoras Cierre y abra los ojos Cierre y abra la mano	0. Ejecuta ambas 1. Ejecuta una 2. No ejecuta ninguna
Movimiento ocular Movimientos horizontales (voluntarios o con reflejos oculocefálicos)	0. Normal 1. Parálisis parcial (también si paresia de un oculomotor 2. forzada o parálisis total de la mirada que no vence con maniobras oculocefálicas
Campo visual Si ceguera bilateral de cualquier causa : 3 puntos	0. Normal 1. Hemianopsia parcial (cuadrantanopsia o extinción visual) 2. Hemianopsia homónima completa 3. Hemianopsia bilateral (o ceguera bilateral)
Parálisis facial	0. Normal 1. Paresia leve (borramiento surco nasogeniano, asimetría al sonreír) 2. Parálisis parcial: parálisis casi total de la parte inferior de la cara 3. Parálisis completa (superior e inferior) en un lado o ambos
Motor brazo derecho Extensión del brazo (45º en decúbito, 90º en sedestación) No se evalúa la fuerza distal	0. Normal (mantiene la posición 10 segundos) 1. Claudica en <10 seg sin llegar a caer completamente 2. Cae del todo en <10 seg. Se observa cierto esfuerzo contra gravedad 3. Hay movimiento pero no vence la gravedad 4. Parálisis completa. No hay movimiento 0. Extremidad amputada o inmovilizada
Motor brazo izquierdo Extensión del brazo (45º en decúbito, 90º en sedestación) No se evalúa la fuerza distal	0. Normal (mantiene la posición 10 segundos) 1. Claudica en <10 seg sin llegar a caer completamente 2. Cae del todo en <10 seg. Se observa cierto esfuerzo contra gravedad 3. Hay movimiento pero no vence la gravedad 4. Parálisis completa. No hay movimiento 0. Extremidad amputada o inmovilizada
Motor pierna derecha En posición supina, pierna elevada 30º	0. Normal (mantiene la posición 10 segundos) 1. Claudica en <5seg sin llegar a caer completamente 2. Cae del todo en <5seg. Se observa cierto esfuerzo contra gravedad 3. Hay movimiento pero no vence la gravedad 4. Parálisis completa. No hay movimiento 0. Extremidad amputada o inmovilizada
Motor pierna izquierda En posición supina, pierna elevada 30º	0. Normal (mantiene la posición 10 segundos) 1. Claudica en <5 seg sin llegar a caer completamente 2. Cae del todo en <5 seg. Se observa cierto esfuerzo contra gravedad 3. Hay movimiento pero no vence la gravedad 4. Parálisis completa. No hay movimiento 0. Extremidad amputada o inmovilizada
Ataxia miembros Dedo nariz y talón rodilla	0. No hay ataxia. Normal, plejía extremidad o afasia comprensión 1. Ataxia de una extremidad 2. Ataxia de dos extremidades 0. Amputación de la extremidad o inmovilización
Sensibilidad Si obnubilado evaluar retirada al dolor	0. Normal 1. Leve o moderada hipoestesia 2. Pérdida total de sensibilidad (también déficit bilateral o coma)
Lenguaje Si coma: 3 puntos Si intubado o anartria explorar escritura	0. Normal 1. Afasia leve o moderada (dificultades en la emisión o comprensión pero se identifica lo que quiere decir) 2. Afasia severa: comunicación mínima 3. Afasia global: no hay posibilidad de hablar ni comprender
Disartria	0. Articulación normal 1. Disartria leve.moderada: se le puede entender 2. Disartria severa: ininteligible o anartria (también si no responde o en coma) 0. Intubado
Extinción o inatención Se valora estímulo sensitivo bilateral e inatención	0. Normal 1. Inatención/Extinción en una modalidad sensorial 2. Extinción severa o negligencia frente a más de un estímulo (también asomatognosia)

ANEXO 2: ESCALA MODIFICADA DE RANKIN

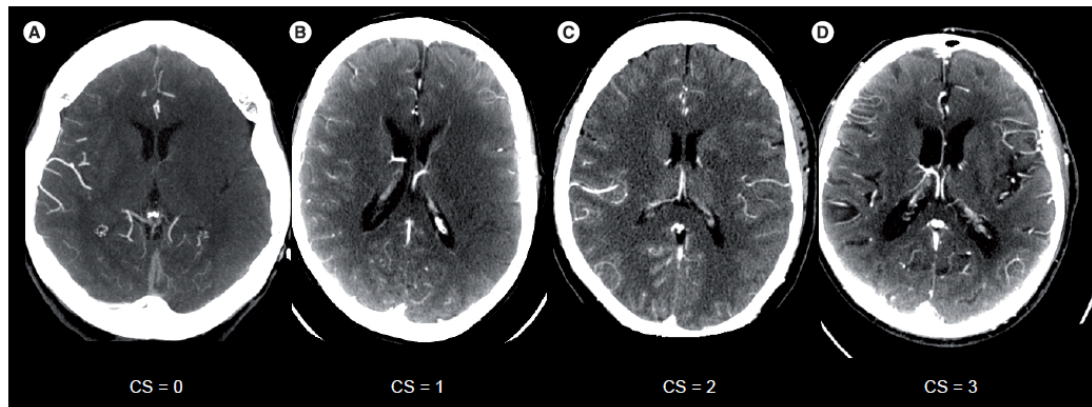
GRADO	REPERCUSIÓN
0	Sin síntomas
1	No hay discapacidad significativa pese a los síntomas (es capaz de llevar a cabo las actividades que realizaba anteriormente)
2	Ligera discapacidad (incapaz de llevar a cabo todas las tareas que realizaba previamente pero puede llevar sus asuntos sin asistencia)
3	Discapacidad moderada (requiere alguna ayuda pero puede caminar sin asistencia)
4	Discapacidad moderadamente severa (incapaz de andar sin asistencia e incapaz de atender sus necesidades corporales sin ayuda)
5	Discapacidad severa (incapaz de levantarse de la cama, incontinente y requiriendo constante asistencia)
6	Muerte

ANEXO 3: ESCALA ASPECTS



El Alberta Stroke Program Early CT score (ASPECT) es un sistema de puntuación utilizado para evaluar la extensión de los cambios isquémicos tempranos en el territorio de la arteria cerebral media en la TC sin contraste. Se estudia la apariencia en dos cortes axiales diferentes correspondientes a dos niveles anatómicos diferentes (gangliónico o corte a nivel de centro semioval y supragangliónico) y se resta 1 punto del máximo total de 10 para cada área afectada. Las zonas identificadas en la ilustración y en la imagen de TC representan las áreas anatómicas de interés: caudado (C), cápsula interna (IC), lenticular (L), ínsula (I), córtex anterior ACM u opérculo frontal (M1), córtex lateral al ribete insular o lóbulo temporal anterior (M2), córtex posterior de ACM o lóbulo temporal posterior (M3); M4 M5 y M6 representan el territorio anterior, lateral y posterior de la ACM. Una puntuación de 0 sugiere un infarto de ACM extenso y se correlaciona inversamente con la puntuación clínica en la escala NIHSS. Una puntuación de 10 es normal (Fuente: Barber PA, Demchuk AM, Zhang J, et al. Validity and reliability of a quantitative computed tomography score in predicting outcome of hyperacute stroke before thrombolytic therapy. ASPECTS Study Group. Lancet 2000 May 13;355(9216):1670-4)

ANEXO 4: ESCALA DE COLATERALIDAD DE J. TAN



A: GRADO 0	Ausencia de circulación colateral en el territorio de infarto
B: GRADO 1	Suplencia de colaterales entre el 0 y el 50% del territorio ocluido
C: GRADO 2	Suplencia de colaterales entre el 50 y el 100 % del territorio ocluido
D: GRADO 3	Llenado del 100% del territorio ocluido

Fuentes:

Imagen tomada de: Jeremy L. Rempel and Richard I. Aviv. Current Advances in CT imaging of stroke. Imaging in Medicine (2010) Volume 2, Issue 2⁶⁶.

Jessica C. Tan, William P. Dillon, Songling Liu, et al. Systematic Comparison of Perfusion-CT and CT-Angiography in Acute Stroke Patients. Ann Neurol 2007; 61: 533-543. I.Y.L. Tan, A.M. Demchuck, J. Hopyan et al⁶⁹.

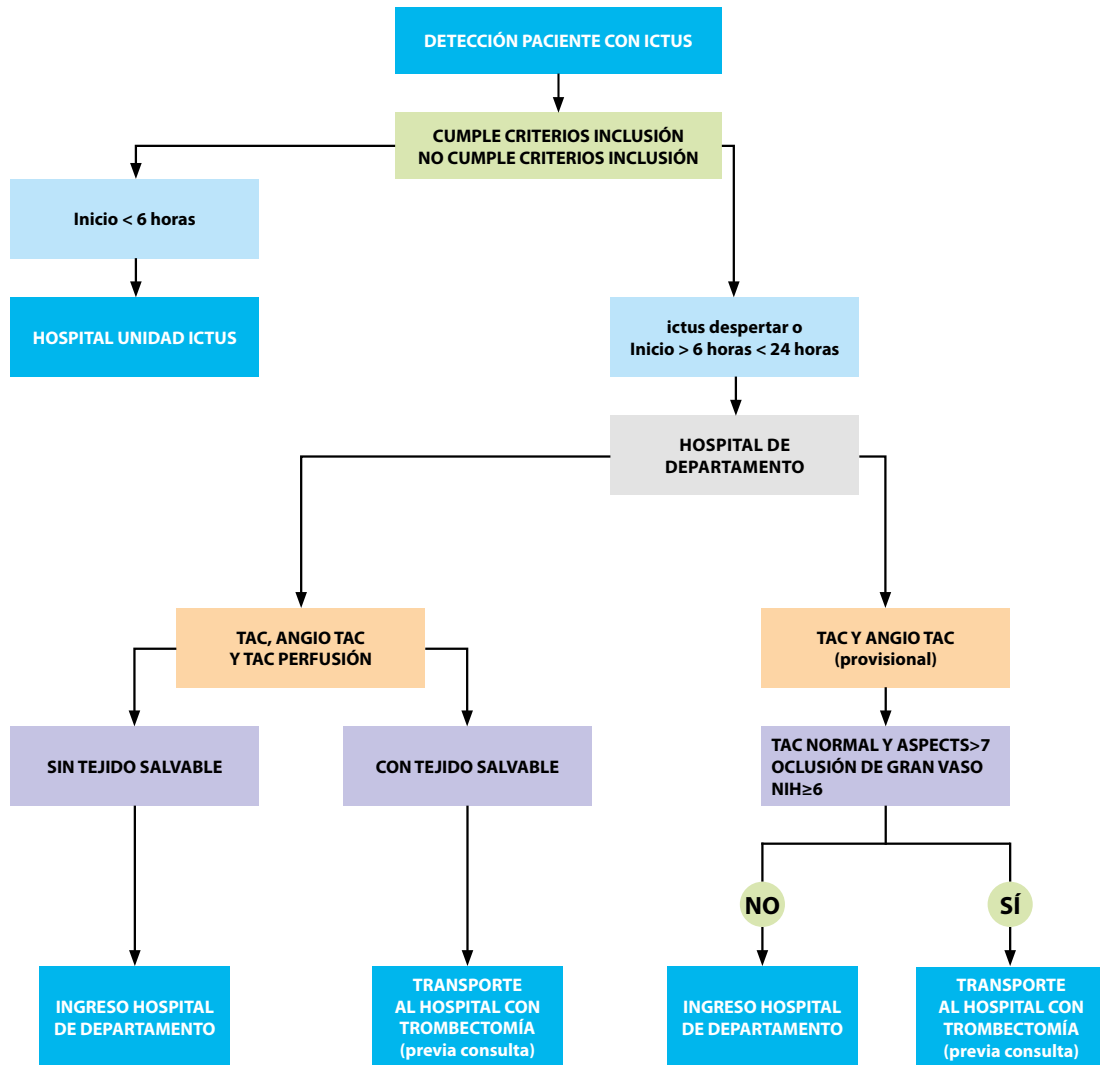
ANEXO 5: CLASIFICACIÓN TICI (Thrombolysis in Cerebral Infarction)

TICI 0	Ausencia de perfusión
TICI 1	Perfusión más allá de la obstrucción inicial, pero limitada al relleno de las ramas distales con perfusión distal escasa o lenta
TICI 2a	Perfusión menor de la mitad de la distribución vascular de la arteria ocluida
TICI 2b	Perfusión de la mitad o más de la distribución vascular de la arteria ocluida
TICI 3	Perfusión completa con llenado de todas las ramas distales

ANEXO 6: CLASIFICACIÓN COMPLICACIONES HEMORRÁGICAS ADAPTADA

No hemorragia
HI-1. Petequias pequeñas dentro del lecho isquémico sin efecto masa
HI-2. Petequias confluentes dentro del lecho isquémico sin efecto masa
PH-1. Hematoma dentro del lecho isquémico ocupando $\leq 30\%$ del territorio infartado
PH-2. Hematoma dentro del lecho isquémico con efecto masa, $>30\%$ del territorio infartado
RPH-1. Cualquier hematoma intracerebral distinto o remoto al área infartada, tamaño pequeño o mediano, puede tener cierto efecto masa
RPH-2. Cualquier hematoma intracerebral distinto o remoto al área infartada, de gran tamaño
IVH. Hemorragia intraventricular
SAH. Hemorragia subaracnoidea
SUB. Hemorragia subdural
Combinación de varias hemorragias intracerebrales
Hemorragia intracerebral incierta o dudosa: casos de retención de contraste vs hemorragia intracerebral (el seguimiento radiológico es útil para diferenciarlo)

ANEXO 7: ORGANIZACIÓN ASISTENCIAL PLAN ICTUS CONSELLERIA DE SANITAT 2019-2023



ANEXO 8:

CRITERIOS DE INCLUSIÓN PARA APLICACIÓN DE FIBRINOLISIS INTRAVENOSA

1. Diagnóstico clínico de ictus
2. Tiempo de evolución inferior a 4.5 horas
3. Edad mayor o igual a 18 años (pacientes entre 3-17 años valorar individualizadamente junto a pediatra responsable; imprescindible firma tutor)
4. Rankin menor o igual a 2 puntos
5. Consentimiento informado

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN PARA APLICACIÓN DE FIBRINOLISIS INTRAVENOSA

1. Déficit detectado al despertar y/o > 4.5 horas desde última confirmación de normalidad (excepcionalmente ictus al despertar si disponible RM con mismatch FLAIR-DWI)
2. Crisis epiléptica al comienzo del déficit no sintomática a un ictus agudo (stroke mimic)
3. Resolución o mejoría rápida de los síntomas con síntomas residuales leves (si mejoría pero persisten déficits moderados seguirán siendo candidatos)
4. Déficit neurológico ligero (NIHSS < 4) o extenso (NIHSS > 25)
5. Glucemia < 50 mg/dl o > 400 mg/dl
6. PA sistólica > 185 mm Hg o PA diastólica > 110 mmHg que no desciende tras tratamiento hipotensor no agresivo
7. Anticoagulación oral (AVK e INR > 1.7, ACODs (diferentes a dabigatran) en las 48 horas previas o con tiempos de coagulación alterados *
8. Anticoagulados con heparina y TTPA alargado o HBPM a dosis anticoagulantes en las 24 horas previas
9. Diátesis hemorrágica conocida
10. Neoplasia gastrointestinal activa o hemorragia digestiva grave en los últimos 21 días
11. Historia de hemorragia intracraneal previa
12. Neoplasia de SNC o MAV no resueltos (MAV resueltas, aneurismas resueltos o aneurismas intactos < 10 mm sí son candidatos a tratamiento con tPA)
13. Cirugía intracraneal o espinal reciente (3 meses)
14. Ictus o TCE grave en los últimos 3 meses
15. Ictus isquémico previo y diabetes (contraindicación relativa aplicable solo a > 80 años o tiempo de evolución 3-4.5 h)
16. Punción arterial en lugar no compresible o procedimiento invasivo reciente (7 días) CI relativa, riesgo incierto
17. Neoplasia con riesgo de hemorragia aumentado (puede considerarse si no riesgo hemorrágico y esperanza de vida > 6 meses)
18. Retinopatía hemorrágica (es razonable considerar tratamiento)
19. Cirugía mayor o traumatismo grave no craneal dentro de los 14 días previos (CI relativa, individualizar decisión)
20. Masaje cardíaco externo traumático en los últimos 10 días
21. Endocarditis bacteriana, sospecha de disección aórtica o pericarditis si ictus con déficit moderado-leve (ictus severo tratamiento con tPA razonable tras consultar con cardiólogo)
22. Pancreatitis aguda
23. Insuficiencia hepática grave
24. Embarazo o parto obstétrico en el último mes
25. TC craneal con signos de hemorragia o síntomas sugestivos de HSA aún a pesar de TC normal

26. Signos de infarto multilobar (> 1/3 hemisferio cerebral). CI relativa, valorar con clínica, no es CI formal

27. Plaquetas < 100.000/mm³

- En pacientes sin historia de trombocitopenia el tratamiento con rtPA se puede iniciar antes de disponer del contaje de plaquetas pero debe discontinuarse si el contaje es < 100.000/mm³
- En pacientes sin uso reciente de anticoagulantes orales o heparina, el tratamiento con rtPA puede iniciarse antes de la disponibilidad de los test de coagulación pero debe discontinuarse si el INR > 1.7 o el TTPA está anormalmente elevado
- En pacientes bajo tratamiento con dabigatrán, puede aplicarse el protocolo para tratar con Idaruzumab.

ANEXO 9

INDICACIONES GENERALES PARA CUALQUIER PROCEDIMIENTO ENDOVASCULAR

1. Ictus isquémico agudo por oclusión demostrada de:
 - Una o varias arterias cerebrales de gran calibre (ICA, segmento M1 de ACM)
 - En pacientes seleccionados
 - Ramas M2 o M3 de la ACM
 - ACA, ACP, arterias vertebrales o arteria basilar
2. Déficit neurológico moderado-grave (NIHSS mayor o igual a 6 puntos)
3. Que concurra una o varias de las siguientes condiciones:
 - a. Evolución > 4.5 horas
 - Ictus hemisféricos
 - Tiempo de evolución <6 horas
 - Pacientes seleccionados con tiempo de evolución 6-24 horas desde última vez vistos asintomáticos (criterios de imagen de DEFUSE 3 pero extensión hasta 24 horas)
 - Ictus por oclusión basilar
 - < 12 horas con déficit establecido
 - < 48 horas con instauración fluctuante
 - b. Contraindicación para FIV
- Anticoagulados con heparina y TTPA alargado

-
- HBPM a dosis anticoagulantes en las 24 h previas
 - ACODs en las 48 h previas
 - Dicumarínicos e INR > 1.7
 - Plaquetas < 100.000
 - Cirugía mayor previa reciente (14 días)
 - Punción arterial o procedimiento invasivo reciente (7 días)
 - Patología sistémica con riesgo de sangrado
 - Ictus en los tres meses previos
 - Puerperio
 - Historia de hemorragia del SNC

c. Fracaso de la FIV

- Persistencia de oclusión arterial y déficit neurológico tras 20 mins desde el inicio de la perfusión de rtPA
- Estar dentro de la ventana para procedimiento endovascular

DEFUSE 3: Edad 18-90 años, NIHSS mayor o igual a 6 puntos, punción femoral entre 6-16 h del debut/última vez visto asintomático, mRS menor o igual a 2, oclusión ICA intracraneal o M1 por angioTC o angioRM, perfil de mismatch objetivo en TC o RM perfusión: volumen del core isquémico <70 ml, mismatch ratio > 1.8 y volumen <15 ml)

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN PARA CUALQUIER PROCEDIMIENTO ENDOVASCULAR

1. Evidencia de hemorragia cerebral en TC
2. Edad > 90 años (CI relativa. No límite de edad. Individualizar)
3. Situación de dependencia (mRS >2 por lesión cerebral previa, demencia previa, enfermedad concomitante grave o con mal pronóstico vital a corto plazo)
4. Demora hasta el inicio del tratamiento superior a las ventanas terapéuticas
5. Ausencia de oclusión arterial en gran vaso
6. Datos clínicos o de pruebas complementarias que indiquen escasa o nula posibilidad de recuperación
 - Déficit grave establecido (NIHSS > 25, salvo en ictus de territorio posterior, coma prolongado (> 6 horas) o abolición persistente de reflejos de tronco)
 - Ausencia de tejido recuperable en técnicas de neuroimagen
7. Síntomas menores o en mejoría franca antes de empezar el procedimiento en ausencia de oclusión arterial demostrada
8. Ictus isquémico extenso en el mismo eje vascular en las seis semanas previas

-
9. PA > 185/105 mm Hg al inicio del procedimiento y que se mantiene a pesar de tratamiento o que requiere tratamiento agresivo para su reducción
 10. Hiperglucemia > 400 mg/dl o hipoglucemia < 50 mg/dl mantenida a pesar de tratamiento adecuado
 11. Insuficiencia renal con creatinina > 3 mg/dl
 12. Inestabilidad hemodinámica
 13. Imposibilidad para el acceso vascular
 14. Sepsis y endocarditis bacteriana
 15. Vasculitis
 16. Disección aórtica aguda tipo 1 (Ao ascendente)
 17. Alergia al contraste yodado con riesgo vital (en estos casos se puede valorar el uso de Gd si la función renal es adecuada)

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN ESPECIFICOS PARA FIA PERO QUE NO EXCLUYEN TROMBECTOMIA MECÁNICA

1. Historia previa de hemorragia intracraneal (en hemorragias secundarias por causa conocida y tratada con resolución completa puede plantearse trombectomía mecánica)
2. Cirugía reciente de SNC o traumatismo craneoencefálico grave en los tres meses previos
3. Lesión conocida de SNC con riesgo de sangrado (aneurisma, MAV, neoplasia. Puede individualizarse la decisión de trombectomía mecánica).
4. Recuento de plaquetas < 100.000/mm³
5. Tratamiento con heparina y TTPa > 1.5 veces el control; HBPM a dosis anticoagulantes en las 12 horas previas, anticoagulación oral eficaz (INR >2, nuevos AO)

CRITERIOS DE EXCLUSION ESPECIFICOS PARA TROMBECTOMÍA MECÁNICA

1. Recuento de plaquetas < 30.000/mm³
2. Tratamiento con heparina y TTPa >2. Tratamiento con anticoagulantes orales e INR > 3.

ANEXO 10. CONSENTIMIENTOS INFORMADOS

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA FIV



Trombólisis intravenosa del infarto cerebral



1- Identificación y descripción del procedimiento.

El medicamento que se le va a administrar se denomina Alteplasa. El tratamiento se administra durante una hora a través de un suero colocado en una vena.

Su médico, junto con el equipo médico que le atiende, ha llegado a la conclusión de que los síntomas que usted presenta están causados por un coágulo de sangre que ocluye una de las arterias del cerebro (ictus). Esto puede provocar un daño cerebral irreversible e invalidante a no ser que se reestablezca la circulación sanguínea en el cerebro cuanto antes. Este medicamento disuelve los coágulos de sangre y puede restablecer la circulación sanguínea cerebral en muchos pacientes cuando se administra durante las primeras horas desde el inicio de los síntomas.

2- Objetivo del procedimiento y beneficios que se esperan alcanzar.

El beneficio buscado con el tratamiento de Alteplasa es la disminución de la secuela e invalidez provocado por el ictus isquémico. Este tratamiento está aprobado por las Autoridades Reguladoras de la Unión Europea, que incluyen España.

3- Alternativas razonables a dicho procedimiento.

Actualmente no hay aprobado ningún otro tratamiento alternativo a la alteplasa.

4- Consecuencias previsibles de su realización.

La disminución de las secuelas e invalidez provocadas por el ictus isquémico.

5- Consecuencias previsibles de su no realización.

Mayores secuelas y peor recuperación funcional.

6- Riesgos frecuentes.

La alteplasa puede provocar hemorragias, por ello no se le administra a personas con riesgo conocido de padecerlas.

Existe riesgo de sangrado cerebral (de aproximadamente el 2-4%); si ocurre puede empeorar el pronóstico, pero no contrarresta el beneficio terapéutico sobre las secuelas de la enfermedad. Y aunque puede llegar a ser mortal, en conjunto no aumenta la mortalidad causada por el propio infarto cerebral.

7- Riesgos poco frecuentes

En ocasiones pueden presentarse reacciones anafilactoides y angioedema (alrededor de un 1-4%), normalmente leves y transitorias, que suelen resolverse espontáneamente o con el tratamiento habitual de corticoides y antihistamínicos.

8- Riesgos en función de la situación clínica del paciente:

El riesgo de sufrir angioedema es algo mayor en el caso de estar tomando fármacos del grupo IECA (enalapril, captopril, perindopril...)

Es importante que informe a su médico de todos los fármacos que esté tomando.

Trombólisis intravenosa del infarto cerebral

Declaración de consentimiento

Don/doña de años de edad, con domicilio en DNI y nº de SIP

Don/doña de años de edad, con domicilio en en calidad de (representante legal, familiar o allegado de la paciente), con DNI

Declaro:

Que el Doctor/a me ha explicado que es conveniente/necesario, en mi situación la realización de y que he comprendido adecuadamente la información que me ha dado.

En a de de 2.....

Fdo.: Don / doña DNI

Fdo.: Dr/a DNI

Colegiado nº:

Revocación del consentimiento

Revoco el consentimiento prestado en fecha de de 2..... y no deseo proseguir el tratamiento que doy con esta fecha por finalizado.

En a de de 2.....

Fdo. el médico Fdo. el/la paciente

Colegiado nº:



NEUROLOGÍA

CONSENTIMIENTO INFORMADO

¿QUÉ RIESGOS TIENE?

1. Riesgos generales:

Hemorragia cerebral, hemorragia en el lugar de la punción arterial (femoral) Disección arterial intra o extracraneal. Rotura arterial intra o extracraneal Empeoramiento de la obstrucción arterial o bien obstrucción de una arteria más distal.

Complicaciones derivadas de la anestesia.

2. Riesgos personalizados: en pacientes más ancianos el riesgo de complicaciones es mayor y la probabilidad de mejoría menor.

3. Beneficios del procedimiento a corto y medio plazo: disminuir las secuelas relacionadas con el infarto cerebral (ictus) y mejorar su recuperación.

¿QUÉ OTRAS ALTERNATIVAS HAY?

Es la opción de tratamiento más adecuada para su enfermedad en este momento y siempre que se administre precozmente.

¿NOS AUTORIZA?

Por este documento solicitamos su autorización para realizarle el procedimiento y en su caso, el traslado, y usar imágenes e información de su Historia Clínica con fines docentes o científicos, ya que está siendo atendido en un Hospital Universitario. Su anonimato será respetado.

CONSENTIMIENTO INFORMADO



DECLARACIONES Y FIRMAS

Antes de firmar este documento, si desea más información o tiene cualquier duda sobre su enfermedad, no dude en preguntarnos. Le atenderemos con mucho gusto. Le informamos que tiene derecho a revocar su decisión y retirar su consentimiento.

1. Relativo al paciente:

D./D.^a con D.N.I. He sido informado/a suficientemente del procedimiento que se me va a realizar, explicándome sus riesgos, complicaciones y alternativas; lo he comprendido y he tenido el tiempo suficiente para valorar mi decisión. Por tanto, estoy satisfecho/a con la información recibida. Por ello, doy mi consentimiento para que se me realice dicho procedimiento por el médico responsable y/o médico residente supervisado por facultativo especialista. Mi aceptación es voluntaria y puedo retirar este consentimiento cuando lo crea oportuno, sin que esta decisión repercuta en mis cuidados posteriores.

Sé que estoy siendo atendido en un Hospital Universitario. Autorizo SI NO para utilizar información clínica, material gráfico o biológico resultado de la intervención con fines docentes y científicos.

Firma del paciente Fecha: / /

2. Relativo al Neurólogo:

Dr./Dra. he informado al paciente y/o al tutor o familiar del objeto y naturaleza del procedimiento que se le va a realizar explicándole los riesgos, complicaciones y alternativas posibles.

Firma del médico Fecha: / /

3. Relativo al Neurorradiólogo Vascular:

Dr./Dra. he informado al paciente y/o al tutor o familiar del objeto y naturaleza del procedimiento que se le va a realizar explicándole los riesgos, complicaciones y alternativas posibles.

Firma del médico Fecha: / /

4. Relativo al Anestesiista:

Dr./Dra. he informado al paciente y/o al tutor o familiar del objeto y naturaleza del procedimiento que se le va a realizar explicándole los riesgos, complicaciones y alternativas posibles.

Firma del médico Fecha: / /

5. Relativo a los familiares, tutores y testigos:

El paciente D./Dña. no tiene capacidad para decidir en este momento.

D./D.^a. con D.N.I. Y en calidad de he sido informado/a suficientemente del procedimiento que se le va a realizar. Por ello, doy expresamente mi consentimiento. Mi aceptación es voluntaria y puedo retirar este consentimiento cuando lo crea oportuno.

Firma del tutor o familiar Fecha: / /