



Universitat Autònoma de Barcelona

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

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

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

ESTRATEGIAS DE MEJORA EN LA EFICACIA DEL TRATAMIENTO ENDOVASCULAR EN EL ICTUS ISQUÉMICO AGUDO

Tesis doctoral

Autora:

Sandra Boned Riera

Directores:

Dr. Marc Ribó Jacobi

Dr. Carlos Molina Cateriano

Dr. José Álvarez Sabin

Tutor:

Dr. José Álvarez Sabin

Programa de doctorat en Medicina

Departament de Medicina

Facultat de Medicina

Universitat Autònoma de Barcelona

2019

Siempre se ha dicho que las cosas de palacio van despacio, así ha sido la presente tesis. Fruto de la dedicación, la constancia y el trabajo diario. Quiero agradecer a la Unidad de Ictus del Hospital de Vall d'Hebron, a cada uno de sus miembros, el haberme brindado la oportunidad para ello y felicitarles por la labor que se ejerce día a día, en equipo y con gran ilusión, remando hacia una misma dirección.

Especialmente, a mi guía desde estudiante en Medicina, a mi referente en este camino laboral, gracias por confiar en mí, darme una oportunidad y seguir apoyándome día a día: gràcies Marc, gràcies Dr.Ribó.

Por supuesto a mi familia, a cada uno de ellos. A mi madre por estar siempre siempre ahí, por su valentía, por ser el pilar y el sustento, el amor y el apoyo incondicional. A mi padre por su confianza, resistencia y trabajo diario. A mis hermanos, por el cariño y el amor que tienen hacia su hermana. Us adore!

A ti Ferry, compañero de vida, por tu positivismo, por tu amor, por tu apoyo y por la fuerza que me transmites para llegar hasta el infinito y más allá. Gracias!

I a tu petita Júlia que m'has acompanyat a sa recta final d'aquest camí, t'estimo infinit!

ACRÓNIMOS Y ABREVIACIONES

AB: Arteria basilar

ACA: Arteria cerebral anterior

ACC: Arteria carótida común

ACI: Arteria carótida interna

ACM: Arteria cerebral media

ACP: Arteria cerebral posterior

ADC: *Apparent diffusion coefficient*

AHA: *American Heart Association*

AIT: Accidente isquémico transitorio

AngioTC o ATC: Angiografía por tomografía computarizada

AngioRM o ARM: Angiografía por resonancia magnética

ASA: *American Stroke Association*

ASD: Angiografía por sustracción digital

ASL: Marcaje de pulsos de giro arterial

ASPECTS: *Alberta Stroke Program Early CT Score*

ASITN: Sociedad Americana de Neurorradiología Intervencionista y Terapéutica

ATLANTIS: *Alteplase Thrombolysis for Acute Non interventional Therapy in Ischemic Stroke*

CC: Circulación colateral

DAWN: *DWI or CTP Assessment With Clinical Mismatch in the Triage of Wake Up and Late Presenting Strokes Undergoing Neurointervention With Trevo*

DEDAS: *Dose escalation of desmoteplase for acute ischemic stroke*

DEFUSE: *DWI Evolution for Understanding Stroke Etiology*

DIAS: *The desmoteplase in acute ischemic stroke trial*

DM: Diabetes mellitus

DTC: Doppler transcraneal

DWI: *Diffusion weighted imaging* (Imagen ponderada en difusión)

ECASS: *European Cooperative Acute Stroke Study*

ECASS-4: *ExTEND (Extending the time for thrombolysis in emergency neurological deficits)*

EPITHET: *Echoplanar Imaging Thrombolysis Evaluation Trial*

ESCAPE: *Endovascular Treatment for Small Core and Proximal Occlusion Ischemic Stroke*

ESO: *European Stroke Organisation*

EXTEND-IA: *Extending the Time for Thrombolysis in Emergency Neurological Deficits - Intra-Arterial*

FA: Fibrilación auricular

FDA: *Food and Drug Administration*

FLAIR: *Fluid Attenuation Inversion Recovery*

FEV: Fracción de eyección ventricular

FEO₂: Fracción de extracción de oxígeno

FOP: Foramen oval permeable

FSC: flujo sanguíneo cerebral

HIS: Hemorrágica Intracraneal Sintomática

HTA: Hipertensión arterial

IMS: *Interventional management of stroke*

INE: Instituto Nacional de Estadística

IC: Intervalo de confianza

IQ: rango intercuartil

IV: intravenosa

LACI: infarto lacunar

MALCOM: *maximal admission lesion volume compatible with favorable outcome*

MERCI: *Mechanical Embolus Removal in Cerebral Ischemia*

MR RESCUE: *Mechanical Retrieval and Recanalization of Stroke Clots Using Embolectomy.*

MR CLEAN: *The multicenter randomized clinical trial of endovascular treatment for acute ischemic stroke in the Netherlands.*

mRS: *modified Rankin Scale*

NIHSS: *National Institutes of Health Stroke Scale*

NINDS: *National Institute of Neurological Disorders and Stroke*

OCPS: *Oxfordshire Community Stroke Project*

OMS: Organización Mundial de la Salud

OR: Odds ratio

PACI: Infarto parcial de circulación anterior

PPC: Presión de perfusión cerebral

POCI: Infarto de circulación posterior

PROACT: *Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism*

PWI: *Perfusion weighted imaging* (Imagen ponderada en perfusión)

RACE Scale: *Rapid Arterial occlusion Evaluation*

REVASCAT: *Endovascular Revascularization With Solitaire Device Versus Best Medical Therapy in Anterior Circulation Stroke Within 8 hours*

RAPID: *Rapid Processing of Perfusion and Diffusion*

rCBV: *relative cerebral blood volumen* (volumen sanguíneo cerebral relativo)

rt-PA: Activador tisular del plasminógeno

RM: Resonancia Magnética

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

SITS-ISTR: *Safe implementation of Thrombolysis in Stroke-International Stroke Thrombolysis Register*

SIR: Sociedad de Radiología Intervencionista

SNIS: Sociedad de Cirugía Neurointervencionista

STAR: *Solitaire FR thrombectomy for acute revascularization study*

SWIFT: *Solitaire with Intention for Thrombectomy*

THAWS: *THrombolysis for Acute Wake-up and unclear-onset Strokes with alteplase at 0.6 mg/kg*

TACI: Infarto total de la circulación anterior

TMCO₂: Tasa metabólica cerebral de oxígeno

THACE: *Trial and cost-effectiveness evaluation of intra-arterial thrombectomy in acute ischemic stroke*

THERAPY: *Aspiration Thrombectomy After Intravenous Alteplase Versus Intravenous Alteplase Alone*

THIS: transformación hemorrágica intracerebral sintomática

TICA: *Terminal internal carotid artery*

TICI scale: *Modified Thrombolysis in Cerebral Infarction Perfusion Scale*

TOF: “*time of flight*” o Tiempo de vuelo

TC: Tomografía computarizada

TTM: Tiempo de tránsito medio

TP: Tiempo hasta el pico

TH: Transformación hemorrágica

TEV: Tratamiento endovascular

TREVO II: *Thrombectomy REvascularization of large Vessel Occlusion in acute ischemic stroke*

TM: Trombectomía mecánica

TSA: Troncos supraaórticos

VSC: Volumen sanguíneo cerebral

Vs.: Versus

WAKE-UP: *Efficacy and safety of MRI based thrombolysis in wake-up stroke*

ÍNDICE

Sumario.....	10
1. Introducción: Ictus isquémico.....	12
1.1. Generalidades.....	13
1.2. Epidemiología.....	14
1.3. Etiopatogenia.....	15
1.4. Fisiopatología.....	18
1.5. Diagnóstico.....	22
1.6. Tratamiento.....	36
1.7. Pronóstico.....	52
2. Hipótesis	67
3. Objetivos	69
4. Metodología	71
4.1. Selección de pacientes.....	72
4.2. Variables basales.....	75
4.3. Variables de seguimiento.....	77
4.4. Análisis estadístico.....	78
5. Copia de publicaciones	80
5.1. Admission CT perfusion may overestimate initial infarct core: the ghost infarct core concept. J Neurointerv Surg. 2017; 9(1):66-69.....	81

5.2. Direct transfer to angiosuite to reduce door-to-puncture time in thrombectomy for acute stroke. J Neurointerv Surg. 2018; 10(3):221-224	87
6. Síntesis de resultados y discusión	93
6.1. Fiabilidad del volumen de infarto inicial evaluado en CBV en el TC perfusión como predictor de infarto cerebral final a las 24 horas en pacientes sometidos a tratamiento endovascular.....	94
6.2. Impacto de la reversibilidad del volumen de infarto en la evolución clínica y el pronóstico funcional tras tratamiento endovascular.....	98
6.3. Evaluar la eficacia y seguridad del protocolo de traslado directo a la sala de angiografía cerebral en los ictus agudos con alta sospecha de oclusión intracraneal.....	100
6.4. Impacto de la aplicación del protocolo de traslado directo a la sala angiográfica en el pronóstico clínico tras el tratamiento endovascular.....	105
7. Conclusiones	109
8. Líneas futuras	111
9. Bibliografía.....	114
10. Anexos.....	133
10.1. Escalas.....	134
10.2. Índice de figuras y tablas.....	138
10.3. Publicaciones publicadas.....	140

SUMARIO

El ictus isquémico es una emergencia médica tiempo sensible que requiere una rápida reperfusión cerebral. Recientemente, el tratamiento endovascular se ha convertido en un nuevo estándar en la práctica habitual del manejo agudo en el ictus isquémico con oclusión arterial de gran vaso. Sin embargo, a pesar del tratamiento a priori óptimo, los resultados funcionales no son siempre los esperables. En la presente tesis se presentan dos estudios en pacientes con ictus isquémico agudo sometidos a tratamiento endovascular en el Hospital Vall d'Hebron. Por un lado, se analiza la influencia de variables clínicas, de neuroimagen y métricas en el flujo de trabajo en el tratamiento endovascular agudo. Por otro lado, se desarrollan estrategias de optimización en la eficacia de este tratamiento con el objetivo de mejorar la plausible evolución funcional de estos pacientes. Los resultados del primer estudio evidencian la reversibilidad del volumen de infarto inicialmente observado en el TC perfusión, especialmente en ictus isquémicos que acuden en una franja temporal precoz, lo que podría denegar una terapia efectiva a pacientes aún candidatos a tratamiento de reperfusión. En el segundo estudio se demuestra la seguridad y la eficacia en la disminución de los tiempos de trabajo en el tratamiento endovascular, alcanzando una reperfusión cerebral más rápida con tasas de mejoría clínica mayores tras la aplicación de un protocolo de derivación directa a la sala de angiografía en ictus con alta sospecha de oclusión arterial.

Palabras clave:

Tratamiento endovascular

TC perfusión

Tiempo a la reperfusión

SUMMARY

Ischemic stroke is a time sensitive medical emergency that requires rapid cerebral reperfusion. Recently, endovascular treatment has become a new standard in the usual practice of acute management in ischemic stroke with large vessel occlusion. Despite looking optimal at first glance, the results are not always as expected. In this thesis are presented two studies about patients with acute ischemic stroke undergoing endovascular treatment at the Hospital Vall d'Hebron. On one side it is analyzed the influence of clinical variables, neuroimaging and workflow metrics in acute endovascular. On the other side optimization strategies are developed in the efficacy of this aiming to improve the plausible functional evolution of these patients. The results of the first study show the reversibility of the infarct volume initially observed in the perfusion CT, especially in ischemic strokes that come in an early time window, may deny an effective therapy to patients still candidates for reperfusion treatment. The second study demonstrates the safety and efficacy in the reduction of workflow metrics in endovascular treatment, achieving a faster brain reperfusion with higher clinical improvement rates after the application of a direct transfer to angiosuite protocol in stroke with high suspicion of arterial occlusion.

Keywords:

Endovascular treatment

CT Perfusion

Time to reperfusion

1. INTRODUCCIÓN: ICTUS ISQUÉMICO

1.1. GENERALIDADES

El ictus es una enfermedad cerebrovascular que afecta a los vasos sanguíneos cerebrales. Es una patología de muy alta prevalencia e impacto en la sociedad, considerándose un problema de salud pública de primer orden. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) se define como un síndrome clínico caracterizado por el rápido desarrollo de signos de afectación neurológica focal de presumible origen vascular.

El término ictus, recomendado por el grupo español de estudio de las Enfermedades Cerebrovasculares, procede del latín *ictus-us* y significa “golpe”, haciendo referencia a su carácter súbito y violento. El ictus consiste en un “trastorno brusco de la circulación cerebral que altera la correcta funcionalidad de una determinada región del encéfalo”, ocasionado por la disminución abrupta e importante del aporte sanguíneo cerebral a dicha zona por una oclusión arterial - en el caso del ictus isquémico -; o por extravasación de sangre debido a la rotura vascular, tratándose entonces de un ictus hemorrágico.¹

El diagnóstico clínico viene dado por unas manifestaciones clínicas, en general deficitarias, que se producen por la disfunción de las células localizadas en el área afecta.

Hasta el 85% del total de los ictus son de naturaleza isquémica. En estos casos, la interrupción del flujo sanguíneo cerebral produce la muerte progresiva de las células hipoperfundidas hasta su consecuencia final: el infarto cerebral, donde la lesión estructural es ya irreversible por la falta de aporte de oxígeno y los nutrientes transportados por la sangre.

En la fase aguda del ictus isquémico el daño cerebral sigue un proceso dinámico, siendo cada vez mayor a medida que pasa el tiempo desde el inicio de los síntomas si no existe una rápida restauración del flujo arterial y la reperfusión tisular del tejido isquémico. El área cerebral final afectada por la isquemia y el déficit funcional secundario será mayor en las oclusiones de grandes arterias cerebrales y en función del tiempo a isquemia sometido. El tiempo es por tanto, un factor crítico en la atención del ictus isquémico agudo – “*Time is Brain*”-, requiriendo una intervención diagnóstica y terapéutica inmediata, a fin de conseguir una máxima recuperación funcional del paciente.

Por otra parte, el ictus hemorrágico es menos frecuente, constituye el 15-20% restante de los casos de ictus, pero con una mayor mortalidad. La artropatía secundaria a la hipertensión arterial, a la angiopatía amiloidea o a otras etiologías, así como a la existencia de malformaciones vasculares o aneurismas provoca la rotura vascular y consecuentemente la extravasación de sangre al parénquima cerebral.

1.2. EPIDEMIOLOGÍA

Las enfermedades vasculares cerebrales constituyen en los países desarrollados, según la OMS, la tercera causa de muerte y la primera de discapacidad en los adultos.²

En España, la incidencia anual del ictus es de 187 nuevos casos por cada 100.000 habitantes para la población global,³ mientras que para mayores de 64 años la tasa alcanza los 591 casos por 100.000 habitantes, con una prevalencia entre el 3,8% y 11,8% en mayores de 65 años, siendo más frecuente en varones y en zonas urbanas.^{4,5}

Según datos del Instituto Nacional de Estadística (INE), el ictus representa por entidades específicas, la primera causa de mortalidad en la mujer y la tercera en el hombre. Además es la primera causa de discapacidad o invalidez en la edad adulta y la segunda causa de demencia, estimándose de forma global que entre los supervivientes del ictus el 44% quedan con una dependencia funcional.⁶

Los datos nacionales de la encuesta de morbilidad hospitalaria demuestran que se ha producido un incremento constante de pacientes ingresados por ictus, suponiendo el 70% de los ingresos neurológicos que se producen en España y siendo responsable del 3-6% del gasto total sanitario total.⁷

Todos estos datos de incidencia, prevalencia, mortalidad, discapacidad y gasto sanitario asociados al ictus, evidencian el enorme impacto que supone dicha patología en la salud pública. Si a ello, le añadimos el incremento de la incidencia estimada por la OMS⁸ en los próximos 25 años del 27%, han convertido a la enfermedad cerebro vascular en una de las prioridades de nuestro sistema sanitario. Por ello, el potenciar la investigación en la

prevención y el tratamiento en la fase aguda del ictus se consideren pilares esenciales para minimizar los devastadores efectos que produce esta enfermedad.

1.3. ETIOPATOGENIA

El 85% de los ictus son isquémicos. Respecto a la etiopatogenia de ellos, se han desarrollado y se utilizado diferentes clasificaciones según los nuevos hallazgos y la progresiva comprensión en la fisiopatología del ictus. Dependiendo del mecanismo que ha producido la oclusión arterial que ocasiona la isquemia cerebral se distinguen cinco grandes grupos etiológicos: aterotrombóticos, cardioembólicos, lacunares, de causa poco frecuente y criptogénicos o indeterminados.^{9,10}

El *ictus aterotrombótico* se produce por deterioro de la pared arterial originada por depósitos de colesterol en forma de ateromas (aterioesclerosis), que provoca una estenosis o engrosamiento de la pared y por tanto, una disminución del diámetro luminal de la arteria (ya sea en territorio carotídeo, intracraneal o vertebrobasilar). El ictus aterotrombótico se define por la presencia de una estenosis mayor del 50% del diámetro luminal o una oclusión arteriosclerótica en la arteria responsable de la irrigación del parénquima encefálico afecto, ya sea a nivel de troncos supraaórticos (TSA) o intracraneal, en ausencia de otra etiología.^{10, 11} También se consideran como aterotrombóticos aquellos ictus con una estenosis menor del 50% en la arteria cerebral media (ACM), cerebral posterior (ACP) o basilar (AB) siempre que el paciente asocie más de dos factores de riesgo vascular cerebral (edad mayor de 50 años, hipertensión arterial, diabetes mellitus, tabaquismo o hipercolesterolemia)¹. Fisiopatológicamente, el crecimiento progresivo de la placa aterosclerótica va generando una disminución del calibre vascular o estenosis, que provoca ya cambios hemodinámicos en el flujo arterial a partir de una reducción del 50% intraluminal.¹¹ Sin embargo, es necesario la presencia de una estenosis de más del 90% del calibre para que llegue a provocar una disminución del aporte del flujo cerebral tan importante para que ocasione una isquemia cerebral. Además, si este crecimiento es lentamente progresivo se suele compensar mediante el desarrollo de la circulación colateral (CC), provocando clínica en situaciones de compromiso hemodinámico, como la hipotensión arterial o el bajo gasto cardíaco.

En otras ocasiones y más frecuentemente, la aparición de un ictus aterotrombótico se relaciona con la complicación de la propia placa aterotrombótica provocando así, una embolia distal por mecanismo embólico arterio-arterial o una oclusión local. Una placa se puede complicar por hemorragia intraplaca, ocasionando un crecimiento brusco de ésta y pudiendo llegar a la oclusión de la arteria en la que está localizada¹² o por ulceración superficial ocasionando una trombosis sobre dicha placa. Sin embargo, en la mayoría de las ocasiones la placa aterosclerótica complicada se fragmenta dando lugar a un embolismo arterio-arterial con un oclusión distal vascular.^{13, 14} Cuando la arterioesclerosis se localiza en la arteria carótida interna extracraneal y la oclusión en la arteria cerebral o la arteria carótida intracraneal ipsilateral se produce la llamada oclusión en tándem, que provoca el 17-30% de los ictus isquémicos agudos.¹⁵

En cuanto a los vasos intracraneales, se estima que hasta el 10% de los ictus en nuestro medio se producen por arteriosclerosis intracraneal.¹⁶ Su mecanismo fisiopatológico es similar a los de vasos supraaórticos añadiéndose además el mecanismo por obstrucción de la salida de ramas perforantes por microateromas provocando un infarto similar a un infarto lacunar o enfermedad de rama.¹⁷ Otra etiología aterotrombótica en el ictus isquémico agudo de mecanismo atero-embólico sería la aterosclerosis complicada que supone hasta el 10- 20% según algunas series.¹⁸

El *ictus cardioembólico* constituye entre un cuarto y un tercio de todos los ictus isquémicos,¹⁹ se producen por migración de un émbolo desde la región circulatoria extracerebral hasta una arteria cerebral. La mayoría de las veces los embolismos de origen cardíaco se producen por situaciones de estasis sanguínea a nivel de las cavidades cardíacas, lo que origina la formación de un trombo en su interior, como ocurre de manera más frecuente en la fibrilación auricular (FA), ya sea crónica o paroxística, o en cardiopatías como la estenosis mitral reumática, la enfermedad del nodo sinusal, un aneurisma ventricular izquierdo, la miocardiopatía dilatada con disfunción ventricular y una fracción de eyección ventricular (FEV) <30%, la presencia de un infarto agudo de miocardio (menos de tres meses) o la discinesia postinfarto, entre las más comunes. En otras ocasiones, el material embólico cardíaco proviene de vegetaciones valvulares, infecciosas o no, como en los portadores de prótesis valvulares cardíacas o en las endocarditis; o por fragmentación de tumores cardíacos con la consiguiente diseminación embólica.¹ También se consideran cardioembólicos los ictus que se producen en

situaciones de embolismo paradójico, por embolismo graso, gaseoso o por trombos situados a nivel del sistema venoso sistémico que pasan a la circulación arterial a través de un cortocircuito o shunt derecha-izquierda, como el producido por el foramen oval permeable (FOP) o las comunicaciones interauriculares o interventriculares.
10, 20

Los *infartos lacunares* suponen aproximadamente el 20% de los ictus isquémicos. Desde el punto de vista anatomopatológico se caracterizan por formar una “laguna” o un infarto no superior a 15 milímetros de diámetro producido en el territorio de distribución de una arteriola perforante: arterias perforantes lenticuloestriadas, tálamogeniculadas, tálamoperforantes o perforantes pontinas.²¹ Su mecanismo de producción puede ser múltiple: por la alteración arterial trombótica, por formación de placas de microateroma in situ, en la mayoría de casos; por la arterioloesclerosis o lipohialinosis, debido al engrosamiento concéntrico progresivo de la pared arterial hasta su obstrucción de forma aguda o subaguda; o por la necrosis fibrinoide de la pared vascular, originando así la sintomatología ictal típica conocida como síndromes lacunares.²⁰ En ocasiones el infarto lacunar se produce como consecuencia de una obstrucción del vaso de mayor tamaño de donde se origina la arteria perforante, especialmente en el tronco basilar y las arterias paramedianas que nacen de él.²² También es posible un mecanismo embólico, ya sea por material procedente del corazón, carótidas o aorta, o por causas menos frecuentes como trastornos hemodinámicos, vasoespasmos o enfermedades hereditarias tipo ateroscleroso-degenerativo.²³ La edad, la diabetes mellitus (DM) y sobre todo la hipertensión arterial (HTA) son los factores de riesgo asociados a la enfermedad de pequeño vaso.

Tras mencionar las causas de ictus isquémico más prevalentes en la presente tesis, se encuentra otro subgrupo heterogéneo denominado ictus isquémico *de causa rara o inhabitual* que suponen hasta el 10% de ellos. Engloban diversos trastornos que afectan a los vasos cerebrales intracraneales como trastornos sistémicos (conectivopatías, infección, neoplasia, síndrome mieloproliferativo, alteraciones metabólicas, de la coagulación...), la disección arterial, la displasia fibromuscular, las malformaciones arteriovenosas, la trombosis venosa cerebral, las vasculitis o la migraña, entre otras.^{1, 24}

Por último, aproximadamente entre el 20%-30% de los ictus isquémicos restantes son definidos como *ictus de causa indeterminada o criptogénicos*.¹ Dentro de este grupo se engloban los ictus en los que coexisten 2 o más posibles etiologías,¹⁸ aquellos en los que el estudio realizado es incompleto o insuficiente para determinar la etiología y aquellos en los que tras un estudio etiológico exhaustivo no se llega a determinar la causa del ictus.¹¹

Los infartos isquémicos también se pueden clasificar basándose en la localización o topografía vascular. De esta manera, se distingue el infarto de territorio carotideo o anterior y el infarto de territorio vertebrobasilar o posterior; y el infarto en territorio frontera, debido a un descenso de la perfusión sanguínea arterial en una zona territorial limítrofe entre dos arterias principales.¹

Para finalizar este punto, una clasificación puramente sindrómica y ampliamente utilizada es la del Oxfordshire Community Stroke Project (OCSP) propuesta en 1991.²⁵ Basándose exclusivamente en criterios clínicos, esta clasificación ha definido cuatro síndromes neurovasculares: Infartos totales de la circulación anterior (TACI) el 15-17% del total de infartos, Infartos parciales de la circulación anterior (PACI) el 35% de los casos, Infartos lacunares (LACI) en un 25% e Infartos de la circulación posterior (POCI) que suponen el otro 25% restante.²⁶

El conocer la etiología y comprender el mecanismo patogénico del ictus es el reto esencial al que nos enfrentamos, no sólo diagnóstico, sino terapéutico, para proporcionar al paciente el tratamiento más adecuado y aplicar una eficaz prevención secundaria.

1.4. FISIOPATOLOGÍA

Con la oclusión arterial que ocurre en el ictus isquémico agudo, tiene lugar la interrupción o disminución del flujo sanguíneo cerebral (FSC) y la presión de perfusión cerebral (PPC) hasta un nivel suficiente para provocar alteraciones metabólicas y bioquímicas, que conducen a la necrosis celular y al fallo en la regulación del funcionamiento del sistema nervioso. Este proceso no es homogéneo, sino que se ocasiona

en un gradiente de isquemia. Fue en 1985 cuando Powers y Raichle²⁷ describieron los estados de compromiso hemodinámico.

Figura 1. Fisiopatología del ictus isquémico agudo

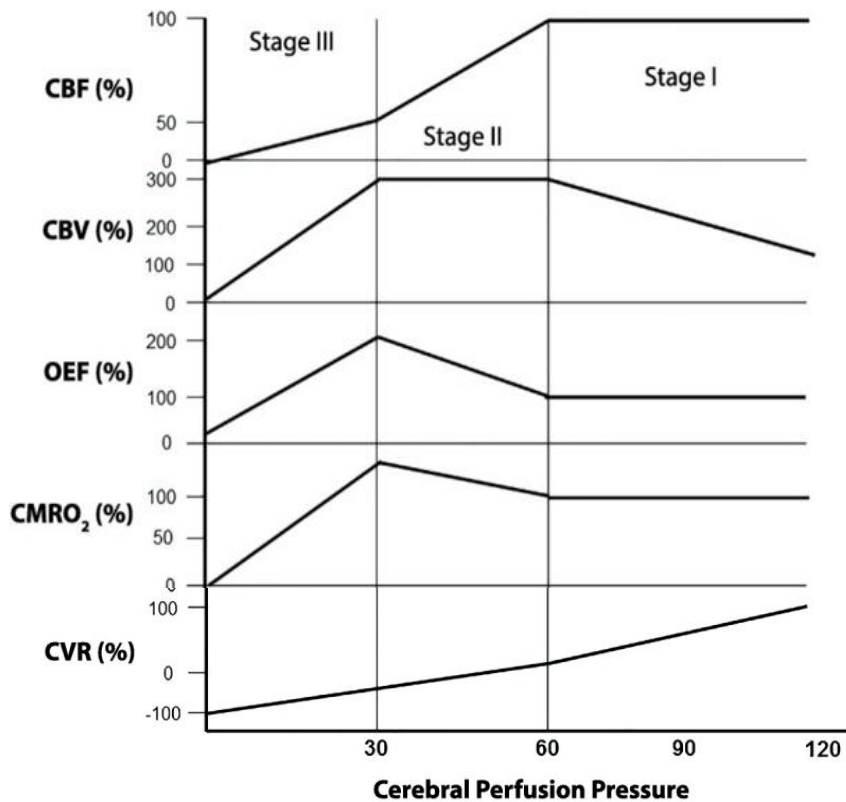


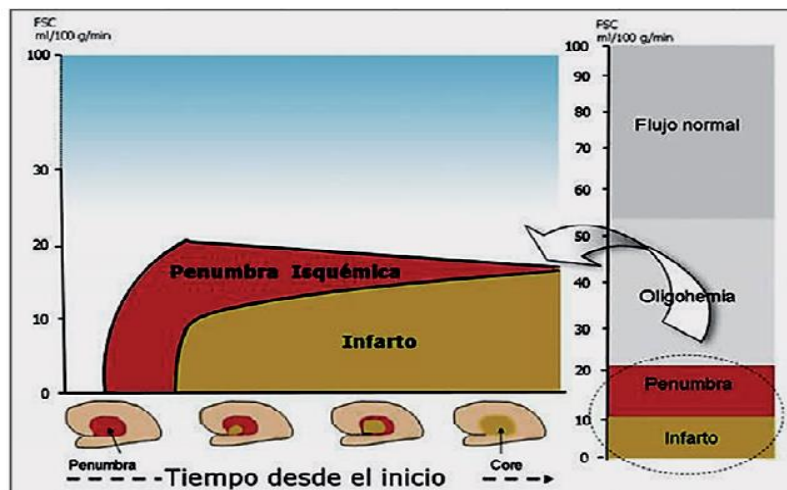
Ilustración de los cambios en las variables cerebrales durante una disminución progresiva de la Presión de Perfusión Cerebral (PPC). CBF: Flujo Sanguíneo Cerebral (FSC). CBV: Volumen Sanguíneo Cerebral (VSC). OEF: Fracción de Extracción de Oxígeno (FEO₂). CMRO₂: Tasa Metabólica Cerebral de Oxígeno (TMCO₂) CVR: Reserva Cerebrovascular (RCV).

Tomada de Michelle P. Lin et al.²⁸

Como se puede observar en la **Figura 1**, a medida que disminuye la PPC, el FSC se mantiene constante gracias a la autorregulación cerebral consistente en la dilatación de las pequeñas arterias y arteriolas cerebrales y al reclutamiento de las colaterales. Esto lleva a un aumento del volumen sanguíneo cerebral (VSC) compensatorio, para mantener el FSC y la tasa metabólica cerebral de oxígeno (TMCO₂). En esta etapa inicial (estadio I) es

donde existe un *tejido oligohémico benigno* hipoperfundido sin riesgo de infartarse inicialmente. En el estadio II, cuando la autorregulación cerebral por vasodilatación está exhausta, la fracción de extracción de oxígeno (FEO₂) se incrementa con la disminución gradual del VSC, para mantener la oxigenación del tejido cerebral y el metabolismo necesario para la viabilidad tisular. En esta etapa, hablamos de *penumbra isquémica*, - véase **figura 2**- consistente en un tejido cerebral hipoperfundido (FSC entre 10-20ml/100mg/min), disfuncional y en fallo eléctrico, pero con mantenimiento de la integridad celular, que podría recuperarse con el restablecimiento del FSC en el menor tiempo posible.²⁹ Esta zona de tejido disfuncional pero salvable es el principal objetivo de las terapias de reperfusión y neuroprotección. En el estadio III, la PPC está severamente deprimida (FSC<10ml/100mg/min), existiendo un colapso venoso y un fallo de la circulación colateral, la OEF se agota y el CMRO disminuye, lo que lleva a la muerte celular bioenergética y al infarto irreversible.³⁰

Figura 2. Gráfico que muestra la progresión de la penumbra isquémica a infarto cerebral en función del tiempo de isquemia y en relación al flujo cerebral.



Tomada de Álvarez Sabin, J. Curso de formación de Neuroimagen en el ictus isquémico agudo, 2009.

Como se ha mencionado previamente en la presente tesis, este proceso de isquemia desde que tiene lugar la oclusión arterial, no es un proceso homogéneo ni estático, sino más bien todo lo contrario. ¿De qué depende este proceso de daño cerebral? y ¿cómo podemos evitarlo?

El intervalo temporal y el volumen de infarto cerebral final desde el inicio del ictus isquémico hasta su finalización varían ampliamente de un paciente a otro. El concepto “*Time is Brain*” enfatiza que el tejido nervioso humano se pierde de forma rápida e irremediable a medida que avanza el proceso de isquemia, llegando a perderse 1.9 millones de neuronas por cada minuto en el que el ictus isquémico no recibe tratamiento (**Tabla 1**). El tiempo es por tanto, un factor clave en la fase aguda del ictus isquémico requiriendo de intervenciones terapéuticas emergentes para evitar el crecimiento del infarto cerebral.³¹

Tabla 1. Ritmo estimado de pérdida del circuito neural tras oclusión de una arteria de gran vaso en un ictus isquémico agudo supratentorial.

	Neurons Lost	Synapses Lost	Myelinated Fibers Lost	Accelerated Aging
Per Stroke	1.2 billion	8.3 trillion	7140 km/4470 miles	36 y
Per Hour	120 million	830 billion	714 km/447 miles	3.6 y
Per Minute	1.9 million	14 billion	12 km/7.5 miles	3.1 wk
Per Second	32 000	230 million	200 meters/218 yards	8.7 h

Tomada de Jeffrey L, et al.

Los síntomas clínicos ictales que presenta el paciente aparecen por debajo de un cierto umbral de flujo sanguíneo cerebral. A muy bajo flujo sanguíneo cerebral, el infarto cerebral ocurre en minutos y a niveles más altos de flujo puede tardar horas antes de que ocurra el infarto. Esto refleja que la viabilidad del tejido cerebral depende de las diferencias interindividuales en el sitio de oclusión del vaso, del grado de precondicionamiento isquémico, de la riqueza y la permeabilidad de las colaterales, la presión arterial sistémica, del volumen de sangre, la glucosa sérica y de muchos otros factores.³²

Hoy en día, dos amplias categorías de estudios proporcionan evidencia con respecto a la duración promedio del crecimiento del infarto en humanos: son los estudios de neuroimagen, que delimitan la penumbra isquémica en diferentes puntos de tiempo y los estudios terapéuticos, que caracterizan el intervalo de tiempo en el que las terapias eficaces son beneficiosas.³³

1.5. DIAGNÓSTICO

Para diagnosticar un ictus isquémico es necesaria la realización de una anamnesis completa, una exploración física exhaustiva y de exploraciones complementarias básicas, como pruebas de laboratorio. No obstante, es imprescindible la realización de exploraciones de neuroimagen. Toda esta valoración inicial debe hacerse siempre con la mayor celeridad posible, puesto que la posibilidad de administrar tratamientos y su efectividad depende del tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas.³⁴

Respecto al diagnóstico clínico del ictus isquémico es imprescindible el conocimiento de la neuroanatomía y la anatomía vascular, debido a que el déficit focal clínico presentado es fundamentalmente consecuencia de una alteración vascular aguda (cuantitativa o cualitativa). Según la evolución en las primeras horas, se distinguen dos tipos de eventos cerebrovasculares isquémicos: el ataque isquémico transitorio (AIT), consistente en un episodio breve de disfunción neurológica de menos de una hora de duración y sin evidencia de infarto en las técnicas de neuroimagen;³⁵ y el infarto cerebral, aquel déficit neurológico que dura más de 24 horas con presencia de lesión definitiva del parénquima cerebral.

1.5.1 Estudios de imagen cerebral en el ictus isquémico agudo

Los estudio de imagen de parénquima y perfusión cerebral permiten no sólo descartar la presencia de un ictus hemorrágico u otras patologías que pueden simular clínicamente un ictus isquémico, sino además ofrecer información temprana sobre la presencia, extensión y grado de viabilidad del tejido isquémico, así como identificar la posible lesión vascular responsable del ictus. Incluso dependiendo del tiempo de evolución y del estudio de imagen efectuado nos permiten diferenciar la zona de tejido isquémico lesionado (infarto cerebral) del tejido con sufrimiento isquémico (penumbra isquémica), potencialmente salvable con los tratamientos recanalizadores en fase aguda y los cuidados adecuados.

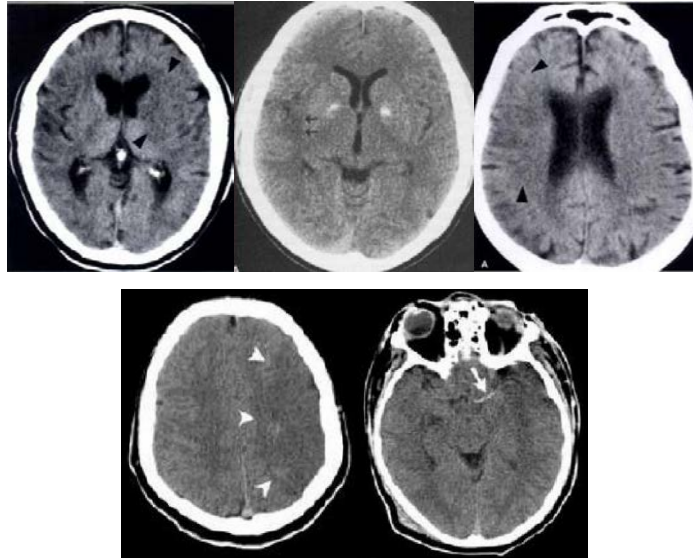
1.5.1.1. Tomografía computarizada cerebral

La tomografía computarizada (TC) simple es la técnica de primera elección en todo paciente que presenta un ictus agudo por su amplia disponibilidad, rapidez de ejecución y eficacia. Esta exploración debe hacerse lo más rápidamente posible en todos los pacientes con déficit neurológico focal agudo, ya que permite diferenciar con gran precisión un ictus isquémico de uno hemorrágico y descartar la presencia de lesiones intracraneales de origen no vascular como tumores o hematomas subdurales.³⁶ Es la técnica recomendada para la selección de pacientes candidatos a terapia trombolítica intravenosa (iv),³⁷ por la eficacia demostrada en diferentes ensayos clínicos y estudios de seguridad.³⁸

Durante la fase aguda, es posible el reconocimiento de los denominados “signos precoces” de infarto cerebral capaces de identificarse durante las primera seis horas en el 50-100% de los pacientes con ictus isquémico. Estos cambios precoces aparecen como hipodensidad lenticular, pérdida de ribete insular, borramiento de los surcos de la convexidad y pérdida de la desdiferenciación entre sustancia blanca y gris -véase **figura 3-** Su presencia es atribuida a la aparición de edema citotóxico como consecuencia de la lesión isquémica, que induciría una disminución en la atenuación a los rayos X. Esta alteración es más evidente en aquellos tejidos cerebrales que tienen normalmente más densidad (con mayor concentración de vasos capilares y hemoglobina), como en la sustancia gris.³⁹ El signo de la arteria cerebral media (ACM) hiperdensa no es estrictamente un signo temprano de infarto, indica la presencia de un trombo o émbolo intraarterial, con alta especificidad pero baja sensibilidad.

La presencia de estos signos ha sido utilizada para estimar el tejido viable y el riesgo de complicaciones hemorrágicas en el contexto de tratamientos de reperfusión. A pesar de ello, existe cierta controversia en cuanto a la relevancia de su utilidad en la selección de pacientes tratables con fibrinolíticos por las limitaciones que presentan los estudios de TC simple.⁴⁰ Por un lado, debido a su limitada sensibilidad en la detección temprana del tejido isquémico y el tamaño del infarto, siendo hasta un 60% de los estudios de TC normales en las 3-6 primeras horas. Por contra, el haberse asumido la presencia de signos precoces en más de un tercio (33%) del territorio de ACM como criterio radiológico de exclusión al tratamiento fibrinolítico iv por asociarse a una mayor mortalidad y riesgo de transformación hemorrágica (TH) intracraneal sintomática.

Figura 3. Signos precoces de isquemia cerebral

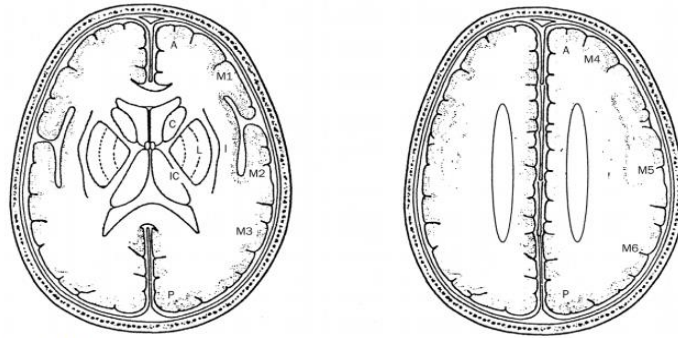


De izquierda a derecha: Hipodensidad del núcleo lenticular, pérdida de la región insular, borramiento surcos corticales, desdiferenciación sustancia blanca y gris, y signo de la arteria media hiperdensa.

Además, en el TC simple existe una excesiva variabilidad interobservador en la interpretación de los signos precoces. Para ello, se utiliza la escala ASPECTS (Alberta Stroke Program Early CT Score) - véase anexo 10.1.2- en un intento de minimizar el grado de discordancia. Dicha escala permite cuantificar topográficamente los cambios isquémicos en la circulación anterior, diferenciando 10 regiones específicas en dos cortes axiales a nivel de los ganglios basales y los ventrículos laterales en el TC simple -véase **figura 4-** y restando un punto por cada área donde se visualicen los signos de isquemia explicados.⁴¹

Por último, otra de las limitaciones es la imposibilidad de obtener información sobre el estado de la microcirculación cerebral, pues es imprescindible conocer su situación para determinar la presencia de penumbra isquémica.

Figura 4. Escala ASPECTS



[A]: circulación anterior, [P]: circulación posterior. Primer corte a nivel gangliobasal, 7 puntos de la escala: [M1]: córtex anterior de la arteria cerebral media (ACM), [M2]: córtex lateral a ribete insular de ACM, [M3]: córtex posterior de ACM. Ínsula [I], núcleo lentiforme [L], núcleo caudado [C] y extremidad posterior de la cápsula interna [IC]). Segundo corte a nivel ventrículos laterales, los restantes 3 puntos: [M4-6]: son los territorios anterior, lateral y posterior de ACM inmediatamente superior a M1-3, rostral a los ganglios basales.

Tomada de Barber PA, et al.

1.5.1.2 Resonancia magnética convencional

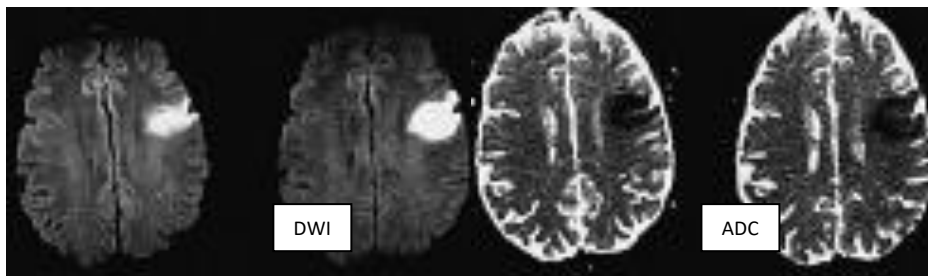
La resonancia magnética (RM) craneal convencional mediante su evaluación multimodal, en concreto sus secuencias de difusión (siglas en inglés de Diffusion Weighted Imaging DWI), ADC (Apparent diffusion coefficient), T2 y Flair (Fluid Attenuation Inversion Recovery) ofrecen una mayor sensibilidad en cuanto a la detección de cambios isquémicos tempranos y permite una aproximación cronológica de la lesión isquémica.

La secuencia difusión (DWI) mide el movimiento neto de agua entre espacio intersticial e intracelular debido al movimiento browniano molecular. Muestra cambios isquémicos hiperintensos en el tejido en cuestión de minutos a unas pocas horas después de la oclusión arterial debido a una reducción del ADC. Esta reducción se produce principalmente en el espacio intracelular asociado a la alteración de la homeostasis iónica

de membrana y al edema citotóxico que tienen lugar en el ictus isquémico, provocando una restricción de la difusión tisular de las moléculas de agua. En términos de interpretación clínica, un incremento en la señal en DWI seguida por una disminución en el mapa de ADC representa una lesión vascular cerebral irreversible.

La DWI es capaz de detectar cambios isquémicos a partir de 30 minutos del inicio de los síntomas, mientras que la secuencia T2 o FLAIR los detecta a partir de las 6 horas.⁴² La positividad en difusión sin correspondencia con hiperintensidad en secuencia FLAIR implica que el ictus lleva menos de 4.5 horas de evolución antes de la realización de la RM (sensibilidad del 62%, especificidad del 78%).⁴³ Los estudios clínicos han puesto de manifiesto que la DWI presenta una sensibilidad del 88-100% y una especificidad del 95-100% en el diagnóstico del ictus isquémico agudo.⁴⁴

Figura 5. Lesión vascular isquémica aguda en RM



Hiperintensidad en secuencia difusión (DWI) y restricción en secuencia ADC

Tomada de Michelle P. Lin et al.²⁸

Con todo ello, la RM no es solo capaz de detectar de forma temprana la presencia de tejido isquémico, sino también de diferenciar entre lesiones agudas y crónicas, determinar su topografía, extensión y severidad, así como obtener información sobre el mecanismo etiopatogénico del ictus.

Tanto en modelos animales como en humanos se han demostrado la reversibilidad de las lesiones identificadas en los estudios de difusión en el contexto de un cuadro íctico, siempre y cuando se produzca una restauración precoz y rápida del flujo sanguíneo.⁴⁵

A pesar de considerarse una buena técnica de detección de isquemia, la RM posee ciertas desventajas como la falta de disponibilidad, contraindicaciones del paciente (metales, claustrofobia...) o un mayor tiempo de realización de la neuroimagen. Además de la variabilidad interobservador, como en el caso de la TC, por lo que se utiliza la misma escala ASPECTS.

1.5.1.3. Estudios de perfusión cerebral: imagen del tejido en penumbra y *mismatch* difusión-perfusión

Para intentar solventar las limitaciones de la TC simple y de la RM se han desarrollado los estudios multiparamétricos, tanto en la tomografía computarizada como en la resonancia magnética cerebral. Estas aportan más información sobre el parénquima cerebral y el estado de perfusión vascular del territorio afectado.

Las imágenes de perfusión proporcionan una instantánea de la fisiopatología del ictus isquémico agudo. Calcula los volúmenes relativos de la región de penumbra que pueden recuperarse con la terapia de reperfusión oportuna y del núcleo infartado que en teoría, no se puede recuperar y conlleva un mayor riesgo de transformación hemorrágica.⁴⁶

En cuanto al estudio *TC perfusión* se lleva a cabo mediante la técnica del primer paso, obteniéndose a partir de la realización de rápidos cortes seriados sobre el parénquima cerebral en una misma posición anatómica adquiridos inmediatamente después de la administración de un bolo de contraste intravenoso. Esta técnica ofrece información temporal del paso de contraste a través de la red capilar del tejido cerebral y por tanto, permite calcular mapas hemodinámicos cuantitativos en los que participa el factor tiempo, como son los derivados del flujo sanguíneo cerebral y del tiempo de tránsito medio (TTM). Uno de los inconvenientes de esta técnica es que los mapas que se obtienen están forzosamente limitados a un grosor determinado de tejido cerebral (2-4 centímetros), siendo sólo posible estudiar la isquemia dependiente de la circulación anterior.

En relación al *estudio de perfusión con RM* se realiza a partir de la administración de contraste paramagnético por vía intravenosa y en forma de bolo, en combinación con la

obtención ultrarrápida y repetida de imágenes en T2. De este modo, es posible obtener información directa sobre el estado cualitativo de la microcirculación cerebral.³⁶

Estudios recientes muestran como el TC perfusión con técnica de primer paso son altamente sensibles en la detección precoz de la isquemia cerebral y capaces de ofrecer una aproximación de la extensión de tejido en penumbra isquémica, similar a la obtenida con los estudios de RM que combinan secuencias de difusión y perfusión.^{47, 48}

Tabla 2. Parámetros hemodinámicos (perfusión en TC/RM) en el ictus isquémico agudo

	Time Parameters (MTT, ^a TTP, Tmax)	Cerebral Blood Volume ^a	Cerebral Blood Flow ^a
Ischemic penumbra	Mildly increased	Mildly increased or normal	Mildly decreased
Infarct core	Markedly increased	Mildly decreased	Markedly decreased

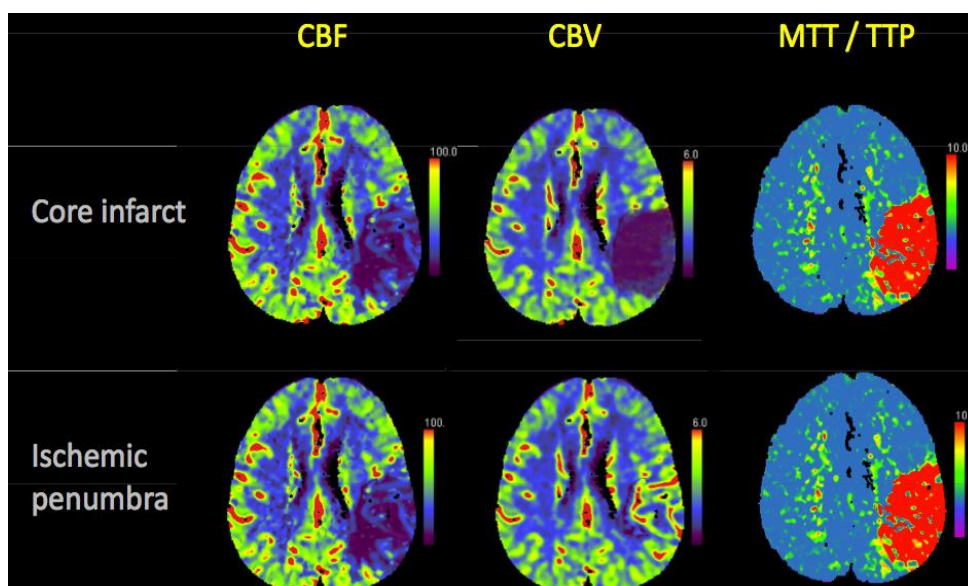
MTT: Tiempo de tránsito medio (TTM), TTP: tiempo hasta el pico (TP), Tmax: Tiempo máximo. CBV: Volumen Sanguíneo Cerebral (VSC), CBF: Flujo sanguíneo cerebral (FSC).

Tomada de Michelle P. Lin et al.²⁸

En ambas técnicas se pueden obtener diferentes mapas hemodinámicos: tiempo hasta el pico (TP), tiempo de tránsito medio, volumen sanguíneo cerebral y el flujo sanguíneo cerebral. Entre estas, el alargamiento del TTM es el parámetro hemodinámico más sensible y temprano en la detección de isquemia aguda,⁴⁹ que refleja la resistencia que existe en el árbol arterial. La combinación de estos parámetros como se observa en la **Tabla 2**, tanto en la perfusión en TC como en RM, nos aporta información sobre las zonas de isquemia irreversibles por afectación de los mapas de VSC y nos da una aproximación de la penumbra isquémica.

La determinación de la penumbra se realiza a partir de la discordancia entre VSC en TC o volumen de lesión en la difusión en RM, y TTM o FSC, considerándose positiva la presencia de *mismatch* cuando el volumen de la lesión en el mapa de TTM o FSC sea al menos un 20% superior al de la lesión identificada en los mapas de VSC, como puede observarse en la **Figura 6**.

Figura 6. Mapas hemodinámicos en TC perfusión



CBF: Flujo sanguíneo cerebral (FSC), CBV: Volumen Sanguíneo Cerebral (VSC), TTP: tiempo hasta el pico (TP), MTT: Tiempo de tránsito medio (TTM)

Sin embargo, estos mapas de tiempo son poco específicos para identificar cambios hemodinámicos ya que la presencia de una estenosis u oclusión arterial crónica puede producir un retraso de estos y consecuentemente, sobrevalorar la extensión de la penumbra isquémica en pacientes con ictus agudo en un mismo territorio arterial a la lesión estenótica-oclusiva arterial. Igualmente, el valor de VSC es inespecífico en la isquémica aguda, ya que puede permanecer inalterado, aumentar como resultado de la vasodilatación compensadora, o disminuir en relación con el colapso o la oclusión del sistema arterial.

1.5.2 Estudios vasculares en el ictus isquémico agudo: detección de la oclusión e imagen de la colateralidad

La identificación y la localización de la oclusión arterial, mediante la adquisición de una imagen vascular intracraneal y extracraneal, han permitido ofrecer alternativas

terapéuticas e información del pronóstico, así como establecer el riesgo de complicaciones en estos pacientes.⁵⁰

1.5.2.1 Neurosonología en la fase aguda

La ultrasonografía mediante el Doppler transcraneal (DTC) permite una rápida valoración, no invasiva y precisa del estado vascular cerebral en la cabecera del paciente en la fase aguda del ictus isquémico. Es capaz de detectar oclusiones vasculares, monitorizar de manera continua el flujo intraarterial y ver la respuesta al tratamiento fibrinolítico endovenoso.⁵¹ El DTC detecta oclusión vascular comparando con la arteriografía convencional, con una sensibilidad y especificidad mayor al 90%.⁵² En diferentes estudios, ha mostrado su utilidad tras aportar información del pronóstico terapéutico acorde a la localización del vaso ocluido.⁵³ Además, la valoración de los troncos supra aórticos puede aportar información relevante sobre la etiología del ictus.

1.5.2.2 Estudios vasculares cráneo-cervicales no invasivos: angio TC y angio RM

Hoy en día, para poder realizar un adecuado diagnóstico del ictus, se considera crucial identificar el estado del árbol vascular mediante técnicas complementarias y más, desde la introducción del tratamiento de reperfusión mediante fármacos trombolíticos y neurointervencionistas.

La técnica angiológica por excelencia sigue siendo la angiografía por sustracción digital (ASD). A pesar de ello, las técnicas mínimamente invasivas presentan un aceptable nivel de precisión diagnóstica de oclusión arterial proximal comparada con la ASD, como son la angiografía por tomografía computarizada (Angio-TC o ATC)- con una sensibilidad 98.4% y especificidad 98.1%-⁵⁴ y la angiografía por resonancia magnética (Angio-RM o ARM)- sensibilidad 87% y especificidad 95%.⁵⁵

La angiografía por TC es una técnica que se lleva a cabo inmediatamente después de la administración intravenosa de contraste yodado, mediante la obtención rápida de

secciones tomográficas finas en el plano transversal. A partir de estas imágenes se construyen imágenes tridimensionales selectivas de la circulación cerebral.³⁶ En la ATC la imagen angiográfica depende sólo de la presencia de contraste en el interior del vaso y no se ve influenciado por la dinámica ni por la velocidad de flujo, lo que es importante a la hora de la valoración de estenosis, aneurismas u otras malformaciones vasculares.⁵⁶ Permite también caracterizar la placa ateromatosa arterial, aunque la presencia de calcificaciones en la pared puede impedir una correcta visualización de la luz de la arteria.

En la ARM, el estudio de los vasos intracraneales habitualmente se lleva a cabo utilizando técnicas en tiempo de vuelo (“time of flight” o TOF) que no requiere la administración de contraste intravenoso. Mediante esta técnica se obtienen imágenes en las que se minimiza la señal proveniente del tejido estacionario y se resalta la que se origina en el tejido en movimiento (sangre circulante). Respecto a la angio-TC tiene la ventaja que no requiere la administración de contraste, puede visualizar de forma selectiva las venas y arterias y no se distorsiona por el efecto del calcio. Como desventajas la ARM sobrevalora el grado de estenosis, no valora correctamente zonas con flujos turbulentos o arterias distales, ya que la señal que obtenida es dependiente de la dinámica y velocidad del flujo arterial; y requiere tiempos de adquisición largos (3-10 minutos).³⁶

Para intentar solventar la sobreestimación del grado de estenosis es preferible el uso de técnicas de RM angiográfica con contraste intravenoso (gadolinio), que se obtienen a partir de secuencias coronales ponderadas en T1 que utiliza tiempos ultracortos y se adquieren pocos segundos después de la administración del contraste en bolo. Dicha técnica, en estudios comparativos con ASD, presenta una sensibilidad y especificidad entre el 100 y 95% para el diagnóstico de oclusiones arteriales.³⁶ A diferencia del TOF, la angiografía RM con contraste permite estudiar la circulación intracraneal y extracraneal, pudiéndose considerar como una opción en la identificación de estenosis carotídeas candidatas a tratamiento de revascularización.

Ambas técnicas, tanto la ATC y la ARM, tienen una capacidad limitada para evaluar de la circulación colateral, debido a que la adquisición de la imagen se retrasa con un flujo relativamente bajo, conduciendo consecuentemente a la infraestimación de la calidad colateral. Sin embargo, el ATC multifase y la RM con marcaje de pulsos de giro

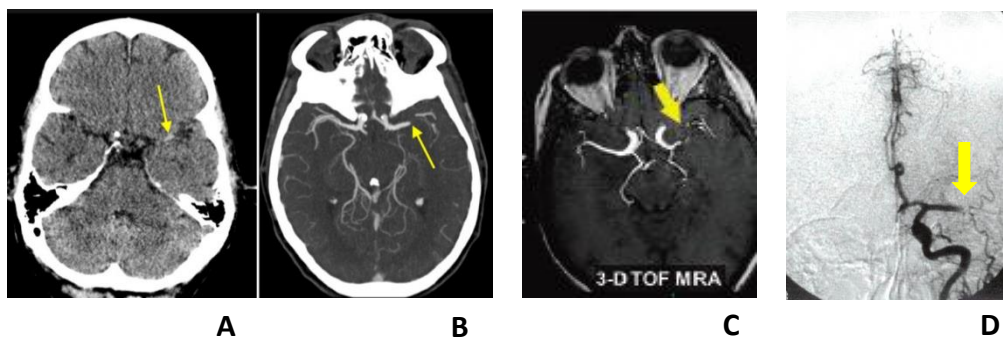
arterial (ASL) son adquisiciones de imágenes dinámicas más nuevas que permiten evaluaciones dinámicas de flujo comparables a la ASD convencional.^{57, 58}

Es conocido que la circulación colateral puede retrasar o incluso prevenir la progresión del infarto cerebral, ya que los pacientes con buenas colaterales presentan infartos más pequeños y mejores tasas de una evolución funcional favorable.⁵⁹ Más recientemente, se ha descrito la asociación entre la presencia de buenas colaterales con un volumen del core inicial pequeño y un gran *mismatch* en el ensayo IMS III,⁶⁰ lo que ha supuesto que los mapas de perfusión cerebral del TC perfusión estén siendo propuestos como marcadores del estado de la circulación colateral.⁶¹

1.5.2.3 Estudio vascular invasivo: Angiografía por sustracción digital

Por último, la angiografía por sustracción digital es la técnica de referencia para el estudio vascular intracraneal y cervical, a pesar de la eficacia diagnóstica alcanzada por los estudios vasculares no invasivos. Las imágenes angiográficas obtenidas con esta técnica a las que digitalmente se les sustraen las estructuras óseas, se adquieren inyectando de forma directa contraste yodado en la luz arterial, por lo que se requiere la cateterización previa de la arteria de interés.

Figura 7. Oclusión arterial en diferentes estudios vasculares



A: Imagen ACM izquierda hiperdensa en TC simple. **B:** imagen de oclusión de ACM izquierda en ATC. **C:** Imagen de oclusión ACM izquierda en ARM- secuencia TOF. **D:** imagen de oclusión de ACM izquierda en ASD.

La ASD presenta un alto grado de definición y contraste, aportando información valiosa sobre la morfología (luz arterial) y la dinámica de flujo, así como una elevada resolución espacial y temporal que permite visualizar ramas distales de pequeño calibre y valorar la circulación colateral.¹

Dentro del tratamiento endovascular de recanalización se han creado varias escalas de reperfusión vascular cerebral y recanalización arterial asociadas a la evolución clínica. Como puede visualizarse en las siguientes tablas, donde se muestran la escala TICI (Modified Thrombolysis in Cerebral Infarction Perfusion Scale) de reperfusión arterial y la escala AOL de recanalización arterial, usadas tanto en la práctica clínica como en ensayos clínico,⁶² así como la escala TICI modificada propuesta recientemente.⁶³

Tabla 3. Escala de Reperfusión Cerebral y Escala de Recanalización arterial

TICI	AOL
0 No perfusion	0 Complete occlusion of the primary occlusive lesion
1 Antegrade perfusion beyond the occlusion, but limited distal branch filling with slow distal perfusion	1 Incomplete or partial recanalization of the primary occlusive lesion with no distal flow
2a Antegrade perfusion of less than half of the occluded artery ischemic territory	2 Incomplete or partial recanalization of the occlusive lesion with any distal flow
2b Antegrade perfusion of more than half of the target artery ischemic territory	3 Complete recanalization of the primary occlusive lesion with any distal flow
3 Complete antegrade perfusion of the occluded target artery ischemic territory	

TICI: 0 sin reperfusión, 1 perfusión distal pero limitada a ramas proximales, con una reducida y/o lenta perfusión distal, 2a perfusión distal menor a la mitad del territorio vascular ocluido, 2b perfusión distal igual o mayor a la mitad del territorio ocluido, 3 perfusión plena. AOL: 0 sin recanalización, 1 recanalización incompleta sin flujo distal, 2 recanalización incompleta con flujo distal, 3 recanalización completa. Se considera una buena revascularización un TICI 2b-3 y AOL 3.

Tabla 4. Escala de Reperusión Cerebral modificada

Score	Revised Thrombolysis in Cerebral Infarction Scale
0	No perfusion or anterograde flow beyond site of occlusion
1	Penetration but not perfusion. Contrast penetration exists past the initial obstruction but with minimal filling of the normal territory
2	Incomplete perfusion wherein the contrast passes the occlusion and opacifies the distal arterial bed but rate of entry or clearance from the bed is slower or incomplete when compared to non-involved territories
2A	Some perfusion with distal branch filling of <50% of territory visualized
2B	Substantial perfusion with distal branch filling of \geq 50% of territory visualized
2C	Near complete perfusion except for slow flow in a few distal cortical vessels, or presence of small distal cortical emboli
3	Complete perfusion with normal filling of all distal branches

Donde se ha aadido el grado 2c haciendo referencia a praticamente perfusión completa, excepto por un flujo lento en algunas de las arterias corticales distales o por la presencia de pequeños embolismos corticales distales.

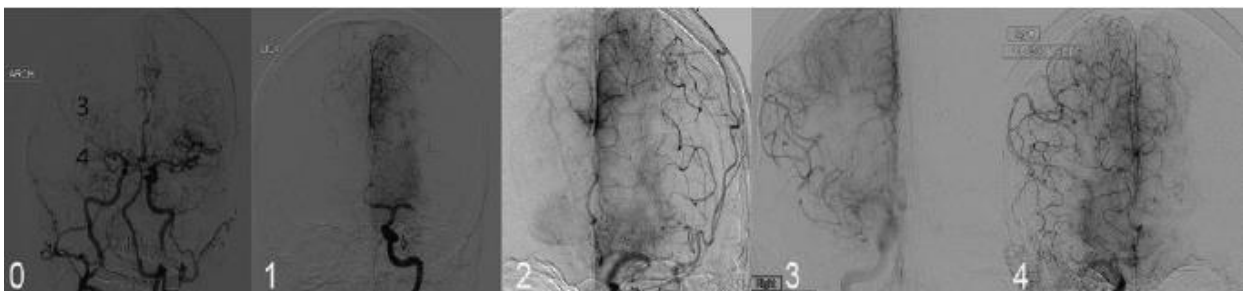
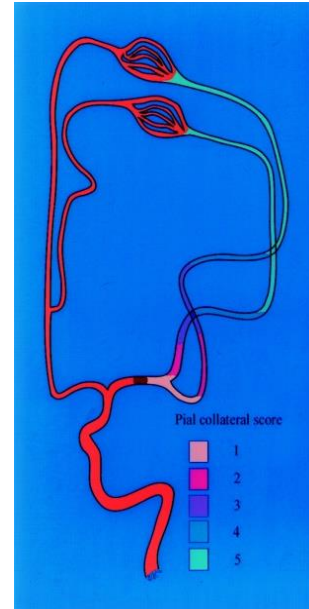
Tomada de Mohammed A Almekhlafi, et al.⁶³

Ademas, el “gold standard” para obtener imágenes de la circulación colateral es la ASD convencional debido a la compleja configuración y con frecuencia al diminuto calibre de los vasos colaterales. Sin embargo, su aplicabilidad está limitada por su naturaleza invasiva, tiempos de procedimientos y adquisición relativamente largos y a su baja accesibilidad. Por lo tanto, no es práctico el considerar la ASD como un estudio de primera línea en la valoración de la circulación colateral.

Si bien existen muchas escalas de clasificación del grado de colateralidad, la más comúnmente utilizada es la propuesta por la Sociedad Americana de Neurorradiología Intervencionista y Terapéutica (ASITN) y la Sociedad de Radiología Intervencionista (SIR).⁶⁴ Es una escala de 5 puntos (0=peor, 4=mejor) como puede observarse en la **Figura 8**.

Figura 8. Escala de gradación de circulación colateral ASITN/ SIR

ASITN/SIR collateral grade	Definition
0	No collaterals visible to ischemic site
1	Slow collaterals to the periphery of ischemic site, with persistence of some of the defect
2	Rapid collaterals to the periphery of ischemic site, with persistence of some of the defect, and to only a portion of the ischemic territory
3	Collaterals with slow but complete angiographic blood flow of the ischemic bed by the late venous phase
4	Complete and rapid collateral blood flow to the vascular bed in the entire ischemic territory by retrograde perfusion



Escala de gradación de colateralidad pial. En la imagen inferior ejemplos de grado de circulación colateral. 0: sin colaterales en la zona de la oclusión de ACM derecha. 1: colaterales de grado 1 marginal en la oclusión de MCA izquierda. 2: grado 2 o colaterales parciales en la oclusión de la ACM izquierda. 3: grado 3 o colaterales lentas pero completas a la zona de la oclusión de ACM derecha; y 4: corresponde a un grado 4 o colaterales rápidas y completas en la zona de la oclusión de ACM derecha.

1.6. TRATAMIENTO

Con la llegada progresiva desde principios de los años noventa de las unidades de ictus, las terapias de reperfusión sistémicas y más recientemente, las endovasculares, así como el tratamiento quirúrgico del infarto cerebral maligno, han supuesto un punto de inflexión en el tratamiento del ictus isquémico agudo y en el rol del neurólogo vascular. Éste ha pasado a presenciarse con un papel más dinámico y decisivo en la fase aguda del ictus. El objetivo principal del tratamiento es el prevenir y evitar o reducir en lo posible la lesión cerebral mediante la reperfusión precoz del tejido isquémico y así facilitar la recuperación funcional del paciente.

En esencia, podemos decir que el tratamiento del ictus isquémico agudo contempla dos estrategias que se complementan: la recanalización y la neuroprotección.

A continuación se destacaran los puntos más importantes acerca del tratamiento del ictus isquémico, centrándonos en el tratamiento recanalizador en la fase aguda, principal punto de interés en esta presente tesis.

1.6.1. Medidas generales

El ictus como ya se ha mencionado en varias ocasiones, es una urgencia neurológica debido a los mecanismos lesionales que se desencadenan una vez ocurrida la isquemia y a la estrecha ventana terapéutica eficaz de la que disponemos. Esto obliga a coordinar los diferentes niveles asistenciales, para asegurar el mínimo tiempo de respuesta (implantación del llamado “Código ictus”⁶⁵ extra e intrahospitalario) que permita la rápida evaluación y tratamiento del paciente en un medio hospitalario por especialistas en neurología vascular y enfermería especializada en ictus, en el marco de las unidades de monitorización del ictus.^{66, 67}

Se ha demostrado que el ingreso en Unidades de ictus en la fase aguda disminuye la morbimortalidad, mejora la evolución y el pronóstico clínico (nivel de evidencia I); así como la rápida asistencia especializada por un neurólogo vascular, son factores que mejoran el pronóstico e influyen en la efectividad del tratamiento (nivel de evidencia III).¹

Este beneficio es el resultado de la monitorización neurológica no invasiva, de la aplicación de protocolos de cuidados generales dirigidos al mantenimiento de la homeostasis y de tratamientos específicos para el ictus como la antiagregación o anticoagulación, así como de la prevención y tratamiento rápido de las complicaciones médicas y quirúrgicas que pueden aparecer en la fase aguda.^{68,69}

Entre las medidas generales destacan: tratar la tensión arterial sistólica > 185 mmHg o diastólica > 105 mmHg, evitar hiperglucemia > 155 mg/dl y controlar la temperatura, tratando con antitérmicos cifras > 37,5°C), y prevenir y tratar las complicaciones, evaluando grado de disfagia y asegurar una nutrición correcta, iniciar precozmente la movilización, fisioterapia y rehabilitación.¹

1.6.2. Trombolisis endovenosa

- *De los ensayos clínicos a la práctica habitual*

El tratamiento trombolítico persigue la lisis del trombo y la restauración del flujo cerebral en la zona isquémica de la manera más precoz posible.

En la actualidad, existen evidencias suficientes basadas en estudios clínicos randomizados (NINDS, ECASS, ATLANTIS), en el meta-análisis de estos ensayos clínicos y en estudios de práctica clínica postcomercialización, para recomendar el tratamiento trombolítico con activador tisular del plasminógeno recombinante (rt-PA) (0,9 mg/kg) por vía intravenosa en pacientes con infarto cerebral agudo de menos de 4,5 horas de evolución, porque mejora la evolución clínica y funcional a los tres meses con un nivel de evidencia Ia.^{81,83}

Sin embargo, para llegar a esta evidencia el recorrido no fue sencillo. Los primeros ensayos clínicos con trombolíticos en el infarto isquémico cerebral comenzaron en la década de los sesenta, analizando diferentes tipos de fibrinolíticos con resultados variables⁷¹ y no fue hasta 1992 cuando *Mori et cols.*⁷² publicaron un estudio piloto en el que se observaba un mayor porcentaje de recanalización tras la administración de rt-PA iv dentro de las seis primeras horas del inicio de los síntomas, dos o tres

veces superior al placebo. Con la base de estos estudios preliminares, en la década de los noventa, se realizaron los grandes ensayos clínicos que han llevado a la aprobación de la trombolisis iv para el ictus isquémico agudo en la mayoría de países del primer mundo.

Los ensayos clínicos randomizados controlados con placebo NINDS I y II (National Institute of Neurological Disorders and Stroke)^{73, 74} en 1995 mostraron que el tratamiento con rt-PA iv en las primeras 3 horas se asociaba a una mayor probabilidad de buena evolución clínica (ausencia de discapacidad o discapacidad mínima medida por la escala funcional Rankin modificada (mRS) - véase anexo 10.1.3- en relación a placebo (31-50% vs 20-38%) a los tres meses. Esto llevó a la aprobación del rt-PA iv en 1996 por la Food and Drug Administration (FDA) en pacientes con ictus isquémico agudo de menos de 3 horas de evolución, a pesar de que el porcentaje de transformación hemorrágica intracraneal sintomática (HIS) era 10 veces mayor (6,7% vs 0,6%); pero sin diferencias en relación a la mortalidad, lo que reflejaba el beneficio neto del tratamiento.⁷²

A partir de estos resultados, el tratamiento fibrinolítico intravenoso con rt-PA fue implantado en la práctica habitual como único tratamiento estándar para el ictus isquémico agudo, provocando una gran revolución en el manejo de esta patología. En Europa la aprobación estuvo condicionada por el registro SITS-MOST (Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke- Monitoring Study)⁷⁵ que evaluó, según las regulaciones de la Unión Europea, la seguridad y eficacia del tratamiento trombolítico en la práctica clínica habitual.

A pesar de este exitoso resultado, se observó que sólo un 15% de los pacientes llegaban en tiempo para recibir tratamiento fibrinolítico iv debido a su estrecha ventana terapéutica.⁷⁶ Por ello, se desarrollaron nuevos ensayos clínicos con el propósito de ampliar dicha ventana terapéutica ECASS I y II (European Cooperative Acute Stroke Study)^{70, 77} en 1995 y 1998 respectivamente, y ATLANTIS (Alteplase Thrombolysis for Acute Noninterventional Therapy in Ischemic Stroke)⁷⁸ en 1999, con resultados poco satisfactorios inicialmente en los pacientes tratados con menos de 6 horas.⁷¹ Un meta-análisis posterior de todos estos estudios en 2003, demostró la disminución del porcentaje

de muerte y dependencia funcional en pacientes que reciben tratamiento trombolítico iv en las 3 primeras horas tras el inicio de los síntomas.⁷⁹

Un análisis agrupado de datos individuales de los principales estudios randomizados, con inclusión de pacientes hasta 6 horas demostró que el beneficio de rt-PA decrece a medida que aumenta el tiempo desde el inicio de los síntomas hasta su administración, perdiendo su efecto a partir de las 4 horas y media.⁸⁰

No fue hasta el año 2008, en el que el estudio ECASS III⁸¹ demostró un discreto beneficio del tratamiento con rt-PA frente a placebo entre 3 y hasta 4.5 horas desde el inicio de los síntomas, con mayor probabilidad de buen pronóstico funcional ($mRS \leq 2$) (52,4% vs 45,2%), a expensas de un mayor riesgo de HIS (2.4% vs 0.2%) sin asociarse a mayor mortalidad (7.7% vs 8.4%). Este estudio junto con los datos del registro SITS-ISTR (Safe implementation of Thrombolysis in Stroke- International Stroke Thrombolysis Register)⁸² que incluyó también pacientes tratados dentro de las 4.5 horas, motivó la modificación de las recomendaciones de las guías de tratamiento del ictus de la AHA/ASA (American Heart Association/ American Stroke Association)⁸³ y ESO (European Stroke Organization), que actualmente recomiendan el tratamiento con rt-PA en los pacientes con ictus isquémicos hasta las 4 horas y media desde el inicio de los síntomas.

La eficacia de la fibrinólisis intravenosa, aunque era y es incuestionable, sigue siendo limitada ocasionando una infrautilización en la práctica clínica habitual. Por una parte, su estrecha ventana terapéutica, dejando sin posibilidad de tratamiento a los pacientes con ictus isquémicos de inicio indeterminado o del despertar. Por otro lado, su baja tasa de recanalización arterial en oclusiones proximales y la posibilidad de una recanalización fútil; así como el riesgo de las complicaciones hemorrágicas que presenta, sobre todo en pacientes con discrasias sanguíneas, anticoagulados, en cirugía mayor reciente o predisposición para algún tipo de complicación hemorrágica grave; además de su posible efecto neurotóxico sobre el parénquima cerebral; y su tiempo dependencia en la eficacia terapéutica, han hecho que se explorasen alternativas para aumentar la proporción de pacientes que reciben tratamiento.

En esta línea, se han estudiado otros agentes trombolíticos (tenecteplasa y desmoteplasa, en estudios como DIAS o DEDAS)⁸⁴ con el afán de ampliar la ventana terapéutica más allá de 4.5 horas, aunque con resultados negativos o neutrales hasta el momento.⁸⁵⁻⁸⁷ Además, se han utilizado técnicas de neuroimagen (TC o RM) en varios ensayos clínicos controlados con placebo para identificar y seleccionar a aquellos pacientes que, dentro del periodo ventana de 3 a 9 horas, tienen un volumen considerable de tejido rescatable, con poca lesión establecida y que podrían beneficiarse de recibir tratamiento trombolítico endovenoso. El estudio EPITHET (Echoplanar Imaging Thrombolysis Evaluation Trial)⁸⁸ y DEFUSE (DWI Evolution for Understanding Stroke Etiology)⁸⁹ confirmaron la utilidad de la discordancia difusión/perfusión en la selección de pacientes a terapias de reperfusión, asociándose a una reducción significativa del volumen de infarto en el grupo con discordancia que había recibido rt-PA en EPITHET; y mostrando mejor pronóstico clínico en el estudio DEFUSE.

Más recientemente, estudios clínicos como THAWS (THrombolysis for Acute Wake-up and unclear-onset Strokes with alteplase at 0.6 mg/kg)⁹⁰ y WAKE-UP (Efficacy and safety of MRI based thrombolysis in wake-up stroke)⁹¹ sugieren que pacientes con hora de inicio de los síntomas desconocido o del despertar podrían beneficiarse del tratamiento fibrinolítico con rt-PA iv si presentan un desajuste de difusión-flair (lesión visualizada en imágenes ponderadas en la secuencia de difusión pero aún no en flair) lo que garantizaría que el ictus es de menos de 4.5 horas de evolución; o mediante la demostración de un *mismatch* difusión/perfusión significativo en RM como en el estudio ECASS-4: ExTEND (Extending the time for thrombolysis in emergency neurological deficits).⁹² Sin embargo, a pesar de estos resultados prometedores,⁹¹ las guías americanas para el manejo del ictus isquémico no recomiendan la administración de fibrinólisis en ictus de más de 4.5 horas fuera de los ensayos clínicos.⁹⁴

Por otro lado, otra de las limitaciones severas de la fibrinólisis iv es la baja tasa de recanalización arterial que presenta, entorno al 30-40%.⁹⁵ Se ha visto que recanalizan sólo un 25% de los pacientes que presentan una oclusión proximal de la ACM, y lo que es todavía peor, sólo un 10% de los que tienen una oclusión de la carótida interna intracraneal (“oclusión en T”).⁹⁶

Todos estos limitantes de la trombolisis iv comentados, han supuesto un impulso para el desarrollo del tratamiento endovascular como opción alternativa o asociada en el intento de reperfusión en fase aguda y favorecer un buen pronóstico funcional.

1.6.3. Tratamiento endovascular

- *Del escepticismo a la realidad*

El tratamiento endovascular (TEV) para el ictus isquémico agudo ha experimentado una gran evolución desde sus orígenes. Este comprende la disrupción del trombo intraarterial farmacológicamente o mediante trombectomía mecánica (TM), a través de dispositivos especiales de captura y extracción del trombo. A pesar de todas las controversias generadas al respecto, hoy en día los procedimientos de recanalización intraarterial mecánica pueden ser considerados una opción en pacientes con contraindicación para la trombolisis intravenosa, siempre que exista tejido salvable y dentro de ventana terapéutica.

Sin embargo, el camino de la evidencia de lo obvio: el hecho de conseguir una recanalización arterial rápida y precoz, considerado un factor fuertemente asociado a la recuperación clínica...no fue tan fácil.

Los beneficios potenciales de este tratamiento se mostraron inicialmente en el ensayo PROACT II (The Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism trial)⁹⁷ en 1999 tras observarse un mejor resultado en pacientes con oclusiones de la arteria cerebral media proximal tratados con pro-uroquinasa intraarterial. El resultado positivo de este ensayo estimuló la exploración de otras estrategias de recanalización endovascular denominadas “*terapias puente*”. Como la manipulación del trombo con el catéter, la angioplastia con balón, aspiración manual del coágulo, y la combinación con fibrinólisis intravenosa, la administración de rt-PA intraarterial en el caso del ensayo IMS-I (Interventional Management Stroke)⁹⁸ o la aplicación de ultrasonidos de baja energía con el micro-catéter para potenciar la fibrinólisis local como en el IMS-II⁹⁹... pero ninguna de ellas tuvo éxito.

Posteriormente, se fueron desarrollando diferentes dispositivos mecánicos específicos de captura y disolución del trombo consiguiendo un incremento progresivo

de la tasa de recanalización más rápida y efectiva, de hasta el 80-90%, lo que desplazó la trombolisis intraarterial farmacológica a un segundo plano.¹⁰⁰⁻¹⁰⁵

De este modo, el primer ensayo clínico fue el MERCI (Mechanical Embolus Removal in Cerebral Ischemia)¹⁰⁰, un estudio prospectivo de un solo brazo diseñado para establecer la seguridad y eficacia de dicho dispositivo en ictus isquémicos de menos de 8 horas desde el inicio de los síntomas con oclusión arterial. Se observó una buena evolución clínica más frecuente en el grupo con recanalización que en el grupo no recanalizador (46% vs. 10%) y la mortalidad fue significativamente menor (32% vs. 54%).

Subsecuentemente, el Multi-MERCI Trial¹⁰¹ fue un estudio multicéntrico de un solo brazo con el objetivo de explorar la eficacia y seguridad en pacientes sin respuesta o con contraindicación a rt-PA y ganar experiencia con el dispositivo. Nuevamente se demostró un alto porcentaje de recanalización (57.3% en los tratados con el dispositivo y 69.5% con rt-PA+MERCI). La revascularización se asoció con buen pronóstico clínico por mRS ≤ 2 a los 90 días (49% vs. 10%, $p < 0.001$) y menor mortalidad (25% vs. 52%, $p < 0.001$).

Debido al respaldo de ambos estudios comentados, la FDA aprobó el dispositivo MERCI en 2004 para su uso habitual. Y posteriormente, en 2008 la FDA dio la aprobación a un segundo dispositivo de primera generación -aspiración con sistema Penumbra- basado en los resultados del estudio prospectivo multicéntrico de un solo brazo, PENUMBRA Pivotal Stroke Trial¹⁰². Este dispositivo logró un porcentaje de recanalización del 81.5% sin embargo, el mRS ≤ 2 a los 90 días fue sólo del 25%.

La incertidumbre sobre si dicha recanalización podría traducirse en mejores resultados neurológicos en el ictus isquémico agudo llevó al desarrollo de dispositivos de segunda generación: los stents no implantables (*stent-retrievers*). Estos han sido estudiados en varios ensayos clínicos randomizados de dos brazos comparativos con el dispositivo MERCI.

Los 2 principales sistemas de stent-retrievers desarrollados son el SOLITAIRE® (Medtronic) y TREVO® (Stryker Neurovascular), ambos aprobados por la FDA en 2012.

Estos dispositivos se caracterizan por ser extraíbles, lo que permite el despliegue del stent dentro del coágulo para la inserción del trombo, una rápida restauración del flujo y una posterior eliminación del coágulo.

El SWIFT trial (Solitaire with Intention for Thrombectomy) ¹⁰⁴ que comparó la recanalización del sistema MERCI retriever con el SOLITAIRE stent retriever; y el TREVO II trial (Thrombectomy REvascularization of large Vessel Occlusion in acute ischemic stroke) ¹⁰⁵ utilizó el dispositivo TREVO en comparación con el MERCI®. Ambos stent-retrievers mostraron mayores tasas de recanalización respecto a los dispositivos previos (de 61% a 87.5% y de 91.7% a 92%) y altos porcentajes de un buen resultado clínico según lo medido por la mRS a los 90 días, 58% y 40% para SOLITAIRE® y TREVO® respectivamente.

Paralelamente, varios ensayos clínicos randomizados de trombectomía mecánica intentaron evaluar si el tratamiento intra-arterial o combinado con rt-PA iv era superior al tratamiento estándar con rt-PA iv. Por un lado, el ensayo IMS III (Intervetional Managment Stroke) ¹⁰⁶ que comparaba el tratamiento endovascular de rescate tras rt-PA iv versus la fibrinólisis iv aislada dentro de las 3 primeras horas sin confirmación de oclusión vascular, mostró una mayor tasa de recanalización en pacientes sometidos a terapia endovascular, a pesar de que desafortunadamente el estudio fue interrumpido prematuramente al no encontrarse diferencias significativas en los resultados clínicos a los 90 días entre los grupos de tratamiento en el análisis intermedio.

Por otro lado, el ensayo SYNTHESIS expanded ¹⁰⁷ diseñado con la intención de evaluar la superioridad del tratamiento endovascular (mediante rt-PA intraarterial, disrupción mecánica o dispositivos endovasculares) frente al tratamiento con rt-PA iv dentro de las primeras 4.5 horas desde el inicio de los síntomas. El estudio no mostró diferencias respecto al pronóstico funcional a los 3 meses entre ambos grupos, concluyéndose que el efecto de ambas terapias era similar.

Finalmente, el ensayo MR RESCUE ¹⁰⁸ que comparó la embolectomía endovascular mediante el dispositivo MERCI o sistema Penumbra frente al mejor tratamiento médico en las primeras 8 horas tras el inicio de los síntomas. Las tasas de recanalización fueron bajas, probablemente relacionadas con el uso de dispositivos de

primera generación, y no se apreciaron diferencias significativas en los resultados funcionales a los 90 días.

Pese a tener claro que la recanalización arterial es básica para la recuperación clínica y que la terapia endovascular permite mayores tasas de recanalización; tras estos resultados, se generó cierto estado de escepticismo sobre la eficacia del tratamiento endovascular en la fase aguda del ictus isquémico y se posó un halo de pesimismo en la comunidad científica.

No fue hasta en 2015, donde la positividad de cinco de los grandes estudios clínicos (MR CLEAN, ESCAPE, EXTEND-IA, REVASCAT y SWIFT-PRIME ¹¹⁰⁻¹¹⁴ (**Tabla 5**) demostraron la superioridad de la trombectomía mecánica sobre el tratamiento médico en el ictus isquémico con oclusión de gran vaso de la circulación anterior. Lo que supuso el despertar de una nueva era en el manejo de esta patología y provocó el establecimiento de esta terapia en la práctica habitual como un nuevo estándar de atención en el ictus isquémico agudo.

Estos ensayos difirieron de todos los ensayos previamente publicados de terapia endovascular, en el reconocimiento de la importancia de un flujo de trabajo ágil, con protocolos donde se enfatizaba la rápida velocidad a la recanalización, donde habían criterios de imágenes de TC o RM claramente definidos para incluir sólo pacientes con oclusiones de gran vaso accesibles al tratamiento endovascular y la presencia de tejido cerebral recuperable, además de utilizarse dispositivos de trombectomía de segunda generación, que presentan mejores tasas de recanalización y menores tasas de complicaciones que los dispositivos y técnicas de primera generación. ^{104, 105}

En cada uno de estos ensayos, se incluyeron pacientes previamente sanos mayores de 18 años que presentaban un ictus isquémico agudo con oclusión de gran vaso arterial accesible (TICA, M1 y M2 ACM), de severidad clínica variable de hasta 12 horas de evolución desde el inicio de los síntomas. Los pacientes fueron asignados al azar para recibir tratamiento endovascular y/o más tratamiento habitual del ictus, pudiendo haber recibido tratamiento con rt-PA intravenoso con dosis estándar (0.9 mg por kg de peso corporal) si cumplían criterios y/o tratamiento sobre carótida extracraneal (oclusiones en tándem) si precisaban ^{111-113, 115-117}

Tabla 5. Características de los principales ensayos clínicos de tratamiento endovascular

	SWIFT PRIME EEUU	ESCAPE Canadá	MR CLEAN Holanda	REVASCAT España	EXTEND-IA Australia
Randomización	tPAiv+ Solitaire vs. tPA iv	Trombectomía vs. mejor tratamiento médico	Tratamiento endovascular (fibrinólisis ev o mecánica) vs. tPA iv	Solitaire vs. mejor tratamiento médico	tPAiv+ Solitaire vs. tPA iv
Tamaño muestra	941	242	500	690	70
Tiempo a tratamiento	<6h	<12h	<6h	<8h	<4.5h
Neuroimagen	TC o RM multimodal	TC multimodal	ATC/TC simple o ARM/RM o ADS	ATC/TC simple o ARM/RM	TC o RM perfusión y ATC/ARM
Odds ratio (IC 95%)	2.75 (1.53,4.95)	1.8 (1.4-2.4)	2.16 (1.39-3.38)	1.71 (1.05-2.81)	4.2 (1.3-13)
Independencia funcional 90 días (mRS≤2)	60% vs. 35%	53%, vs. 29.3%	32.6% vs. 19.1%	43.7% vs. 28.2%	71% vs. 40%

MR CLEAN [Multicenter Randomized Clinical trial of Endovascular treatment for Acute ischemic stroke in the Netherlands], **ESCAPE** [Endovascular treatment for small core and proximal occlusion ischemic stroke], **EXTEND-IA** [Extending the time for Thrombolysis in Emergency Neurological Deficits with Intra-Arterial therapy], **REVASCAT** [Endovascular Revascularization With Solitaire Device Versus Best Medical Therapy in Anterior Circulation Stroke Within 8 Hours] y **SWIFT-PRIME** [Solitaire with Intention for Thrombectomy].

Hubo una selección cuidadosa de los pacientes más apropiados basada en criterios claros de neuroimagen, identificándose la oclusión arterial y utilizándose en la mayoría de estudios, la escala ASPECTs ≥ 7 en TC o ≥ 6 si se realizaba una RM. Excepcionalmente, los ensayos SWIFT-PRIME, ESCAPE y EXTEND-IA utilizaron imágenes de perfusión para identificar un perfil de penumbra favorable con un core pequeño (ínfarkt core ≤ 50 ml y ≤ 70 ml respectivamente) y gran *mismatch* rescatable. Aunque los investigadores de ESCAPE utilizaron la TC multimodal para estimar el grado de circulación colateral adecuada como marcador de penumbra recuperable, el grupo EXTEND-IA y SWIFT-PRIME utilizó el TC perfusión analizado por el software RAPID (“Rapid Processing of Perfusion and Diffusion”).

El tiempo medio desde el inicio de los síntomas hasta la randomización fue de 195 minutos (rango intercuartil (IQ) 142-270 min) en ambos grupos. En estos ensayos, la mayoría de los pacientes fueron tratados dentro de las 6h desde el inicio de los síntomas (285 min (IQ 210–362); pero incluso los casos más tardíos (5.5–12h desde el inicio de los síntomas) como se observó en el ensayo ESCAPE,¹¹¹ tuvieron un resultado positivo en el brazo de tratamiento endovascular. En general, el inicio medio de la punción inguinal varió de 200 a 260 minutos desde el inicio de los síntomas, con una tasa de recanalización (TICI 2b-3) de entre 59% a 88%. Se observó una reducción del 50% en la mortalidad en los ensayos EXTENDIA y ESCAPE, aunque este hallazgo no fue universal.

Paralelamente, tenían lugar los ensayos THRACE (Trial and cost-effectiveness evaluation of intra-arterial thrombectomy in acute ischemic stroke)¹¹⁸ y THERAPY (Aspiration Thrombectomy After Intravenous Alteplase Versus Intravenous Alteplase Alone).¹¹⁹ El ensayo THERAPY fue un prospectivo aleatorizado donde se evaluaba la aspiración con sistema Penumbra comparado con fibrinólisis iv, como criterio principal de inclusión fue la presencia de un coágulo arterial intracraneal de 8 mm o más en TC. Se incluyeron 102 pacientes antes del cese temprano del ensayo debido a la evidencia proporcionada por los ensayos de trombectomía mecánica, no llegando a demostrar un beneficio estadístico de la terapia endovascular en el análisis primario final pero sí sugiriendo una fuerte eficacia de la trombectomía en análisis secundarios.

El ensayo THRACE, que se llevó a cabo en Francia, también se detuvo prematuramente después de la inclusión de 404 pacientes, comparaba la eficacia de la trombectomía (Solitaire, Merci, Catch, Penumbra) combinado con rt-PA iv vs. rt-PA iv. Como único requisito de neuroimagen de inclusión era la presencia de oclusión arterial y una rápida randomización después de la administración de rt-PA iv. A pesar de que en este estudio se observaron porcentajes de independencia funcional a los 3 meses de 53% vs. 42% estadísticamente significativos del grupo tratamiento endovascular sobre únicamente tratamiento intravenoso respectivamente, la diferencia absoluta (11%) entre ambos grupos era baja comparada con los otros estudios. Sus autores relacionaron esta baja diferencia en que en su estudio los pacientes, presentaron un mayor tiempo a punción desde la randomización (250 min (IQ 210–290) a pesar de tener un menor tiempo entre la fibrinólisis iv y la randomización (mediana 18 min, IQ 6-32), lo que contribuyó a que muchos pacientes randomizados a tratamiento endovascular finalmente no lo recibiesen.¹¹⁸

Previo a la publicación de los resultados de los estudios previamente mencionados, en febrero del 2016 se publicó el meta-análisis HERMES (Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from five randomised trials),¹²⁰ un análisis de los 1287 pacientes agrupados de los cinco ensayos históricos de tratamiento endovascular (MR CLEAN, ESCAPE, EXTEND-IA, REVASCAT y SWIFT-PRIME) que mostraba un mejor resultado funcional a los 90 días en los pacientes que habían recibido tratamiento endovascular respecto al control, dentro de las primeras 7.3 h desde el inicio de los síntomas, además de corroborar el resto de resultados impresionantes de estos ensayos.

Como se indica en este meta-análisis, la discapacidad a los 90 días se redujo significativamente en comparación con el grupo control (OR 2.49, IC del 95% 1.76–3.53; $p < 0.0001$), con tasas de mortalidad y HIS similares.¹²⁰ El número de pacientes necesario a tratar para prevenir una dependencia funcional o muerte fue de 2.6, en cambio en el estudio THRACE fue de 9.^{118, 120}

De estos cinco estudios analizados en el meta-análisis, se concluye que la trombectomía mecánica reduce la discapacidad en pacientes con ictus isquémico agudo con oclusión de gran vaso de la circulación anterior, y que estos beneficios se aplican a los

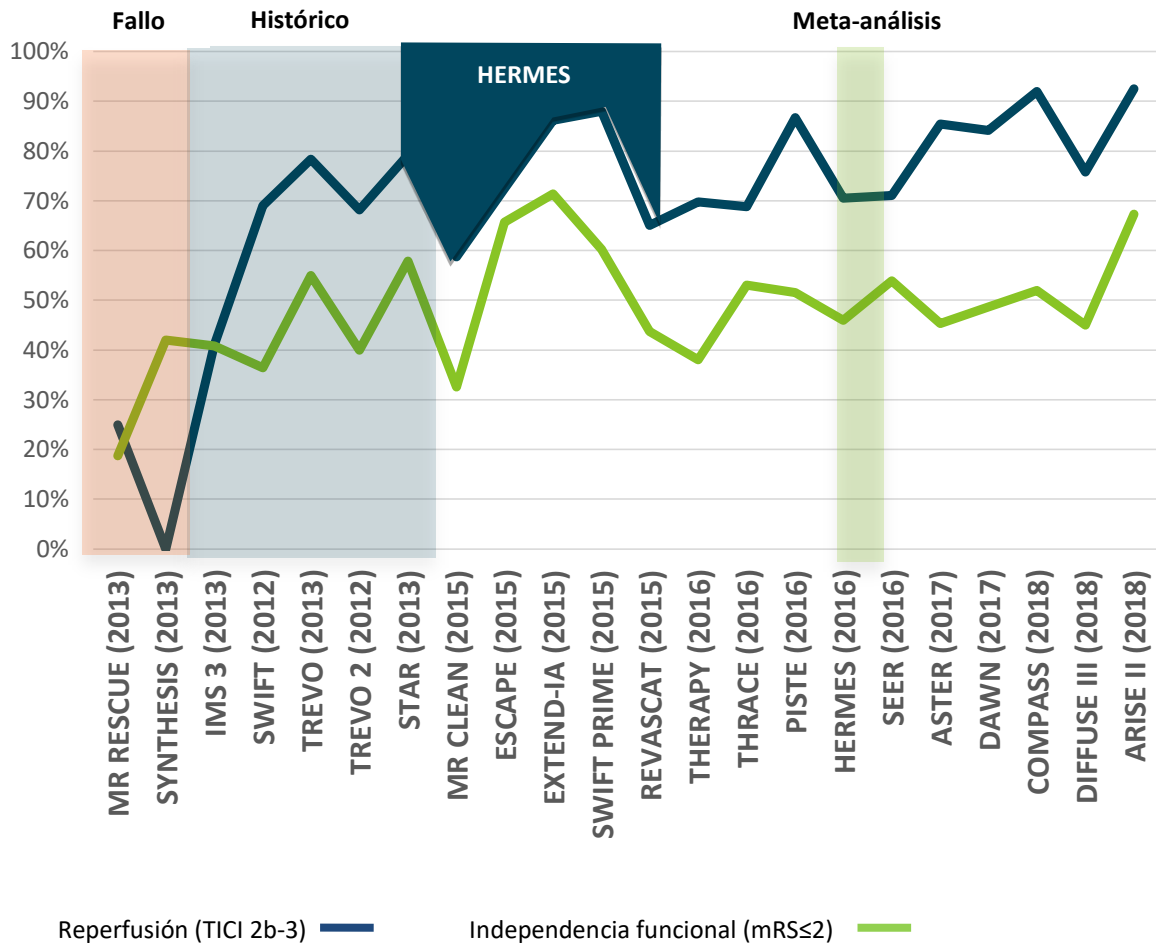
pacientes independientemente de las características de los pacientes (mayores de 80 años o la gravedad inicial del ictus), del tiempo desde el inicio de los síntomas hasta la randomización > 300 min y de la elegibilidad para rt-PA intravenosa.¹²⁰

Estas conclusiones han supuesto el mayor cambio en la Neurología vascular y en el manejo del ictus isquémico agudo de los últimos 20 años. Los resultados de los ensayos mencionados forzaron a publicar una actualización de las guías AHA/ASA¹¹⁹ para el ictus isquémico en el 2015 donde se recomendaba tratar mediante trombectomía mecánica con *stent retrievers* dentro de las 6 horas desde el inicio de los síntomas en pacientes con oclusión arterial M1 o TICA documentada, mayores de 18 años de edad, con mRS previo de 0-1, que presentasen una NIHSS y ASPECTS ≥ 6 a la llegada (Nivel de Evidencia clase IA).

Sin embargo, tras la positividad de los ensayos endovasculares, se abrieron otras incógnitas y con ello, nuevos objetivos para ampliar las indicaciones de la terapia intraarterial -véase **figura 9**-. Entre ellas, los pacientes de más allá de las 6 horas de evolución: los ictus del despertar o los de hora de inicio de los síntomas desconocido. Estos representan aproximadamente un 20% de los ictus isquémicos y generalmente quedan excluidos para terapias de recanalización debido al tiempo desconocido de aparición de síntomas.¹²² Se había observado en estudios no aleatorizados, que este subgrupo de pacientes podrían beneficiarse de la reperfusión cerebral si muestran un *mismatch* importante,¹²³⁻¹²⁵ sin embargo, hasta la fecha faltaban ensayos prospectivos con criterios de inclusión y exclusión claramente definidos.

En esta línea, recientemente se han publicado dos estudios, el estudio DAWN (DWI or CTP Assessment With Clinical Mismatch in the Triage of Wake Up and Late Presenting Strokes Undergoing Neurointervention With Trevo)¹²⁶ y el estudio DEFUSE 3 (Endovascular Therapy Following Imaging Evaluation for Ischemic Stroke) que proporcionan nueva evidencia al respecto (véase **Tabla 6**).¹²⁷

Figura 9. Cronología histórica ensayos clínicos en terapia endovascular



Por una parte, en el ensayo DAWN se incluyeron 206 pacientes, que fueron seleccionados cuidadosamente, basándose principalmente en la presencia de un volumen del núcleo del infarto (menos de 51 ml en todos los pacientes y <31ml para la mayoría de los casos) medido en difusión si RM o en TC perfusión con el software validado automatizado (RAPID; iSchemaView, Menlo Park, CA). Se consideraban candidatos aquellos que presentaban un *mismatch* importante con volumen de infarto pequeño y un déficit neurológico severo. La independencia funcional fue del 49% para el grupo tratado con trombectomía versus el 13% en los no tratados, con porcentajes de mortalidad similar en ambos grupos (19% vs. 18%) y de HIS (6% vs. 3%) respectivamente.

En el ensayo DEFUSE 3 se incluyó a 182 pacientes dentro de las 6 a 16 horas posteriores a la última vez visto asintomático y que presentaban tejido rescatable. Nuevamente, el tamaño del infarto tenía que ser <70 ml, medido con DWI-RM o TC de perfusión usando el software de RAPID. La independencia funcional fue del 45% para la trombectomía versus el 17% para el tratamiento médico, con un RR: 2.67; IC del 95% CI: 1.60–4.48; con una $p < 0.0001$. La mortalidad a los noventa días fue de 14% vs. 26% y de HIS de 7% vs. 4% respectivamente.

Ambos ensayos demuestran que la trombectomía mecánica, en pacientes seleccionados con oclusión de gran vaso proximal de la circulación anterior, es efectiva y segura durante las primeras 6-24 horas. El resultado de sólo estos dos ensayos ha favorecido una nueva actualización en las guías del tratamiento del ictus isquémico en el 2018, ampliando la ventana terapéutica del tratamiento endovascular en ictus isquémicos de más de 6 horas de evolución como nueva recomendación con un nivel de evidencia clase IA, siempre que cumplan estrictamente los criterios de selección que se mostraron en los ensayos clínicos.⁹⁴

Tabla 6. Resumen de los principales ensayos clínicos de tratamiento endovascular

Table 2 Summary of recent large randomized stroke trials supporting endovascular treatment								
Trial	Inclusion Criteria	Imaging Criteria	Time from Onset	Device	Device Usage, %	Reperfusion Rate, mTICI 2b-3, %	Outcome, mRS 0-2 at 90 d, %	Intervention vs IV t-PA (Except ARISE II and DAWN Trials)
MR CLEAN	NIHSS ≥ 2	LVO on CTA, MRA, DSA, TCD	<6 h	Trevo/Solitaire	81.5	59	32.6 vs 19.0	500 (233 vs 267)
ESCAPE	NIHSS ≥ 5	LVO on CT/CTA Small infarct core (ASPECTS 6-10) Good collaterals on multiphase CTA	<12 h	Solitaire/Trevo	86	72	53.0 vs 29.3	315 (165 vs 150)
SWIFT PRIME	NIHSS 8-29	LVO on CT/CTA or MRI/MRA Infarct core ≤ 50 mL Target mismatch on Perfusion MR	<6 h	Solitaire	100	88	60.2 vs 35.5	196 (98 vs 98)
EXTEND-IA	Prestroke mRS $\leq 0-1$	LVO on CTA/CTP/MRA/MRP Infarct core ≤ 70 mL Target mismatch on Perfusion MR	<6 h	Solitaire	100	86	71 vs 40	70 (35 vs 35)
REVASCAT	NIHSS ≥ 6	LVO on CTA/MRA/DSA ASPECTS score ≥ 6	<8 h	Solitaire	100	66	43.7 vs 28.2	206 (103 vs 103)
THRACE	NIHSS 10-25	LVO on CT/CTA/MRA	<5 h	Solitaire	100	70	53.0 vs 42.1	404 (200 vs 202)
THERAPY	NIHSS ≥ 8	Clot length on CT ≥ 8 mm Infarct core $\leq 1/3$ MCA	<8 h	Penumbra (Aspiration)	100	70	38 vs 30	108 (55 vs 53)
ARISE II	NIHSS 8-25	LVO on CTA/MRA/DSA	<8 h	EmboTrap	100	79.5	70	228 vs literature on Solitaire and Trevo
DAWN	NIHSS ≥ 10 (groups A-B) NIHSS ≥ 20 (group C)	DWI-MRI/CTP (RAPID software) Small infarct core (≤ 51 mL)	6-24 h	Trevo	100	84	49 vs 13	206 (107 vs 99 standard care)
DEFUSE 3	NIHSS ≥ 10 (13 patients NIHSS ≥ 10)	DWI-MRI/CTP (RAPID software) infarct core < 70 mL (median 35 mL)	6-16 h	Any FDA approved device	98	76	45 vs 17	182 (92 vs 90 standard care)

Abbreviations: ASPECTS, Alberta Stroke Program Early CT Score; CTA, computed tomography angiography; CTP, computed tomography perfusion; DSA, digital subtraction angiography; DWI, diffusion-weighted imaging; IV, intravenous; LVO, large-vessel occlusion; MCA, middle cerebral artery; MRA, magnetic resonance angiography; MRP, magnetic resonance perfusion; mRS, modified Rankin score; mTICI, modified treatment in cerebral ischemia; NIHSS, National Institutes of Health Stroke Scale; t-PA, tissue plasminogen activator.

1.7 PRONÓSTICO

Predecir el pronóstico y evolución de los pacientes en la fase aguda del ictus resulta un ejercicio de estimación complicado, dadas las numerosas variables que intervienen tanto previas al tratamiento, como durante y tras el mismo.

Por ello, en el siguiente apartado se realizará un repaso de las principales variables pronósticas relacionadas con el tratamiento endovascular y que posteriormente serán evaluadas en la presente tesis.

1.7.1 Variables clínicas

- *Déficit neurológico basal y a las 24 horas. Concepto de mejoría neurológica importante.*

Varios estudios clínicos han mostrado el impacto del déficit neurológico inicial, evaluado mediante el uso de la escala NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale) basal,¹²⁹ como una variable independiente de pronóstico funcional.¹³⁰⁻¹³²

La escala NIHSS es ampliamente utilizada para evaluar la severidad del ictus y es un importante predictor de la presencia de oclusión intracraneal,¹³³⁻¹³⁵ utilizándose para seleccionar pacientes candidatos a procedimientos de reperfusión endovascular. Sin embargo, el mejor valor de corte en la puntuación total del NIHSS que prediga la presencia de una oclusión intracraneal todavía es un tema controvertido. De hecho en los últimos años, se han desarrollado varias escalas¹³⁷⁻¹³⁹ en la fase prehospitalaria validadas para la rápida identificación del ictus agudo candidatos a trombectomía por su alta probabilidad de presentar una oclusión intracraneal, como es la escala RACE (Rapid Arterial occlusion Evaluation).¹³⁷

Además de lo expuesto, en los pacientes sometidos a tratamiento de reperfusión, uno de los mayores determinantes del pronóstico clínico a los 3 meses es la puntuación de la NIHSS a las 24 horas, siendo utilizada como marcador de buena respuesta clínica al tratamiento en estudios varios.

Existe un subconjunto de pacientes tratados con terapia de reperfusión que muestran una recuperación clínica dramática y temprana dentro de las siguientes 24 horas, lo que se conoce como "*mejoría neurológica importante*", "*recuperación neurológica rápida*" o "*mejoría neurológica temprana*" definiéndose en la mayoría de los ensayos clínicos como un mejoría de ≥ 8 puntos en la escala NIHSS o una NIHSS de 0 o 1 a las 24 horas.¹⁴⁹⁻¹⁵¹ Este fenómeno tiene lugar en aproximadamente el 24-33% de los pacientes tratados con rt-PA iv,^{149, 150, 152, 153} en relación a un rápida recanalización arterial y asociándose con un mejor resultado funcional a largo plazo.^{149, 150} Con el tratamiento endovascular, se han reportado ratios de mejoría clínica importante entre 31% y 59% tras una recanalización exitosa. Este margen de resultados depende del tiempo a la recanalización, del status de la circulación colateral, de la severidad inicial del ictus y del volumen de infarto inicial previo al tratamiento.^{102, 124, 152, 154} Sin embargo, a pesar de tener éxito en la recanalización tras una trombectomía, no todos los pacientes muestran una mejoría importante y la respuesta al tratamiento a menudo es impredecible.

De hecho, en contraposición existe un grupo de pacientes que presentan una mejoría clínica tardía (después de las 24 horas) en relación a lo que algunos investigadores han denominado "*Cerebro aturdido*" (*Stunned Brain*).¹⁴⁰ Este está provocado por varios mecanismos como el hipometabolismo tras la injuria isquémica, la presencia de edema cerebral sin hipotenuación en fase resolutive, por daño post reperfusión o por toxicidad por contraste no manifiesta radiológicamente.^{141, 142} Este subgrupo de pacientes es particularmente interesante, y se debe tener en cuenta en aquellos pacientes que persisten con déficit neurológico severo a pesar de la recanalización y en ausencia de una extensa lesión en la neuroimagen de control a las 24 horas.

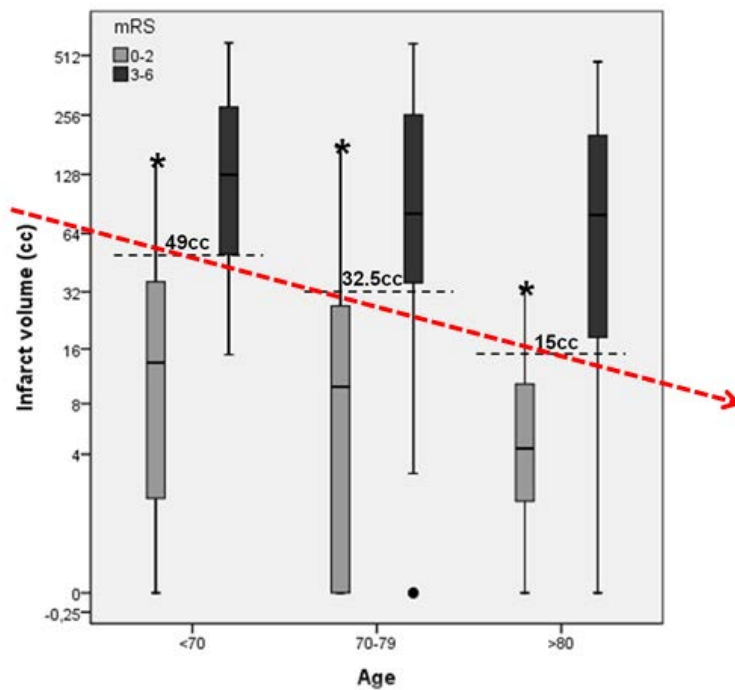
- ***La edad***

Como ya sabemos, la prevalencia y la incidencia del ictus isquémico aumentan con la edad. Los pacientes mayores de 85 años representan el 17% de todos los pacientes con ictus isquémico.¹⁴³ La edad es considerada como uno de los factores independientes más potentes de pronóstico clínico en pacientes sometidos a tratamiento de reperfusión. Específicamente en este grupo de pacientes octogenarios, aunque la literatura es alentadora, el tratamiento endovascular sigue siendo un tema en controversia.

Por una parte, en la mayoría de ensayos los pacientes muy ancianos a menudo han sido excluidos de los ensayos más grandes, debido a un límite de edad superior predeterminado^{113, 115} o porque representan sólo una pequeña proporción de la población de estudio.¹¹⁰⁻¹¹² Incluso algunos estudios recientes han indicado que la trombectomía presenta un riesgo significativamente mayor de mortalidad y morbilidad para este grupo de pacientes (mayores de 80 años) en comparación con los pacientes más jóvenes, a pesar de una recanalización exitosa.¹⁴⁴⁻¹⁴⁶

En relación a este punto, se ha postulado que a medida que avanza la edad existe una mayor susceptibilidad al volumen de infarto capaz de impedir una buena recuperación clínica a los 3 meses, como puede observarse en la siguiente gráfica.¹⁴⁷

Figura 10. Volumen de infarto ajustado a la edad



El umbral del volumen de infarto compatible con la independencia funcional
Disminuye progresivamente con la edad

Tomada de Ribo, M; Flores, A; et al.¹⁴⁷

En cambio por otro lado, los octogenarios parecen beneficiarse más de la terapia endovascular en comparación con el tratamiento estándar con rt-PA sólo ¹⁴⁸. Incluso entre los pacientes aún de mayor edad (mayores de 90 años) con un excelente estado funcional basal se han observado resultados favorables tras recibir tratamiento endovascular. ¹⁴⁹ De acuerdo con ello y apoyando los estudios anteriores, el meta-análisis HERMES ¹²⁰ ha mostrado que el tratamiento endovascular fue significativamente más beneficioso en comparación con únicamente rt-PA iv en pacientes de 80 años o más.

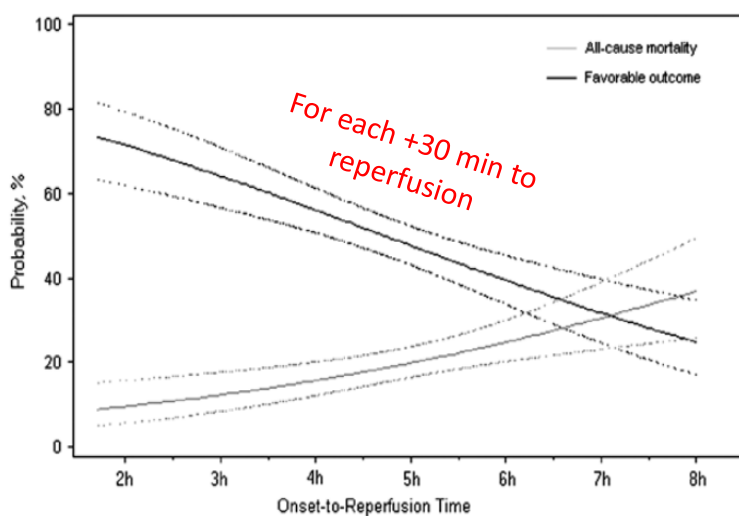
A pesar de todo ello, actualmente sigue siendo un reto el determinar el perfil más adecuado de pacientes mayores que se benefician del tratamiento endovascular.

- ***El tiempo***

Como hemos comentado previamente en la presente tesis, el tiempo desde el inicio de los síntomas o tiempo de isquemia, es sin duda uno de los principales determinantes a la hora de decidir la estrategia terapéutica a seguir en un paciente con un ictus isquémico.

Como bien enuncia la ya famosa frase “*Time is brain*”, cuanto mayor es el tiempo de isquemia que ha transcurrido, existe una menor probabilidad de recuperación clínica, de respuesta al tratamiento de reperfusión y una mayor probabilidad de transformación hemorrágica. Su importancia radica en que la isquemia cerebral es un proceso dinámico, donde se produce la muerte progresiva neuronal hasta ser un daño irreversible si no se consigue una rápida restauración del flujo sanguíneo cerebral. Se considera el tiempo desde el inicio de los síntomas hasta la reperfusión cerebral como el predictor más potente de respuesta funcional, como podemos observar en la siguiente gráfica -véase **figura 11-** tomada de *Mazighi M, et al.* ¹⁵⁶ En ella, se muestra la disminución de la posibilidad de recuperación funcional sin discapacidad entre un 10-15% por cada 30 minutos de retraso en la reperfusión cerebral en las primeras 6-8 horas.

Figura 11. Probabilidad de mejoría funcional en función del tiempo a reperusión cerebral.



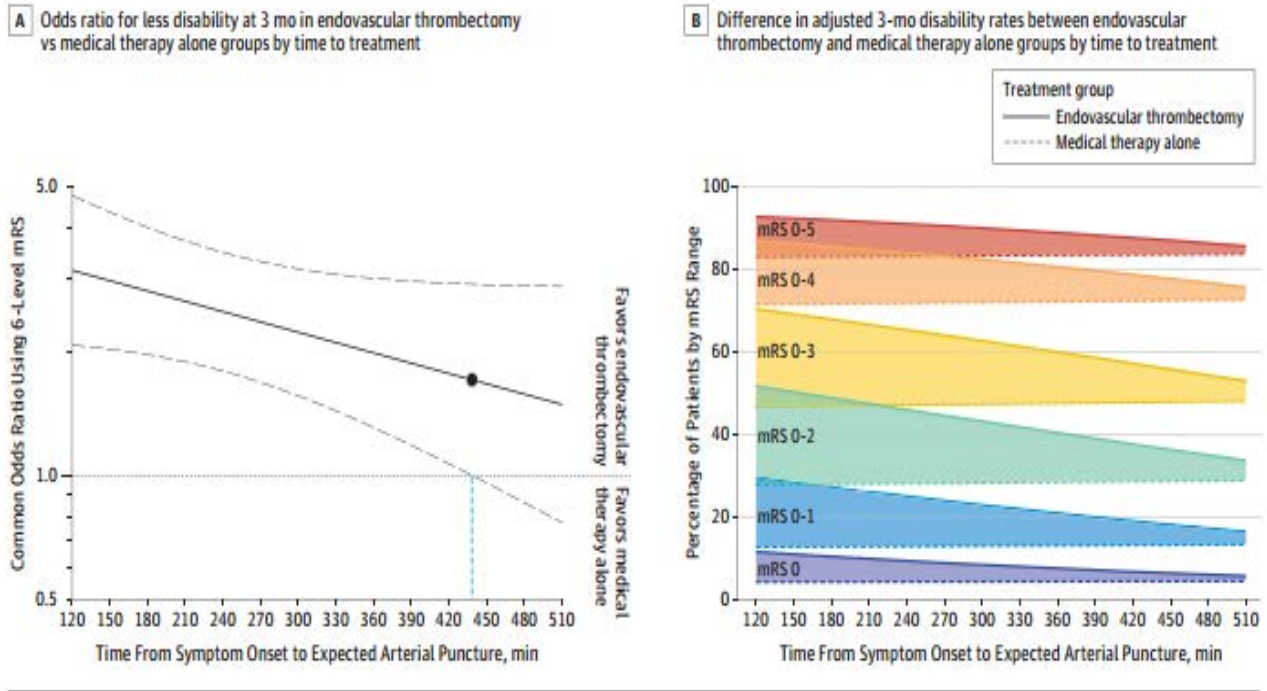
Tomada de Mazighi M, et al.¹⁵⁶

Además de ello, existe una estrecha ventana terapéutica en el tratamiento de reperusión cerebral tanto intravenoso como intraarterial. En todos los estudios se demuestra que el tratamiento fibrinolítico es tanto más efectivo y beneficioso, cuando se aplica, de manera que el número de pacientes dependiente evitables es directamente proporcional a la prontitud en la instauración del tratamiento. Del mismo modo ocurre en el tratamiento endovascular como puede observarse en la siguiente gráfica -véase **figura 12-** tomada del meta-análisis del grupo HERMES.¹⁵⁷

Por estos motivos, es primordial tratar de reducir al máximo posible los diferentes tiempos en el manejo del ictus isquémico agudo (el tiempo inicio-puerta en el ámbito extrahospitalario, el tiempo puerta-aguja y puerta-punción en el circuito intrahospitalario) a fin de conseguir una rápida reperusión cerebral.

Figura 12. Asociación pronóstico funcional con el tiempo a tratamiento endovascular

Figure 1. Association of Time From Symptom Onset to Expected Time of Endovascular Thrombectomy Procedure Start (Arterial Puncture) With Disability Levels at 3 Months in Endovascular (n = 633) vs Medical Therapy (n = 645) Groups



Tomada de Saver JL, et al. ¹⁵⁷

1.7.2 Biomarcadores en sangre

- *La glicemia*

El estudio de biomarcadores en sangre y el papel que juegan como factor pronóstico en el ictus isquémico agudo es motivo constante de investigación y estudio.

La glicemia, entre los biomarcadores de laboratorio asociados al pronóstico, es el de mayor relevancia e implicación clínica. Distintos estudios relacionan la hiperglucemia en fase aguda con un peor pronóstico clínico, mayor volumen de infarto y menor tasa de recanalización arterial; ^{158, 159} debido al daño directo sobre el propio parénquima, por la capacidad de inhibición de la propia fibrinólisis intrínseca y porque disminuye la actividad del rt-PA iv. Por todo ello, es imperativo el control estricto de la glicemia capilar para una buena evolución clínica.

1.7.3 Variables radiológicas de parénquima y vasculares

- ***Determinación de volumen de lesión inicial***

La progresión a infarto irreversible tras la oclusión arterial es tiempo sensible y variable en cada paciente. La estimación del tejido inicialmente afectado es una herramienta útil a la hora de definir si un paciente es tributario a tratamiento de reperfusión cerebral. Como se ha mencionado previamente en la presente tesis, inicialmente, en los primeros ensayos de reperfusión con fibrinolíticos iv se consideraba como criterio de exclusión la presencia de signos precoces en más de 1/3 del territorio de la ACM en TC de cráneo simple. Sin embargo, actualmente es más utilizada la escala ASPECTS, estableciéndose un punto de corte mayor de 7 como criterio de tratamiento de reperfusión; puesto que por debajo de este punto, las probabilidades de complicación hemorrágica y de mala evolución clínica aumentan significativamente.

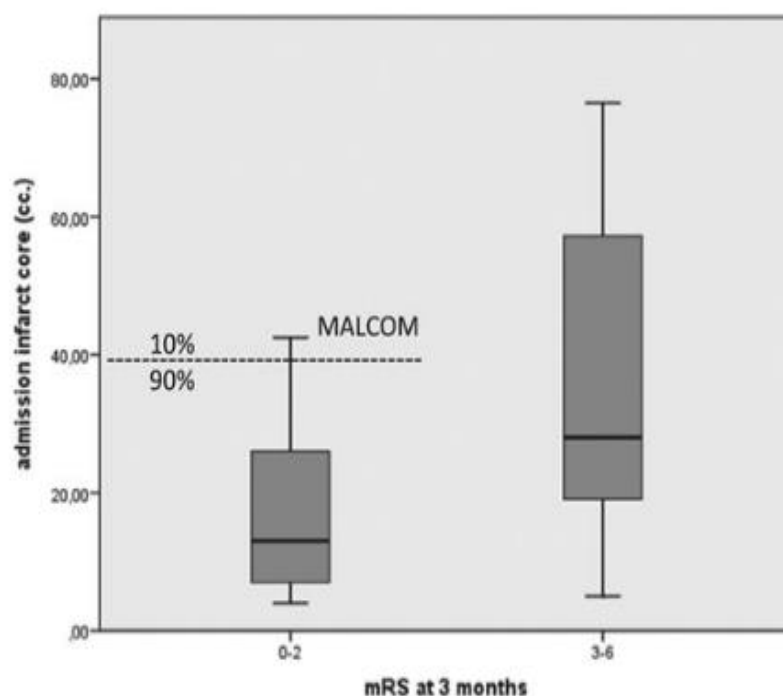
Con el objetivo de ampliar la ventana terapéutica en el tratamiento trombolítico intravenoso y basándose en el concepto dinámico del ictus, los estudios multiparamétricos (TC perfusión y RM) tomaron relevancia por su capacidad de discriminación del *mismatch* entre el core de infarto y la zona de penumbra isquémica. Del ensayo DEFUSE se describieron los perfiles: “*perfil mismatch aceptable*” (pequeño volumen de lesión en DWI y extenso defecto de perfusión en RM) que se asocia con buena evolución clínica tras la recanalización precoz; y el “*perfil de malignidad*” (extenso volumen en DWI con escaso o nulo *mismatch*) asociado con mayor riesgo de TH y mala respuesta funcional.⁸⁸

Igualmente sucede en el caso de la trombectomía mecánica donde en los últimos años, se han utilizado imágenes multimodales para seleccionar los candidatos a reperfusión endovascular en los ensayos clínicos, hasta hacerse una práctica habitual hoy en día.^{114, 157}

El área del núcleo del infarto suele representarse mediante secuencias de difusión en RM^{50, 88} o mediante el VSC^{160, 161} o el FSC^{161, 163} en los estudio de TC perfusión. Este core del infarto se considera una zona de daño tisular irreversible, capaz de predecir el volumen de infarto final en la neuroimagen de control y con ello, la respuesta funcional del paciente.^{160, 162-164} Los investigadores del ensayo DEFUSE determinaron que un volumen en difusión pretratamiento mayor de 100 cc predecía un curso clínico maligno. Otros

autores como *Yoo, et al.*¹⁶⁵ mostraba que independientemente del resultado de la recanalización, un volumen ≥ 70 cc en la secuencia difusión de RM se asociaba con una pobre respuesta funcional, así como *Saunders et al.*¹⁶⁶ detectaron un punto de corte de 80 cc en difusión que discernía entre buen y mal resultado funcional en pacientes no tratados. En cuanto a los pacientes tratados con rt-PA iv, los investigadores del estudio EPITHET determinaron un volumen pretratamiento en difusión ≤ 25 cc a la obtención de una buena respuesta. Y más recientemente, *Ribo et al.*¹⁶⁷ definieron el concepto “MALCOM” como el volumen de infarto inicial máximo admitido (CBV o DWI) por encima del cual la probabilidad de conseguir una buena respuesta funcional en aquellos pacientes sometidos a trombectomía mecánica era 39 cc, como puede observarse en la siguiente gráfica.

Figura 13. Volumen de infarto inicial acorde al estado funcional a los 3 meses y nivel de MALCOM



Sólo 10% de los pacientes con una lesión inicial mayor de MALCOM conseguirán una respuesta funcional favorable

Tomada de Ribo et al.¹⁶⁷

En los últimos años se ha sugerido una mayor utilidad de la escala ASPECTS aplicada en los mapas de perfusión para mejorar la predicción de la extensión del volumen final de infarto y del pronóstico funcional comparado con la ASPECTS en el TC simple.
168, 169

Sin embargo, los recientes avances terapéuticos, técnicos y organizativos están poniendo en duda el papel pronóstico de este tejido supuestamente necrótico e irreversible, sugiriéndose la potencial reversibilidad.^{170, 171} La influencia de estos puntos en referencia a la trombectomía mecánica es objetivo de estudio en la presente tesis.

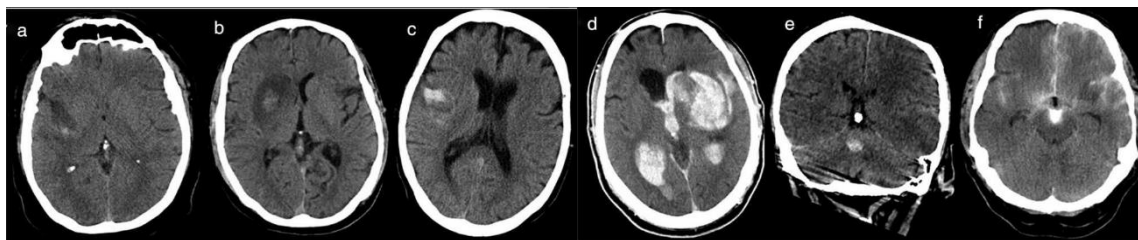
- ***Volumen de infarto final y transformación hemorrágica***

La evaluación neurológica y la neuroimagen de control en las siguientes 24 horas ofrecen importante información en cuanto al pronóstico funcional y las posibles complicaciones, como la transformación hemorrágica, en los pacientes sometidos a tratamiento de reperfusión (sistémica y/o endovascular).

Se considera el volumen de infarto final como uno de los indicadores más potentes de pronóstico funcional a los 3 meses, capaz de predecirse a partir del volumen de lesión inicial del core, como hemos mencionado previamente. Respecto a ello, *Zaidi, et al.*¹⁷¹ determinaron en su estudio un volumen final de infarto en DWI de 40 cc como el mejor punto de corte asociado a una buena respuesta funcional en pacientes sometidos a tratamiento endovascular. *Yoo, et al.*¹⁷⁰ lo determinaron en 50 cc, además de identificar un volumen mayor de 90 cc como muy específico de mal pronóstico clínico a los 3 meses. Con ello, se llegó a la conclusión que la recanalización arterial temprana y exitosa condiciona mejores resultados funcionales mediante la consecuente reducción del volumen de infarto final.

Por otro lado, la transformación hemorrágica intracerebral sintomática (THIS) es definida como aquella hemorragia intracerebral que condiciona un deterioro neurológico clínico, normalmente definido por un aumento de 4 puntos en la escala NIHSS según criterios del estudio ECASS⁷⁰- véase anexo 10.1.4 -. Es de las complicaciones hiperagudas más temidas tras el tratamiento de reperfusión, su frecuencia varía entre 6 y 10% según las series, asociándose con peor pronóstico funcional y mortalidad.

Figura 14. Imágenes clasificación radiológica de la transformación hemorrágica



IH1

IH2

HP1

HP2

HPR1

HPR2

IH 1 y 2: Infarto hemorrágico. HP 1 y 2: Hemorragia parenquimatosa. HPR 1 y 2: Hemorragia parenquimatosa remota

- **Recanalización**

Como hemos ido explicando a lo largo de la presente tesis, es primordial el conseguir una recanalización temprana y completa a fin de evitar el daño tisular irreversible. La recanalización arterial se considera un importante marcador de eficacia de las terapias de reperfusión, viéndose incrementado su porcentaje claramente con el tratamiento endovascular respecto al sistémico en aproximadamente en un 34%.¹⁷⁴

Además, la recanalización es uno de los factores independientes de evolución clínica más importantes en la fase aguda del ictus isquémico por una oclusión de un gran vaso arterial cerebral.^{174, 175} Sin embargo hay que tener en cuenta que a medida que aumenta el tiempo a la recanalización existe una pérdida de efectividad¹⁵⁷ aumentado la denominada “recanalización fútil”) y un aumento en el riesgo de complicaciones hemorrágicas. Factores como el estado de la circulación colateral, el tamaño del trombo y su localización, y la propia anatomía del paciente... son factores entre otros, que influyen en una exitosa recanalización.

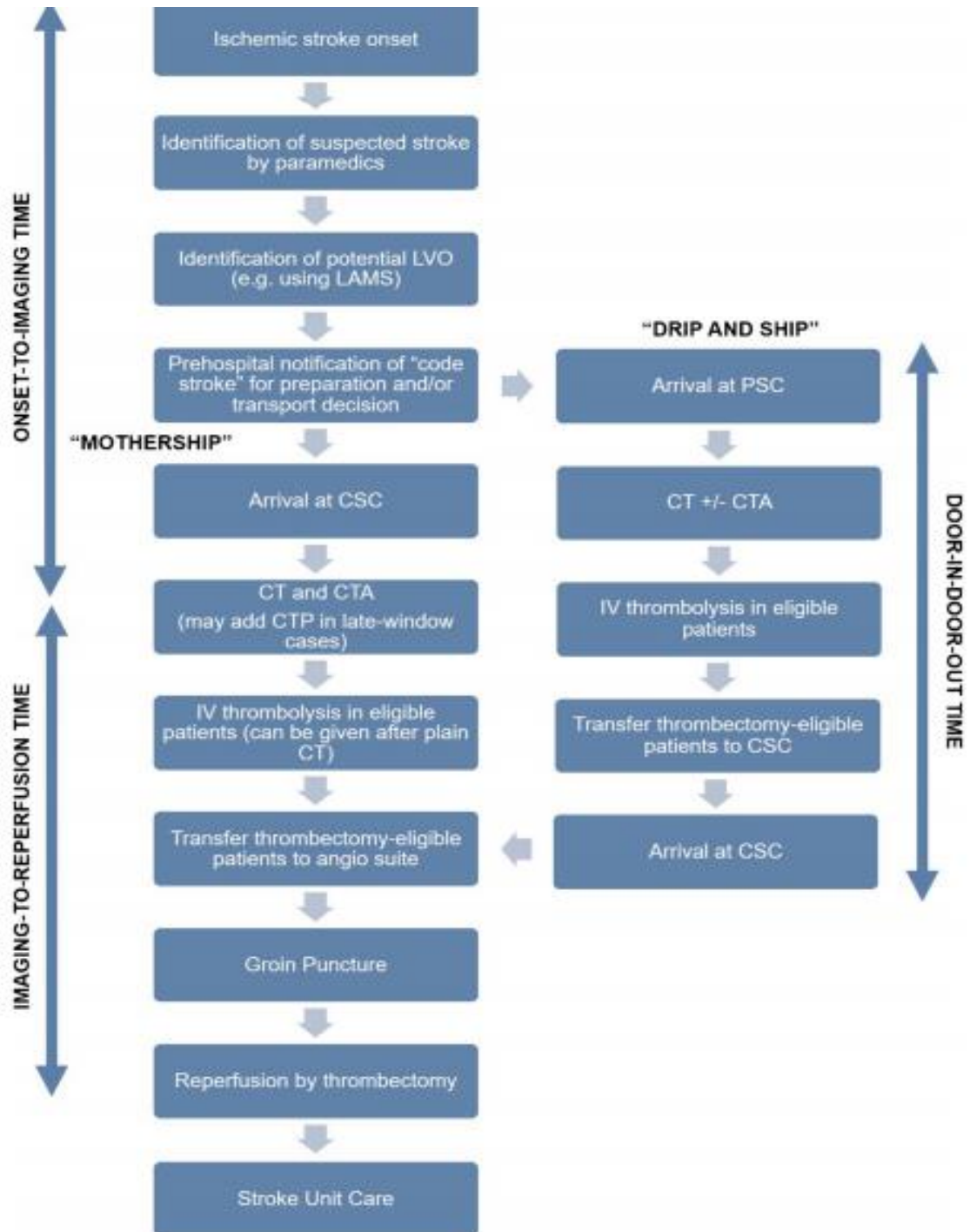
1.7.4 Tiempos a tratamiento

La rápida reperusión del cerebro en isquemia es crítica para obtener buenos resultados funcionales en los pacientes con ictus isquémico agudo.¹⁵⁷ Tanto para el tratamiento sistémico como endovascular, un buen resultado funcional depende en gran medida del tiempo a tratamiento. En los pacientes sometidos a trombectomía mecánica, el tiempo desde el inicio de los síntomas hasta la reperusión ha mostrado ser el más potente predictor de buena respuesta funcional.¹⁷⁷ Tanto es así, que analizando las métricas de los principales ensayos clínicos, se observó que cada 45 minutos de retraso en la reperusión angiográfica reduce la probabilidad de un buen resultado clínico en un 10% en el estudio IMS III¹⁷⁹ y del 38% por cada hora de retraso en el estudio STAR.¹⁸⁰ En el ensayo ESCAPE, cada aumento de 30 minutos en el tiempo de la neuroimagen a la reperusión, redujo la probabilidad de lograr un resultado funcionalmente independiente en un 8.3%. En el meta-análisis HERMES cada retraso de una hora en la reperusión se asoció con un grado de discapacidad menos favorable (OR: 0.84; ARD, -6.7%) y menos independencia funcional (OR: 0.81, ARD, -5.2%).¹³⁸

La administración del tratamiento fibrinolítico iv o la terapia endovascular, son sólo el último de los muchos pasos que llevan a la reperusión temprana. Desde el reconocimiento rápido de los síntomas de ictus hasta el transporte del paciente a un hospital con capacidad de realización de trombectomía mecánica (fase extrahospitalaria), desde la llegada al hospital y la obtención de neuroimágenes eficientes hasta el rápido traslado a la sala de angiografía (fase hospitalaria) para tratamiento, el paciente con un ictus isquémico tiene que pasar por exámenes clínicos y de imagen, estar en contacto con muchos profesionales de la salud y diferentes estrategias de tratamiento antes de recibir tratamiento. Como puede observarse en la **figura 15** donde se muestran los diferentes escalones críticos en el flujo de trabajo en el ictus isquémico agudo con oclusión arterial tomada de *Ganesh, A y Goyal, M.*¹⁸¹

Si bien se sabe que el intervalo de tiempo total a la reperusión es el más comúnmente estudiado, por su importancia predictiva en la respuesta funcional y su correlación directa con menores tasas de mortalidad a los 90 días;¹⁵⁶ aún no se han descrito claramente la relación entre los distintos intervalos en los que se divide el flujo de trabajo y su impacto clínico específico.

Figura 15. Pasos críticos en el flujo de trabajo en el ictus isquémico agudo



Desde el inicio de la terapéutica intraarterial, a lo largo de los años, se han ido describiendo nuevas métricas ¹⁸² y estandarizándose pautas para el tratamiento endovascular, que han ido modificándose en función de los registros reportados y análisis de los resultados de los tiempos de trabajo en los principales ensayos.

Inicialmente, en 2011 la “*Brain Attack Coalition*” ¹⁸³ propuso como objetivo de tratamiento un tiempo puerta punción <120 minutos. Sin embargo, unos años más tarde se definió como mejor marcador de buena respuesta funcional al tratamiento endovascular, el tiempo desde el inicio de los síntomas hasta la reperusión. A pesar de que esta métrica es considerada desde siempre la más relevante, es posible que tenga mayor importancia fisiológica respecto a la carga isquémica y que haya otras variables dentro de esta que pueden ser difíciles de modificar a nivel institucional, como el tiempo inicio de los síntomas a la llegada del hospital o la punción-recanalización, dependiente de la experiencia del personal de la sala.

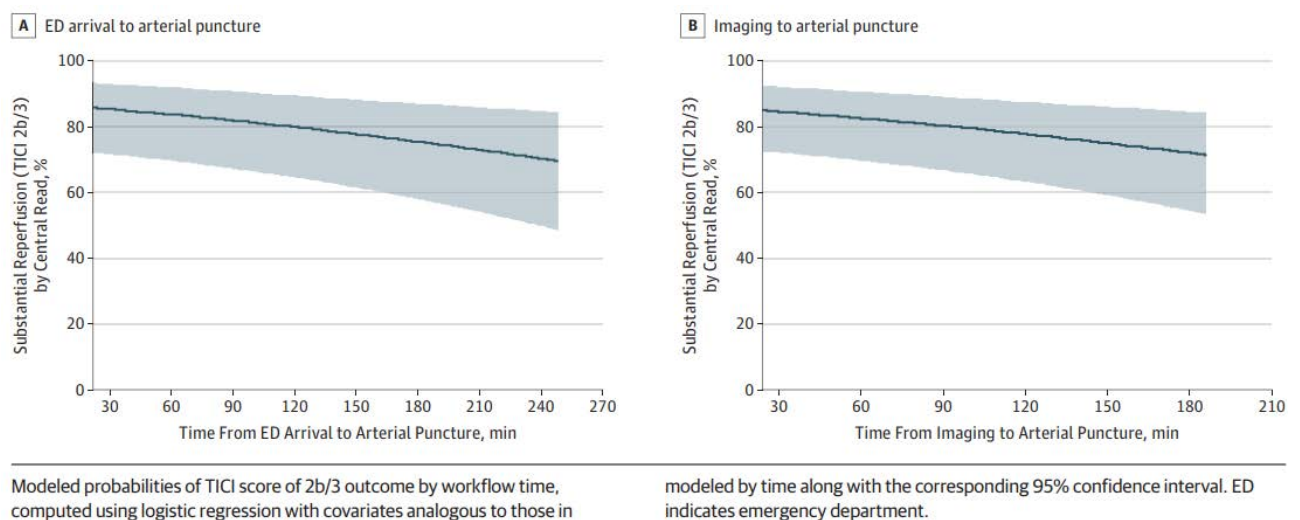
Por ello, en 2014 la AHA propuso la puerta punción como el mejor marcador modificable. Apoyado por el registro multicéntrico “*Rapid Reperfusion Registry*” ¹⁸⁴ que demostró la importancia clínica del tiempo puerta punción en los resultados funcionales de los pacientes, puesto que los tratados dentro de la primera hora desde la llegada al hospital tenían odds ratio mayores, disminuyendo posteriormente la probabilidad de independencia funcional en un 7% por cada 10 minutos de retraso en el tratamiento.

Ya más recientemente, se ha considerado que dentro del tiempo total a la reperusión, se pueden diferenciar dos pasos críticos en el manejo del ictus agudo: el tiempo de inicio de los síntomas a la neuroimagen y el tiempo de imagen a reperusión. Por un lado, el primer intervalo determinaría la elegibilidad para la terapia endovascular, mientras que el segundo aumentaría el impacto positivo de la trombectomía realizada en los pacientes seleccionados para la terapia, pues es la que ha mostrado una relación negativa con las probabilidades de una buena recuperación. ¹⁷⁷

Datos apoyados por el reciente análisis publicado del grupo HERMES donde tras analizar los tiempos en el flujo de trabajo, se ha documentado que la reperusión exitosa se asocia con tiempos a la punción femoral más cortos. Observándose que por cada hora adicional entre la llegada a urgencias y la punción femoral tiene lugar una reducción del

22% en las probabilidades de conseguir una reperusión TICI 2b-3 y del 26% por cada hora adicional entre la neuroimagen y la punción femoral, como puede observarse en las gráficas A y B de la **figura 16** respectivamente. ¹⁷⁸

Figura 16. Probabilidad de reperusión (TICI 2b-3) en función de los tiempos entre la llegada al hospital y la punción femoral



Tomada de Bourcier, R., Goyal, M. et al. ¹⁷⁸

Con toda este baile numérico y de métricas varias, en 2015 la Sociedad de Cirugía Neurointervencionista (SNIS), ¹⁸² que forma parte de la “*Brain Attack Coalition*”, sugirió a las instituciones a las que se les había otorgado la categoría de centro de tratamiento en el ictus agudo, una serie de indicadores de tiempos para guiar el manejo del tratamiento endovascular, que permanecen actualmente vigentes.

Dentro de las pautas recomendadas por SNIS, que pueden observarse en la siguiente **figura 17**, se describen un intervalo de tiempo de menos de 20 minutos desde la puerta a la interpretación de las imágenes, de menos de 60 minutos de puerta a punción inguinal (“*Door to groin*” o “*Door to puncture*”) y de tiempos de recanalización intracraneal desde la puerta (“*Door to recanalization*”) menores a 90 minutos.

Figura 17. Métricas recomendadas por la Sociedad de Cirugía Neurointervencionista en tratamiento del ictus isquémico agudo

Action	Time (min)†	SNIS 'ideal' time‡
Door to physician	<10	On arrival
Door to NCCT/CTA	<25	On arrival
Door to stroke team	<15	<10 min
Door to NCCT interpretation	<45	<15 min
Door to CTA interpretation	N/A	<20 min (or 10 min after acquisition)
Door to IV tPA	<60	<30 min
Door to CTP/MRI (optional)	N/A	<30 min
CSC Door to puncture	N/A	<60 min
CSC Door to recanalization	N/A	<90 min
PSC picture to CSC puncture§	N/A	<90 min

*Assuming emergency medical services prenotification.
†AHA 2013 standard.
‡SNIS ideal.
§Assuming direct transfer to biplane neuroangiography suite when feasible.
AHA, American Heart Association; CTA, CT angiography; CTP, CT perfusion; CSC, Comprehensive Stroke Center; NCCT, non-contrast CT scan; PSC, Primary Stroke Center; SNIS, Society of NeuroInterventional Surgery; tPA, tissue plasminogen activator.

Tomada de McTaggart RA, Ansari SA, Goyal M, et al.¹⁸²

La aplicación exitosa de tales métricas requiere de varias estrategias para la optimización del flujo de trabajo y reducir los intervalos a tratamiento, así como el procesamiento en paralelo y la formación de equipos, en los que están involucrados a nivel mundial los principales centros de tratamiento al ictus en estos momentos.

El desarrollo y la aplicación de una de las estrategias llevadas a cabo en el Hospital Vall d'Hebron es objetivo de estudio en la presente tesis.

2. HIPÓTESIS

El tiempo es un factor crítico en la atención del ictus isquémico agudo – “*Time is Brain*”-, requiriendo un diagnóstico y una neuroimagen precoz, a fin de instaurar una estrategia terapéutica de reperfusión del tejido isquémico inmediata y conseguir la máxima recuperación funcional del paciente.

Sin embargo, a pesar de conseguirse una recanalización arterial adecuada mediante el tratamiento endovascular, no siempre la respuesta funcional es la esperada. Actualmente, no se dispone de evidencia concluyente sobre cómo influyen las diferentes variables clínicas, de neuroimagen, métricas de tratamiento y tiempo a la reperfusión cerebral, en la efectividad del tratamiento endovascular agudo. Así como, que tácticas de optimización pueden llevarse a cabo para seleccionar un mayor número de pacientes candidatos a tratamiento endovascular, disminuir la complejidad de selección y maximizar el efecto beneficioso de la trombectomía, especialmente en pacientes con ventanas terapéuticas muy estrechas por su estado tisular cerebral muy tiempo sensible.

3. OBJETIVOS

El objetivo global de la presente tesis doctoral es identificar determinantes asociados al pronóstico funcional de los pacientes que presenta un ictus isquémico agudo con oclusión arterial que reciben tratamiento endovascular y definir estrategias de mejora en la eficacia de dicho tratamiento.

Los objetivos concretos son:

- 1.- Investigar la fiabilidad del volumen de infarto inicial evaluado en TC perfusión como predictor de infarto cerebral final a las 24 horas en pacientes sometidos a tratamiento endovascular.
- 2.- Determinar el impacto de la reversibilidad del volumen de infarto predicho en la evolución clínica y el pronóstico funcional tras tratamiento endovascular.
- 3.- Evaluar la factibilidad y seguridad del protocolo de traslado directo a la sala de angiografía cerebral en los ictus agudos con alta sospecha de oclusión intracraneal.
- 4.- Analizar el impacto de la aplicación del protocolo de traslado directo a la sala angiográfica en el pronóstico clínico tras el tratamiento endovascular.

4. METODOLOGÍA

La metodología de ambos estudios fue similar, aunque muestran algunas diferencias por lo que los expondremos a continuación de manera separada y resumida.

4.1 SELECCIÓN DE PACIENTES

El **primer estudio** titulado “*El TC perfusión a la llegada puede sobreestimar el núcleo del infarto inicial: el concepto del núcleo del infarto fantasma*” se trata de un estudio prospectivo, consecutivo observacional de un solo centro en el que se analiza la fiabilidad del infarto establecido en los mapas del TC perfusión y los factores asociados a este. Se incluyeron pacientes con ictus isquémico agudo atendidos en el servicio de Urgencias y la Unidad de Ictus del Hospital de Vall d’Hebron tratados con tratamiento endovascular de reperfusión y en los que se había realizado un estudio completo de TC multiparamétrico durante un periodo de 3 años.

Los criterios de inclusión fueron:

- Presencia los síntomas clínicos de ictus agudo con hora de inicio de los síntomas conocido (menos de 8 horas de evolución) con una puntuación en la escala NIHSS>5, mayores de 18 años y con un buen estado funcional previo (mRS<3).
- Presentaban a su llegada estudio TC multiparamétrico completo (TC simple sin contraste+ TC perfusión + AngioTC).
- Una puntuación de ASPECTS>6 en TC simple de cráneo.
- Presencia de oclusión de ACI intracraneal y/o ACM en AngioTC.
- Pudiendo haber recibido tratamiento con rt-PA iv en una dosis estándar de 0.9mg/kg según los criterios aprobados por la *European Summary of Product Characteristics* si era elegible.

El protocolo de estudio fue aprobado por el comité de ética local. La indicación del tratamiento endovascular no se basó en los hallazgos de TC perfusión y el tratamiento endovascular fue realizado por intervencionistas experimentados que utilizan *stent retrievers* y catéteres de aspiración disponibles comercialmente. Siguiendo estos requisitos se incluyeron 79 pacientes en el primer estudio.

El **segundo estudio** titulado “*El traslado directo a la sala de angiografía reduce el tiempo puerta punción de la trombectomía en el ictus agudo*” es un estudio prospectivo de un solo centro en el que se evalúa la eficacia y la seguridad de la implementación del protocolo de traslado directo a la sala de angiografía cerebral como medida de optimización en la reducción de los tiempos a tratamiento y a la reperfusión cerebral. Se incluyeron pacientes con ictus isquémico agudo atendidos en el servicio de Urgencias y la Unidad de Ictus del Hospital de Vall d’Hebron tratados con tratamiento endovascular de reperfusión entre diciembre de 2015 y noviembre de 2016.

Inicialmente los pacientes con sospecha de ictus isquémico agudo admitidos en el hospital Vall d’Hebron seguían uno de los dos diferentes protocolos de admisión que existían:

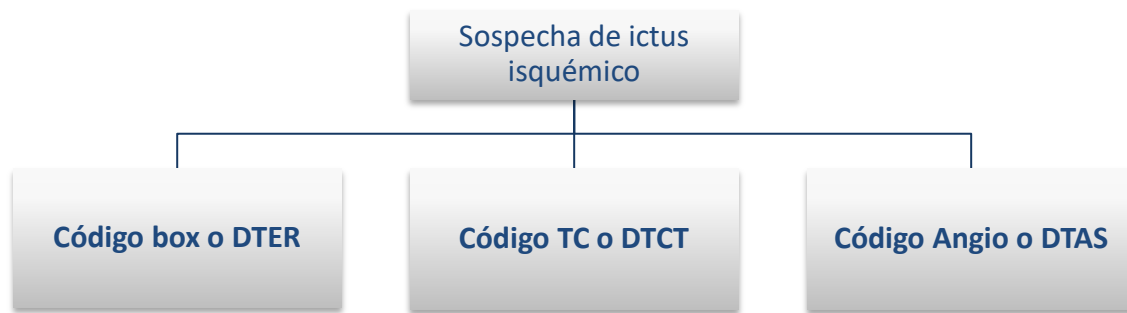
1. *Código box o transferencia directa al box de emergencias (DTER)* para una evaluación clínica inicial antes del TC, en casos clínica ictal dudosa o inestabilidad hemodinámica.

o

2. *Código TC o transferencia directa a la sala del TC (DTCT)* para la evaluación simultánea clínica y realización de TC, en casos con alta sospecha clínica ictal con un puntaje en la escala extrahospitalaria RACE>4¹³⁵ - véase anexo 10.1.5 – con preaviso vía SEM y tras confirmar la disponibilidad inmediata de la sala del TC.

A partir de junio de 2016, se implementó una tercera opción:

3. *Código Angio o transferencia directa a la sala de angiografía (DTAS)* en aquellos pacientes con alta sospecha de ictus isquémico con oclusión arterial de gran vaso (escala extrahospitalaria notificada por SEM de RACE>4 y NIHSS>10), con preaviso vía SEM, así como un tiempo de evolución desde el inicio de los síntomas de <4.5 horas y según la disponibilidad inmediata del equipo de neurointervencionismo/ sala de angiografía.



El paciente es esperado en la puerta de urgencias y se realiza una evaluación neurológica rápida para confirmar los criterios de inclusión (NIHSS>10 y tiempo de evolución) por parte del Neurólogo responsable del ictus y proceder a continuar con el traslado directo a la sala de angiografía.

Se excluyen aquellos pacientes con NIHSS <10 o tiempo desde el inicio de los síntomas mayor de 4.5 horas y se procede a derivación del paciente al protocolo DTER o DTCT en función de lo previamente explicado.

Los criterios de tratamiento endovascular fueron:

- Presencia de síntomas de ictus clínicos de ictus agudo con hora de inicio de los síntomas conocido (menos de 8 horas de evolución) mayores de 18 años y con un buen estado funcional previo (mRS <3) en los pacientes que seguían el protocolo DTER y DTCT.
- Una puntuación de ASPECTS≥6 en TC simple de cráneo y confirmación de oclusión intracraneal en AngioTC en los pacientes con protocolo DTER o DTCT.
- Ausencia de hemorragia intracraneal y ausencia de grandes signos de infarto establecido en el TC de haz cónico realizado en la sala de angiografía inmediatamente antes de la punción de la arteria femoral en los pacientes que siguen el protocolo DTAS. La confirmación de oclusión intracraneal no puede realizarse en este grupo.
- Pudiendo haber recibido tratamiento con rt-PA iv en una dosis estándar de 0.9mg/kg según los criterios aprobados por la *European Summary of Product Characteristics* si era elegible, después de TC simple en el caso del protocolo DTER o DTCT, y después del TC de haz cónico en el caso de DTAS.

El protocolo de estudio fue aprobado por el comité de ética local. El tratamiento endovascular fue realizado por intervencionistas experimentados que utilizan *stent retrievers* y catéteres de aspiración disponibles comercialmente. Siguiendo estos requisitos se incluyeron en 12 meses, un total de 201 pacientes: 87 DTER (43.3%), 74 DTCT (36.8%) y 40 DTAS (19.9%).

4.2 VARIABLES BASALES

4.2.1 Variables clínicas

Para ambos estudios se recogieron las principales variables clínicas estudiadas que fueron la edad, el sexo, hábitos tóxicos (tabaquismo y enolismo), principales factores de riesgo vascular (HTA, DM y dislipemia), antecedentes patológicos cardiovasculares (FA, cardiopatía isquémica, enfermedad vascular periférica) y el tratamiento farmacológico previo (antihipertensivos, antidiabéticos, estatinas, antiagregantes y anticoagulantes).

La evaluación inicial realizada a todos los pacientes incluía un examen neurológico estándar mediante la escala clínica NIHSS por neurólogos certificados – véase anexo 10.1.1-¹²⁹ una analítica sanguínea urgente y la determinación de las constantes vitales que incluían la temperatura corporal axilar, tensión arterial sistólica y diastólica y glucemia capilar basal.

4.2.2 Variables radiológicas y angiográficas

En ambos estudios se determinó la puntuación ASPECTS⁴²- véase **figura 4** y anexo 10.1.2 - en el estudio de TC simple como indicador de grado de afectación inicial por isquemia del parénquima cerebral. Excepto en el segundo estudio, en que los pacientes que seguían el protocolo de transferencia directa a la sala de angiografía, donde se excluía la presencia de hemorragia intracraneal y ausencia de grandes signos de infarto establecido tras la realización de un TC simple de haz cónico (*Xpert-CT*, de alta dosis / adquisición rápida, *Allura Clarity FD 20/20 Philips 2015*) realizado en la misma sala de angiografía a todos los pacientes, inmediatamente antes de la punción de la arteria femoral. Este tipo de TC se obtiene desde el propio arco de arteriografía en la propia sala, de rápida adquisición

y capaz de reconstruir imágenes de menor calidad pero pudiendo excluir una HIC o grandes signos de isquemia ha sido utilizado en otros centros.¹⁸⁶

La presencia de oclusión arterial se determinó por angioTC en ambos estudios, excepto en el segundo estudio en los pacientes en protocolo DTAS donde no se pudo confirmar la oclusión arterial proximal (ACI intracraneal y ACM) hasta la realización de la primera serie diagnóstica del procedimiento endovascular.

En el primer estudio todos los pacientes presentaban un estudio multimodal completo. El volumen basal del infarto (mL) se calculó sobre la base del TC perfusión utilizando un umbral de 1.5 mL /Volumen de 100 ml en el CBV. El volumen del núcleo del infarto inicial en el mapa CBV se midió por consenso entre dos neurólogos vasculares con experiencia en la interpretación de neuroimágenes de manera simultánea mediante delineación manual y cálculo del volumen mediante la fórmula $(A \times B \times C)/2$, donde A es el diámetro más grande de la hipodensidad, B el diámetro perpendicular y C el diámetro coronal.¹⁸⁷

4.2.3 Métricas de trabajo

Para todos los pacientes en ambos estudios, se registraron los principales tiempos de flujo al tratamiento y durante el procedimiento:

- Tiempo inicio de los síntomas a la llegada a urgencias, conocido por el término anglosajón “*Time from symptom-onset to admission*”
- Tiempo inicio de los síntomas a la neuroimagen o “*Time-to-CTP*”
- Tiempo inicio de los síntomas al bolus de fibrinolítico iv o a la punción femoral en el tratamiento endovascular, conocido como “*Time-to-treatment*”
- Tiempos a tratamiento desde su admisión al hospital hasta la administración bolus de fibrinolítico iv, “*Door-to-needle*”; o “*Door-to-groin*”/ “*Door-to-puncture*” en caso de tratamiento endovascular desde su llegada a urgencias hasta la punción femoral
- Tiempo de tratamiento endovascular, lo que sería desde la punción hasta conseguir la recanalización arterial o “*Time puncture-to recanalization*”

- Tiempo desde el inicio de los síntomas a la recanalización arterial, que es un potente predictor de respuesta funcional o “*Time-to- recanalization*”

En el caso del segundo estudio, para el análisis del procedimiento y de los resultados, los pacientes con DTAS se compararon con los pacientes con DTER y DTCT con las mismas características clínicas al ingreso: puntaje del NIHSS > 10 y aparición de síntomas <4.5 horas.

4.3 VARIABLES DE SEGUIMIENTO

4.3.1 Seguimiento clínico

En ambos estudios, la evolución clínica se analizó mediante la escala NIHSS a las 24-36 horas y al alta o 5º día. Se definió mejoría o empeoramiento clínico precoz a la aparición de un decremento o incremento en 4 o más puntos de la escala NIHSS durante las primeras 24 horas respecto al NIHSS basal. En el segundo estudio, se consideró una mejoría clínica dramática a las 24 horas como una caída de ≥ 10 puntos en la puntuación de NIHSS en comparación con la puntuación de admisión o NIHSS ≤ 1 a las 24 horas.

La evaluación clínica a los 3 meses se evaluó con la puntuación en la escala modificada de Rankin (mRS)¹⁸⁸- véase anexo 10.1.3- categorizada en 0-2 como buena evolución clínica o independencia funcional y 3-5 mala evolución o dependencia funcional y 6 mortalidad.

4.3.2 Seguimiento radiológico

En ambos estudios, el seguimiento por neuroimagen se realizó con TC simple de control a las 24-36 horas. Se calculó volumen de infarto final en este TC de control de la misma manera que se valoró el volumen de infarto inicial, por consenso entre dos neurólogos vasculares mediante la fórmula $(Ax \times B \times C)/2$ validado en estudios previos.¹⁸⁷

Definimos arbitrariamente un nuevo concepto como “*Ghost Infarct Core*” (GIC) a la diferencia entre el volumen del núcleo del infarto inicial valorado por el mapa de CBV menos el volumen del infarto final en el TC craneal de control > 10 ml o > 20 ml en aquellos casos en los que el infarto final fue significativamente más pequeño que el núcleo de infarto observado en el CBV-TC inicial. Los casos fueron categorizados en función de la presencia o no de GIC >10 ml.

La presencia de transformación hemorrágica se definió según los criterios de los estudios ECASS⁷² -véase anexo 10.1.4 -. Si la transformación hemorrágica se acompañaba de deterioro neurológico ≥ 4 puntos en la escala NIHSS, se clasificó como HIS.

En cuanto a las variables angiográficas, se consideró la recanalización completa si la puntuación en la escala de reperfusión (TICI) era 2b o 3 – véase tabla 3- al finalizar el procedimiento⁶⁴.

4.4 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El análisis estadístico fue realizado utilizando el paquete estadístico SPSS 17.0. Las variables categóricas se presentan como porcentajes, mientras que las continuas son presentadas como medias y desviaciones estándares si están distribuidas normalmente o como medianas y rangos intercuartílicos si no siguen una distribución normal. La significación estadística para diferencias inter-grupo se evaluó mediante los test Chi cuadrado de Pearson o exacto de Fisher para variables categóricas, o mediante los test t de Student o U de Mann-Whitney para variables continuas. Para estudiar correlaciones entre variables continuas se utilizó el coeficiente de correlación de Spearman.

Se utilizó las curvas ROC para calcular el mejor punto de corte del tiempo y de glucemia después del cual el GIC era irrelevante en el primer estudio. De la misma manera, en el segundo estudio se detectó mediante la curva ROC el mejor punto de corte de tiempo después del cual la mejoría clínica dramática era infrecuente.

Para determinar los factores que podrían considerarse factores predictivos independientes de presentarse un GIC >10 en el primer estudio, y de mejoría clínica

dramática o menor tiempo hasta la punción femoral en el segundo estudio, se realizaron un análisis multivariante de regresión logística. Éste se ajustó para variables confusoras en función de los resultados del análisis univariante. Las variables con un valor de p menor a 0.1 en el análisis univariante fueron incluidas en el modelo multivariante. Los resultados de la regresión logística se presentan como odds ratio (OR) e intervalos de confianza del 95%. Un valor de p menor a 0.05 fue considerado significativo para todos los test.

5. COPIA DE PUBLICACIONES

**5.1 ADMISSION CT PERFUSION MAY OVERESTIMATE INITIAL
INFARCT CORE: THE GHOST INFARCT CORE CONCEPT.**

J Neurointerv Surg. 2017; 9(1):66-69

[doi: 10.1136/neurintsurg-2016-012494](https://doi.org/10.1136/neurintsurg-2016-012494)

[doi: 10.1136/neurintsurg-2016-012494](https://doi.org/10.1136/neurintsurg-2016-012494)

[doi: 10.1136/neurintsurg-2016-012494](https://doi.org/10.1136/neurintsurg-2016-012494)

[doi: 10.1136/neurintsurg-2016-012494](https://doi.org/10.1136/neurintsurg-2016-012494)

[doi: 10.1136/neurintsurg-2016-012494](https://doi.org/10.1136/neurintsurg-2016-012494)

5.2 DIRECT TRANSFER TO ANGIOSUITE TO REDUCE DOOR-TO-PUNCTURE TIME IN THROMBECTOMY FOR ACUTE STROKE.

J Neurointerv Surg. 2018; 10(3):221-224

[doi: 10.1136/neurintsurg-2017-013038](https://doi.org/10.1136/neurintsurg-2017-013038)

[doi: 10.1136/neurintsurg-2017-013038](https://doi.org/10.1136/neurintsurg-2017-013038)

[doi: 10.1136/neurintsurg-2017-013038](https://doi.org/10.1136/neurintsurg-2017-013038)

[doi: 10.1136/neurintsurg-2017-013038](https://doi.org/10.1136/neurintsurg-2017-013038)

[doi: 10.1136/neurintsurg-2017-013038](https://doi.org/10.1136/neurintsurg-2017-013038)

6. SÍNTESIS DE RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Se procederá al desglose de los resultados de cada estudio por separado para una mejor explicación y comprensión de ellos.

En el primer estudio:

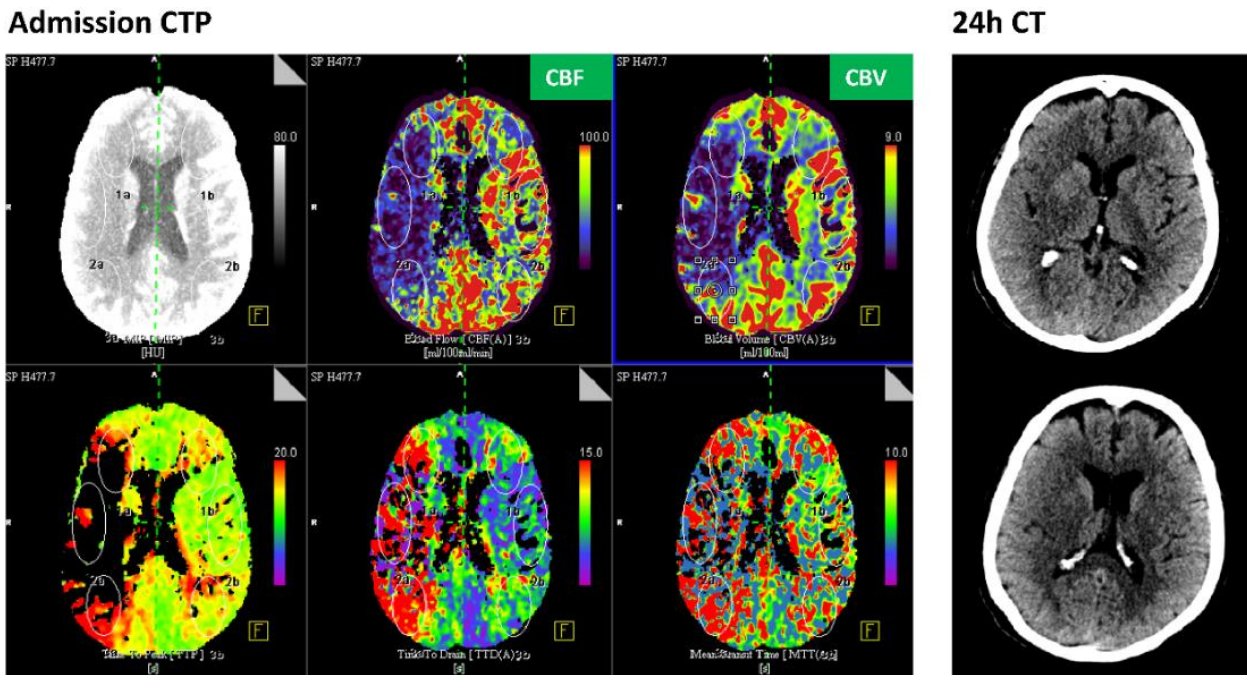
1.- INVESTIGAR LA FIABILIDAD DEL VOLUMEN DE INFARTO INICIAL EVALUADO EN CBV (VSC) EN EL TC PERFUSIÓN COMO PREDICTOR DE INFARTO CEREBRAL FINAL A LAS 24 HORAS EN PACIENTES SOMETIDOS A TRATAMIENTO ENDOVASCULAR.

Como ya se ha explicado a lo largo de la presente tesis, el volumen inicial del core del infarto que se establece como área de severa hipoperfusión en el mapa de CBV en el TC perfusión, es considerado un daño tisular irreversible, capaz de predecir el infarto final y con ello, el pronóstico funcional del paciente.¹⁶²⁻¹⁶⁴ Sin embargo, estudios recientes han sugerido que las lesiones en los mapas de CBV como CBF pueden ser tiempo dependiente¹⁸⁹ y que en las primeras 3 horas no siempre son un verdadero indicador directo de daño tisular, pudiendo sobreestimar el volumen de infarto final,¹⁹⁰ especialmente si se consigue una rápida reperfusión.¹⁶¹

Nuestro primer estudio, en la línea de lo previamente descrito, muestra que la capacidad del TC perfusión para predecir el volumen del core inicial depende del tiempo a neuroimagen, sugiriendo la reversibilidad de esta lesión. La sobreestimación del núcleo del infarto inicial aumenta a medida que disminuye el tiempo desde el inicio de la clínica neurológica hasta la realización del TC perfusión.

Este fenómeno al que hemos nombrado “*Ghost Infarct Core*” o “núcleo fantasma” (descrito como GIC>10 ml) – véase **figura 18**- se muestra en 30 de 79 pacientes incluidos (38%), de los cuales 22 (29%) tuvieron un GIC> 20 ml.

Figura 18. Fenómeno “Ghost Infarct Core”



Paciente con un volumen de infarto final en TC 24 horas menor que el volumen del núcleo del infarto inicial en CBV

Una posible explicación a este fenómeno podría estar en relación a que la anomalía reflejada en los mapas de perfusión es debido a la falta de llegada de contraste¹⁹¹ a ese tejido cerebral y no porque exista un daño histológico real como puede verse plasmado en la secuencia DWI, capaz de detectar el edema citotóxico.⁴⁶ Así, estos mapas en el TC perfusión serían una medida del estado hemodinámico del tejido en isquemia en el momento de la adquisición del TC, y no del propio estado metabólico del parénquima. Sólo en isquemia prolongada y severa, de tiempo de evolución, cuando los sistemas de autorregulación se agotan y aparecen más rápidamente los daños irreversibles en el tejido si no se reperfunde, será cuando el CBV y el CBF presenten mejor correlación con el volumen de infarto final.

Con el fin de determinar factores predictores a este nuevo concepto, en un modelo de regresión logística ajustado a las variables inicialmente asociadas como la recanalización (TICI 2b-3), el tiempo para la obtención de imágenes y la glucemia al ingreso (glucemia < 185 mg/dl), emergió el tiempo desde el inicio de los síntomas hasta la

obtención de imágenes TC perfusión <185 min como único factor predictivo de GIC >10 ml (OR 2.89; IC del 95%: 1.04 a 8.09).

Para observar el fenómeno de GIC según nuestros hallazgos, el TC perfusión se debe realizar de manera temprana después del inicio de los síntomas y la recanalización completa y rápida debe ocurrir poco después de la obtención de las imágenes, sino esta relación dependiente del tiempo puede no ser cierta.

Además, se deben considerar las condiciones que pueden acelerar el crecimiento del infarto durante el tiempo de isquemia, como la hiperglucemia. En esta presente tesis se ha mencionado previamente el papel pronóstico de la hiperglucemia, inversamente asociado con GIC en nuestro estudio.^{158, 159}

En estudios previos, se mostraba una buena correlación entre el volumen de la lesión inicial y el infarto final, sin embargo esta relación se describió en escenarios donde la neuroimagen se realizaba en ventanas temporales mayores (en la mayoría de estudios más allá de las 3 horas) y/o con tasas de recanalización menores y tiempos de recanalización más largos.^{160, 162, 192} Además, son estudios donde no se incluían pacientes con grandes lesiones en CBV iniciales y sin *mismatch* en TC perfusión,¹⁹³ que serían los pacientes más susceptibles de presentar un GIC. En cambio, este grupo concreto de pacientes con posibilidad de reversión del infarto sí ha sido incluido en nuestro estudio, dado que la indicación de neuroimagen de realizar trombectomía se basó en un ASPECTS \geq 6 independientemente de los resultados del TC perfusión.

De acuerdo con todo esto, nuestros hallazgos sugieren que la reducción en los mapas de perfusión del TC perfusión no refleja necesariamente el infarto previsto y que esta sobreestimación ocurre predominantemente dentro de las 3 horas posteriores al inicio de los síntomas.

Como limitaciones del estudio, por un lado la medición del infarto final fue realizada en un TC de control a las 24-36 horas y reconocemos que la evaluación de la lesión final sería más precisa en DWI, pudiendo haberse detectado una menor tasa de GIC.

Por otra parte, como hemos mencionado previamente, el valor del CBV es inespecífico en la isquemia aguda. Puede permanecer inalterado o verse aumentado como resultado de la vasodilatación compensadora de la microcirculación cerebral y la circulación colateral en la fase inicial de isquemia. Tras agotarse los mecanismos de autorregulación, se produce una disminución progresiva del CBV pudiéndose distinguir la zona de penumbra y del core del infarto. Sin embargo, en ocasiones podemos observar un CBV severamente disminuido ya en fases iniciales, pudiendo sobreestimar el núcleo del infarto inicial especialmente en pacientes con pobres colaterales. Se postula que en realidad este CBV dramáticamente disminuido puede incluir áreas de tejido en penumbra sugestivas aún de tratamiento.

En esta línea, los investigadores del estudio SWIFT PRIME tras analizar los estudios de perfusión y colateralidad, observaron que cuanto más pobre es la circulación colateral reflejada por un menor volumen sanguíneo cerebral relativo (rCBV), más rápido es el proceso de crecimiento del infarto.¹⁹⁴ La evaluación anticipada e indirecta de esta circulación colateral mediante los mapas de perfusión es de gran valor en los pacientes considerados para tratamiento endovascular, por lo que hubiese sido interesante evaluar la influencia de dicho factor en este estudio. Respecto a este punto, nuestro grupo de trabajo posteriormente estudió en una muestra diferente de pacientes en los que teníamos información sobre la colateralidad, la relación entre GIC y el grado de circulación colateral que presentaban. Se concluyó que la presencia de una mala circulación colateral y una temprana ventana desde el inicio de los síntomas, podían sobreestimar el volumen de infarto final en el mapa de CBV en el TC perfusión.¹⁹⁵

Así mismo, el valor de CBV puede presentarse disminuido en relación a la presencia de una estenosis u oclusión carotídea crónica ipsilateral, siendo capaz de sobrevalorar la extensión de la penumbra isquémica, por lo que excluimos los pacientes con afectación carotídea extracraneal que pudiesen sesgar los resultados de nuestra investigación en este primer estudio.

Por otra parte, si bien el umbral de 1.5ml/100 ml que utilizamos era óptimo después de las 3 horas, es posible que un umbral más bajo hubiera representado mejor el núcleo irreversible en aquellos pacientes con TC perfusión antes de las 3 horas desde el inicio. Serían necesarios otros estudios para investigar si los umbrales de CBV deben ajustarse

para aumentar el poder predictivo en función del tiempo al TC o incluso de acuerdo con otros factores de confusión como la hiperglucemia.

Además, considerando que muchos autores creen que el mapa de CBF es mejor predictor del núcleo del infarto que el CBV, no abordamos específicamente la frecuencia del fenómeno GIC en los mapas de CBF en este estudio, pero sí que identificamos varios casos en los que las lesiones iniciales en CBF no desarrollaron un infarto final como se predecía. Esto ha sido estudiado en otro trabajo posterior realizado por nuestro mismo grupo de investigación, en el que confirmaba la presencia del mismo fenómeno GIC en el mapa CBF en pacientes con neuroimagen precoz y con rápida reperusión- véase anexo 10.3-¹⁹⁶

Teniendo en cuenta los resultados del estudio y de la capacidad predictiva del infarto final ya conocida del ASPECTS en CBV,^{168, 169} a pesar de no aportar datos sobre este parámetro en este primer estudio, observamos en un estudio posterior que la precisión predictiva del infarto final parece depender también del tiempo a neuroimagen desde el inicio de los síntomas en los pacientes sometidos a tratamientos endovascular. Como puede verse en el trabajo adjuntado – véase anexo 10.3-, después de 120 minutos el CBV_ASPECTS no proporcionaba información adicional sobre el núcleo isquémico en comparación con ASPECTS en TC basal.¹⁹⁷

2.- DETERMINAR EL IMPACTO DE LA REVERSIBILIDAD DEL VOLUMEN DE INFARTO EN LA EVOLUCIÓN CLÍNICA Y EL PRONÓSTICO FUNCIONAL TRAS TRATAMIENTO ENDOVASCULAR.

En el primer estudio, hemos descrito también el pronóstico clínico de los pacientes con presencia o ausencia de GIC tras el tratamiento endovascular en la práctica habitual en la nueva era de los *stent retrievers*.

El análisis del conjunto de nuestros datos muestra que los pacientes con GIC>10 ml presentaban una mejor tasa de mejoría clínica a las 24 horas (66.6% versus 39%; p= 0.017) y un resultado a largo plazo más favorable (mRS 0-2: 61.1% vs 27.3%; p= 0.036), con una mediana de volumen de infarto final de 10 ml y tiempos a la neuroimagen y a la

recanalización menores respecto a los pacientes con GIC<10ml. Como puede observarse en la siguiente **tabla 7**.

Estos datos son esperables teniendo en cuenta que el volumen de infarto final es un potente predictor de respuesta funcional a largo plazo tras el tratamiento de reperusión. Además, estudios previos demuestran que la clave para conseguir una buena respuesta funcional depende de la rápida instauración del flujo cerebral en pacientes con un core del infarto pequeño y un gran zona en penumbra.⁸⁸

Tabla 7. Resultados clínicos y volúmenes de lesión

	Total n=79	GIC>10cc n=30	No GIC n=49	P valor
Tiempo desde el inicio de los síntomas hasta el TC perfusión	215 (87-327)	165 (66-323)	222 (118-340)	0.138
Tiempo desde el TC perfusión hasta la recanalización	119 (88-159)	136 (85-171)	234±144	0.575
Tasa de recanalización (TICI 2b-3)	77%	90%	68%	0.026
Volumen núcleo infarto en CBV, cc	27 (2-65)	65 (46-92)	30 (0-27)	<0.001
Volumen de infarto final, cc	12 (2-45)	10 (4-26)	13 (1-63)	0.639
mRS≤2 a los 90 días (%)	39.7%	61.1%	27.3%	0.036
HIS (%)	5.4%	0%	6.3%	0.222

Sin embargo, el concepto de core del infarto se definió en un escenario hace unos 20 años en el que los pacientes llegaban más tarde y con escasa recanalización. Ahora estamos en un nuevo escenario donde los recientes avances terapéuticos, técnicos y organizativos están llevando a disminuciones significativas en los tiempos a tratamiento, creando un contexto diferente, donde el valor del TC perfusión como marcador de núcleo del infarto no está del todo validado. Por una parte, se está generalizando cada vez más en todos los pacientes el uso de las imágenes multiparamétricas hasta ahora restringidas a la selección de pacientes en una ventana de tiempo más tardía (más de 3 o 6 horas desde el inicio de los síntomas). Y por otra parte, el desarrollo en los últimos años, de políticas y

campañas de mejora de la dinámica de flujo de trabajo están consiguiendo que los pacientes lleguen antes al hospital y con tiempos de obtención de imágenes menores de 20 minutos.¹⁸¹ Si a todo ello, añadimos el hecho de que los dispositivos *stent retrievers* presentan tasas más altas y rápidas de recanalización completa; estamos en un nuevo marco, donde insistimos, la validación del TC perfusión como herramienta eficaz para identificar el core del infarto pierde precisión. Sobre todo, si el núcleo del infarto inicial observado es reversible, especialmente en ventanas temporales de adquisición tempranas.

171

De manera que, habría que ser cauteloso en la selección de pacientes para terapias de reperfusión basado en el concepto de *mismatch* en el TC perfusión en estos casos, ya que podría negarse el tratamiento endovascular a pacientes que todavía podrían beneficiarse de este.

De hecho en esta línea, es posible que el número de GIC haya sido mayor de los documentados, ya que algunos pacientes pueden haber sido excluidos del tratamiento al considerar que no presentaban *mismatch* por sobreestimación del core del infarto inicial y no estar incluidos en nuestro estudio.

En el segundo estudio:

3.- EVALUAR LA FACTIBILIDAD Y SEGURIDAD DEL PROTOCOLO DE TRASLADO DIRECTO A LA SALA DE ANGIOGRAFÍA CEREBRAL EN LOS ICTUS AGUDOS CON ALTA SOSPECHA DE OCLUSIÓN INTRACRANEAL.

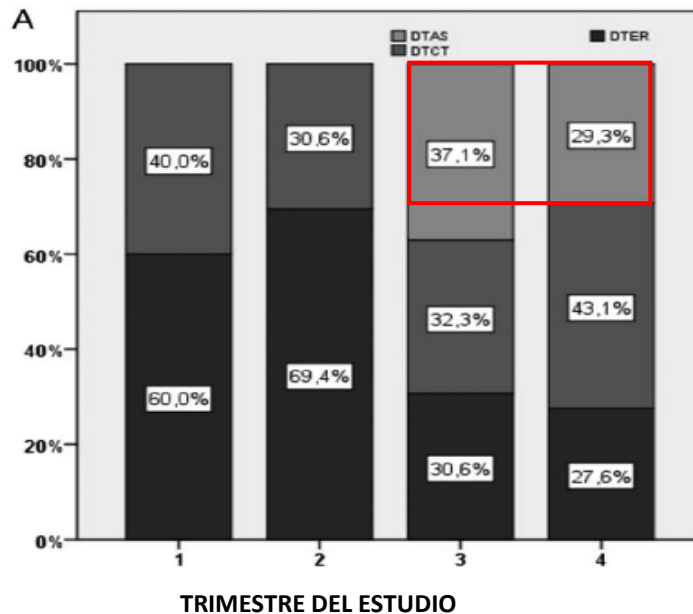
En este segundo trabajo hemos evaluado la factibilidad y la seguridad de la implementación en la práctica habitual del inédito protocolo ideado para el traslado directo a la sala de angiografía cerebral de los pacientes con un ictus y alta sospecha de presentar una oclusión intracraneal.

Entre diciembre de 2015 y noviembre de 2016 (12 meses) se incluyeron 201 pacientes en el estudio:

- 87 fueron Código Box o DTER (43.3%)
- 74 Código TC o DTCT (36.8%)
- 40 Código Angio o DTAS (19.9%), a partir de la segunda mitad del periodo de inclusión.

La distribución de los protocolos de admisión según el trimestre del estudio se muestra en la siguiente **figura 19**. Donde podemos observar que hasta un tercio de los ictus pudieron seguir el protocolo DTAS sin grandes cambios logísticos, estructurales o económicos, sino con una mayor organización.

Figura 19. Distribución de los protocolos de admisión según el trimestre del estudio

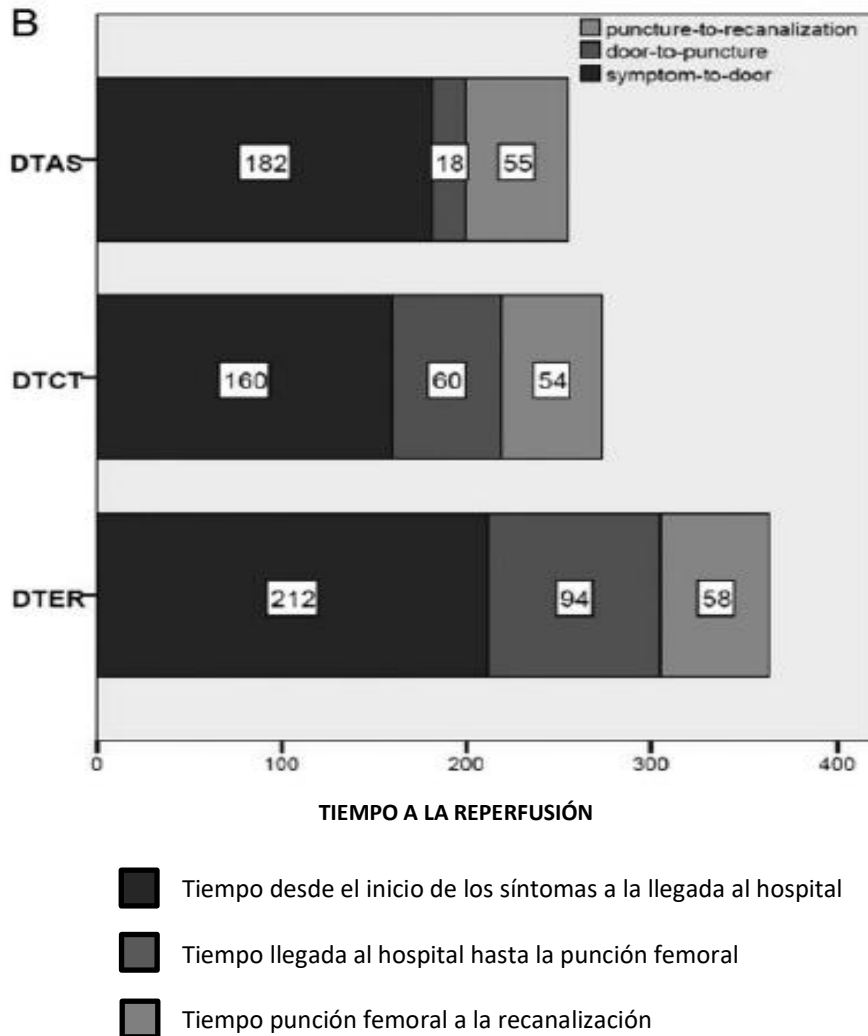


Respecto a las métricas de trabajo, el tiempo medio del “*Door-to-puncture*” fue significativamente más corto en el grupo DTAS (18 ± 8 min) que en el grupo DTCT (60 ± 29 min; $p < 0.01$), y siendo el del grupo DTER (94 ± 53 min) el más largo respecto al resto de los grupos ($p < 0.01$) como puede visualizarse en la **figura 20**.

Al analizarse el resto de tiempos y resultados clínicos, sólo se incluyeron pacientes con oclusión intracraneal confirmada por angiografía en los pacientes del grupo DTAS (30 pacientes) y por angioTC en los DTCT (70 pacientes) o en los DTER (86 pacientes). No hubo diferencias significativas en las características basales entre grupos, ni en las tasas de recanalización (DTAS: 83.3%, DTER: 82.6% y DTCT: 72.5%; $p = 0.27$), inclusive en la media de tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas hasta la llegada al hospital (DTAS: 179 ± 14 min, DTCT 167 ± 18 min, DTER: 199 ± 20 min; $p = 0.21$) o el tiempo medio desde la punción femoral hasta la recanalización (DTAS: 61 ± 6 min, DTCT 57 ± 3

min, DTER: 59 ± 3 min; $p = 0.88$); ambas métricas difíciles de homogenizar en líneas generales y poco modificables a nivel institucional con nuevos protocolos. ¹⁸¹

Figura 20. Flujos de trabajo en minutos para cada protocolo

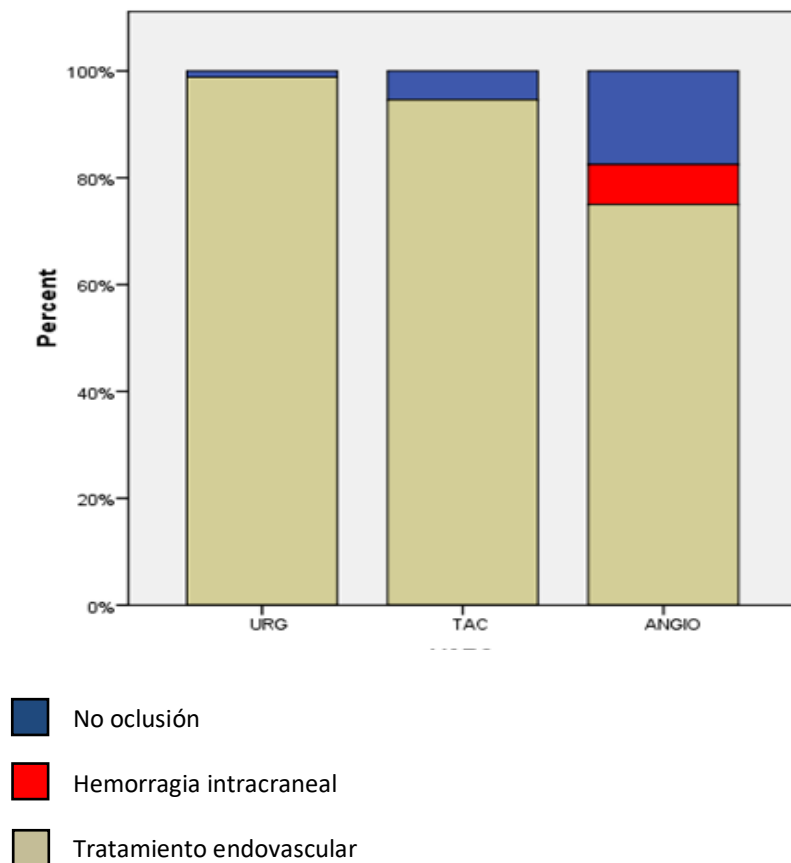


Sin embargo, los tiempos medios desde el inicio de los síntomas hasta la punción femoral (DTAS: 197 ± 72 min, DTER: 279 ± 156 min, DTCT 224 ± 142 min, $p = 0.01$) y desde el inicio de los síntomas hasta la recanalización (DTAS: 257 ± 74 min, DTCT 279 ± 146 min, DTER: 355 ± 158 min; $p < 0.01$) fueron más largos en el grupo DTER, como era esperable teniendo en cuenta que el paciente es valorado inicialmente en el box de urgencias y con ello, aumenta el tiempo de llegada a la neuroimagen y consecuentemente a la reperfusion.

El resultado del conjunto de datos de nuestro estudio muestra que el traslado directo a la arteriografía en seleccionados pacientes a los que se les realiza únicamente un TC simple de haz cónico en la sala de angiografía como criterio de selección, puede reducir dramáticamente la media de tiempo puerta a punción a menos de 20 minutos (incluso podría reducirse a 8 minutos); tiempos notablemente por debajo de la recomendación actual por la Sociedad de Cirugía Neurointervencionista que sugieren un tiempo objetivo <60 minutos.¹⁸²

Esta espectacular reducción en las métricas de flujo de trabajo se logró a un coste aceptable, ya que el 25% de los pacientes en el grupo DTAS finalmente no fueron tratados por presentar una HIC (3 pacientes) en TC de haz cónico¹⁸⁶ o porque no presentaban una oclusión tratable en la arteriografía (7 pacientes), como podemos ver representado en la siguiente **figura 21**.

Figura 21. Proporción de pacientes no tratados en función de cada protocolo



En términos de seguridad, en este estudio no encontramos diferencias en la tasa de HIS a las 24 horas (DTAS: 5%, DTER: 6.9%, DTCT: 9.6%; $p = 0.66$).

Todo ello confirma que nuestro estudio piloto en pacientes con alta sospecha de oclusión arterial estando dentro de la primera franja de tratamiento (menos de 4.5h) es factible, seguro y ayuda a lograr una reducción significativa en los tiempos de flujo de trabajo. En comparación con los otros grupos, DTAS podría reducir de manera segura el tiempo de reperusión en al menos 40 a 70 minutos en comparación con DTCT o DTER respectivamente, lo que podría teóricamente significar un aumento del 15 al 30% la posibilidad de lograr un resultado favorable, acorde a lo descrito en la literatura.¹⁵⁶

Ya en la época del tratamiento de la fibrinólisis iv, investigadores de Helsinki demostraron que con múltiples estrategias concurrentes era posible reducir el tiempo medio de puerta a aguja para el rt-PA iv de 300 a 20 minutos.¹⁹⁸ Y ahora, en la era del tratamiento endovascular donde el número de procedimientos intraarteriales ha aumentado exponencialmente en todo el mundo, dentro de la comunidad neurovascular se están haciendo grandes esfuerzos¹⁹⁹ para crear centros con capacidad para realizar trombectomías, redefinir los circuitosprehospitales para garantizar el acceso universal a estos y marcar tiempos estándares en protocolo de trabajo, a fin de reducir el tiempo de reperusión cerebral. A pesar de que el mayoría de casos, la gran parte del tiempo del flujo de trabajo corresponde a la fase prehospitales, los circuitos y protocolos intrahospitales (puerta-neuroimagen, neuroimagen-punción, puerta-punción) parecen ser los más accesibles a su modificación y reducción, siendo esencial una organización hospitalaria de alto nivel y un compromiso de los equipos de tratamiento para lograr tiempos más cortos y mejores resultados.^{185,200}

A pesar de llegar a estas conclusiones tras el registro observacional multicéntrico “*Rapid Reperfusion Registry*”, se observó que la mayoría de estudios mantuvieron la neuroimagen convencional en sus protocolos de admisión, lo que excluye a reducciones notables en los tiempos puerta punción.¹⁸⁵ Al igual que en nuestro estudio, donde a todos los pacientes del grupo DTAS se les realizó un TC simple de haz cónico fueran traslado de otro centro o viniesen directamente desde domicilio.

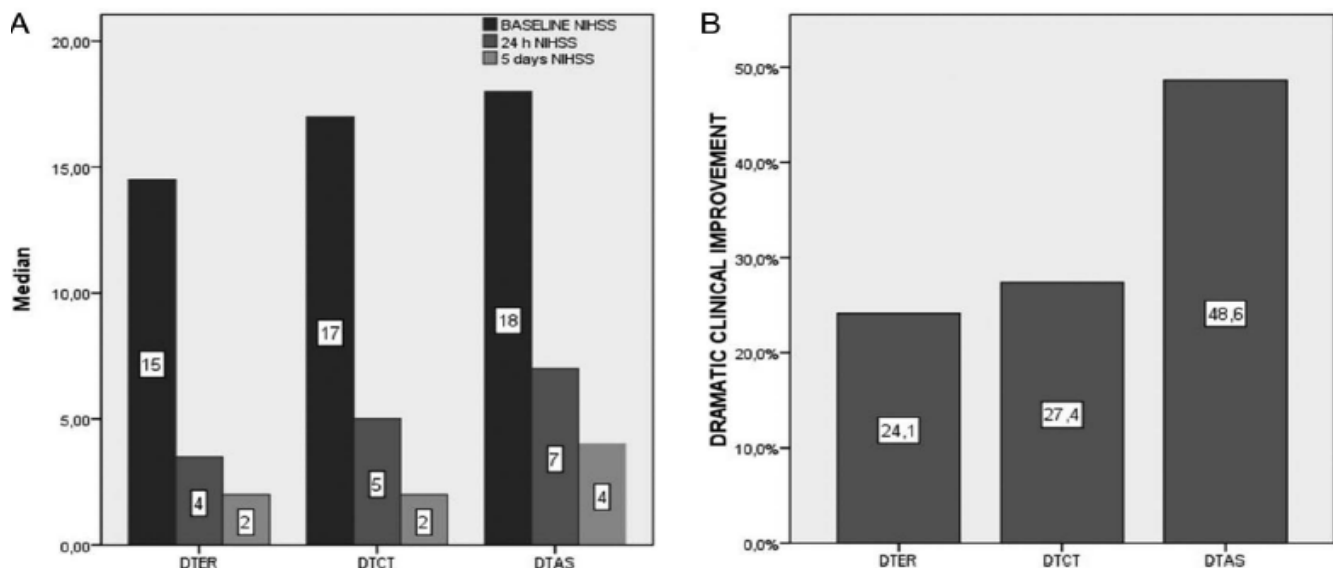
En esta línea de acción, y como se ha sugerido en recientes estudios podría ser razonable el omitir la realización de esta neuroimagen en pacientes trasladados con un TC ya previo realizado en el centro de referencia,²⁰¹ y más especialmente en traslados cortos, de menos de 90 minutos desde el TC basal.

4.- ANALIZAR EL IMPACTO DE LA APLICACIÓN DEL PROTOCOLO DE TRASLADO DIRECTO A LA SALA ANGIOGRÁFICA EN EL PRONÓSTICO CLÍNICO TRAS EL TRATAMIENTO ENDOVASCULAR.

En el segundo trabajo, también hemos descrito el impacto que ha supuesto en la evolución clínica de los pacientes que han seguido el protocolo de transferencia directa a la sala de angiografía en pacientes con ictus y alta sospecha de oclusión intracraneal.

El análisis del cuanto a evolución clínica, muestra que a las 24 horas no hubo diferencias en la puntuación media de NIHSS: DTAS 8 (5–15), DTCT: 8 (3–18), DTER: 7 (2–18); $p= 0,81$). Sin embargo, la tasa de mejoría dramática fue significativamente mayor en el grupo DTAS (DTAS 48.6%, DTCT 27.54%, DTER 24.1%; $p= 0.01$) como puede observarse en las siguientes gráficas.

Figura 22. Marcadores de evolución clínica según protocolo seguido



Gráfica A: Resultado de NIHSS al ingreso , a las 24 horas y al alta
Gráfica B: tasa de mejoría clínica dramática según protocolo seguido

Estudiamos los posibles motivos de asociación entre el protocolo de derivación directa a la sala de angiografía y el presentar una dramática mejora clínica mediante una regresión logística ajustado a la puntuación de NIHSS basal, la edad y la recanalización, mostrándose que un tiempo más corto desde el inicio de los síntomas hasta la punción femoral era el mejor predictor independiente de mejoría clínica dramática (OR 1.23; IC del 95%: 1.13 a 1.33; $p < 0.01$).

A pesar de no encontrarse diferencias en las puntuaciones de NIHSS a las 24 horas entre grupos, esta mayor prevalencia de la mejoría clínica dramática observada puede depender mucho del tiempo como ya postulaba *Mazighi, et al.*¹⁵⁴ en su estudio. Este autor observó una asociación positiva de la mejoría dramática con la recanalización arterial completa y el tiempo hasta la recanalización, reforzando así la correlación entre la rápida reperusión y el resultado clínico favorable a los 90 días.¹⁷⁷

En nuestro estudio los pacientes que experimentaron una mejoría clínica dramática mostraban tiempos desde el inicio de los síntomas a la punción femoral mucho más cortos, con una media de tiempo de 182 min \pm 70 vs. 215 min \pm 90, estadísticamente significativo ($p = 0.03$). De hecho tras realizarse una curva ROC, se observó que más del 90% de los pacientes que habían experimentado una mejoría clínica dramática tuvieron un tiempo inicio de los síntomas hasta la punción femoral < 298 minutos y que la probabilidad de conseguir una recanalización dentro de estas 5 primeras horas desde el inicio de la sintomatología fue mayor en el grupo que siguió el protocolo DTAS respecto a los otros dos (OR 5.6; IC del 95%: 1.3 a 24.8; $p = 0.02$).

Este ahorro de tiempo que supone el protocolo DTAS, podría estar asociado con un mejor resultado funcional en algunos casos. Sin embargo, nuestro estudio no tuvo poder para mostrar diferencias en el pronóstico entre grupos puesto que estaba diseñado para estudiar la seguridad y viabilidad del protocolo DTAS. Existía un desajuste entre grupos en el tiempo inicio de los síntomas a la llegada a nuestro hospital -véase **figura 20-**, dado que la mayoría de los pacientes del protocolo DTAS procedían de otro centro primario. Por este motivo, posteriormente nuestro mismo grupo de trabajo realizó un estudio de casos-controles ajustando por tiempo de inicio de los síntomas a la llegada al hospital terciario, publicado recientemente que confirmó la asociación independiente entre el protocolo DTAS y el resultado favorable a los 3 meses (OR 2.5; IC del 95%, 1.2–5.3; $P = 0.01$).²⁰²

Estudios posteriores a nuestro segundo trabajo, han descrito estrategias similares de transferencia directamente a la sala de angiografía con resultados alentadores,^{203, 204} sin embargo algo defectuosos por sesgos de inclusión entre pacientes con DTAS y no DTAS, lo que excluye conclusiones importantes relacionadas con los beneficios clínicos.

Todo proceso de selección de pacientes con ictus isquémico candidatos a tratamiento endovascular, como indican las Guías actuales de manejo del ictus, recomiendan una exploración neurológica y una neuroimagen para valoración de parénquima y confirmación de la oclusión arterial.⁶⁹ Sin embargo, hay que tener en cuenta que el destinar demasiado tiempo a la realización de largos protocolos hipersselectivos de neuroimágenes, que sí aumentaría la tasa de pacientes tratados con resultado favorable, podrían privar del beneficio de la reperfusión a algunos pacientes que todavía conseguirían beneficiarse de él.

En nuestro protocolo de selección de los pacientes del grupo DTAS se utiliza el TC simple de haz cónico, que parece suficiente para descartar una hemorragia intracerebral o una gran hipodensidad parenquimatosa evidente como se ha descrito previamente,¹⁸⁴ aunque dificulta la obtención de un ASPECTS fiable. Sin embargo, estudios recientes han sugerido que pacientes con ASPECTS bajos al ingreso podrían igualmente beneficiarse del tratamiento endovascular.^{205, 206} Y otro más reciente, ha observado que a pesar de que la tasa de ASPECTS>5 (que sería indicación de tratamiento) disminuye progresivamente con el tiempo, permanece estable en más del 90% de los casos dentro de las primeras 6 horas desde el inicio de los síntomas.²⁰⁷ En este contexto, hay que tener en cuenta que protocolos de selección extremadamente largos estarían penalizando a la gran mayoría de pacientes tratables para excluir a una minoría, que probablemente no se vería afectada por el tratamiento endovascular.

Con este protocolo novedoso, por un lado podemos seleccionar un mayor número de pacientes susceptibles de tratamiento endovascular al disminuir la complejidad de selección y así maximizar el efecto beneficioso de la trombectomía especialmente, en pacientes con ventanas terapéuticas estrechas por su estado tisular cerebral muy tiempo sensible por una mala circulación colateral. Y por otro lado, podemos disminuir las métricas en la dinámica al tratamiento endovascular de manera segura, a pesar de someter a pacientes a una arteriografía diagnóstica de la que puede que no se beneficien.

Con todo ello, podemos afirmar que el protocolo DTAS es una estrategia segura y eficaz, capaz de modificar el manejo de los pacientes con ictus isquémico agudo y redefinir los circuitos prehospitalarios e intrahospitalarios en el tratamiento de dicha patología. Este protocolo proporciona un nuevo modo de actuar con el fin de disminuir el tan preciado tiempo a la reperfusión cerebral.

7. CONCLUSIONES

1. En pacientes que van a recibir tratamiento endovascular el volumen de infarto inicialmente predicho mediante TC perfusión puede ser reversible. Este fenómeno se asocia a la realización precoz del TC perfusión.
2. La selección de pacientes para terapias de reperfusión basadas en el concepto de “mismatch” en TC perfusión puede denegar un tratamiento efectivo a pacientes en franjas temporales precoces.
3. Un protocolo de derivación directa a la sala de angiografía como el DTAS en pacientes con alta sospecha de oclusión arterial de menos de 4.5 horas de evolución es factible y seguro.
4. El traslado directo a la sala de angiografía en pacientes seleccionados es una estrategia eficaz en la reducción significativa en los tiempos de flujo de trabajo del tratamiento endovascular agudo, especialmente del tiempo puerta punción femoral.
5. Los pacientes que han seguido el protocolo de derivación directa a la sala de angiografía presentan una mayor prevalencia de mejoría clínica.

8. LÍNEAS FUTURAS

En esta nueva era de la neurología vascular, tras establecerse el tratamiento endovascular en la práctica habitual como un nuevo estándar en el tratamiento del ictus isquémico agudo, el número de procedimientos endovasculares está aumentando de manera exponencial en todo el mundo.

Por ello, dentro de la comunidad científica se están haciendo grandes esfuerzos para asegurar un acceso universal y equitativo a dicho tratamiento, y conseguir mayores resultados positivos. Se están capacitando centros para realizar trombectomías, redefiniendo los circuitos prehospituarios y estableciéndose tiempos estándares en el protocolo de trabajo, así como desarrollándose tácticas de mejora para reducir el tiempo a la reperfusión cerebral.

En la presente tesis se han documentado variables que influyen notablemente en la respuesta funcional al tratamiento endovascular y se han descrito estrategias pioneras eficaces y seguras de mejoría clara en los tiempos a tratamiento en los pacientes con ictus isquémico agudo. Dicha información, abre una nueva perspectiva y dirección en el manejo agudo de esta patología dentro de la comunidad médica, puesto que proporciona una nueva manera de actuar, con la finalidad de disminuir el tan preciado tiempo a la reperfusión cerebral y conseguir una máxima recuperación funcional del paciente.

Sin embargo, a fin de asegurar este objetivo son necesarias salas específicas y exclusivas para el tratamiento endovascular en el ictus agudo, así como reestructurar los equipos asistenciales para poder realizar la neuroimagen del paciente en la misma sala angiográfica en un único paso, como muestra el protocolo DTAS de la presente tesis. Es preciso explorar mejoras en los sistemas de diagnóstico por la imagen de las salas de angiografía.

Teniendo en cuenta que el tratamiento endovascular está aprobado en un grupo seleccionado de pacientes (ASPECTS \geq 6, oclusiones de TICA, M1...), si se amplían las indicaciones de la terapia intraarterial (oclusiones M2, ASPECTS \leq 6,...), no sería tan necesario una selección de neuroimagen previa, lo que abre la puerta a más candidatos a protocolos de derivación directa a la sala de angiografía para tratamiento directo como el descrito.

En este contexto, además se abren líneas de investigación de mejora de los sistemas de preaviso a los centros receptores, de la elaboración de escalas que establezcan una muy alta sospecha de oclusión arterial, del desarrollo nuevas tecnologías (sistemas de video llamada,..) que permitan valorar al paciente en la fase prehospitalaria y aportar información del punto exacto y tiempos de llegada para coordinación directa del equipo asistencial,...

En casos en los que se requiera un estudio multimodal, averiguar si es fiable ajustar los parámetros/umbrales del TC perfusión para identificar el core del infarto en función del tiempo de llegada y valorar que otras variables pueden influir en ello.

Explorar nuevas estrategias de mejora en la dinámica asistencial en el ictus isquémico agudo, encabezado por el siempre lema “Time is Brain”, son las líneas futuras que marcaran la siguiente nueva era en el tratamiento endovascular.

9. BIBLIOGRAFÍA

1. A. Arboix, J. Díaz, A. Pérez-Sempere y J. Álvarez Sabin por el comité ad hoc del Grupo de Estudio de Enfermedades Cerebrovasculares de la SEN. En: Díez Tejedor, E. Guía oficial para el diagnóstico y tratamiento del ictus. 1ª Ed. Barcelona: Prous Science, 2006. P. 1-24.
2. Bonita, R. Epidemiology of stroke. *Lancet*. 1992; 339:342-4.
3. Díaz-Guzmán J, Egido JA, Gabriel-Sánchez R, Barberá-Comes G, Fuentes-Gimeno B, Fernández-Pérez C; IBERICTUS Study Investigators of the Stroke Project of the Spanish Cerebrovascular Diseases Study Group. Stroke and transient ischemic attack incidence rate in Spain: the IBERICTUS study. *Cerebrovasc Dis*. 2012; 34(4):272-81.
4. Díaz-Guzmán J, Bermejo-Pareja F, Benito-León J, Vega S, Gabriel R, Medrano MJ. Prevalence of stroke and transient ischemic attack in three elderly populations of central Spain. *Neuroepidemiology*. 2008; 30:247-53.
5. Boix R, del Barrio JL, Saz P, Rene R, Manubens JM, Lobo A, et al. Stroke prevalence among the Spanish elderly: an analysis based on screening surveys. *BMC Neurol*. 2006; 6:36.
6. Defunciones según la causa de muerte 2016. Estadística, I.N.E. [consultada el 29 de agosto del 2018]. Disponible en: <http://www.ine.es>
7. Estrategia en Ictus del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad y Política Social 2016. Sanidad 2009. [consultada el 29 de agosto del 2018]. Disponible en: <http://www.msc.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/docs/EstrategiaIctusSN S.pdf>.
8. Mathers CD, S.C., Fat DM, Rao C, Inoue M, Tomijima N, et al. Global Burden of Disease 2000: version 2 methods and results. Discussion paper nº50. Organización Mundial de la Salud. Disponible en: <http://www.who.int/healthinfo/paper50.pdf>
9. Adams, H.P., Jr., et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke*. 1993; 24:35-41.
10. Arboix, A., J. Álvarez-Sabin, and L. Soler. Stroke. Classification and diagnostic criteria. Ad hoc Editorial committee of the Task Force on Cerebrovascular Diseases of SEN. *Neurologia*. 1998;13 Suppl 3:3-10
11. Fuentes, B., et al. Guidelines for the preventive treatment of ischaemic stroke and TIA (I). Update on risk factors and life style. *Neurologia*. 2012; 27:560-74.

12. Fuster, V., et al. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes (2) *N Engl J Med.* 1992; 326:310-8.
13. Kang, D.W., et al. Lesion patterns and mechanism of ischemia in internal carotid artery disease: a diffusion-weighted imaging study. *Arch Neurol.* 2002; 59:1577-82.
14. A. Pellisé Guinjoan, X. Ustrell Roig, R. Marés Segura. Etiologías. *Enfermedades Vasculares Cerebrales.* 3ª Ed. Barcelona: Mayo Ediciones. 2012.
15. El-Mitwalli, A., et al. Clinical and sonographic patterns of tandem internal carotid artery/middle cerebral artery occlusion in tissue plasminogen activator-treated patients. *Stroke.* 2002; 33: 99-102.
16. Arenillas, J.F., et al. Progression and clinical recurrence of symptomatic middle cerebral artery stenosis: a long-term follow-up transcranial Doppler ultrasound study. *Stroke.* 2001; 32: 2898-904.
17. Holmstedt, C.A., T.N. Turan, and M.I. Chimowitz. Atherosclerotic intracranial arterial stenosis: risk factors, diagnosis, and treatment. *Lancet Neurol.* 2013; 12:1106-14.
18. Amarenco P., et al. Atherosclerotic disease of the aortic arch and the risk of ischemic stroke. *N Engl J Med.* 1994; 331:1474-9.
19. Ribó M., et al. Historia natural y prevención en el ictus cardioembólico. En Montaner J (Ed). *Prevención del ictus isquémico.* Barcelona, ICG Marge SL, 2008. p: 156-72).
20. Martí Vilalta, J. *Enfermedades vasculares cerebrales.* 3ª ed. Barcelona: Ediciones Mayo. 2012.
21. Pantoni, L. Cerebral small vessel disease: from pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges. *Lancet Neurol.* 2010; 9: 689-701.
22. Arboix, A. and J.L. Martí-Vilalta. Lacunar stroke. *Expert Rev Neurother.* 2009 Feb; 9(2):179-9.
23. New concepts in lacunar stroke etiology: the constellation of small-vessel arterial disease. *Cerebrovasc Dis.* 2004; 17. Suppl 1: 58-62.
24. Pérez A. Ictus de causa desconocida: epidemiología. *Neurología* 2000; 15,5-7.
25. Bamford, J., et al. Classification and natural history of clinically identifiable subtypes of cerebral infarction. *Lancet* 1991; 337:1521-6.
26. Mead, G.E., et al. How well does the Oxfordshire community stroke project classification predict the site and size of the infarct on brain imaging? *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2000; 68:558-62.

27. Powers WJ, Raichle ME, et al. Positron emission tomography and its application to the study of cerebrovascular disease in man. *Stroke*. 1985 May-Jun; 16(3):361-76.
28. Lin MP, Liebeskind DS. *Imaging of Ischemic Stroke*. Contuum (Minneapolis, Minn). 2016 Oct; 22 (5, Neuroimaging):1399-1423.
29. Montaner J. *Fisiopatología de la isquemia focal*. Valencia: ICG Marge; 2007.
30. Nemoto EM, Yonas H, Chang Y. Stages and Thresholds of Hemodynamic Failure. *Stroke*. 2003; 34 (1): 2-3.
31. Jeffrey L. Saver, MD. Time Is Brain—Quantified. *Stroke*. 2006; 37: 263-266
32. Jones TH, Morawetz RB, Crowell RM, et al. Thresholds of focal cerebral ischemia in awake monkeys. *J Neurosurg* 1981;54(6):773-782
33. Kidwell CS, Alger J, Saver JL. Beyond mismatch: Evolving paradigms in imaging the ischemic penumbra with multimodal magnetic resonance imaging. *Stroke*. 2003; 34:2729–2735
34. Sacco RL, Kasner SE, Broderick JP, et al. An updated definition of stroke for the 21st century: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2013; 44(7):2064-89.
35. Easton JD, Albers GW, Caplan LR, Saver JL, Sherman DG for the TIA Working Group. Reconsideration of TIA terminology and definitions. *Neurology* 2004; 62: 29-34.
36. Munuera J, Rovira A y Caniego, JL. *Enfermedad cerebrovascular. Ictus isquémico. Ictus hemorrágico. Aneurismas y malformaciones vasculares*. J. L del Cura, S. Pedraza, A. Gayete, A. Rovira y N. Bargalló. Sociedad Española de Radiología Médica. *Neurorradiología. Radiología esencial, sección VI*. Madrid: Ed. Médica Paramericana. 2011. P. 1093-1107.
37. Wintermark M, Sanelli PC, Albers GW, et al. Imaging recommendations for acute stroke and transient ischemic attack patients: a joint statement by the American Society of Neuroradiology, the American College of Radiology and the Society of NeuroInterventional Surgery. *J Am Coll Radiol* 2013; 10 (11):828-832.
38. Bluhmki E, Chamorro A, Dávalos A, et al. Stroke treatment with alteplase given 3.0-4.5h after onset of acute ischaemic stroke (ECASS III): additional outcomes and subgroup analysis of a randomised controlled trial. *Lancet Neurol*. 2009; 8: 1.095-1.102.

39. Zimmerman, RD. Stroke wars: episode IV CT strikes back. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2004 Sep; 25(8):1304-9.
40. Von Kummer R. Early major ischemic changes on computed tomography should preclude use of tissue plasminogen activator. *Stroke.* 2003; 34: 820-821.
41. Barber PA, Demchuk AM, Zhang J, Buchan AM. Validity and reliability of a quantitative computed tomography score in predicting outcome of hyperacute stroke before thrombolytic therapy. ASPECTS Study Group. Alberta Stroke Programme Early CT Score. *Lancet* 2000; 355(9216):1670Y1674.
42. Olivot JM, Alvers GW. Using advanced MRI techniques for patient selection before acute stroke therapy. *Curr Treat Options Cardiovasc Med.* 2010 Jun; 12(3):230.
43. Thomalla G, Rossbach P, Rosenkranz M, et al. Negative fluid-attenuated inversion recovery imaging identifies acute ischemic stroke at 3 hours or less. *Ann Neurol* 2009; 65(6):724Y732.
44. González RG, Schaefer PW, Buonanno FS, et al. Diffusion-weighted MR imaging: diagnostic accuracy in patients imaged within 6 hours of stroke symptom onset. *Radiology* 1999; 210(1):155Y162.
45. Fiehler J, Knudsen K et al. Predictors of apparent diffusion coefficient normalization in stroke patients. *Stroke.* 2004 Feb; 35(2):514-9.
46. Copen WA, Schaefer PW, Wu O. MR perfusion imaging in acute ischemic stroke. *Neuroimaging Clin N Am* 2011; 21(2):259Y283.
47. Na DG, Ryoo JW et al. Multiphasic perfusion computed tomography in hyperacute ischemic stroke: comparison with diffusion and perfusion magnetic resonance imaging. *J Comput Assist Tomogr.* 2003 Mar-Apr;27(2):194-206
48. Wintermark M, Reichhart M et al. comparison of admission perfusion computed tomography and qualitative diffusion- and perfusion-weighted magnetic resonance imaging in acute stroke patients. *Stroke.* 2002 Aug; 33(8):2025-31.
49. Latchaw RE, Yonas H et al. Guidelines and recommendations for perfusion imaging in cerebral ischemia: A scientific statement for healthcare professionals by the writing group on perfusion imaging, from the Council on Cardiovascular Radiology of the American Heart Association. *Stroke.* 2003 Apr; 34(4):1084-104
50. Lansberg MG, Straka M et al. DEFUSE 2 study investigators MRI profile and response to endovascular reperfusion after stroke (DEFUSE 2): a prospective cohort study. *Lancet Neurol.* 2012 Oct; 11(10):860-7.

51. Molina CA, Montaner J, Abilleira S, Arenillas JF, Ribó M, Huertas R, Romero F, Alvarez-Sabín J. Time course of tissue plasminogen activator-induced recanalization in acute cardioembolic stroke: a case-control study. *Stroke*. 2001 Dec 1; 32(12):2821-7.
52. Zanette EM, Roberti C et al. Spontaneous middle cerebral artery reperfusion in ischemic stroke. A follow-up study with transcranial Doppler. *Stroke*. 1995 Mar; 26(3):430-3.
53. Molina CA, Alexandrov AV, et al. CLOTBUST Investigators Improving the predictive accuracy of recanalization on stroke outcome in patients treated with tissue plasminogen activator. *Stroke*. 2004 Jan; 35(1):151-6.
54. Lev MH, Farkas J, Rodriguez VR, et al. CT angiography in the rapid triage of patients with hyperacute stroke to intraarterial thrombolysis: accuracy in the detection of large vessel thrombus. *J Comput Assist Tomogr* 2001; 25(4):520Y528.
55. Bash S, Villablanca JP, Jahan R, et al. Intracranial vascular stenosis and occlusive disease: evaluation with CT angiography, MR angiography, and digital subtraction angiography. *AJNR Am J Neuroradiol* 2005; 26(5):1012Y1021.
56. Sameshima F, Futami S, Morita Y, et al. Clinical usefulness of and problems with three-dimensional CT angiography for the evaluation of atherosclerotic stenosis of the carotid artery: comparison with conventional angiography, MRA, and ultrasound sonography. *Surg Neurol* 1999; 51: 300-309.
57. Campbell BC, Christensen S, et al. Advanced imaging improves prediction of hemorrhage after stroke thrombolysis. *Ann Neurol* 2013; 73(4):510Y519.
58. Menon BK, O'Brien B, et al. Assessment of leptomeningeal collaterals using dynamic CT angiography in patients with acute ischemic stroke. *J Cereb Blood Flow Metab* 2013; 33(3):365Y371.
59. Menon BK, Qazi E, Nambiar V, Foster LD, Yeatts SD, Liebeskind D, et al.; Interventional Management of Stroke III Investigators. 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.
60. Vagal A, Menon BK, Foster LD, et al. Association Between CT Angiogram Collaterals and CT Perfusion in the Interventional Management of Stroke III Trial. *Stroke*. 2016 Feb; 47(2):535-8.

61. Cortijo E, Calleja AI, García-Bermejo P, et al. Relative cerebral blood volume as a marker of durable tissue-at-risk viability in hyperacute ischemic stroke. *Stroke* 2014; 45: 113–118.
62. Zaidat OO, Yoo AJ, Khatri P, et al. Recommendations on angiographic revascularization grading standards for acute ischemic stroke: a consensus statement. *Stroke* 2013; 44(9):2650Y2663.
63. Mohammed A Almekhlafi, Sachin Mishra, et al. Not All “Successful” Angiographic Reperfusion Patients Are an Equal Validation of a Modified TICI Scoring System. *Interv Neuroradiol.* 2014 Feb; 20(1): 21–27.
64. Christoforidis G A, Yousef Mohammad, et al. Angiographic Assessment of Pial Collaterals as a Prognostic Indicator Following Intra-arterial Thrombolysis for Acute Ischemic Stroke. *American Journal of Neuroradiology* August 2005, 26 (7) 1789-1797.
65. Zarza B, Alonso de Leciñana M, García-Barragán N, Díaz-Sánchez M, López-Sendón J, Cruz-Culebras A, et al. Influence of the experience and of out-of-hospital stroke code in thrombolytic treatment of acute stroke. *Neurologia.* 2008; 23:349—55.
66. Aboderin I, Venables G, Asplund K. Stroke management in Europe. *J Intern Med.* 1996; 240:173—80.
67. Kjellström T, Norrving B, Shatchkute A. Helsingborg Declaration 2006 on European stroke strategies. *Cerebrovasc Dis.* 2007; 23:231—41
68. Jauch EC, Saver JL et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2013; 44(3):870-947.
69. Powers W.J, Rabinstein A., 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.
70. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, Toni D, Lesaffre E, von KummerR, et al., for the ECASS Study Group. Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke. The European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS). *JAMA.* 1995;274:1017
71. Higashida, R.T., et al. Trial design and reporting standards for intra-arterial cerebral thrombolysis for acute ischemic stroke. *Stroke.* 2003; 34: e109-37.

72. Mori, E., et al. Intravenous recombinant tissue plasminogen activator in acute carotid artery territory stroke. *Neurology*. 1992; 42:976-82.
73. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. *N Engl J Med*. 1995; 333:1581-7.
74. Friedman, H.S. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 1996; 334:1405; author reply 1406.
75. Wahlgren, N., et al. Thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke in the Safe implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study (SITS-MOST): an observational study. *Lancet*. 2007; 369:275-82.
76. Katzan, I.L., et al. Quality improvement and tissue-type plasminogen activator for acute ischemic stroke: a Cleveland update. *Stroke*. 2003; 34:799-800.
77. Hacke, W., et al. Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS II). Second European-Australasian Acute Stroke Study Investigators. *Lancet*. 1998;352:1245-51
78. Clark, W.M., 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; 282:2019-26.
79. Wardlaw, J.M., et al. Thrombolysis for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003; CD000213.
80. Lees, K.R., et al. Time to treatment with intravenous alteplase and outcome in stroke: an updated pooled analysis of ECASS, ATLANTIS, NINDS, and EPITHET trials. *Lancet*. 2010; 375:1695-703.
81. Hacke, W., et al. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2008;359:1317-29
82. Wahlgren, N., et al. Thrombolysis with alteplase 3-4.5 h after acute ischaemic stroke (SITS-ISTR): an observational study. *Lancet*. 2008; 372:1303-9.
83. Del Zoppo, G.J., 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*. 2009; 40:2945-8.

84. Parsons, M., et al. A randomized trial of tenecteplase versus alteplase for acute ischemic stroke. *N Engl J Med.* 2012; 366:1099-107.
85. J. Emberson, K.R. Lees, et al. Effect of treatment delay, age, and stroke severity on the effects of intravenous thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from randomized trials. *Lancet.* 2014 Nov 29; 384(9958):1929-35.
86. Hacke W, Albers G, Al-Rawi Y, et al. The desmoteplase in acute ischemic stroke trial (dias): a phase II MRI-based 9-hour window acute stroke thrombolysis trial with intravenous desmoteplase. *Stroke* 2005; 36: 66–73.
87. Furlan AJ, Eyding D, Albers GW, et al. Dose escalation of desmoteplase for acute ischemic stroke (dedas): evidence of safety and efficacy 3 to 9 hours after stroke onset. *Stroke* 2006; 37: 1227–31.
88. GW, Thijs VN, 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 Nov; 60(5)508-17.
89. Davis SM, Donnan GA, et al. Effects of alteplase beyond 3 h after stroke in the Echoplanar Imaging Thrombolytic Evaluation Trial (EPITHET): a placebo-controlled randomised trial. *Lancet neurol* 2008 Apr; 7(4) 299-309.
90. Koga M, Toyoda K, et al. THAWS investigators. THrombolysis for Acute Wake-up and unclear-onset Strokes with alteplase at 0.6 mg/kg (THAWS). *Int J Stroke.* 2014 Dec; 9(8):1117-24.
91. Thomalla G, Simonsen CZ, et al. WAKE-UP Investigators. MRI-Guided Thrombolysis for Stroke with Unknown Time of Onset. *N Engl J Med.* 2018 Aug 16; 379(7):611-622.
92. Amiri H, Bluhmki E, et al. European Cooperative Acute Stroke Study-4: Extending the time for thrombolysis in emergencyneurological deficits ECASS-4: ExTEND. *Int J Stroke.* 2016 Feb; 11(2):260-7.
93. Roaldsen MB, Lindekleiv H, et al. Recanalisation therapies for wake-up stroke (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2018, Issue 8. Art. No.: CD010995
94. William J. Powers; Alejandro A. Rabinstein, et al. On behalf of the American Heart Association Stroke Council. 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.
95. Wolpert, S.M., et al. Neuroradiologic evaluation of patients with acute stroke treated with recombinant tissue plasminogen activator. The rt-PA Acute Stroke Study Group *AJNR Am J Neuroradiol*. 1993; 14:3-13.
 96. Mendonca, N., et al. Predictors of tissue-type plasminogen activator nonresponders according to location of vessel occlusion. *Stroke*. 2012; 43:417-21.
 97. Furlan, A., et al. Intra-arterial prourokinase for acute ischemic stroke. The PROACT II study: a randomized controlled trial. Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism. *JAMA*. 1999; 282:2003-11.
 98. IMS Study Investigators. Combined intravenous and intra-arterial recanalization for acute ischemic stroke: the Interventional Management of Stroke Study. *Stroke*. 2004 Apr; 35(4):904-11. Epub 2004 Mar 11
 99. The Interventional Management of Stroke (IMS) II Study. *Stroke* 2007; 38:2127-2135.
 100. Smith, E.E., et al. Poor outcomes in patients who do not receive intravenous tissue plasminogen activator because of mild or improving ischemic stroke. *Stroke*. 2005; 36: 2497-9.
 101. Smith, W.S., et al. Mechanical thrombectomy for acute ischemic stroke: final results of the Multi MERCI trial *Stroke*. 2008; 39:1205-12.
 102. 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; 40:2761-8.
 103. Davalos, A., et al. Retrospective multicenter study of Solitaire FR for revascularization in the treatment of acute ischemic stroke. *Stroke*. 2012; 43:2699-705.
 104. Saver, J.L., 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; 380:1241-9.
 105. Nogueira, R.G., et al. Trevo versus Merci retrievers for thrombectomy revascularisation of large vessel occlusions in acute ischaemic stroke (TREVO 2): a randomised trial. *Lancet*. 2012; 380:1231-40.

106. Broderick, J.P., et al. Endovascular therapy after intravenous t-PA versus t-PA alone for stroke. *N Engl J Med.* 2013; 368:893-903.
107. Ciccone, A., et al. Endovascular treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med.* 2013; 368:904-13.
108. Kidwell CS, Jahan R, et al. Design and rationale of the Mechanical Retrieval and Recanalization of Stroke Clots Using Embolectomy (MR RESCUE) Trial. *Int J Stroke.* 2014 Jan; 9(1):110-6.
109. Nogueira, R.G., R. Gupta, and A. Davalos. IMS-III and SYNTHESIS Expansion trials of endovascular therapy in acute ischemic stroke: how can we improve? *Stroke* 2013; 44:3272-4.
110. Fransen PS, Beumer D, et al. MR CLEAN, a multicenter randomized clinical trial of endovascular treatment for acute ischemic stroke in the Netherlands: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials.* 2014 Sep 1; 15:343.
111. Goyal M, Demchuk AM, Menon BK, et al; ESCAPE Trial Investigators. Randomized assessment of rapid endovascular treatment of ischemic stroke. *N Engl J Med.* 2015; 372:1019–1030.
112. Campbell BC, Mitchell PJ, Kleinig TJ, et al; EXTEND-IA Investigators. Endovascular therapy for ischemic stroke with perfusion-imaging selection. *N Engl J Med.* 2015; 372:1009–1018.
113. Jovin TG, Chamorro A, Cobo E, et al; REVASCAT Trial Investigators. Thrombectomy within 8 hours after symptom onset in ischemic stroke. *N Engl J Med.* 2015; 372:2296–2306.
114. Saver JL, Goyal M, Bonafe A, et al; SWIFT PRIME Investigators. Stent retriever thrombectomy after intravenous t-PA vs. t-PA alone in stroke. *N Engl J Med.* 2015; 372: 2285–2295.
115. Saver JL, Goyal M, Diener HC. Stent-retriever thrombectomy for stroke. *N Engl J Med* 2015; 373: 1077.
116. Berkhemer OA, van Zwam WH, Dippel DW. Stent-retriever thrombectomy for stroke. *N Engl J Med* 2015; 373: 1076.
117. Bracard S, Guillemin F, Ducrocq X. THRACE study: intermediate analysis results. *Int J Stroke* 2015:31
118. Bracard S, Ducrocq X, Mas JL, et al. Mechanical thrombectomy after intravenous alteplase versus alteplase alone after stroke (thrace): a randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 2016; 15: 1138–147.

119. Mocco J, Zaidat OO, von Kummer R, et al. THERAPY Trial Investigators. Aspiration thrombectomy after intravenous alteplase versus intravenous alteplase alone. *Stroke* 2016; 47(9):2331–8.
120. Goyal M, Menon BK, van Zwam WH, et al HERMES collaborators. Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from five randomised trials. *Lancet* 2016; 387: 1723–31.
121. William J. Powers, MD, FAHA, Chair; Colin P. Derdeyn, MD, FAHA, Vice Chair et al. 2015 American Heart Association/American Stroke Association Focused Update of the 2013 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke Regarding Endovascular Treatment. A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2015; 46: 3020–3035.
122. Thomalla G, Gerloff C. Treatment concepts for wake-up stroke and stroke with unknown time of symptom onset. *Stroke*. 2015; 46:2707–2713
123. Jovin TG, Liebeskind DS, Gupta R, et al. Imaging-based endovascular therapy for acute ischemic stroke due to proximal intracranial anterior circulation occlusion treated beyond 8 hours from time last seen well: retrospective multicenter analysis of 237 consecutive patients. *Stroke* 2011; 42(8):2206–2211.
124. Jovin TG, Chamorro A, Cobo E, de Miquel MA et al. Thrombectomy within 8 hours after symptom onset in ischemic stroke. *N Engl J Med* 2015; 372(24):2296–2306.
125. LansbergMG, CeredaCW, MlynashM, Mishra NK et al. Response to endovascular reperfusion is not time-dependent in patients with salvageable tissue. *Neurology* 2015; 85(8):708–714.
126. AlbersGW, MarksMP, Kemp S, ChristensenS et al. Thrombectomy for stroke at 6 to 16 hours with selection by perfusion imaging. *N Engl JMed* 2018; 378(8):708–718 (DAWN)
127. Nogueira RG, Jadhav AP, Haussen DC, Bonafe A. Thrombectomy 6 to 24 Hours after Stroke with a Mismatch between Deficit and Infarct. *N Engl JMed*. 2018; 378(1):11–21.
128. Lotfi Hacein-Bey, MD, Jeremy J. Heit, et al. Neurointerventional Management of Acute Ischemic Stroke. *Neuroimag Clin N Am* 28 (2018) 625–638.
129. Montaner, J. and J. Alvarez-Sabin. La escala del Ictus del National Institute of Health y su adaptación al español. *Neurologia*. 2006; 21:192-202.

130. Muir KW, Weir CJ, et al. Stroke. Comparison of neurological scales and scoring systems for acute stroke prognosis 1996 Oct; 27(10):1817-20.
131. Kasner, S.E. Clinical interpretation and use of stroke scales. *Lancet Neurol.* 2006; 5:603-12.
132. Meyer, B.C. and P.D. Lyden. The modified National Institutes of Health Stroke Scale: its time has come. *Int J Stroke.* 2009;4:267-73.
133. 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.
134. Olavarría VV, Delgado I, Hoppe A et al (2011) Validity of the NIHSS in predicting arterial occlusion in cerebral infarction is time-dependent. *Neurology.* 76:62–68 9.
135. Fischer U, Arnold M, Nedeltchev K et al (2005) NIHSS score and arteriographic findings in acute ischaemic stroke. *Stroke* 36:2121–2125 10.
136. Cooray C, Fekete K, Mikulik R, Lees KR, Wahlgren N, Ahmed N (2015) Threshold for NIH stroke scale in predicting vessel occlusion and functional outcome after stroke thrombolysis. *Int J Stroke.* 10:822–829
137. 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; 45:87–91 15.
138. Singer OC, Dvorak F, et al. A simple 3-item stroke scale: comparison with the National Institutes of Health Stroke Scale and prediction of middle cerebral artery occlusion. *Stroke* 2005; 36:773–776.
139. Katz BS, McMullan JT, et al. Design and validation of a prehospital scale to predict stroke severity: Cincinnati Prehospital Stroke Severity Scale. *Stroke* 2015; 46:1508–1512.
140. Alexandrov A V, Hall CE, et al. Ischemic stunning of the brain: early recanalization without immediate clinical improvement in acute ischemic stroke. *Stroke.*2004; 35 (2): 449-52.
141. Von Kummer R, Bourquain H, et al. Early prediction of irreversible brain damage after ischemic stroke on CT. *Radiol* 2001; 21995-100.
142. Hallett M. Functional reorganization after lesions of the human brain: studies with transcranial magnetic stimulation. *Rev Neurol* 2001; 157822-826.

143. Benjamin EJ, Blaha MJ, et al. American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee: Heart disease and stroke statistics 2017 update: A report from the American Heart Association. *Circulation* 135(10): e146-e603, 2017.
144. To CY, Rajamand S, et al. Outcome of mechanical thrombectomy in the very elderly for the treatment of acute ischemic stroke: The real-world experience. *Acta Radiol Open* 4(9): 1-4, 2015.
145. Parrilla G, Carreón E, et al. Recanalization and mortality rates of thrombectomy with stent-retrievers in octogenarian patients with acute ischemic stroke. *Cardiovasc Intervent Radiol* 38(2): 288-294, 2015.
146. Castonguay AC, Zaidat OO, et al. Influence of age on clinical and revascularization outcomes in the North American solitaire stent-retriever acute stroke registry. *Stroke*; 45(12): 3631-3636, 2014.
147. Ribo M, Flores A, Mansilla E, Rubiera M, Tomasello A; et al. Age-adjusted infarct volume threshold for good outcome after endovascular treatment. *J Neurointerv Surg*. 2014 Jul; 6(6):418-22.
148. Hwang K, Hwang G, et al. Endovascular treatment for acute ischemic stroke patients over 80 years of age. *J Cerebrovasc Endovasc Neurosurg* 17(3):173-179, 2015.
149. Khan MA, Baird GL, et al. Endovascular treatment of acute ischemic stroke in nonagenarians compared with younger patients in a multicenter cohort. *J Neurointerv Surg* 9(8): 727-731, 2017.
150. Brown DL, Johnston KC, Wagner DP, et al. Predicting major neurological improvement with intravenous recombinant tissue plasminogen activator treatment of stroke. *Stroke* 2004; 35:147–50.
151. Machumpurath B, Davis SM, Yan B. Rapid neurological recovery after intravenous tissue plasminogen activator in stroke: prognostic factors and outcome. *Cerebrovasc Dis* 2011; 31:278–83.
152. Dae-Hyun Kim, Hyun-Wook Nah, et al. Factors associated with early dramatic recovery following successful recanalization of occluded artery by endovascular treatment in anterior circulation stroke. *J Clin Neurosci* 2017; 46:171-175.
153. Aoki J, Kimura K, Shibazaki K, et al. DWI-ASPECTS as a predictor of dramatic recovery after intravenous recombinant tissue plasminogen activator administration in patients with middle cerebral artery occlusion. *Stroke* 2013; 44:534–7.

154. Mazighi M, Meseguer E, Labreuche J, et al. Dramatic recovery in acute ischemic stroke is associated with arterial recanalization grade and speed. *Stroke* 2012; 43: 2998–3002.
155. Christoforidis G, Mohammad YM, Khadir M, et al. Factors associated with rapid neurological improvement 24 h following intra-arterial thrombolytic treatment for acute ischemic stroke. *J Neurointerv Surg* 2013; 5:35–9.
156. Mazighi M, Chaudhry SA, Ribo M, et al. Impact of onset-to-reperfusion time on stroke mortality: a collaborative pooled analysis. *Circulation*. 2013 May 14; 127(19): 1980-5.
157. Saver JL, Goyal M, et al. HERMES Collaborators. Time to Treatment With Endovascular Thrombectomy and Outcomes From Ischemic Stroke: A Meta-analysis. *JAMA*. 2016 Sep 27; 316(12):1279-88.
158. Ribo M, Molina C, et al. Acute hyperglycemia state is associated with lower tPA-induced recanalization rates in stroke patients. *Stroke*. 2005 Aug; 36(8):1705-9.
159. Baird TA, Parsons MW, et al. Persistent poststroke hyperglycemia is independently associated with infarct expansion and worse clinical outcome. *Stroke*. 2003 Sep; 34(9):2208-14.
160. Qiao Y, Zhu G, Patrie J, et al. Optimal perfusion computed tomographic thresholds for ischemic core and penumbra are not time dependent in the clinically relevant time window. *Stroke* 2014; 45:1355–62.
161. Angermaier A, Khaw AV, Kirsch M, et al. Influence of recanalization and time of cerebral ischemia on tissue outcome after endovascular stroke treatment on computed tomography perfusion. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2015; 24:2306–12.
162. Campbell BC, Christensen S, Levi CR, et al. Cerebral blood flow is the optimal CT perfusion parameter for assessing infarct core. *Stroke* 2011; 42:3435–40.
163. Bivard A, Levi C, Krishnamurthy V, et al. Defining acute ischemic stroke tissue pathophysiology with whole brain CT perfusion. *J Neuroradiol* 2014; 41:307–15.
164. Donahue J, Wintermark M. Perfusion CT and acute stroke imaging: foundations, applications, and literature review. *J Neuroradiol* 2015; 42:21–9.
165. Yoo AJ, Verduzco LA, et al. MRI-based selection for intra-arterial stroke therapy: value of pretreatment diffusion-weighted imaging lesion volume in selecting patients with acute stroke who will benefit from early recanalization. *Stroke*. 2009 Jun; 40(6):2046-54.

166. Saunders DE, Clifton AG, Brown MM. Measurement of infarct size using MRI predicts prognosis in middle cerebral artery infarction. *Stroke*. 1995 Dec; 26(12):2272-6
167. Ribo M, Tomasello A, et al. Maximal Admission Core Lesion Compatible With Favorable Outcome in Acute Stroke Patients Undergoing Endovascular Procedures. *Stroke*. 2015; 46: 2849–285.
168. Parsons MW, Pepper EM, Chan V, Siddique S, et al. Perfusion computed tomography: prediction of final infarct extent and stroke outcome. *Ann Neurol* 2005; 58: 672–679.
169. Lin K, Rapalino O, Lee B, Do KG, et al. Correlation of volumetric mismatch and mismatch of Alberta Stroke Program Early CT Scores on CT perfusion maps. *Neuroradiology* 2009; 51: 17–23.
170. Schaefer PW, Mui K, et al. Avoiding "pseudo-reversibility" of CT-CBV infarct core lesions in acute stroke patients after thrombolytic therapy: the need for algorithmically "delay-corrected" CT perfusion map postprocessing software. *Stroke*. 2009 Aug; 40(8):2875-8.
171. D'Este CD, Roversi G, et al. CT perfusion cerebral blood volume does not always predict infarct core in acute ischemic stroke. *Neurol Sci*. 2015 Oct; 36(10):1777-83.
172. Zaidi SF, Aghaebrahim A, et al. Final infarct volume is a stronger predictor of outcome than recanalization in patients with proximal middle cerebral artery occlusion treated with endovascular therapy. *Stroke*. 2012; 43:3238–3244.
173. Yoo AJ, Chaudhry ZA, et al. Infarct volume is a pivotal biomarker after intra-arterial stroke therapy. *Stroke*. 2012; 43:1323–1330.
174. Hong KS, Ko SB, et al. Endovascular Recanalization Therapy in Acute Ischemic Stroke: Updated Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *J Stroke*. 2015 Sep; 17(3):268-8.
175. Molina, C.A., et al. Improving the predictive accuracy of recanalization on stroke outcome in patients treated with tissue plasminogen activator. *Stroke*. 2004;35:151-6.
176. Alexandrov, A.V., et al. Ischemic stunning of the brain: early recanalization without immediate clinical improvement in acute ischemic stroke. *Stroke*. 2004;35:449-52.
177. 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.

178. Romain Bourcier, MD; Mayank Goyal, MD; David S. Liebeskind, MD; Keith W. Muir, MD; Hubert Desal, et al. for the HERMES Trialists Collaboration. Association of Time From Stroke Onset to Groin Puncture With Quality of Reperfusion After Mechanical Thrombectomy. *JAMA Neurol.* doi:10.1001/jamaneurol.2018.4510.
179. Khatri P, Yeatts SD, et al. Time to angiographic reperfusion and clinical outcome after acute ischaemic stroke: an analysis of data from the Interventional Management of Stroke (IMS III) phase 3 trial. *Lancet Neurol.* 2014 Jun; 13(6):567-74.
180. Menon BK, Almekhlafi MA, et al. STAR Study Investigators. Optimal workflow and process-based performance measures for endovascular therapy in acute ischemic stroke: analysis of the Solitaire FR thrombectomy for acute revascularization study. *Stroke.* 2014 Jul; 45(7):2024-9.
181. Ganesh, A., & Goyal, M. Thrombectomy for Acute Ischemic Stroke: Recent Insights and Future Directions. 2018. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, 18(9).
182. McTaggart RA, Ansari SA, Goyal M, et al; on behalf of the Standards and Guidelines Committee of the Society of NeuroInterventional Surgery (SNIS). Initial hospital management of patients with emergent large vessel occlusion (ELVO): report of the standards and guidelines committee of the Society of NeuroInterventional Surgery. *J NeuroIntervent Surg* 2017; 9:316–323.
183. Sun CH, Nogueira RG, Glenn BA, Connelly K, Zimmermann S, Anda K, et al. “Picture to puncture”: a novel time metric to enhance outcomes in patients transferred for endovascular reperfusion in acute ischemic stroke. *Circulation.* 2013; 127:1139–1148.
184. Leifer D, Bravata DM, et al. Metrics for measuring quality of care in comprehensive stroke centers: detailed follow-up to Brain Attack Coalition comprehensive stroke center recommendations: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2011; 42:849–77.
185. Sun CH, Ribo M, et al. Door-to-puncture: a practical metric for capturing and enhancing system processes associated with endovascular stroke care, preliminary results from the rapid reperfusion registry. *J Am Heart Assoc.* 2014; 3:e000859.
186. Yang P, Niu K, et al. Time-resolved c-arm computed tomographic angiography derived from computed tomographic perfusion acquisition: new capability for one stop-shop acute ischemic stroke treatment in the angiosuite. *Stroke* 2015; 46:3383–9.
187. Sims JR, Gharai LR, Schaefer PW, et al. Abc/2 for rapid clinical estimate of infarct, perfusion, and mismatch volumes. *Neurology* 2009; 72:2104–10.

188. Wilson, J.T., et al. Improving the assessment of outcomes in stroke: use of a structured interview to assign grades on the modified Rankin Scale. *Stroke*. 2002;33:2243-6.
189. d'Esterre CD, Boesen ME, et al. Time-Dependent Computed Tomographic Perfusion Thresholds for Patients With Acute Ischemic Stroke. *Stroke*. 2015 Dec; 46(12):3390-7.29.
190. Silvennoinen HM, Hamberg LM, et al. CT perfusion identifies increased salvage of tissue in patients receiving intravenous recombinant tissue plasminogen activator within 3 hours of stroke onset. *AJNR Am J Neuroradiol* 2008; 29:1118–23.
191. Konstas AA, Goldmakher GV, et al. Theoretic basis and technical implementations of CT perfusion in acute ischemic stroke, part 1: theoretic basis. *AJNR Am J Neuroradiol* 2009; 30:662–8.
192. Bivard A, Spratt N, Levi C, et al. Perfusion computer tomography: imaging and clinical validation in acute ischaemic stroke. *Brain* 2011; 134:3408–16.
193. Albers GW, Goyal M, et al. Ischemic core and hypoperfusion volumes predict infarct size in Swift prime. *Ann Neurol* 2016; 79:76–89.
194. Arenillas J. F, Cortijo E, et al. Relative cerebral blood volume is associated with collateral status and infarct growth in stroke patients in Swift prime. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2018 Oct; 38(10):1839-1847
195. Boned Riera, S; García-Tornel, Á; Ribó Jacobi, M; Tomasello Weitz, A; Coscojuela Santaliestra, P; Rodríguez Luna, D; Muchada López, M; Rodríguez Villatoro, N; Juega Mariño, J.M.; Pagola Pérez de la Blanca, J; Molina Cateriano, C; Rubiera del Fueyo, M. Fiabilidad del infarto establecido por CBV en el TC perfusión según la circulación colateral en el ictus agudo. LXIX Reunión Anual de la Sociedad Española de Neurología. Valencia, del 21 al 25 de noviembre de 2017. España: Elsevier; 2017. p. 133.
196. Martins N, Aires A, Mendez B, Boned S, et al. Ghost Infarct Core and Admission Computed Tomography Perfusion: Redefining the Role of Neuroimaging in Acute Ischemic Stroke. *Interv Neurol*. 2018 Oct; 7(6):513-521.
197. Padroni M, Boned S, Ribó M, Muchada M, Rodriguez-Luna D, Coscojuela P et al. CBV_ASPECTS Improvement over CT_ASPECTS on Determining Irreversible Ischemic Lesion Decreases over Time. *Interv Neurol*. 2016 Sep;5(3-4):140-147.
198. Meretoja A, Weir L, et al. Helsinki model cut stroke thrombolysis delays to 25 minutes in Melbourne in only 4 months. *Neurology* 2013; 81:1071–6.

199. Aghaebrahim A, Streib C, et al. Streamlining door to recanalization processes in endovascular stroke therapy. *J Neurointerv Surg.* 2017; 9:340–345.
200. Schregel K, Behme D, et al. Effects of Workflow Optimization in Endovascularly Treated Stroke Patients – A Pre-Post Effectiveness Study. *PLoS ONE* 11(12): e0169192
201. McTaggart RA, Yaghi S, Cutting SM, Hemendinger M, Baird GL, Haas RA, et al. Association of a primary stroke center protocol for suspected stroke by large-vessel occlusion with efficiency of care and patient outcomes. *JAMA Neurol.* 2017; 74:793–800.
202. Mendez B, Requena M, Aires A, Martins N, Boned S, et al. Direct Transfer to Angio-Suite to Reduce Workflow Times and Increase Favorable Clinical Outcome. A Case-Control Study. *Stroke.* 2018; 49:00-00.
203. Psychogios MN, Behme D, Schregel K, Tsogkas I, Maier IL, Leyhe JR, et al. One-stop management of acute stroke patients: minimizing door-to-reperfusion times. *Stroke.* 2017; 48:3152–3155.
204. Jadhav AP, Kenmuir CL, et al. Interfacility transfer directly to the neuroangiography suite in acute ischemic stroke patients undergoing thrombectomy. *Stroke.* 2017; 48:1884–1889.
205. Rebello LC, Bouzlama M, et al. Endovascular treatment for patients with acute stroke who have a large ischemic core and large mismatch imaging profile. *JAMA Neurol.* 2017; 74:34–40.
206. Desilles JP, Consoli A, et al.; ETIS (Endovascular Treatment in Ischemic Stroke) Research Investigators. Successful reperfusion with mechanical thrombectomy is associated with reduced disability and mortality in patients with pretreatment diffusion-weighted imaging-alberta stroke program early computed tomography score ≤ 6 . *Stroke.* 2017; 48:963–969.
207. Requena M, Pérez de la Ossa N, et al. Predictors of endovascular treatment among stroke codes activated within 6 hours from onset. *Stroke.* 2018; 49:2116–2121.

10. ANEXOS

10.1 ESCALAS

10.1.1 ESCALA ICTUS *NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH (NIHSS)*

Versión española simplificada de la NIHSS con algunas “ayudas” para pasarla en español:

- 1a. Nivel de conciencia
 0. Alerta
 1. Somnoliento
 2. Estuporoso
 3. Coma

- 1b. Preguntas LOC
 0. Responde ambas correctamente
 1. Responde una correctamente
 2. Incorrecto

- 1c. Órdenes LOC
 0. Realiza ambas correctamente
 1. Realiza una correctamente
 2. Incorrecto

2. Mirada
 0. Normal
 1. Parálisis parcial de la mirada
 2. Desviación oculocefálica

3. Campos visuales
 0. Sin déficits campimétricos
 1. Cuadratanopsia
 2. Hemianopsia homónima
 3. Hemianopsia homónima bilateral, ceguera

4. Parálisis facial
 0. Movimientos normales y simétricos
 1. Paresia ligera
 2. Parálisis parcial
 3. Parálisis completa

5. Motor. Brazo (5a. Izquierdo, 5b. Derecho)
 0. No claudica
 1. Claudica
 2. Algún esfuerzo contra gravedad
 3. Sin esfuerzo contra gravedad
 4. Ningún movimiento

6. Motor. Pierna (6^a. Izquierda, 6b. Derecha)
 0. No claudica
 1. Claudica
 2. Algún esfuerzo contra gravedad
 3. Sin esfuerzo contra gravedad
 4. Ningún movimiento

7. Ataxia de miembros
 0. Ausente
 1. Presente en una extremidad
 2. Presente en dos extremidades

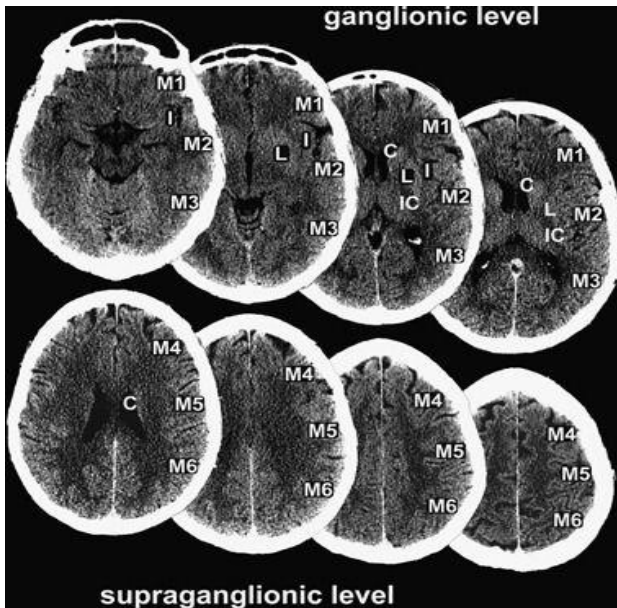
8. Sensibilidad
 0. Normal
 1. Hipoestesia ligera a moderada
 2. Hipoestesia severa o anestesia

9. Lenguaje
 0. Normal
 1. Afasia ligera a moderada
 2. Afasia severa
 3. Afasia global o mutismo

10. Disartria
 0. Articulación normal
 1. Disartria ligera a moderada
 2. Disartria severa o anartria

11. Extinción e inatención (negligencia)
 0. Normal
 1. Parcial (sólo una modalidad afecta)
 2. Completa (más de una modalidad)

10.1.2 ESCALA ASPECTS (ALBERTA STROKE PROGRAM EARLY CT SCORE)



M1: región cortical anterior de la ACM

M2: región cortical lateral al ribete insular

M3: región cortical posterior de la ACM

M4, M5, M6: región cortical anterior, lateral y posterior de la ACM

L: núcleo lenticular

C: núcleo caudado

IC: cápsula interna

I: ribete insular

10.1.3 ESCALA DE RANKIN MODIFICADA (mRS)

0. Asintomático

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

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

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

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

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

6. Muerte

10.1.4 ESCALA DE TRANSFORMACIÓN HEMORRÁGICA SEGÚN ECASS II/III:

HI1: pequeñas petequias en la periferia del infarto.

HI2: petequias confluentes en el área del infarto sin efecto masa.

PH1: sangre en menos del 30% del área de infarto y puede tener ligero efecto masa.

PH2: sangre en más del 30% del área infartada con efecto masa evidente.

RPH1: hemorragia de volumen pequeño-mediano sin relación con el infarto y puede tener ligero efecto masa.

RPH2: hemorragia extensa confluyente sin relación con el infarto y con efecto masa evidente.

10.1.5 ESCALA RACE

PARESIA HEMICUERPO IZQUIERDO		PARESIA HEMICUERPO DERECHO / AFASIA	
Paresia facial izquierda:		Paresia facial derecha:	
Ausente	0	Ausente	0
Ligera	1	Ligera	1
Moderada/Severa	2	Moderada/Severa	2
Paresia del brazo izquierdo:		Paresia del brazo derecho:	
Ausente/Ligera (>10seg)	0	Ausente/Ligera (>10seg)	0
Moderada (<10seg)	1	Moderada (<10seg)	1
Severa (no levanta)	2	Severa (no levanta)	2
Paresia de la pierna izquierda:		Paresia de la pierna derecha:	
Ausente/Ligera (>5seg)	0	Ausente/Ligera (>5seg)	0
Moderada (<5seg)	1	Moderada (<5seg)	1
Severa (no levanta)	2	Severa (no levanta)	2
Desviación oculo-cefálica a la derecha		Desviación oculo-cefálica a la izquierda	
Ausente	0	Ausente	0
Presente	1	Presente	1
Agnosia		Afasia	
Ausente	0	Obedece 2 órdenes	0
Asomatognosia o anosognosia	1	Obedece 1 orden	1
Asomatognosia y anosognosia	2	No obedece ninguna orden	2
TOTAL		TOTAL	

Puntuación de 0 – 9

A mayor puntuación, mayor gravedad del ictus

Pacientes con RACE ≥ 5 tienen una alta probabilidad de tener una oclusión de un gran vaso cerebral

10.2 ÍNDICE DE FIGURAS Y TABLAS

10.2.1 Índice de Figuras

Figura 1. Fisiopatología del ictus isquémico agudo.....	19
Figura 2. Gráfico que muestra la progresión de la penumbra isquémica a infarto cerebral en función del tiempo de isquemia y en relación al flujo cerebral.....	20
Figura 3. Signos precoces de isquemia cerebral.....	24
Figura 4. Escala ASPECTS.....	25
Figura 5. Lesión vascular isquémica aguda en RM.....	26
Figura 6. Mapas hemodinámicos en TC perfusión.....	29
Figura 7. Oclusión arterial en diferentes estudios vasculares.....	32
Figura 8. Escala de gradación de circulación colateral ASITN/ SIR.....	35
Figura 9. Cronología histórica ensayos clínicos en terapia endovascular.....	49
Figura 10. Volumen de infarto ajustado a la edad.....	54
Figura 11. Probabilidad de mejoría funcional en función del tiempo a reperusión cerebral.....	56
Figura 12. Asociación pronóstico funcional con el tiempo a tratamiento endovascular...	57
Figura 13. Volumen de infarto inicial acorde al estado funcional a los 3 meses y nivel de MALCOM.....	59
Figura 14. Imágenes clasificación radiológica de la transformación hemorrágica.....	61
Figura 15. Pasos críticos en el flujo de trabajo en el ictus isquémico agudo.....	63
Figura 16. Probabilidad de reperusión (TICI 2b-3) en función de los tiempos entre la llegada al hospital y la punción femoral.....	65
Figura 17. Métricas recomendadas por la Sociedad de Cirugía Neurointervencionista en tratamiento del ictus isquémico agudo.....	66

Figura 18. Fenómeno “Ghost Infarct Core”.....	95
Figura 19. Distribución de los protocolos de admisión según el trimestre del estudio...	101
Figura 20. Flujos de trabajo en minutos para cada protocolo.....	102
Figura 21. Proporción de pacientes no tratados en función de cada protocolo.....	103
Figura 22. Marcadores de evolución clínica según protocolo seguido.....	105

10.2.2 Índice de Tablas

Tabla 1. Ritmo estimado de pérdida del circuito neural tras oclusión de una arteria de gran vaso en un ictus isquémico agudo supratentorial.....	21
Tabla 2. Parámetros hemodinámicos (perfusión en TC/RM) en el ictus isquémico agudo.....	28
Tabla 3. Escala de Reperusión Cerebral y Escala de Recanalización arterial.....	33
Tabla 4. Escala de Reperusión Cerebral modificada.....	34
Tabla 5. Características de los principales ensayos clínicos de tratamiento endovascular.....	45
Tabla 6. Resumen de los principales ensayos clínicos de tratamiento endovascular.....	51
Tabla 7. Resultados clínicos y volúmenes de lesión.....	99

10.3 PUBLICACIONES PUBLICADAS

[doi: 10.1159/000490117](https://doi.org/10.1159/000490117)

[doi: 10.1159/000490117](https://doi.org/10.1159/000490117)

[doi: 10.1159/000490117](https://doi.org/10.1159/000490117)

[doi: 10.1159/000490117](https://doi.org/10.1159/000490117)

[doi: 10.1159/000490117](https://doi.org/10.1159/000490117)

[doi: 10.1159/000490117](https://doi.org/10.1159/000490117)

[doi: 10.1159/000490117](https://doi.org/10.1159/000490117)

[doi: 10.1159/000490117](https://doi.org/10.1159/000490117)

[doi: 10.1159/000490117](https://doi.org/10.1159/000490117)

Original Paper

CBV_ASPECTS Improvement over CT_ASPECTS on Determining Irreversible Ischemic Lesion Decreases over Time

Marina Padroni^a Sandra Boned^b Marc Ribó^b Marian Muchada^b
David Rodriguez-Luna^b Pilar Coscojuela^c Alejandro Tomasello^c
Jordi Cabero^c Jorge Pagola^b Noelia Rodriguez-Villatoro^b
Jesus M. Juega^b Estela Sanjuan^b Carlos A. Molina^b Marta Rubiera^b

^aSection of Neurology, Department of Biological, Psychiatric and Psychological Science, University of Ferrara, Ferrara, Italy; ^bStroke Unit, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Universidad Autónoma de Barcelona, and ^cNeuroradiology Unit, Hospital Universitari Vall D'Hebron, Barcelona, Spain

Key Words

Computed tomography · Computed tomography perfusion · Stroke · Thrombectomy

Abstract

The Alberta Stroke Program Early CT Score (ASPECTS) is a useful scoring system for assessing early ischemic signs on noncontrast computed tomography (CT). Cerebral blood volume (CBV) on CT perfusion defines the core lesion assumed to be irreversibly damaged. We aim to explore the advantages of CBV_ASPECTS over CT_ASPECTS in the prediction of final infarct volume according to time. **Methods:** Consecutive patients with anterior circulation stroke who underwent endovascular reperfusion according to initial CT_ASPECTS ≥ 7 were studied. CBV_ASPECTS was assessed blindly later on. Recanalization was defined as thrombolysis in cerebral ischemia score 2b–3. Final infarct volumes were measured on follow-up imaging. We compared ASPECTS on CBV and CT images, and defined ASPECTS agreement as: CT_ASPECTS – CBV_ASPECTS ≤ 1 . **Results:** Sixty-five patients, with a mean age of 67 ± 14 years and a median National Institutes of Health Stroke Scale score of 16 (range 10–20), were studied. The recanalization rate was 78.5%. The median CT_ASPECTS was 9 (range 8–10), and the CBV_ASPECTS was 8 (range 8–10). The mean time from symptoms to CT was 219 ± 143 min. Fifty patients (76.9%) showed ASPECTS agreement. The ASPECTS difference was inversely correlated to the time from symptoms to CT ($r = -0.36$, $p < 0.01$). A ROC curve defined 120 min as the best cutoff point after which the ASPECTS difference becomes more frequently ≤ 1 . After 120 min, 89.5% of the patients showed ASPECTS agreement (as compared with 37.5% for < 120 min, $p < 0.01$). CBV_ASPECTS but not CT_ASPECTS correlated with final infarct ($r = -0.33$, $p <$

Marta Rubiera, MD, PhD
Stroke Unit, Hospital Vall d'Hebron
Passeig Vall d'Hebron, 119–129
ES–08035 Barcelona (Spain)
E-Mail mrubifu@hotmail.com

0.01). However, if CT was done >2 h after symptom onset, CT_ASPECTS also correlated to final infarct ($r = -0.39$, $p = 0.01$). **Conclusions:** In acute stroke, CBV_ASPECTS correlates with the final infarct volume. However, when CT is performed after 120 min from symptom onset, CBV_ASPECTS does not add relevant information to CT_ASPECTS. © 2016 S. Karger AG, Basel

Introduction

The optimal imaging paradigm for selecting acute ischemic stroke patients (AIS) for reperfusion therapies is not defined yet. The Alberta Stroke Program Early CT Score (ASPECTS) [1] is a useful scoring system to assess the extent of early ischemic signs in the middle cerebral artery (MCA) territory on noncontrast computed tomography (CT). The ASPECTS has been demonstrated to be associated with outcome in patients receiving intravenous as well as endovascular reperfusion therapies [2–4]. However, there is no complete agreement on considering ASPECTS a good prognostic marker [5, 6]. Its main limitations are the modest interobserver agreement (especially when dichotomized at 7 [7]) and the lack of information on the extent of ischemic penumbra [8]. Furthermore, the meaning of CT early ischemic changes is not unequivocal: only parenchymal hypoattenuation (focal hypodensity and/or loss of gray-white matter differentiation) represents irreversibly injured brain tissue while isolated cortical swelling may suggest penumbral or oligemic tissue [9].

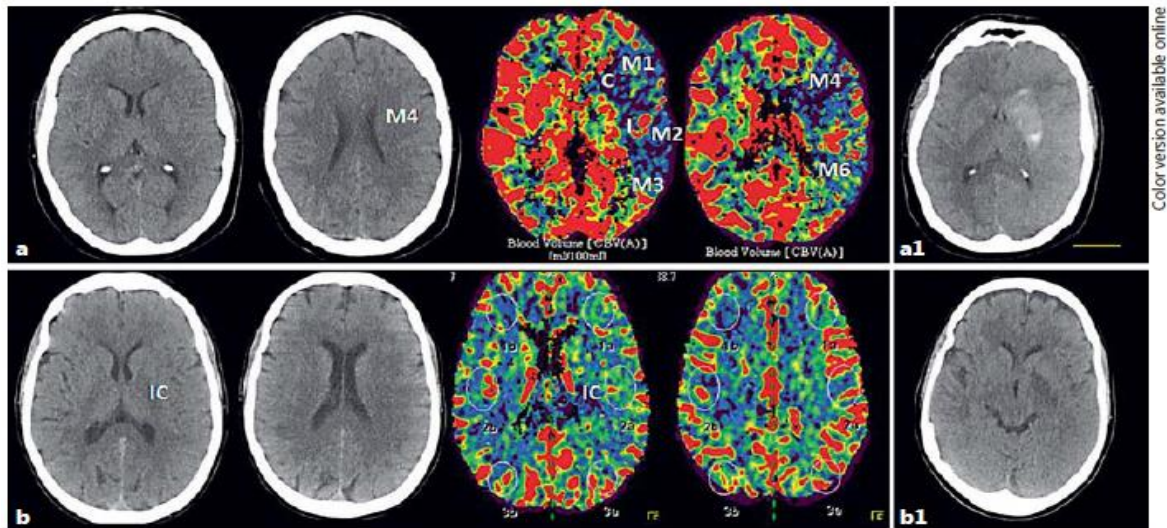
In the last years, multimodal CT [including CT, CT angiography (CTA) and CT perfusion (CTP)] has been extensively used for the selection of AIS patients for endovascular reperfusion treatments in clinical trials. EXTEND-IA [10] demonstrated the effectiveness of mechanical thrombectomy in patients with large-vessel occlusion and salvageable tissue on CTP. In MR RESCUE [11], the subgroup of patients with a ‘penumbral pattern’ on CTP achieved a good functional outcome regardless of treatment assignment.

Cerebral blood volume (CBV) maps on CTP have been classically used to define the core lesion assumed to be irreversibly damaged [12, 13]. ASPECTS can be applied to CTP maps to improve the prediction of the final infarct extent and stroke outcome [14]. However, recent evidences suggest that CBV maps could overestimate the final infarct volume [15]. Therefore, the optimal CBV ASPECTS threshold to discriminate between AIS patients with good and poor clinical outcome remains to be established [14, 16–18]. Moreover, whether CBV provides more additional information compared to CT in the initial assessment of AIS patients is still a matter of controversy. We aim to explore the advantages of CBV_ASPECTS over CT_ASPECTS in the prediction of final infarct volume, as a surrogate marker of clinical outcome.

Methods

From January 2012 to July 2015, we studied consecutive patients with MCA (M1 and proximal M2) or internal carotid artery (ICA) occlusion below 8 h from symptom onset who received a multimodal CT at baseline and underwent endovascular reperfusion treatment. All patients were selected for endovascular treatment according to our local protocol, including a baseline favorable functional status [modified Rankin scale (mRS) score <3] and an initial CT_ASPECTS ≥ 7 . Mechanical thrombectomies were performed by experienced interventionalists using commercially available stent retrievers and aspiration catheters. At the end of the procedure, recanalization was determined by the thrombolysis in cerebral ischemia (TICI) score. Complete recanalization was defined as TICI score 2b or 3. Long-term outcome was assessed at 3 months by means of the mRS considering as good outcome an mRS score <3.

The study was approved by our local Ethics Committee. Informed consent was obtained from each patient or from his/her close relatives on admission.



Color version available online

Fig. 1. CT_ASPECTS and CBV_ASPECTS comparison in 2 patients with ASPECTS disagreement (**a**) and ASPECTS agreement (**b**). **a** Patient with 110 min of global aphasia and right-side hemiparesis. Left M1-MCA occlusion treated with intravenous recombinant tissue plasminogen activator and endovascular reperfusion treatment, with complete recanalization after 215 min from symptom onset. **b** Patient with 200 min of mild right hemiparesis and motor aphasia. Distal left M1-MCA occlusion, with complete recanalization at 245 min from symptom onset after primary endovascular thrombectomy. **a1**, **b1** 24-hour CT scan showing final infarct lesion in both patients.

Imaging Protocol

Multimodal CT study was performed on Definition AS Siemens (Siemens, Erlangen, Germany). All patients underwent noncontrast CT to rule out hemorrhage and patients with large early parenchymal ischemic changes (ASPECTS <7). CTA was performed to determine the presence of large-vessel occlusion, and select patients for endovascular reperfusion treatments. Parameters for CTP were: collimator of 32 × 1.5 mm, 80 kVp, and 200 mAs with total coverage of 86 mm. The plane of imaging was parallel to the floor of the anterior cranial fossa starting just above the orbits. Thirty cycles were obtained with a total scan time of 46 s.

Image Analysis

ASPECTS was computed on nonenhanced CT by a radiologist in the emergency setting, and revised subsequently by two experienced neuroradiologists (P.C. and J.C). When there was a discrepancy, decision about the ASPECTS was taken by consensus.

All the images were transferred to a separate workstation for analysis using a DICOM viewer (Osirix 64-bit; Pixmeo, Geneva, Switzerland). CBV_ASPECTS was assessed later on on baseline CTP maps by a vascular neurologist (M.P.) blinded to CT_ASPECTS evaluation and clinical data. ASPECTS in noncontrast CT and CBV were compared. We defined as ASPECTS agreement a difference between CT_ASPECTS and CBV_ASPECTS ≤1. If the difference was higher than 1, it was considered as ASPECTS disagreement (fig. 1).

Final infarct volumes were measured on follow-up noncontrast CT scan at 24–48 h using the ABC/2 method [19].

Statistical Analysis

Descriptive and frequency statistical analysis were obtained using SPSS 17.0 software. Categorical variables are presented as absolute values and percentages, while the continuous variables are presented as median ± SD if normally distributed, or median (interquartile ranges, IQR) if not normally distributed. Correlation between continuous variables was assessed by Spearman’s correlation coefficient. A ROC curve analysis was used to calculate the best cutoff time point after which the ASPECTS difference becomes ≤1. Statistical significance for intergroup differences was assessed by Pearson’s χ^2 or Fisher’s exact test for categorical variables and by the Student t test for continuous variables. Not normally distributed variables were evaluated by the Mann-Whitney U test. A p value <0.05 was considered significant for all tests.

Table 1. Radiological and clinical data

Female/male	25/40
Age (mean ± SD), years	67 ± 14
TOAST	
Atherothrombotic	14/65 (21.5)
Cardioembolic	36/65 (55.4)
Undetermined	10/65 (15.6)
Other determined (dissections)	5/65 (7.5)
Median NIHSS score at entry	16 (10–20)
Time to CT (mean ± SD), min	219 ± 143
Unknown time of onset (wake-up stroke)	8/65 (12)
Median CT_ASPECTS on admission	9 (8–10)
Median CBV_ASPECTS on admission	8 (8–10)
Occlusion location on CTA at admission, n/total	
MCA-M1	30/65 (4.2)
MCA-M2	13/65 (20)
Proximal ICA	6/65 (9.2)
IV rtPA, n/total	35/65 (53.8)
Time to groin (mean ± SD), min	304 ± 178
Time to recanalization or end procedure, mean ± SD, min	347 ± 148
Final TICI score, n/total	
0–1	5/65 (7.5)
2a	9 (13.4)
2b	26 (38)
3	25 (37.3)
Median NIHSS score at 24 h	9 (3–18)
Final infarct volume on CT at 24 h (mean ± SD), ml	31.6 ± 48.9
Symptomatic intracranial hemorrhage, n/total	3/65 (1.95)
3-month mRS score <3, n/total	30/65 (46.1)

Figures in parentheses are percentages or IQR, unless indicated otherwise. TOAST = Trial of ORG 10172 in acute stroke treatment; IV rtPA = intravenous recombinant tissue plasminogen activator.

Results

Baseline clinical and radiological data are presented in table 1. Sixty-five patients (25 men), with a mean age of 67 ± 14 years (range 36–86) were studied. Median National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) at onset was 16 (IQR 10–20).

Initial angiography identified 6 proximal ICA occlusions (9.2%), 16 terminal ICA occlusions (24.6%), 30 M1 occlusions (46.2%) and 13 proximal M2 occlusions (20%). All the patients underwent endovascular reperfusion treatment; 53.8% (35 patients) after intravenous thrombolysis. Recanalization (defined as TICI score 2b–3) occurred in 51 patients (78.5%). The median NIHSS score at 24 h was 9 (IQR 3–18). The mean infarct volume in the 24- to 48-hour control CT was 31.6 ± 48.9 ml. Thirty patients (46.1%) achieved a good functional outcome (mRS score <3) at 3 months (table 1).

Mean time from symptom onset to CT was 219 ± 143 min. On baseline CT, median CT_ASPECTS was 9 (IQR 8–10), and in CTP, median CBV_ASPECTS was 8 (IQR 8–10). In 50 patients (76.9%), the CT_ASPECTS and CBV_ASPECTS difference was ≤1 (ASPECTS agreement).

We evaluated whether any clinical or radiological variable could be related to the presence of ASPECTS agreement. In the univariate analysis, ASPECTS disagreement was associated with lower CBV_ASPECTS and larger infarct volumes. Time to CT also differed significantly between patients with and without ASPECTS agreement (table 2).

Table 2. Clinical and radiological comparison between patients with and without ASPECTS_agreement

	AD	AA	p value
Age (mean ± SD), years	72±15	65±13	0.11
Female/male	9/6	31/19	0.89
Hypertension	10/15	31/50	0.74
Atrial fibrillation	6/15	13/50	0.30
Diabetes mellitus	3/15	10/50	1.00
CHD	2/15	6/50	1.00
Dyslipidemia	7/15	18/50	0.46
Statin therapy	6/15	17/50	0.71
Previous stroke	1/15	11/50	0.27
Glycemia (mean ± SD), mg/dl	122±34	130±53	0.61
Systolic blood pressure at onset (mean ± SD), mm Hg	150±29	144±34	0.58
Diastolic blood pressure at onset (mean ± SD), mm Hg	81±14	78±17	0.57
Time to CT (mean ± SD), min	150±141	244±137	0.02*
Time to CT <120 min	10/15	7/42	<0.01*
Site of vessel occlusion			0.25
MCA-M1	7/15	23/50	
MCA-M2	2/15	11/50	
Proximal ICA	0/15	6/50	
Terminal ICA	6/15	10/50	
Recanalization (TICI score 2b–3)	12/15	39/50	1.00
Final infarct volume on 24 h CT (mean ± SD), ml	55±74	24±35	<0.01*
3-month mRS score <3	6/15	24/50	0.77

AD = ASPECTS disagreement; AA = ASPECTS agreement; CHD = coronary artery disease; TOAST = trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. * p < 0.05 statistical significance for intergroup differences. It was assessed by Pearson's χ^2 or Fisher's exact test for categorical variables and by Student t test for continuous variables.

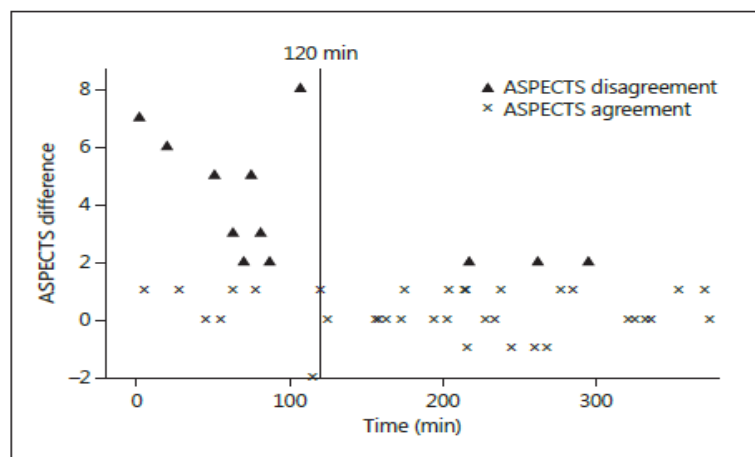


Fig. 2. Scatter plot showing ASPECTS difference according to time to CT.

The ASPECTS difference was inversely correlated to the time from symptom onset to CT ($r = -0.36$, $p < 0.01$). A ROC curve defined 120 min (sensitivity: 0.83, specificity: 0.67) as the best cutoff time point after which the ASPECTS difference becomes ≤ 1 . After 120 min (fig. 2), almost 90% of patients showed ASPECTS agreement (89.5 vs. 37.5% for <120 min; $p < 0.01$). CBV_ASPECTS ($r = -0.33$, $p < 0.01$) but not CT_ASPECTS ($r < -0.20$, $p = 0.08$) correlated with

the final infarct volume. However, if CT was done >2 h after symptom onset, then CT_ASPECTS also correlated to the final infarct volume ($r = -0.39$, $p = 0.01$).

Eight patients (12%) presented with stroke of unknown time of onset because of wake-up stroke; all of them have ASPECTS agreement and were excluded for the time to CT analysis.

Median CT_ASPECTS was 10 (IQR 9–10) in patients who achieved a good functional outcome and 9 (IQR 8–10) in patients with poor functional outcome ($p = 0.12$), while median CBV_ASPECTS was respectively 9 (IQR 8–10) and 8 (IQR 7–9) in these subgroups ($p > 0.05$). There was a trend towards higher CBV_ASPECTS in patients who achieved functional independency, but it did not reach statistical significance ($p = 0.09$).

However, considering only patients who achieved recanalization, both CT and CBV_ASPECTS correlate with 3-month mRS score ($p = 0.01$ and $p = 0.04$, respectively).

Discussion

In this study, we explored the advantages of CBV_ASPECTS over CT_ASPECTS in the prediction of final infarct volume, as a surrogate marker of clinical outcomes [20, 21]. Previous studies have shown a higher prognostic value of CTV_ASPECTS compared to CT_ASPECTS [14, 16, 17, 22] and this is confirmed by our data. In fact, CBV_ASPECTS but not CT_ASPECTS correlated to the final infarct volume. However, previous reports did not take into account the time from symptom onset to CT. Our study suggests that the predictive accuracy of CBV_ASPECTS is time-dependent. After 120 min, CBV_ASPECTS did not provide additional information about ischemic core compared to CT_ASPECTS.

Early ischemic changes on baseline CT are related to the development of cytotoxic and subsequently ionic edema. The ability of the observers to detect these changes is influenced by the size of the infarction, the severity of ischemia and the time to CT [1, 23, 24]. It is known that CT reliability is lower in the ultra-early stroke presenters (within 90 min from symptom onset) [25]. As time goes by, the CT_ASPECTS is probably more accurate to detect these ischemic changes, and therefore, the ASPECTS difference decreases over time. On the other hand, CTP directly derives information on cerebral perfusion by analyzing the first passage through the cerebral vessels of an intravenous contrast bolus. The software generates the pixel-based color-coded parametric maps on the basis of the integration of the time density curves and deconvolution calculations [26]. Theoretically, the infarct core in CTP is the area with reduced cerebral blood flow and CBV (cerebral blood flow/CBV match) [27]. Using the ASPECTS methodology, we demonstrated that CTP was more reliable than plain CT at predicting final infarct volume in the first 2 h from symptom onset. In our series, all patients with unknown time of symptom onset (because of wake-up stroke) presented with ASPECTS agreement. We hypothesized that these patients were probably not early presenters.

However, our study showed that, when CT was done after 2 h from symptom onset, CT_ASPECTS also correlated to the final infarct volume. In this time frame, CBV_ASPECTS was similar to CT_ASPECTS in almost 90% of the patients. Therefore, no additional information about ischemic core was provided by CBV in the majority of cases. Furthermore, ASPECTS disagreement was more frequent in patients with lower CBV_ASPECTS, and consequently, larger final infarct volumes.

The ischemic core is associated with the risk of hemorrhagic transformation and outcome after reperfusion therapies [18]. Theoretically, CTP adds information about the tissue at risk in the penumbral area. However, there are still uncertainties about which are the best CTP parameters to define core and penumbra [28, 29]. Furthermore, recent evidences have shown the limited reliability of CTP in acute infarct volume measurements compared with multiparametric MRI [30].

The ESCAPE trial [31] selected patients for intra-arterial reperfusion therapies by using collateral assessment on CTA along with CT_ASPECTS. In concordance with our study, we believe that, after 2 h from symptom onset, CT_ASPECTS associated with CTA could be an adequate technique for selecting acute stroke patients for reperfusion therapies. This could represent a time, radiation and contrast-dose sparing imaging protocol for AIS patients who are not early presenters.

Our study presents several limitations; first of all its retrospective nature and the small sample size. Moreover, we performed an ASPECTS analysis of CBV maps visually, without using quantitative thresholds, and not a volumetric automated analysis similar to EXTEND-IA [10] or SWIFT PRIME [32] studies. Our findings should be confirmed in future larger studies, also using a volumetric analysis of the CBV maps, even better with standardized automated processing. Also, infarct volume was determined by the ABC/2 instead of volumetric measurements.

In conclusion, in acute stroke patients undergoing endovascular reperfusion therapies, baseline CBV_ASPECTS correlates with final infarct volume. However, when CT is performed beyond 120 min from symptom onset, CBV_ASPECTS does not add relevant information to CT_ASPECTS about the ischemic irreversible lesion.

Statement of Ethics

The study was approved by the local Ethics Committee. Informed consent was obtained from each patient or from his/her close relatives on admission. Details have been removed from the case descriptions to ensure anonymity.

Disclosure Statement

All the authors disclose no conflicts of interest related with this research. This research received no specific grant from any funding agency in the public, commercial or not-for-profit sectors.

References

- ▶ Barber PA, Demchuk AM, Zhang J, Buchan AM: Validity and reliability of a computed tomography score in predicting outcome of hyperacute stroke before thrombolytic therapy. *Lancet* 2000;355:1670–1674.
- ▶ Goyal M, Menon BK, Coutts SB, Hill MD, Demchuk AM; Penumbra Pivotal Stroke Trial Investigators, Calgary Stroke Program, and the Seaman MR Research Center: Effect of baseline CT scan appearance and time to recanalization on clinical outcomes in endovascular thrombectomy of acute ischemic strokes. *Stroke* 2011;42:93–97.
- ▶ Yoo AJ, Chaudhry ZA, Berkhemer OA, González RG, Goyal M, Demchuk AM, Menon BK, Mualem E, Ueda D, Buell H, Sit SP, Bose A; Penumbra Pivotal and Penumbra Imaging Collaborative Study (PICS) Investigators: Impact of pretreatment noncontrast CT Alberta Stroke Program Early CT Score on clinical outcome after intra-arterial stroke therapy. *Stroke* 2014;45:746–751.
- ▶ Hill MD, Demchuk AM, Goyal M, Jovin TG, Foster LD, Tomsick TA, von Kummer R, Yeatts SD, Palesch YY, Broderick JP; IMS3 Investigators: Alberta Stroke Program early computed tomography score to select patients for endovascular treatment: Interventional Management of Stroke (IMS)-III Trial. *Stroke* 2014;45:444–449.
- ▶ Dzialowski I, Hill MD, Coutts SB, Demchuk AM, Kent DM, Wunderlich O, von Kummer R: Extent of early ischemic changes on computed tomography (CT) before thrombolysis: prognostic value of the Alberta Stroke Program Early CT Score in ECASS II. *Stroke* 2006;37:973–978.
- ▶ McTaggart RA, Jovin TG, Lansberg MG, Mlynash M, Jayaraman MV, Choudhri OA, Inoue M, Marks MP, Albers GW; DEFUSE 2 Investigators: Alberta stroke program early computed tomographic scoring performance in a series of patients undergoing computed tomography and MRI: reader agreement, modality agreement, and outcome prediction. *Stroke* 2015;46:407–412.
- ▶ Gupta AC, Schaefer PW, Chaudhry ZA, Leslie-Mazwi TM, Chandra RV, González RG, Hirsch JA, Yoo AJ: Interobserver reliability of baseline noncontrast CT Alberta Stroke Program Early CT Score for intra-arterial stroke treatment selection. *AJNR Am J Neuroradiol* 2012;33:1046–1049.
- ▶ Bivard A, Parsons M: ASPECTaSaurus (a dinosaur)? *Int J Stroke* 2012;7:564.

- ▶9 Puetz V, Dzialowski I, Hill MD, Demchuk AM: The Alberta Stroke Program Early CT Score in clinical practice: what have we learned? *Int J Stroke* 2009;4:354–364.
- ▶10 Campbell BC, Mitchell PJ, Kleinig TJ, Dewey HM, Churilov L, et al; EXTEND-IA Investigators: Endovascular therapy for ischemic stroke with perfusion-imaging selection. *N Engl J Med* 2015;12:372:1009–1018.
- ▶11 Kidwell CS, Jahan R, Gornbein J, Alger JR, Nenov V, Ajani Z, Feng L, Meyer BC, Olson S, Schwamm LH, Yoo AJ, Marshall RS, Meyers PM, Yavagal DR, Wintermark M, Guzy J, Starkman S, Saver JL; MR RESCUE Investigators: A trial of imaging selection and endovascular treatment for ischemic stroke. *N Engl J Med* 2013;7:368:914–923.
- ▶12 Wintermark M, Flanders AE, Velthuis B, Meuli R, van Leeuwen M, Goldsher D, Pineda C, Serena J, van der Schaaf I, Waaijer A, Anderson J, Nesbit G, Gabriely I, Medina V, Quiles A, Pohlman S, Quist M, Schnyder P, Bogousslavsky J, Dillon WP, Pedraza S: Perfusion-CT assessment of infarct core and penumbra: receiver operating characteristic curve analysis in 130 patients suspected of acute hemispheric stroke. *Stroke* 2006;37:979–985.
- ▶13 Murphy BD, Fox AJ, Lee DH, Sahlas DJ, Black SE, Hogan MJ, Coutts SB, Demchuk AM, Goyal M, Aviv RI, Symons S, Gulka IB, Beletsky V, Pelz D, Hachinski V, Chan R, Lee TY: 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.
- ▶14 Parsons MW, Pepper EM, Chan V, Siddique S, Rajaratnam S, Bateman GA, Levi CR: Perfusion computed tomography: prediction of final infarct extent and stroke outcome. *Ann Neurol* 2005;58:672–679.
- ▶15 Copen WA, Morais LT, Wu O, Schwamm LH, Schaefer PW, González RG, Yoo AJ: In acute stroke, can CT perfusion-derived cerebral blood volume maps substitute for diffusion-weighted imaging in identifying the ischemic core? *PLoS One* 2015;10:e0133566.
- ▶16 Aviv RI, Mandelcorn J, Chakraborty S, Gladstone D, Malham S, Tomlinson G, Fox AJ, Symons S: Alberta Stroke Program Early CT Scoring of CT perfusion in early stroke visualization and assessment. *AJNR Am J Neuroradiol* 2007;28:1975–1980.
- ▶17 Lin K, Rapalino O, Lee B, Do KG, Sussmann AR, Law M, Pramanik BK: Correlation of volumetric mismatch and mismatch of Alberta Stroke Program Early CT Scores on CT perfusion maps. *Neuroradiology* 2009;51:17–23.
- ▶18 Lum C, Ahmed ME, Patro S, Thornhill R, Hogan M, Iancu D, Lesiuk H, Dos Santos M, Dowlatshahi D; Ottawa Stroke Research Group (OSRG): Computed tomographic angiography and cerebral blood volume can predict final infarct volume and outcome after recanalization. *Stroke* 2014;45:2683–2688.
- ▶19 Sims JR, Gharai LR, Schaefer PW, Vangel M, Rosenthal ES, Lev MH, Schwamm LH: ABC/2 for rapid clinical estimate of infarct, perfusion, and mismatch volumes. *Neurology* 2009;72:2104–2110.
- ▶20 Padroni M, Bernardoni A, Tamborino C, et al: Cerebral blood volume ASPECTS is the best predictor of clinical outcome in acute ischemic stroke: a retrospective, combined semi-quantitative and quantitative assessment. *PLoS One* 2016;11:e0147910.
- ▶21 Vagal AS, Sucharew H, Prabhakaran S, et al: Final infarct volume discriminates outcome in mild strokes. *Neuroradiol J* 2015;28:404–408.
- ▶22 Kloska SP, Dittrich R, Fischer T, Nabavi DG, Fischbach R, Seidensticker P, Osada N, Ringelstein EB, Heindel W: Perfusion CT in acute stroke: prediction of vessel recanalization and clinical outcome in intravenous thrombolytic therapy. *Eur Radiol* 2007;17:2491–2498.
- ▶23 Hirano T, Yonehara T, Inatomi Y, Hashimoto Y, Uchino M: Presence of early ischemic changes on computed tomography depends on severity and the duration of hypoperfusion: a single photon emission-computed tomographic study. *Stroke* 2005;36:2601–2608.
- ▶24 Demchuk AM, Coutts SB: Alberta Stroke Program Early CT Score in acute stroke triage. *Neuroimaging Clin N Am* 2005;15:409–419.
- ▶25 Bal S, Bhatia R, Menon BK, Shobha N, Puetz V, Dzialowski I, Modi J, Goyal M, Hill MD, Smith EE, Demchuk AM: Time dependence of reliability of noncontrast computed tomography in comparison to computed tomography angiography source image in acute ischemic stroke. *Int J Stroke* 2015;10:55–60.
- ▶26 Cianfoni A, Colosimo C, Basile M, Wintermark M, Bonomo L: Brain per-fusion CT: principles, technique and clinical applications. *Radiol Med* 2007;112:1225–1243.
- ▶27 Murphy BD, Fox AJ, Lee DH, Sahlas DJ, Black SE, Hogan MJ, Coutts SB, Demchuk AM, Goyal M, Aviv RI, Symons S, Gulka IB, Beletsky V, Pelz D, Hachinski V, Chan R, Lee TY: 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.
- ▶28 Campbell BC, Christensen S, Levi CR, Desmond PM, Donnan GA, Davis SM, Parsons MW: Cerebral blood flow is the optimal CT perfusion parameter for assessing infarct core. *Stroke* 2011;42:3435–3440.
- ▶29 Campbell BC, Christensen S, Levi CR, Desmond PM, Donnan GA, Davis SM, Parsons MW: Comparison of computed tomography perfusion and magnetic resonance imaging perfusion-diffusion mismatch in ischemic stroke. *Stroke* 2012;43:2648–2653.
- ▶30 Schaefer PW, Souza L, Kamalian S, Hirsch JA, Yoo AJ, Kamalian S, Gonzalez RG, Lev MH: Limited reliability of computed tomographic perfusion acute infarct volume measurements compared with diffusion-weighted imaging in anterior circulation stroke. *Stroke* 2015;46:419–424.
- ▶31 Goyal M, Demchuk AM, Menon BK, Eesa M, Rempel JL, Thornton J, et al; ES-CAPE Trial Investigators: Randomized assessment of rapid endovascular treatment of ischemic stroke. *N Engl J Med* 2015;372:1019–1030.
- ▶32 Saver JL, Goyal M, Bonafe A, Diener HC, et al; SWIFT PRIME Investigators: Stent-retriever thrombectomy after intravenous t-PA vs t-PA alone in stroke. *N Engl J Med* 2015;372:2285–2295.

