UNIVERSIDAD DE MURCIA

ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO

TC Multimodal como Predictor Clínico de Recanalización Fútil en Pacientes con Ictus Isquémico Agudo Tratados con Trombectomía Mecánica.

D. Mariano Espinosa de Rueda Ruiz

2016

UNIVERSIDAD DE MURCIA

ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO

TESIS DOCTORAL

TC MULTIMODAL COMO PREDICTOR CLÍNICO DE RECANALIZACIÓN FÚTIL EN PACIENTES CON ICTUS ISQUÉMICO AGUDO TRATADOS CON TROMBECTOMÍA MECÁNICA.

Directores:
D. Guillermo Parrilla Reverter
D. Sergio Manzano Fernández

Tutor:
D. Pascual Parrilla Paricio

D. Mariano Espinosa de Rueda Ruiz

2016

ÍNDICE

RESUMEN……..1

I. INTRODUCCIÓN.....7

1. ENFERMEDAD CEREBROVASCULAR E ICTUS……...9
1.1 Concepto……...9
1.2. Epidemiología……10
1.3. Factores de riesgo y manifestaciones clínicas.....11

2. EL ICTUS ISQUÉMICO AGUDO……..14
2.1. Fisiopatología de la isquemia cerebral aguda……14
2.2. Clasificación del ictus isquémico……18
2.3. Terapias de revascularización cerebral urgente…….....21

3. RELEVANCIA ACTUAL DE LA TROMBECTOMÍA MECÁNICA…….26
3.1. Revascularización, recanalización y reperfusión……26
3.2. Principales dispositivos de trombectomía……27
3.3. Evidencia actual de la trombectomía……....31
3.4. Recanalización eficaz frente a recanalización fútil…….35

4. TC-MULTIMODAL EN EL ICTUS ISQUÉMICO AGUDO……..37
4.1. Relevancia y utilidad de la TC-multimodal……37
4.2. Evidencia actual de la TC-multimodal……...38
4.3. Parámetros radiológicos de la TC-multimodal…….40
4.4. Escala ASPECTS y circulación colateral……..47

5. JUSTIFICACIÓN DE LA TESIS…….54

II. HIPÓTESIS…….....55

III. OBJETIVOS……59

IV. MATERIAL Y MÉTODOS……63

1. DISEÑO DEL ESTUDIO……65

2. POBLACIÓN DE ESTUDIO……...66

3. VARIABLES DE ESTUDIO……68
- 3.1. Variable dependiente……...68
- 3.2. Variables independientes……68

4. PROTOCOLO DEL CÓDIGO ICTUS EN EL HCUVA.....71
- 4.1. Flujo de pacientes……71
- 4.2. Tratamiento con trombolisis Intravenosa (TLIV)……..73
- 4.3. Tratamiento con trombectomía intraarterial mecánica (TIAM)……..75
- 4.4. Ictus de inicio desconocido.....76
- 4.5. Protocolo de Neuroimagen……77
- 4.6. Protocolo de intervención endovascular……...79
- 4.7. Cuidados post-trombectomía……..84
- 4.8. Seguimiento clínico diferido……...86

5. GESTIÓN Y REGISTRO DE LOS DATOS……....86
- 5.1. Fuente de datos……....86
- 5.2. Obtención y control de calidad de datos recogidos……....87
- 5.3. Lectura de las pruebas de neuroimagen…..……....87

6. ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LOS DATOS……...91
- 6.1. Estadística descriptiva……....91
- 6.2. Análisis del rendimiento diagnóstico de la TC-multimodal……....92
- 6.3. Modelo predictivo de recanalización fútil……..92
- 6.4. Análisis de reclasificación……...93

V. RESULTADOS……95

1. POBLACIÓN DE ESTUDIO……...97

2. ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LA POBLACIÓN…….99
2.1. Variables clínicas……..99
2.2. Variables radiológicas……101
2.3. Variables terapéuticas…….....102

3. PREDICCIÓN DE RECANALIZACIÓN FÚTIL……..103
3.1. Variables asociadas a recanalización fútil: análisis descriptivo…..104
3.2. Rendimiento diagnóstico de la TC-multimodal para predecir recanalización fútil: análisis mediante curvas ROC……..107
3.3. Modelo predictivo de recanalización fútil: análisis de regresión logística univariante y multivariante……109
3.4. Score radiológico propuesto……...110
3.5. Análisis de reclasificación……112

VI. DISCUSIÓN……..113

1. CONSIDERACIONES GENERALES……115

2. ANÁLISIS DE LA POBLACIÓN ESTUDIADA……...116
2.1. Selección de pacientes……..116
2.2. Análisis de las variables clínicas, radiológicas y terapéuticas…....117

3. PREDICCIÓN DE RECANALIZACIÓN FÚTIL CON TC-MULTIMODAL…..121
3.1. Imágenes fuente de angioTC con ASPECTS….....121
3.2. TC perfusión con ASPECTS: VSC, FSC y mismatch VSC-FSC…123
3.3. Colaterales en angioTC……126
3.4. Combinación de parámetros y score propuesto……128

4. RELEVANCIA DE LA TC-MULTIMODAL Y DEL SCORE RADIOLÓGICO PROPUESTO…….....130

5. LIMITACIONES DEL ESTUDIO……..133

VII. CONCLUSIONES……...137

VIII. BIBLIOGRAFÍA…….....141

IX. ANEXOS……...155

X. PUBLICACIÓN DEL TRABAJO.....159

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1.1. Valores del Flujo Sanguíneo Cerebral y umbrales de isquemia….15
Figura 1.2. Circulación colateral cerebral…….....16
Figura 1.3. Límites de la autorregulación cerebral……...17
Figura 1.4. Trombectomía mecánica en ictus carotideo derecho……...25
Figura 1.5. Disrupción mecánica con microcatéter y microguía de un trombo en la Arteria Cerebral Media…….....27
Figura 1.6. Dispositivo Merci Retriever…….....28
Figura 1.7. Dispositivo Penumbra system……...29
Figura 1.8. Stentriever y trombo intravascular extraído…….....29
Figura 1.9. Stentriever Solitaire FR……..30
Figura 1.10. Stentriever Trevo……..30
Figura 1.11. Pronostico funcional del tratamiento endovascular frente a tratamiento trombolítico por vía sistémica……...34
Figura 1.12. Resultados globales del metaanálisis sobre trombectomía mecánica. Principales objetivos de eficacia…….....35
Figura 1.13. Signos precoces de isquemia cerebral en TC simple…….40
Figura 1.14. AngioTC cerebral……..42
Figura 1.15. AngioTC de troncos supraaórticos……....42
Figura 1.16. Imágenes fuente de angioTC cerebral…….....43
Figura 1.17. ROIs arterial y venoso. Curvas de tiempo-atenuación……...45
Figura 1.18. Mapas de VSC, TTM y FSC en TC perfusión……..46
Figura 1.19. Esquema de las regiones anatómicas de la escala ASPECTS (nivel ganglionar y nivel supraganglionar)……...47
Figura 1.20. Regiones anatómicas de la escala ASPECTS en TC simple.....48
Figura 1.21. Escala ASPECTS en TC simple y pronóstico funcional de los pacientes.....49
Figura 1.22. Escala ASPECTS en imágenes fuente de angioTC cerebral…....50
Figura 1.23. Escala ASPECTS en mapas de perfusión VSC y FSC…….....51
Figura 1.24. Colaterales en angioTC cerebral…….....52

Figura 4.1. Áreas de Salud de la Región de Murcia……..72
Figura 4.2. Tratamiento trombolítico intravenoso con rt-PA……....74
Figura 4.3. Escala ASPECTS en TC craneal simple…….88
Figura 4.4. Escala ASPECTS en imágenes fuente de angioTC……..89
Figura 4.5. Escala ASPECTS en mapas de perfusión VSC y FSC……....89
Figura 4.6. Colaterales abundantes y pobres en angioTC cerebral……...90

Figura 5.1. Pacientes con ictus de circulación anterior atendidos en el HCUVA durante el periodo del estudio y tipo de tratamiento aplicado……..97
Figura 5.2. Selección de pacientes según territorio del ictus, pruebas de imagen y grado de recanalización con la trombectomía……...98
Figura 5.3. Distribución por terciles de los parámetros de la TC-multimodal medidos con ASPECTS en relación con la recanalización fútil…….....106
Figura 5.4. Curvas ROC de los parámetros de la TC-multimodal medidos con escala ASPECTS en función de la predicción de recanalización fútil……...108
Figura 5.5. Porcentaje de pacientes con recanalización fútil según la puntuación del score radiológico propuesto……..112

ÍNDICE DE TABLAS

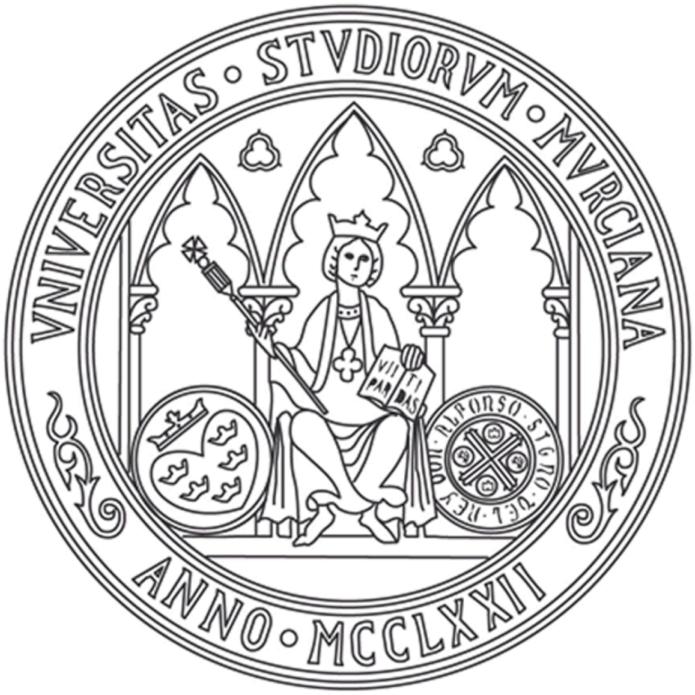
Tabla 1.1. Factores de riesgo de ictus……12
Tabla 1.2. Diagnóstico clínico del ictus agudo (signos y síntomas)……13
Tabla 1.3. Historia clínica del paciente con ictus agudo……...13
Tabla 1.4. Clasificación etiopatogénica del ictus (TOAST)……...19
Tabla 1.5. Clasificación topográfica del infarto cerebral OCSP……...20
Tabla 1.6. Estudios de trombectomía mecánica en el ictus isquémico agudo..31
Tabla 1.7. Comparativa de los recientes ensayos clínicos de TIAM……...33
Tabla 1.8. Regiones anatómicas de la escala ASPECTS……....48
Tabla 1.9. Principales escalas para cuantificar las colaterales……....53

Tabla 5.1. Variables clínicas basales de la población de estudio…….....99
Tabla 5.2. Características de los ictus y evolución clínica……..100
Tabla 5.3. Variables radiológicas de la población estudiada…….....101
Tabla 5.4. Variables terapéuticas de la población estudiada……102
Tabla 5.5. Comparación de variables clínicas entre los dos grupos…….104
Tabla 5.6. Comparación de variables radiológicas entre los dos grupos…….105
Tabla 5.7. Distribución de parámetros ASPECTS por terciles y tasa de recanalización fútil…….106
Tabla 5.8. Comparación de variables terapéuticas entre los dos grupos……107
Tabla 5.9. Análisis de las curvas ROC de los parámetros de la TC-multimodal medidos con escala ASPECTS en función de la predicción de recanalización fútil……109
Tabla 5.10. Análisis por regresión logística de las variables clínicas y radiológicas asociadas a recanalización fútil……110
Tabla 5.11. Score radiológico de la TC-multimodal……....111

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

ACI	Arteria Carótida Interna.
ACIE	Arteria Carótida Interna Extracraneal.
ACII	Arteria Carótida Interna Intracraneal.
ACM	Arteria Cerebral Media.
ACP	Arteria Cerebral Posterior.
ACV	Accidente cerebrovascular.
AHA/ASA	American Heart Association / American Stroke Association
AIT	Accidente isquémico Transitorio.
ANGIOTC	Angiotomografía Computarizada.
ASPECTS	Alberta Stroke Program Early CT Score.
AUC	Área bajo la curva.
ECV	Enfermedad cerebrovascular.
EMEA	Agencia Europea del Medicamento.
FDA	Food and Drug Administration.
FSC	Flujo Sanguíneo Cerebral.
HCUVA	Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca.
IC	Intervalo de confianza.
MIP	Reconstrucciones en máxima intensidad de proyección.
mmHg	Milímetros de Mercurio.
MPR	Reconstrucciones multiplanares.
mRS	Escala de Rankin modificada.
NIHSS	National Institute of Health Stroke Scale.
NINDS	National Institute of Neurological Disorders.
OCSP	Oxfordshire Community Stroke Project.
OMS	Organización Mundial de la Salud.
OR	Odds Ratio.
RIC	Rango intercuartílico.
RM	Resonancia Magnética.
ROC	Receiver Operating Characteristic curves.
ROI	Region of Interest (región de interés).
rt-PA	Activador tisular del plasminógeno recombinante.

SEN	Sociedad Española de Neurología.
TC	Tomografía Computarizada.
TCP	Tomografia computarizada de perfusión.
TIAM	Trombectomía intraarterial mecánica.
TICI	Thrombolysis in Cerebral Infarction.
TLIA	Trombolisis intraarterial.
TLIV	Trombolisis intravenosa.
TOAST	Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment.
TTM	Tiempo de Tránsito Medio.
UCI	Unidad de Cuidados Intensivos.
UH	Unidades Hounsfield.
VPN	Valor predictivo negativo.
VPP	Valor predictivo positivo.
VSC	Volumen Sanguíneo Cerebral.



RESUMEN

RESUMEN

Introducción y Objetivos:

El ictus isquémico es un importante problema de salud pública, al ser una causa frecuente de hospitalización, muerte y discapacidad en los países desarrollados. El objetivo principal de tratamiento en la fase aguda del ictus es recanalizar el punto de oclusión vascular y restaurar el flujo sanguíneo cerebral para evitar la progresión del infarto cerebral. Actualmente, este objetivo puede conseguirse frecuentemente mediante trombectomía mecánica, una intervención que consigue altas tasas de recanalización vascular y permite ampliar los límites de la ventana terapéutica en determinados casos. Sin embargo, muchos de los pacientes exitosamente intervenidos no obtienen el beneficio clínico esperado, quedando con secuelas, discapacidad o incluso muerte. Este fenómeno es conocido con el nombre de recanalización fútil.

Las pruebas de neuroimagen avanzada con TC-multimodal pueden ayudar a discriminar los pacientes que pueden experimentar este fenómeno, mediante un estudio detallado del parénquima cerebral, el árbol vascular y la perfusión cerebral. El objetivo general de este trabajo es identificar biomarcadores de imagen en TC-multimodal con capacidad de predecir la recanalización fútil. Se analiza cada parámetro radiológico de manera individual y combinada para averiguar su capacidad para predecir el pronóstico clínico de los pacientes.

Material y métodos:

Se realiza una revisión retrospectiva de una cohorte de pacientes con ictus isquémico agudo intervenidos con trombectomía mecánica en el Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca de Murcia. Todos ellos presentaron un ictus de circulación anterior, se les realizó un estudio pre-tratamiento con TC-multimodal completo y fueron recanalizados de manera exitosa con trombectomía mecánica.

Se estudiaron variables clínicas, radiológicas y terapéuticas. Se utilizó la escala ASPECTS para evaluar las imágenes de TC craneal simple, las imágenes fuente de angioTC y los mapas de perfusión Volumen Sanguíneo Cerebral (VSC) y Flujo Sanguíneo Cerebral (FSC). Las colaterales en angioTC se clasificaron en abundantes y pobres (según ocuparan más o menos del 50% del territorio vascular de la arteria cerebral media respectivamente). La recanalización fútil se definió como una situación de muerte o discapacidad con una puntuación mayor de 2 en la escala Rankin modificada (mRS).

Resultados:

La población de estudio fueron 150 pacientes y el 57% de ellos sufrió recanalización fútil. Estos pacientes presentaron menores puntuaciones ASPECTS en todos los parámetros de la TC-multimodal y colaterales pobres con mayor frecuencia (todos p<0,001). Los puntos de corte óptimos en la escala ASPECTS para la predicción de recanalización fútil obtenidos mediante análisis de curvas ROC fueron: TC craneal simple ≤7 puntos, imágenes fuente de angioTC ≤5, mapa de VSC ≤6, mapa de FSC ≤2 y mismatch VSC-FSC ≤3. El análisis por regresión logística multivariante mostró tres parámetros radiológicos como predictores independientes de recanalización fútil: las imágenes fuente de angioTC ≤5 (odds ratio 5,1 IC 95% de 1.2– 21.9), el mapa de VSC ≤6 (OR 3,5 IC 95% de 1,2-9,7) y las colaterales pobres (OR 8,6 IC 95% 1,8-41,7). Un score combinado de estos tres parámetros aportó información pronóstica complementaria: sufrieron recanalización fútil el 57% de los pacientes con uno de estos parámetros, el 89% de los pacientes con dos parámetros y el 100% de los pacientes con los tres parámetros.

Conclusiones:

Mediante el uso de la escala ASPECTS y las colaterales en TC-multimodal se puede predecir la evolución clínica de los pacientes con ictus isquémico agudo tratados con trombectomía mecánica, aportando biomarcadores radiológicos fiables de recanalización fútil. Parece una herramienta de gran utilidad para la selección de pacientes y para el diseño de futuros estudios.

ABSTRACT

Background and Purpose:

Acute ischemic stroke is considered today one of the main health problems in the world, causing relevant morbidity and mortality and consuming a lot of money and resources. The main goal of acute stroke treatment is the prompt recanalization of the occluded vessel in order to restore the brain flow and stop the progression of the infarction. This objective can be achieved nowadays through mechanical thrombectomy, a procedure that has shown significant rates of quick recanalization, allowing a broader time window for treatment in some cases. However, a significant percentage of those successfully treated patients do not experience clinical improvement, the so-called “futile recanalization” phenomenon.

Multimodal CT has shown to be a helpful tool to detect these patients, through an advanced neuroimaging process that includes the estimation of blood vessels, brain parenchyma and cerebral perfusion. The objective of this study is to identify which multimodal CT parameters can predict futile recanalization. The individual value of each parameter as well as its combination is statistically analyzed in a cohort of acute stroke patients successfully treated with mechanical thrombectomy at our center.

Methods:

A retrospective review of a cohort of patients with acute ischemic stroke treated with mechanical thrombectomy in Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca of Murcia is performed. All of them had anterior circulation stroke, 2) fully assessable multimodal CT, and 3) successful recanalization.

Clinical and epidemiological data including age, gender, cardiovascular risk factors and others were registered and related to neuroimaging studies. Nonenhanced CT, CT angiography source images, cerebral blood volume

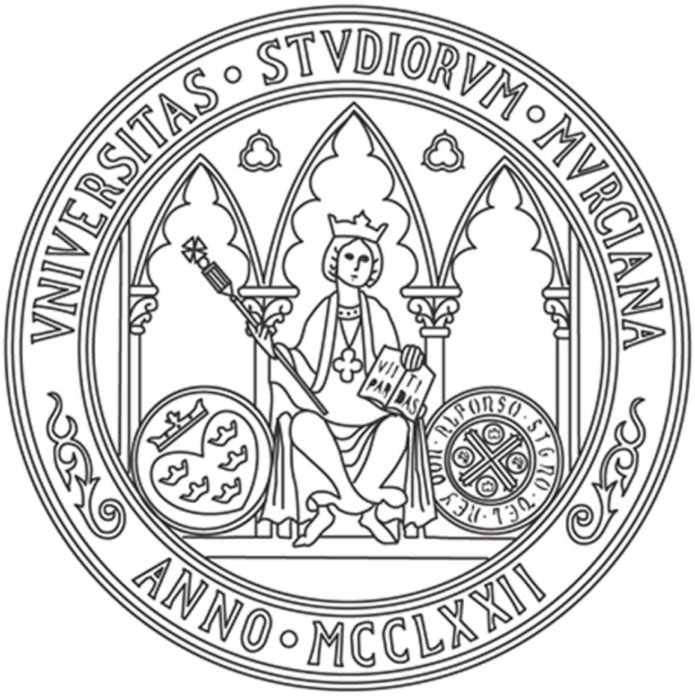
(CBV), cerebral blood flow (CBF), and mismatch CBV–CBF maps were studied by Alberta Stroke Program Early CT Score (ASPECTS); collaterals on CT angiography were graded as poor or good (≤50% or >50% of the middle cerebral artery territory). Futile recanalization was defined as modified Rankin Scale score >2 at 3 months despite successful recanalization.

Results:

One hundred fifty patients were included and 57% of them had futile recanalization. They had lower ASPECTS on nonenhanced CT, CT angiography source images, CBV, CBF, and mismatch CBV–CBF and presented more frequently poor collaterals (all P<0.001). The optimal cutoff points in the ASPECTS scale for predicting futile recanalization obtained by ROC analysis were: nonenhanced CT ≤7, CT angiography source images ≤5, CBV ≤6, CBF ≤2 and mismatch CBV-CBF ≤3. In logistic regression multivariate analyses, CT angiography source images ≤5 (OR, 5.1; 95% confidence interval, 1.2– 21.9), CBV ≤6 (OR, 3.5; 95% confidence interval, 1.2–9.7), and poor collaterals (OR, 8.6; 95% confidence interval, 1.8–41.7) were independent predictors of futile recanalization. A combined score of these 3 parameters added complementary information: 57% of the patients with score-1, 89% with score-2, and 100% with score-3 had futile recanalization. Reclassification analyses indicated that this score improved prediction of futile recanalization.

Conclusions:

The clinical evolution of patients with acute ischemic stroke successfully treated with mechanical thrombectomy can be predicted through multimodal CT parameters using ASPECTS and collateral estimation. This tool might be useful in the design of future trials and the selection of thrombectomy patients.



I. INTRODUCCIÓN

1. ENFERMEDAD CEREBROVASCULAR E ICTUS.

1.1. Concepto.

Las enfermedades cerebrovasculares (ECV) se pueden definir como aquellas enfermedades del encéfalo provocadas por una alteración de la circulación cerebral, que puede deberse a un proceso patológico de la sangre circulante o de la propia pared vascular (1). Su curso clínico puede tener características agudas (como los ictus) o crónicas (como las demencias vasculares o el parkinsonismo de origen vascular).

El Grupo de Estudio de las Enfermedades Cerebrovasculares de la Sociedad Española de Neurología (SEN) recomienda la utilización del término *"ictus"* para referirse a la manifestación aguda de la enfermedad cerebrovascular (2). Es una palabra que procede del latín y significa "golpe", siendo utilizada porque la enfermedad suele tener una presentación súbita y violenta. De esta forma, se mantiene además una analogía con la lengua inglesa que emplea la palabra "*stroke*" con el mismo significado. Existe común acuerdo para evitar otros términos más confusos, como accidente cerebrovascular (ACV), apoplejía, trombosis o ataque cerebral.

En la Historia de la Medicina vemos las primeras descripciones del ictus y la enfermedad cerebrovascular en la Antigua Grecia. Hipócrates, considerado el padre de la medicina, en el siglo V antes de Cristo llamaba *apoplejía* a los "cuadros de parálisis con inicio súbito, que pueden acompañarse de disminución del nivel de conciencia y preceder a la muerte" (3). Por aquel entonces el conocimiento de la anatomía y fisiopatología humana era muy limitado, y con ese término probablemente podía referirse a los ictus, los ataques cardiacos, o incluso las roturas de aneurismas de aorta.

La Organización Mundial de la Salud (OMS), en la década de 1970, propuso una definición de ictus que ha estado vigente desde entonces. Se considera como "una alteración focal o global de la función cerebral, de instauración

brusca, con duración mayor de 24 horas o que conduce a la muerte, y sin causa aparente que no sea la de origen vascular" (4).

1.2. Epidemiología.

Las enfermedades cerebrovasculares son un importante problema de salud pública en los países desarrollados. Es la primera causa de discapacidad física en adultos, la segunda causa de demencia (tras la enfermedad de Alzheimer) y la tercera causa de muerte (tras la enfermedad cardiovascular y el cáncer). El ictus es una de las enfermedades neurológicas más frecuentes, genera la mayoría de los ingresos hospitalarios en los servicios de Neurología y supone un alto coste económico individual (5).

Incidencia: el ictus es una enfermedad claramente relacionada con la edad, observando un incremento progresivo con cada década de vida a partir de los 55 años. Más de la mitad de los casos ocurren en pacientes mayores de 75 años y la edad media en que aparece la primera manifestación del ictus es de 69,8 años en hombres y 74,8 años en mujeres (6). El trabajo "*Global Burden of Disease study (GBD) 2010"* (7) encontró una incidencia mundial de 257,96 casos por 100.000 habitantes/año. En la población española, el estudio IBERICTUS (8) observó una incidencia de 186,9 casos por 100.000 habitantes/año.

Prevalencia: En el estudio GBD 2010 (7) se encontró una prevalencia mundial de ictus de 502,32 casos por 100.000 habitantes (714,9 en países de renta elevada y 393,4 en países de renta media o baja). En un metaanálisis publicado en el año 2006 (9) sobre estudios de prevalencia de ictus en pacientes mayores de 70 años de poblaciones del centro y noroeste de España, las tasas ajustadas por edad fueron del 7,3% para los varones y del 5,6% para las mujeres, siendo también mayor en zonas urbanas que en la población rural. El estudio poblacional NEDICES (*Neurological Disorders in Central Spain*) (10) obtuvo unos resultados poblacionales similares y observó además un aumento de la prevalencia con la edad.

Morbi-mortalidad: En España, el instituto Nacional de Estadística (INE) identifica al ictus como la primera causa de muerte en mujeres y la segunda de mortalidad especifica en general. El estudio GBD 2010 (7) describe una mortalidad global de 88 casos/100.000habitantes/año, siendo más elevada en países de renta media o baja (104,9 casos) frente a aquellos de renta elevada (60,5 casos). Sin embargo, desde el año 1990 hasta la actualidad se ha observado una reducción progresiva de la mortalidad por esta enfermedad.

No obstante, es importante resaltar dos hechos: primero, que la supervivencia tras el ictus no va pareja a la recuperación completa; y segundo, que en la fase aguda del ictus es difícil determinar como será la recuperación funcional del paciente a largo plazo. Globalmente, teniendo en cuenta los ictus de cualquier naturaleza y severidad, superados los 6 meses un 26% de los pacientes han fallecido, un 32% presentan discapacidad o dependencia y el 42% restante son funcionalmente independientes (11). Los principales déficits, discapacidades y complicaciones observadas tras un ictus son: parálisis, desequilibrio, alteraciones del habla o del lenguaje, trastornos visuales, déficits cognitivos, alteraciones emocionales, fatiga física y psíquica, crisis epilépticos y dolor.

1.3. Factores de riesgo y manifestaciones clínicas.

La identificación de los factores de riesgo del ictus permite tomar medidas de control en los sujetos que todavía no han padecido la enfermedad (prevención primaria) y reducir el riesgo de recidivas en aquellos que ya la han sufrido (prevención secundaria).

Existen factores de riesgo no modificables (como la edad, el sexo, la raza o factores hereditarios) y otros potencialmente modificables, como la hipertensión arterial, diabetes, dislipemia, tabaco, alcoholismo, o determinadas cardiopatías (12). La edad es el principal factor de riesgo no modificable de ictus, ya que la incidencia se duplica cada década a partir de los 55 años. La presencia de antecedentes familiares también se asocia con un riesgo elevado de Ictus, igual que la hipertensión, que debido a su alta prevalencia se considera uno de

los factores de riesgo más importantes, estando implicada tanto en los ictus isquémicos como en los hemorrágicos.

La **tabla 1.1.** muestra los principales factores de riesgo de ictus recogidos en las guías actuales de la *American Heart and Stroke Association* (AHA/ASA) (13).

Tabla 1.1. Factores de riesgo de ictus

TIPO DE FACTOR DE RIESGO	FACTOR DE RIESGO CONFIRMADO (bien documentado)	FACTOR DE RIESGO POSIBLE (poco documentado)
Modificables	Obesidad Tabaquismo Hipertensión Sedentarismo Fibrilación auricular Hipercolesterolemia	
Potencialmente modificables	Diabetes	Migraña Cardiopatía Hiperuricemia Consumo drogas Hipercoagulabilidad Síndrome metabólico Elevación lipoproteína B Trastornos respiratorios del sueño
No modificables	Edad Sexo Raza / etnia Factores hereditarios	

Para el diagnóstico clínico del ictus, diversas sociedades nacionales e internacionales han elaborado unos criterios clínicos de sospecha del ictus que incluyen los siguientes signos y síntomas **(tabla 1.2.)** (14):

Tabla 1.2. Diagnóstico clínico del ictus agudo (signos y síntomas).

SIGNOS Y SÍNTOMAS	
Debilidad repentina en cara, brazo o pierna (sobre todo unilateral)	Dificultad para tragar
Alteración sensitiva repentina en cara brazo o pierna (sobre todo unilateral)	Dificultad para caminar
Pérdida brusca de la visión (uni o bilateral)	Mareos, inestabilidad, problemas de coordinación.
Alteración del lenguaje (expresión o comprensión)	Confusión repentina, cefalea brusca.

Una historia clínica completa y protocolizada es fundamental para cuantificar la gravedad del déficit neurológico, establecer un diagnóstico correcto y poder tomar decisiones terapéuticas **(tabla 1.3.)** (15).

Tabla 1.3. Historia clínica del paciente con ictus agudo.

HISTORIA CLÍNICA	
ANAMNESIS	- Inicio de los síntomas. - Factores de riesgo cardiovascular. - Otras posibles causas: traumatismo, convulsiones, hipoglucemia, migraña con aura, tumores, infecciones o abscesos del Sistema Nervioso Central, psicógeno, etc.
EXPLORACIÓN FÍSICA	- Vía aérea, respiración y circulación - Signos vitales fundamentales: tensión arterial, frecuencia cardiaca, temperatura y saturación de oxigeno.
EXPLORACIÓN NEUROLÓGICA	- Objetivar el déficit neurológico. - Escala NIHSS (*National Institute of Health Stroke Scale*).
PRUEBAS DE LABORATORIO	Recuento sanguíneo, tiempo de protrombina y tiempo de tromboplastina parcial activada, niveles de glucosa sérica, electrolitos séricos, pruebas de función renal, marcadores de isquemia cardíaca, saturación de oxígeno, electrocardiograma.
PRUEBAS DE IMAGEN	- Signos precoces de infarto, - Excluir otras posibles etiologías: hemorragias, traumatismos, tumores, infecciones, etc.

2. EL ICTUS ISQUÉMICO AGUDO

El ictus isquémico agudo se produce por la oclusión súbita de una arteria cerebral, que condiciona una reducción del flujo sanguíneo cerebral (FSC) por debajo de unos niveles que no permiten mantener un adecuado metabolismo ni el funcionamiento normal del cerebro. El bloqueo arterial supone una disminución del aporte de oxigeno y nutrientes, dificultando además la eliminación de los productos de degradación. Cuando el sufrimiento celular es lo suficientemente intenso, aparece un daño cerebral definitivo (infarto) en el territorio dependiente del vaso ocluido.

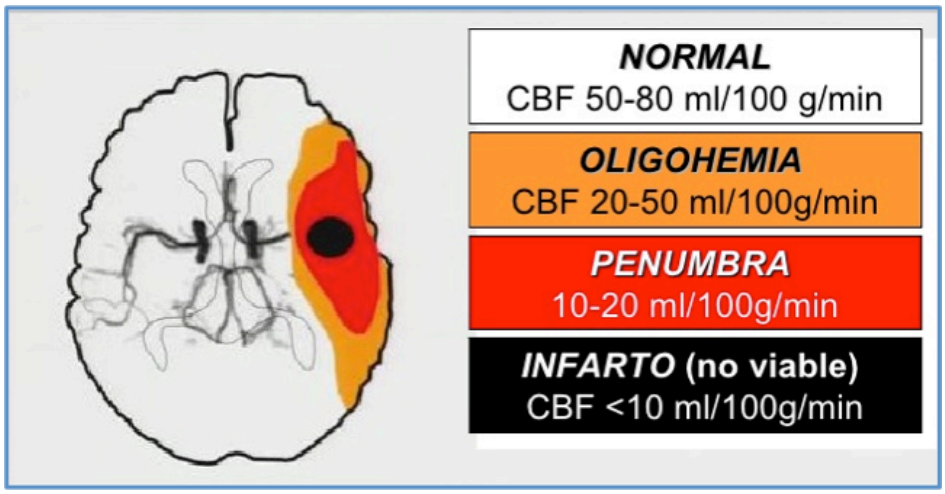
2.1. Fisiopatología de la isquemia cerebral.

El fenómeno de isquemia y la aparición del infarto cerebral es un proceso dinámico y heterogéneo. A medida que el tiempo avanza tras la oclusión arterial, el tejido hipoperfundido experimenta una conversión progresiva hacia tejido infartado no recuperable.

a. El core y la penumbra isquémica.

Dentro del área afectada por la oclusión arterial se pueden diferenciar varias regiones según el grado de hipoperfusión, tal y como definieron Astrup et al (16). El *core* o *núcleo del infarto* es la zona menos perfundida, con un FSC menor de 10ml/100g/min. Por debajo de este nivel las neuronas no pueden mantener la integridad de la membrana y se ven abocadas a un proceso de muerte celular (necrosis). Las zonas circundantes al core mantienen un grado de perfusión mayor gracias a la circulación colateral, pudiendo mantener la viabilidad tisular durante un tiempo. El área de *penumbra isquémica* es aquella con un FSC entre 10 y 20 ml/100g/min y el área de *oligohemia benigna* presenta un FSC mayor de 20 ml/100g/min (ver **figura 1.1.**).

Figura 1.1. Valores del Flujo Sanguíneo Cerebral y umbrales de isquemia.



Mientras que el core está formado por tejido dañado de forma definitiva a pesar de que se consiga restablecer el FSC, en la zona de penumbra no existe lesión estructural, sino un déficit funcional potencialmente reversible si se normaliza la circulación cerebral (17). Pero una hipoperfusión mantenida en la zona de penumbra puede poner en marcha mecanismos de destrucción celular, neuroinflamación (18), apoptosis (19) y otros fenómenos de excitotoxicidad. Todos estos procesos generan ondas de despolarización y una mayor demanda energética neuronal (20), que al no poder ser satisfecha por el FSC disminuido, provoca que las áreas de penumbra terminan sufriendo un daño irreversible y se vayan incorporando progresivamente al core del infarto.

El área de oligohemia benigna sólo experimenta la transformación a infarto en circunstancias especialmente adversas, como por ejemplo, cuando se desarrolla un compromiso de espacio intracraneal significativo por un edema post-isquémico severo, que produce aumento de la presión intracraneal y una disminución secundaria de la perfusión cerebral global (21).

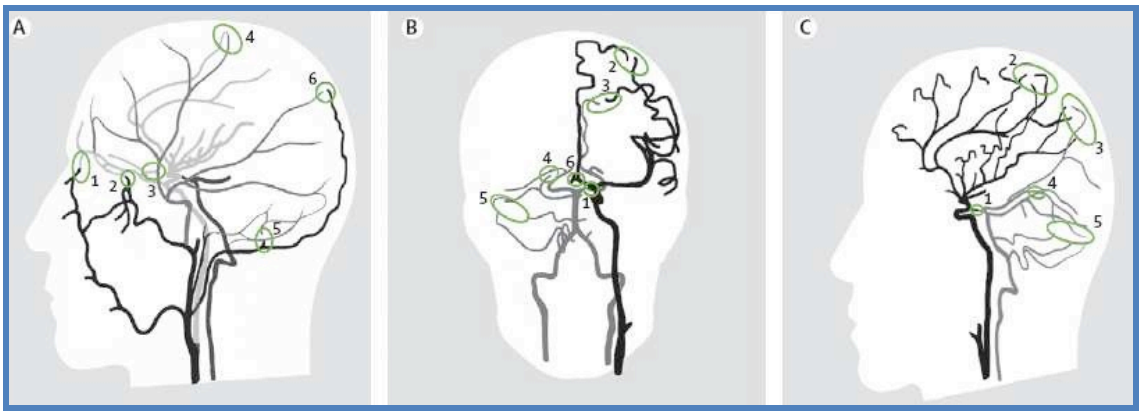
Por tanto, la penumbra isquémica constituye la principal diana de las terapias de revascularización cerebral y neuroprotección en la fase aguda del ictus. El periodo durante el cual este tejido se mantiene viable se denomina "*ventana terapéutica*" y permite una oportunidad para evitar la progresión del infarto cerebral y reducir las secuelas clínicas derivadas del mismo.

b. Circulación colateral y autorregulación cerebrovascular

El cerebro dispone de unos sistemas de protección anatómicos y fisiológicos para preservar el FSC y frenar la progresión del infarto. Los más importantes son la *circulación colateral* y la *autorregulación vascular*.

Las colaterales forman el mecanismo de protección anatómico o estructural de la circulación cerebral. Existen varios circuitos de circulación colateral en el cerebro, siendo el más importante el polígono de Willis, que establece conexiones de baja resistencia entre las principales arterias del cerebro (las arterias carótidas internas, las arterias cerebrales anteriores, las arterias comunicantes posteriores y el tronco basilar). En segundo lugar están las colaterales leptomeníngeas, que interconectan ramas corticales distales de diferentes territorios arteriales. Y en tercer lugar las conexiones extra-intracraneales entre ramas de la arteria carótida externa y la carótida interna (ver **figura 1.2**).

Figura 1.2. Circulación colateral cerebral.

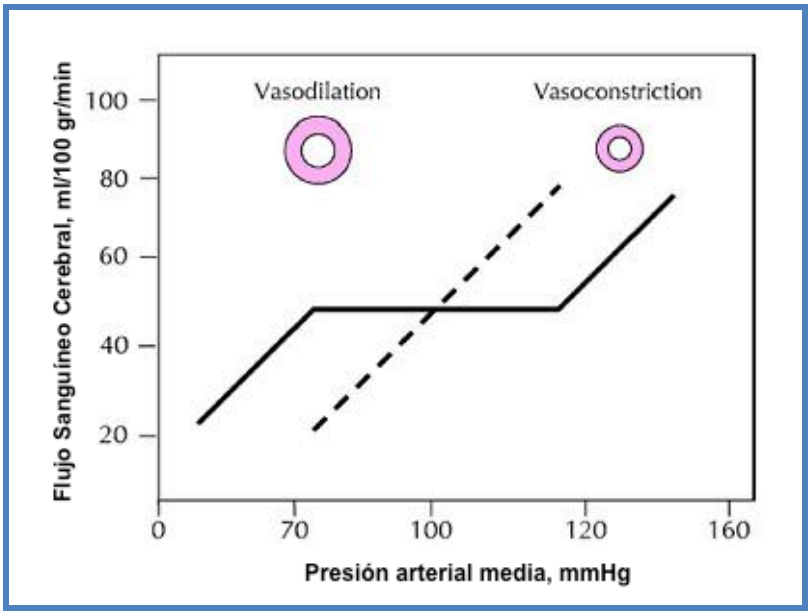


A. Anastomosis extra-intracraneales. B y C. Anastomosis leptomeníngeas entre diferentes territorios arteriales intracraneales. Imagen tomada de Shuaib A et al, Lancet 2011 (22)

La autorregulación cerebrovascular es un mecanismo de protección fisiológico o funcional basado en la capacidad vasomotora de las arterias, cuyo objetivo es mantener una adecuada presión de perfusión cerebral mediante la dilatación o constricción de los vasos cerebrales de resistencia. Con este mecanismo se pueden conseguir diferentes efectos beneficiosos: desarrollar una vasodilatación refleja en la zona hipoperfundida (para conservar el volumen total de sangre en dicho territorio), aumentar la extracción del oxígeno sanguíneo en estos vasos (para mantener la nutrición del tejido cerebral) y potenciar la circulación colateral (mediante una reorientación del flujo sanguíneo hacia el territorio más necesitado) (23).

Pero además, también existen otros mecanismos de protección a nivel sistémico, como los cambios reflejos de la tensión arterial (24). En condiciones normales el FSC se mantiene constante gracias a la autorregulación vascular (con unas cifras normales de 50-80 ml/100g/min, siempre que la tensión arterial media oscile entre 50 y 150 mmHg aproximadamente). Sin embargo, ante una isquemia cerebral prolongada por una oclusión vascular, la autorregulación puede agotarse y el FSC comienza a depender exclusivamente de la tensión arterial, que aumentará de forma refleja para conservar la perfusión cerebral (ver **figura 1.3**).

Figura 1.3. Límites de autorregulación cerebral.



2.2. Clasificación del ictus isquémico.

La importancia de establecer un diagnóstico correcto del ictus isquémico tiene influencia sobre el manejo clínico del paciente, el pronóstico, el tratamiento y el riesgo de recurrencia. Existen múltiples clasificaciones del ictus, atendiendo a variables como la naturaleza, la duración de los síntomas, la etiología o la localización topográfica.

a. Clasificación según el perfil temporal.

Según la duración de los síntomas se distingue el ataque isquémico transitorio (AIT) y el infarto cerebral. Clásicamente, el AIT se ha definido como un déficit neurológico con duración menor de 24 horas, mientras que el infarto cerebral produce unos síntomas que permanecen en el tiempo, indicando la presencia de necrosis tisular subyacente.

Ese limite de 24 horas es muy controvertido puesto que fue establecido de forma totalmente arbitraria. Por este motivo, el *TIA Working Group* propuso más recientemente como definición de AIT “un episodio breve de disfunción neurológica causado por isquemia focal cerebral o retiniana, cuyos síntomas duran típicamente menos de una hora y no se demuestra infarto en las pruebas de neuroimagen” (25).

En contraposición, el infarto cerebral queda definido como un cuadro clínico secundario al bloqueo del flujo cerebral, que produce necrosis tisular y cuyas manifestaciones clínicas tienen una duración claramente superior a 24 horas. En el caso poco frecuente de un déficit neurológico transitorio con lesiones isquémicas en las pruebas de neuroimagen, se hablaría de “infarto cerebral que cursa con síntomas transitorios”.

b. Clasificación etiológica o etiopatogénica.

La clasificación TOAST (*Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment)* (26) establece cinco subtipos de ictus isquémico según la etiología o el mecanismo por el cual se produce **(tabla 1.4.)**:

Tabla 1.4. Clasificación etiopatogénica del ictus (TOAST).

ETIOLOGÍA DEL ICTUS ISQUÉMICO
1. Ictus aterotrombótico (por arterio-esclerosis de vaso grade): Infartos de tamaño medio o grande, de topografía cortical o subcortical, y de territorio carotideo o vertebro-basilar. Deben cumplir al menos uno de los siguientes criterios: • Arterioesclerosis con estenosis ≥50% de la arteria extra o intracraneal de gran calibre correspondiente (sifón carotideo, cerebral media, cerebral posterior o basilar), confirmada mediante pruebas de imagen y en ausencia de otra etiología. • Aterosclerosis con estenosis <50% de la arteria extra o intracraneal correspondiente, y al menos dos factores de riesgo vascular (edad >50 años, hipertensión, diabetes, tabaquismo o hipercolesterolemia).
2. Ictus cardioembólico: Infartos de tamaño medio o grande, de topografía habitualmente cortical. En ausencia de otra etiología, se identifica alguna de las siguientes cardiopatías embolígenas: trombo o un tumor intracardiaco, estenosis mitral reumática, prótesis aórtica o mitral, endocarditis, fibrilación auricular, enfermedad del nodo sinusal, aneurisma ventricular izquierdo o acinesia después de un infarto agudo de miocardio, infarto agudo de miocardio (menos de 3 meses), o presencia de hipocinesia cardíaca global o discinesia.
3. Ictus lacunar (enfermedad oclusiva arterial de pequeño vaso): Infartos de pequeño tamaño (<1.5 cm de diámetro) en el territorio de una arteria perforante cerebral, que habitualmente ocasiona un síndrome lacunar (hemiparesia pura, síndrome sensitivo puro, síndrome sensitivo-motor, hemiparesia-ataxia o disartria-mano torpe) en un paciente con antecedente personal de hipertensión arterial u otros factores de riesgo vascular, en ausencia de otra etiología.
4. Ictus de causa inhabitual: Infartos de cualquier tamaño y localización, en el que se ha descartado origen aterotrombótico, cardioembólico o lacunar. Se suele producir por enfermedades sistémicas (conectivopatía, infección, neoplasia, síndrome mieloproliferativo, alteraciones metabólicas o de la coagulación, etc.) o por otras enfermedades como: disección arterial, displasia fibromuscular, aneurisma sacular, malformación arteriovenosa, trombosis venosa cerebral, vasculitis, migraña, etc.
5. Ictus de origen indeterminado (o múltiples etiologías): Infartos de tamaño medio o grande, de localización cortical o subcortical y en territorio carotídeo o vertebro-basilar, en el se han descartado los subtipos aterotrombótico, cardioembólico, lacunar y de causa inhabitual, o bien coexisten varias posibles etiologías. Posibles subdivisiones de ictus indeterminado: estudio incompleto, más de una causa y etiología desconocida.

c. Clasificación topográfica.

Los infarto cerebrales pueden afectar la circulación anterior, formada por la carótida interna y sus ramas intracraneales, o a la circulación posterior, constituida por el sistema vertebrobasilar y sus ramas. Según el vaso afectado y la localización topográfica de la lesión isquémica, la clasificación más aceptada es la OCSP (*Oxfordshire Community Stroke Project*) propuesta en 1991 por Bramford et al (27). Divide los infartos en cuatro grupos teniendo también en cuenta los signos y síntomas clínicos **(tabla 1.5)**.

Tabla 1.5. Clasificación topográfica del infarto cerebral (OCSP).

TIPO DE INFARTO	TERRITORIO	SÍNTOMAS Y SIGNOS
Infarto Total de la Circulación Anterior (TACI)	Territorio superficial y profundo de arteria cerebral media, cerebral anterior o ambas.	- Alteración de funciones corticales (afasia, discalculia, alteraciones visuoespaciales, etc). - Hemianopsia homónima. - Déficit motor y/o sensitivo en al menos dos regiones: cara, miembro superior o inferior.
Infarto Parcial de la Circulación Anterior (PACI)	Territorio superior o inferior de la arteria cerebral media	- Dos de las tres características del TACI, - Déficit aislado de funciones corticales, - Déficit motor y/o sensitivo más restringido (p.e. alteración aislada en una extremidad).
Infarto Lacunar (LACI)	Ganglios basales Protuberancia	- Síndrome hemimotor puro, - Síndrome hemisensitivo, - Síndrome sensitivo-motor, - Ataxia-hemiparesia (o disartria-mano torpe) - Movimientos anormales focales y agudos
Infarto de la Circulación Posterior (POCI)	Territorio vertebrobasilar: Lóbulos occipitales Tronco encéfalo Cerebelo	- Afectación ipsilateral de pares craneales con déficit motor y/o sensitivo contralateral. - Déficit motor y/o sensitivo bilateral, - Alteraciones oculomotoras, - Disfunción cerebelosa sin déficit de vías largas ipsilaterales (p.e. hemiparesia-ataxia), - Alteración aislada del campo visual (hemianopsia homónima).

2.3. Terapias de revascularización cerebral urgente.

a. El código ictus.

El código ictus es un sistema coordinado que permite la rápida identificación, notificación y traslado de los pacientes con ictus agudo al centro de referencia más cercano con disponibilidad de unidad de ictus y capacidad para realizar tratamientos de revascularización urgentes en caso necesario. Cada minuto que trascurre desde el inicio de los síntomas es fundamental, ya que a medida que el tiempo avanza, las posibilidades de recuperación se reducen.

Tal y como recogen las Guías para el tratamiento del infarto cerebral agudo elaboradas por la Sociedad Española de Neurología (28), la necesidad de una rápida evaluación y tratamiento en los pacientes con ictus exige la coordinación de diferentes niveles asistenciales, incluyendo servicios de urgencias intra y extrahospitalarios. De esta forma, se establece una cadena asistencial que consta de 3 fases: la alerta por parte del paciente o testigos, el traslado pre-hospitalario y la atención intra-hospitalaria.

Los protocolos de actuación fuera del hospital se engloban en el llamado *código ictus extrahospitalario*, que incluye el reconocimiento e identificación de los síntomas de alarma y la organización del transporte hasta el Hospital apropiado, donde se activará el *código ictus intrahospitalario*. Los centros especializados deberán estar dotados de una Unidad de Ictus atendida por neurólogos expertos, pero también debe existir colaboración con otros especialistas como neurorradiólogos, neurocirujanos, cardiólogos, rehabilitadores, fisioterapeutas, etc. Además del personal e instalaciones, es fundamental que exista un flujo de los pacientes claramente definido para poder aplicar los tratamientos de revascularización sin demora.

b. Objetivos del tratamiento en la fase aguda.

El propósito final de las terapias de revascularización es frenar la progresión del infarto mediante el rescate del tejido cerebral en riesgo ("*tissue at risk*" o penumbra isquémica). Para ello se deben cumplir tres objetivos fundamentales:

1. La recuperación del flujo sanguíneo cerebral, mediante la apertura del vaso ocluido causante del ictus.
2. La neuroprotección, mediante un control estricto de la homeostasis cerebral (oxigenación, temperatura, tensión arterial y glucemia principalmente) en las unidades de ictus.
3. La prevención de la reoclusión precoz y la recurrencia de los síntomas, mediante el conocimiento del mecanismo causante subyacente del ictus.

c. Tratamientos de revascularización urgente.

La apertura precoz de la arteria ocluida es la única maniobra que ha demostrado beneficio clínico efectivo en la fase hiperaguda del ictus isquémico. Cuando la recuperación del FSC se consigue dentro del periodo de ventana terapéutica, se puede evitar que se establezca un daño tisular definitivo o al menos frenar su progresión. Un metaanálisis del año 2007 (29) confirmaba que la recanalización es un potente predictor de mejoría clínica precoz, de buen pronóstico funcional a largo plazo y de reducción de la mortalidad a tres meses.

Existen diferentes modalidades de tratamiento de revascularización aplicables en la fase aguda del ictus con el objetivo de restaurar el flujo sanguíneo cerebral:

1. Trombolisis intravenosa (TLIV): consiste en la administración de un fármaco trombolítico por vía venosa con el objetivo de lisar el trombo intravascular y de esta forma restablecer el flujo sanguíneo cerebral. El estudio NINDS (*National Institute of Neurological Disorders and Stroke*) del año 1995 (30), fue el primer ensayo randomizado que demostró el beneficio de un trombolítico intravenoso (el activador tisular del plasminógeno recombinante o

rt-PA) frente a placebo durante las primeras 3 horas desde el inicio de los síntomas (un 31-50% de los pacientes presentaron recuperación funcional a los 3 meses frente al 20-38% en el grupo placebo). Tras la publicación de este estudio, el fármaco fue aprobado por la *Food and Drug Administration (FDA)* americana para el tratamiento de ictus con menos de 3 horas de evolución.

En Europa también se llevaron a cabo estudios similares antes de ser aprobado por la Agencia Europea del Medicamento (EMEA). Los ensayos ECASS (31), ECASS-II (32), ATLANTIS A (33) y ATLANTIS B (34) estudiaron el beneficio del rt-PA intravenoso en las 6 primeras horas del ictus, observando globalmente mayor probabilidad de independencia funcional a los 3 meses comparado con un grupo control, a pesar de un mayor porcentaje de hemorragias sintomáticas. En el año 2002 se aprobó su uso en Europa, pero limitado a las 3 primeras horas del ictus y condicionado a la realización de un estudio observacional prospectivo de seguridad denominado SITS-MOST (*Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke*).

No obstante, el subanálisis de estos cuatro últimos estudios agrupados por intervalos de tiempo (entre 0-1.5h, 1.5-3h, 3-4.5h y 4.5-6h) mostró beneficios clínicos en el periodo de las 3 a las 4.5 horas. Para confirmar estos hallazgos se diseñó el ensayo ECASS-III (35) que confirmó la eficacia y seguridad del rt-PA durante esa franja horaria adicional (mejor pronostico funcional aunque con mayor riesgo hemorrágico pero sin asociarse a mayor mortalidad). Tras la publicación de este trabajo en el 2008, se decidió ampliar la ventana terapéutica del rt-PA intravenoso hasta las 4.5 horas tanto en las guías americanas (15) como en las europeas (28) (36).

Además del rt-PA también existen otros trombolíticos de síntesis diseñados para de mejorar la afinidad y selectividad del fármaco por la trombina, con el fin de mejorar la capacidad trombolítica y reducir las complicaciones hemorrágicas asociadas. Estos fármacos se han probado en ensayos clínicos y sus resultados son prometedores, aunque su uso no se ha generalizado. Se trata de la desmoteplasa (37), reteplasa (38) y tenecteplasa (39).

2. Trombolisis intraarterial (TLIA): con la idea de ampliar aún más la ventana terapéutica, disminuir las complicaciones hemorrágicas y conseguir mayores tasas de recanalización, a finales de la década de 1990, la trombolisis intraarterial se postuló como alternativa a la TLIV en centros especializados. Su objetivo era la administración local del trombolítico en la vecindad o el interior del trombo, con la intención optimizar la lisis química y reducir la dosis total de fármaco necesitada. Varios ensayos analizaron la seguridad y eficacia de esta técnica administrando pro-uroquinasa o uroquinasa intraarterial.

Los ensayos PROACT (*Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism*) I (40) y II (41) compararon el uso de pro-uroquinasa recombinante frente a placebo en oclusiones de la ACM de hasta 6 horas de evolución, observando mayores tasas de recanalización y mejor evolución clínica a 3 meses, aunque más hemorragias sintomáticas y una mortalidad similar. El estudio MELT (*Middle Crebral Artery Embolism Local Fibrinolytic intervention Trial*) (42) fue realizado en Japón con uroquinasa, pero se suspendió precozmente sin demostrar el objetivo primario de mejor evolución clínica a 3 meses que el grupo control.

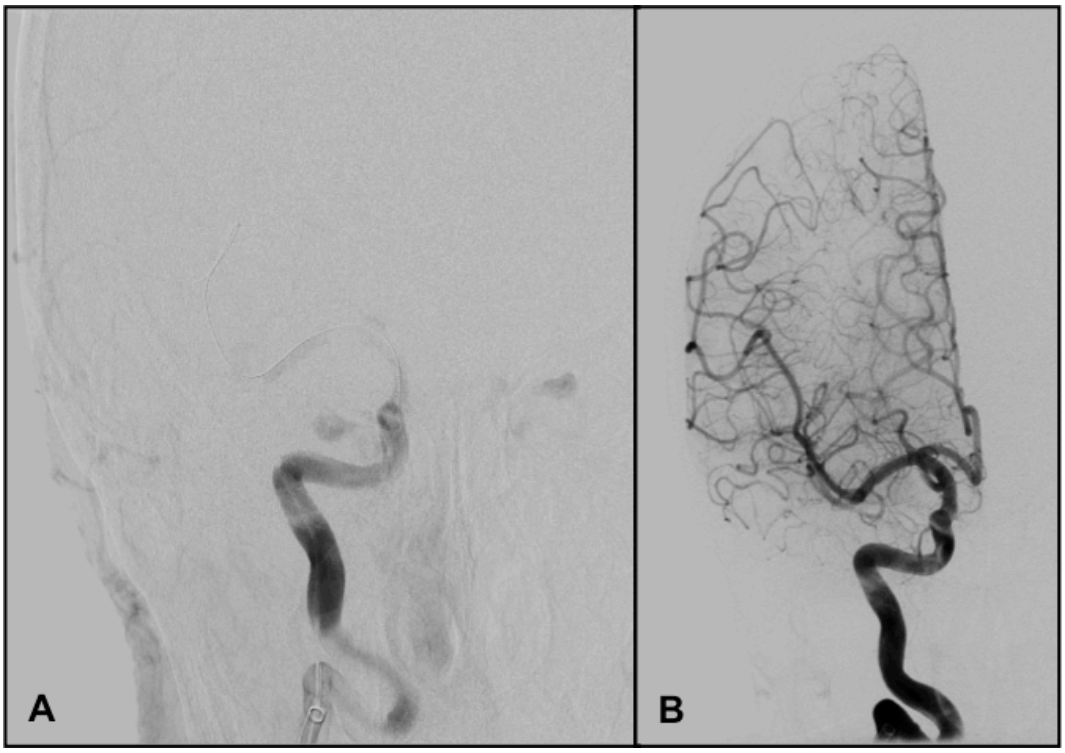
En la actualidad la TLIA se ha visto totalmente desbancada por otras técnicas endovasculares como la trombectomía mecánica, que consigue mayores tasas de recanalización, tiempos de intervención más cortos y menores complicaciones hemorrágicas al poder evitar la administración de fármacos trombolíticos.

3. Trombectomía intraarterial mecánica (TIAM): es un procedimiento que consigue la recanalización del vaso ocluido mediante dispositivos y catéteres endovasculares. Hay técnicas disruptoras que fragmentan el trombo y técnicas de extracción que lo succionan o capturan. Según las guías actuales la trombectomía mecánica es aplicable en pacientes con contraindicación para trombolisis intravenosa o cuando ésta ha fracasado, hasta las 8 horas de evolución del ictus en circulación anterior y 12-24 horas en circulación posterior (nivel de evidencia 1b; recomendación grado B) (15) (43).

Una gran ventaja de la trombectomía mecánica es que al no estar basada en la infusión intraarterial de fármacos trombolíticos, permite su combinación de manera segura con la administración de rt-PA intravenoso previo (no aumenta el riesgo hemorrágico de forma significativa). Los objetivos que pretende conseguir esta terapia combinada son asociar la rapidez con que se puede iniciar el tratamiento farmacológico sistémico con el beneficio de una técnica intraarterial que consigue mayor recanalización y mejor reperfusión del lecho capilar distal.

Las técnicas endovasculares con los modernos dispositivos de trombectomía han conseguido revolucionar el panorama actual de la patología vascular. Con estos dispositivos se pueden conseguir altas tasas de recanalización con intervenciones rápidas, seguras y eficaces (ver **figura 1.4**). Entre todos ellos destacamos los stents recuperables o "*stentrievers"* y el dispositivo *"Penumbra"* de tromboaspiración automatizada.

Figura 1.4. Trombectomía mecánica en ictus carotideo derecho.



Angiografía diagnóstica inicial (A) y control post-trombectomía (B), con recanalización arterial completa de arteria carótida interna derecha y ramas intracraneales.

3. RELEVANCIA ACTUAL DE LA TROMBECTOMÍA MECÁNICA.

3.1. Revascularización, recanalización y reperfusión.

La terapia endovascular del ictus isquémico agudo se basa en la "hipótesis de la recanalización", que asume que la apertura del vaso ocluido mejora el pronostico clínico del paciente mediante una reperfusión regional y una recuperación del tejido cerebral en riesgo (44).

No obstante, en la literatura científica no existe una estandarización de la nomenclatura referida al fenómeno de la reapertura arterial, lo que dificulta la comprensión de los diferentes mecanismos implicados. Entendemos por *revascularización* como el proceso que consigue abrir el vaso ocluido y recuperar la integridad arterial; *recanalización* sería simplemente la apertura del vaso ocluido, y *reperfusión* sería conseguir la adecuada irrigación del lecho capilar distal.

En la mayoría de los casos, las técnicas de revascularización consiguen la recanalización arterial y también la reperfusión del territorio capilar distal. Pero la recanalización no siempre implica una buena reperfusión distal y viceversa. Esta variabilidad técnica y semántica hace más compleja la medición de las respuestas al tratamiento y en ocasiones impide que los resultados de diferentes estudios sean comparables. Los grandes ensayos clínicos que han evaluado la seguridad y la eficacia de diferentes técnicas de tratamiento intraarterial para el ictus isquémico agudo han utilizado para sus marcadores de eficacia diferentes métodos con los que medir la revascularización.

Pero además de la recanalización y la reperfusión, también se han identificado otros factores capaces de condicionar la respuesta clínica de los pacientes. Es importante tanto el momento de apertura (mejor cuanto más precoz), como la velocidad con que se consigue. Estudios de monitorización continua con Doppler transcraneal en pacientes tratados con trombolisis intravenosa observaron que los patrones de recanalización súbita se relacionaban con

recuperaciones espectaculares del déficit neurológico en las primeras 24 horas, mientras que recanalizaciones escalonadas o lentas se asociaban a evolución clínica menos favorable (45).

En este sentido, la trombectomía mecánica en la actualidad permite recanalizaciones muy eficaces, con alta probabilidad de reperfusión distal y aperturas rápidas con tiempos de intervención cortos. Además su efecto es perdurable en el tiempo al tener bajas tasas de reoclusión.

3.2. Principales dispositivos de trombectomía.

Inicialmente las técnicas endovasculares solo conseguían la fragmentación mecánica del trombo mediante maniobras de disrupción con microcatéter y microguía o balón intracraneal (ver **figura 1.5**).

Figura 1.5. Disrupción mecánica con microcatéter y microguía de un trombo en la Arteria Cerebral Media.

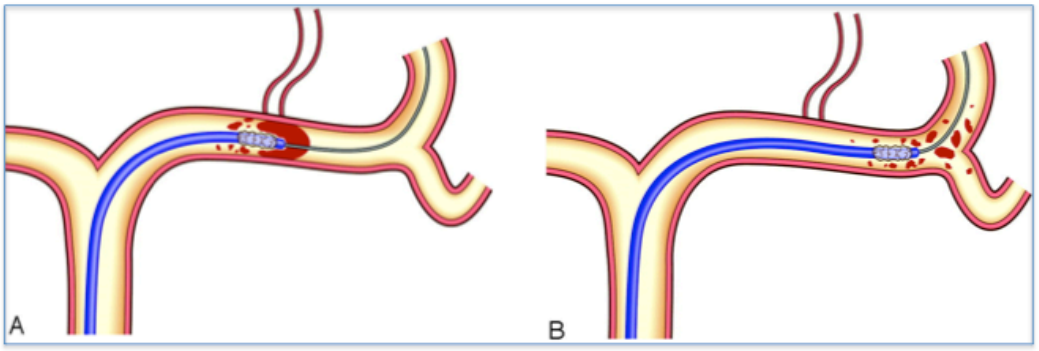


Imagen tomada de I. Ikushima et al (AJNR 2007) (46)

Ocasionalmente se podía intentar abrir el punto de oclusión vascular mediante el implante de stents intracraneales permanentes, aunque tenían el inconveniente de la mediación antiagregante (necesaria tanto en el momento agudo como posteriormente ser administrada de por vida) y su dificultad de colocación sobre bifurcaciones.

El desarrollo de los modernos dispositivos para extraer trombos fue la evolución natural de la tecnología preexistente empleada para recuperar coils u otros cuerpos extraños fugados durante procedimientos endovasculares (lazos, cestas, etc). A continuación describimos los dispositivos de trombectomía más influyentes en el tratamiento del ictus agudo:

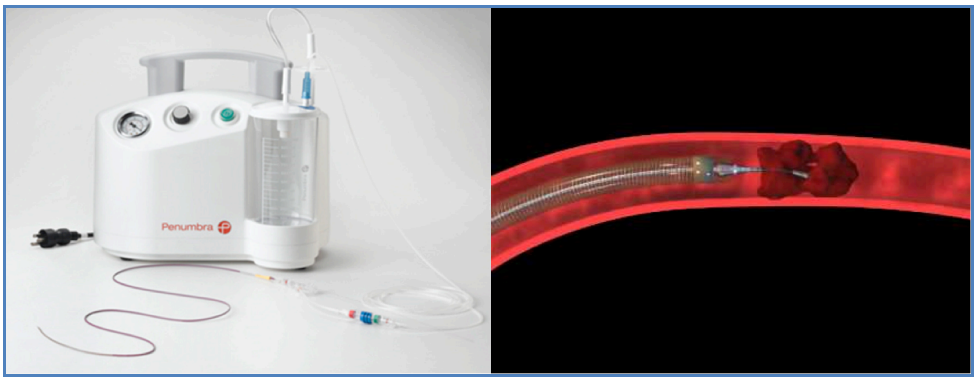
El dispositivo Merci retriever (Concentric medical, Mountainview, CA): fue el primer dispositivo extractor de trombos aprobado por la FDA americana en el año 2004. Tiene forma helicoidal o de sacacorchos (ver **figura 1.6**) y una composición de nitinol (aleación de níquel y titanio). El estudio Merci (*Mechanical Embolus Removal in Cerebral Ischemia*) (47) fue un ensayo prospectivo y multicéntrico en el que se obtuvo una tasa de recanalización del 48% al emplear este dispositivo. Los pacientes recanalizados presentaron mejor evolución clínica y menor mortalidad. El estudio Multi-Merci (48), hecho con un dispositivo mejorado de nueva generación, observó una discreta mejoría de las tasas de recanalización.

Figura 1.6. Dispositivo Merci Retriever.

El dispositivo *Penumbra System* (Penumbra Inc., Alameda, CA): emplea una técnica de tromboaspiración automatizada y fue aprobado por la FDA en el año 2007. El estudio prospectivo y multicéntrico Penumbra (49) mostró altas tasas de recanalización con este dispositivo (un 81.6%), aunque solo un 25% de pacientes tuvieron evolución clínica favorable con independencia funcional a los 3 meses. Inicialmente el sistema estaba formado por un catéter flexible que navegaba hasta el trombo, una microguía que actuaba como disruptor o separador y una bomba de aspiración continua que permitía la succión del trombo. Posteriormente, la aparición de nuevas generaciones de catéteres más

modernos (como el MAX Reperfusion catheter o el ACE 64), junto con novedosos métodos de aplicación (como la técnica de primer pase "ADAPT" descrita por Turk et al (50)) así como mejoras en la propia bomba de aspiración (ver **figura 1.7**) han conseguido optimizar los resultados clínicos y angiográficos de manera muy significativa.

Figura 1.7. Dispositivo Penumbra system.



Los *Stentrievers o Stents Retrievers:* son dispositivos con el diseño de un stent convencional pero totalmente recuperables tras la captura del trombo (ver **figura 1.8**). Se despliegan en el interior del trombo incorporándolo en su estructura y se extraen mediante tracción manual de su guía portadora. El primero en aparecer fue el *Solitaire ® Flow Restoration Device* (eV3 Endovascular, Irvine, CA) (**figura 1.9**), que recibió la aprobación FDA en 2012, y posteriormente otros como el *Trevo® Retrieval System* (Stryker Neurovascular, Kalamazoo, MI) (**figura 1.10**). Posteriormente se han diseñado otros muchos stentrievers similares por diferentes casas comerciales.

Figura 1.8. Stentriever y trombo intravascular extraído.

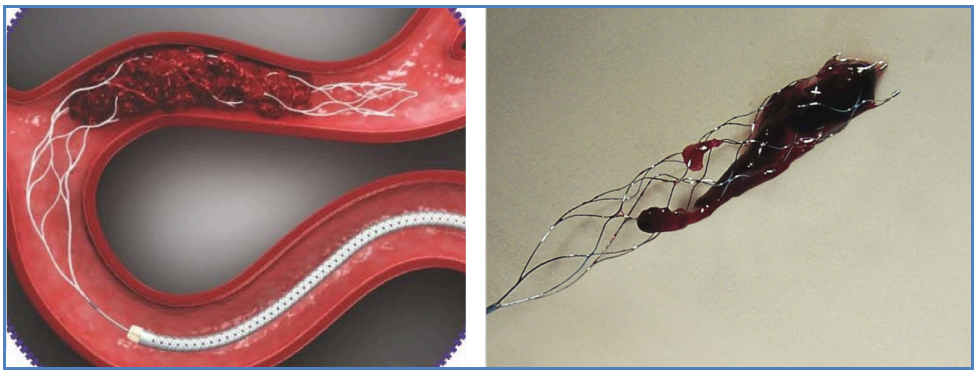


Figura 1.9. Stentriever Solitaire FR.

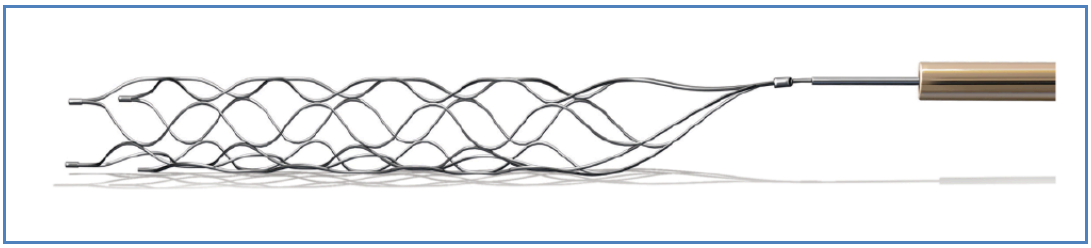
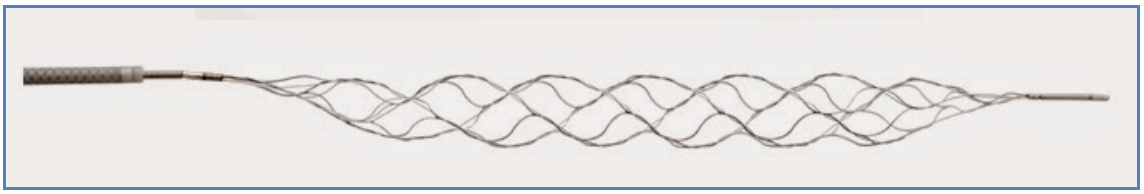


Figura 1.10. Stentriever Trevo.



La gran ventaja de los stentrievers es su facilidad de uso, con un perfil de eficacia y seguridad muy bueno, permitiendo altas tasas de recanalización en tiempos de intervención relativamente cortos. Estos favorables resultados han quedado patentes en múltiples series de casos y ensayos clínicos publicados hasta ahora.

En el ensayo clínico SWIFT (53) se hizo una comparativa del stentriever Solitaire frente al dispositivo Merci en pacientes con ictus moderado-severos, de menos de 8 horas de evolución y oclusión vascular demostrada. Se observó una clara superioridad del stentriever en todos los indicadores registrados (recanalización, buen pronostico funcional, transformación hemorrágica y mortalidad). Poco después se publicó el ensayo TREVO (54), que también confirmó mejores resultados del dispositivo Trevo frente al Merci. En la **tabla 1.6** podemos ver los resultados de los principales estudios realizados con los dispositivos de trombectomía mencionados.

Tabla 1.6. Estudios de trombectomía mecánica en el ictus isquémico agudo.

ESTUDIO		N	TASA DE RECANALIZACIÓN	mRS 0-2 90 días	MORTALIDAD
MERCI *(47)*		151	46%	25%	32%
MULTI-MERCI *(48)*		177	68%	36%	34%
PENUMBRA *(49)*		125	82%	30%	32%
Registro SOLITAIRE *(51)*		141	85%	55%	20%
Registro TREVO *(52)*		60	73%	45%	28%
Ensayo SWIFT *(53)*	Solitaire	58	60%	58%	17%
	Merci	56	24%	33%	38%
Ensayo TREVO *(54)*	*Trevo*	88	86%	40%	33%
	Merci	90	60%	22%	24%

3.3. Evidencia actual de la trombectomía.

En el año 2013, la publicación de varios ensayos clínicos puso en duda la verdadera eficacia de la terapia endovascular en el ictus isquémico agudo. Los resultados de los ensayos IMS-III (55), SYNTHESIS (56) y MR-RESCUE (57) generaron una gran polémica en el ámbito neurológico y neurointervencionista.

El estudio IMS-III se planteó con el objetivo de evaluar si el tratamiento combinado (trombolisis intravenosa más tratamiento endovascular), en pacientes con ictus de menos de 3 horas de evolución, conseguía mejorar el pronóstico clínico respecto al tratamiento trombolítico convencional con rt-PA intravenoso aislado. Pero no se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos y el estudio se interrumpió prematuramente por futilidad. En la misma línea, el ensayo SYNTHESIS tampoco demostró superioridad del tratamiento endovascular frente a trombolisis intravenosa aislada en pacientes con ictus de menos de 4.5 horas de evolución.

El problema de estos dos estudios fue un diseño deficiente, con unos criterios de inclusión desacertados, pues no se exigieron técnicas de neuroimagen avanzada ni se confirmó la presencia o ausencia de oclusión arterial al asignar pacientes a un brazo u otro). Además los tratamientos intervencionistas fueron muy dispares, con técnicas endovasculares muy variables, dispositivos de trombectomía obsoletos e incluso grandes diferencias en cuanto a la experiencia del operador.

El estudio MR-RESCUE fue el único de los tres que seleccionó los pacientes atendiendo a criterios de neuroimagen, incluyendo solo aquellos casos con un patrón de penumbra favorable. Sin embargo también falló en su intento de demostrar la superioridad de las técnicas intervencionistas. La explicación probablemente fue la baja tasa de recanalización obtenida en el brazo intervencionista por no emplear dispositivos modernos (sólo un 27% de los pacientes alcanzaron una recanalización efectiva).

Sin embargo, la publicación en el año 2015 de cinco ensayos clínicos prospectivos, multicéntricos y randomizados dieron un vuelco completo a esta situación. Se trata de los estudios MR-CLEAN (58), ESCAPE (59), EXTEND-IA (60), SWIFT PRIME (61) y REVASCAT (61). Los cinco trabajos fueron diseñados con un objetivo similar, demostrar la superioridad del tratamiento endovascular con modernos dispositivos de trombectomía (y TLIV previa si se cumplían los criterios apropiados) frente a la trombolisis intravenosa aislada, en ictus isquémico agudo por oclusión de vaso grande.

En la **tabla 1.7** se pueden ver los principales hallazgos de estos trabajos. Los cinco estudios mostraron mejores resultados del brazo intervencionista en las principales variables medidas (mayores tasas de recanalización, mejor pronóstico funcional y menor mortalidad). Las claves del éxito fueron un adecuado diseño y metodología, el uso racional de las técnicas de neuroimagen para la selección de pacientes y el empleo principalmente de stentrievers como dispositivo de tratamiento endovascular.

Tabla 1.7. Comparativa de los recientes ensayos clínicos de TIAM.

ESTUDIO	GRUPOS	n	RECANALI-ZACIÓN	mRS 0-2 90 días	MORTALIDAD
MR-CLEAN *(58)*	Endovascular	233	59%	33%	21%
	Control	267	-	19%	22%
ESCAPE *(59)*	Endovascular	165	72%	53%	10%
	Control	150	-	29%	19%
EXTEND-IA *(60)*	Endovascular	35	86%	71%	9%
	Control	35	-	40%	20%
SWIFT-PRIME *(61)*	Endovascular	98	88%	60%	9%
	Control	98	-	35%	12%
REVASCAT *(62)*	Endovascular	103	66%	44%	18%
	Control	103	-	28%	15%

Un reciente metaanálisis publicado en la revista JAMA a finales del año 2015 (63) incluyó los ocho ensayos cínicos de trombectomía mencionados, evaluando un total de 2423 pacientes, de los cuales 1313 recibieron tratamiento endovascular con trombectomía mecánica y 1110 tratamiento médico con rt-PA intravenoso. Como se muestra en la **figura 1.11,** se observó un claro beneficio clínico en el brazo intervencionista (OR 1.56; IC 95% 1.14-2.13; p=0.005), con mayor proporción de pacientes funcionalmente independientes a 90 días (44.6%) respecto al grupo de tratamiento médico (31.8%). Además no se observaron diferencias significativas en la tasa de hemorragia intracraneal sintomática (5.7% vs 5.1%, p=0.56) ni en la mortalidad global (15.8% vs 17.8%, p=0.27).

Figura 1.11. Pronostico funcional del tratamiento endovascular frente a tratamiento trombolítico por vía sistémica.

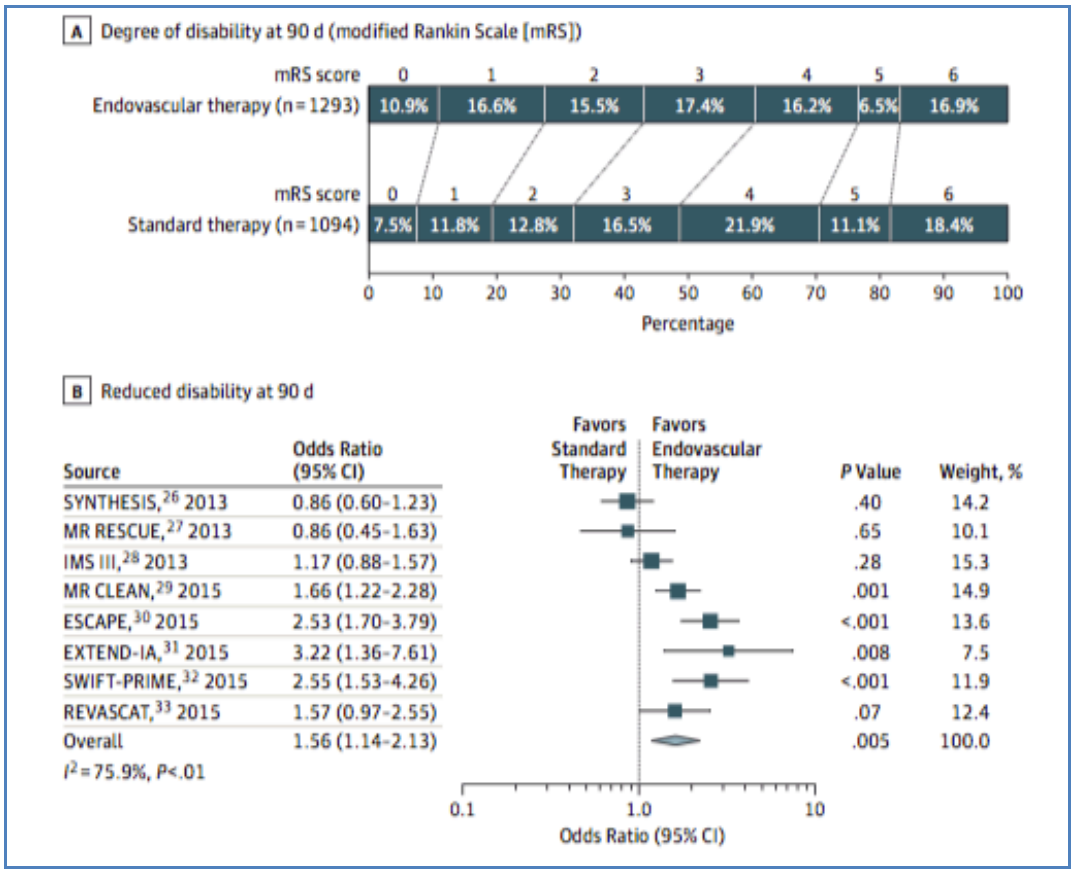


Imagen tomada de Badhiwala et al, en JAMA 2015 (63).

Otro metaanálisis aún más reciente del grupo de colaboración HERMES (*Highly Effective Reperfusion evaluated in Multiple Endovascular Stroke Trials*) publicado en el año 2016 (64), ha analizado en conjunto los últimos 5 ensayos clínicos de trombectomía y sus 1287 pacientes (634 en el grupo tratado con trombectomía mecánica y 653 en el grupo control de tratamiento medico estándar con trombolisis intravenosa). Observó una reducción muy importante de discapacidad a 3 meses en el brazo intervencionista (OR ajustada de 2.49 IC 95% 1.76-3.53; p<0.0001) y una clara mejoría neurológica precoz (OR ajustada de 4.36 (3.03-6.27; p<0.0001) (ver **figura 1.12**).

Figura 1.12. Resultados globales del metaanálisis sobre trombectomía mecánica. Principales objetivos de eficacia.

	Intervention population	Control population	Risk difference (%)	Rate ratio (95% CI)	Odds ratio (95% CI)	Adjusted rate ratio (95% CI)	Adjusted odds ratio (95% CI)
mRS score reduction (shift analysis; primary outcome)*	..	..	..	..	2·26* (1·67–3·06); p<0·0001	..	2·49* (1·76–3·53); p<0·0001
mRS score 0–1 at 90 days	26·9% (170/633)	12·9% (83/645)	14·0	2·00 (1·54–2·60); p<0·0001	2·49 (1·84–3·35); p<0·0001	2·06 (1·59–2·69); p<0·0001	2·72 (1·99–3·71); p<0·0001
mRS score 0–2 at 90 days	46·0% (291/633)	26·5% (171/645)	19·5	1·7 (1·41–2·05); p<0·0001	2·35 (1·85–2·98); p<0·0001	1·73 (1·43–2·09); p<0·0001	2·71 (2·07–3·55); p<0·0001
NIHSS score 0–2 at 24 h	21·0% (129/615)	8·3% (52/630)	12·7	2·47 (1·79–3·41); p<0·0001	2·91 (2·06–4·12); p<0·0001	2·66 (1·92–3·67); p<0·0001	3·77 (2·49–5·71); p<0·0001
Early neurological recovery at 24 h	50·2% (309/616)	21·2% (134/633)	29·0	2·34 (1·91–2·87); p<0·0001	4·04 (2·75–5·93); p<0·0001	2·34 (1·91–2·87); p<0·0001	4·36 (3·03–6·27); p<0·0001

Data show the proportion of patients with outcome (n/N), unless otherwise stated. NIHSS=National Institutes of Health Stroke Scale. mRS=modified Rankin Scale. *Common odds ratio indicating the odds of improvement of 1 point on the mRS.

Table 2: Efficacy outcomes from the pooled data

Imagen tomada de Goyal et al, en The Lancet 2016 (64).

3.4. Recanalización eficaz frente a recanalización fútil.

A pesar de la evidencia actual de la trombectomía mecánica para conseguir resultados clínicos superiores al tratamiento trombolítico con rt-PA intravenoso, podemos comprobar que muchos de los pacientes en los que se consigue una adecuada recanalización arterial no experimentan el beneficio clínico esperado. Este fenómeno puede llegar a suceder en más de la mitad de los casos y se le conoce como *recanalización fútil* (65) (66), en contraposición a la *recanalización eficaz* que experimentan los pacientes con mejoría clínica tras la intervención.

Los mecanismos por los cuales se produce el fenómeno de la recanalización fútil todavía no se conocen con certeza, aunque existen múltiples teorías y especulaciones:

- Puede deberse a la ausencia de suficiente tejido rescatable cuando tiene lugar la recanalización arterial, como puede suceder en recanalizaciones tardías, en las que el infarto está totalmente establecido.

- El core del infarto puede afectar a zonas clínicamente estratégicas que impiden al paciente alcanzar la independencia funcional tras el tratamiento del ictus.

- El cerebro puede quedar aturdido *("stunned brain")* a pesar de conseguir una recanalización precoz y de esta forma tardar en recuperar la funcionalidad (67).

- Se pueden producir microembolismos distales al lecho capilar durante el proceso de la recanalización, obteniendo así una mala reperfusión del tejido en penumbra (68). Algo parecido puede suceder si proliferan células inflamatorias, leucocitos y plaquetas activadas en el lecho capilar tras la recanalización ("*fenómeno de no reflow"*) (69).

- Tras la recanalización puede aparecer un daño por reperfusión en el tejido en riesgo por alteraciones de la barrera hematoencefálica, dando lugar a edema cerebral, trasformación hemorrágica o ambos fenómenos (67).

En la actualidad la recanalización fútil está cobrando especial interés en el ámbito sanitario, tanto por motivos científicos como económicos. Los tratamientos neurointervencionistas implican un gasto sanitario considerable, por lo que se debe exigir una adecuada selección de pacientes para poder garantizar un mínimo de rentabilidad clínica. Además, la recanalización arterial en exclusiva no es suficiente para el tratamiento integral del ictus, puesto que existen otros factores que pueden influir en la respuesta del paciente a las terapias aplicadas, siendo mandatorio proseguir la investigación científica.

Sería de gran utilidad disponer de biomarcadores clínicos o de imagen con capacidad de predecir qué pacientes pueden experimentar recanalización fútil. De esta forma se evitarían intervenciones innecesarias y la exposición a riesgos quirúrgicos no justificados. Las pruebas de neuroimagen parecen ser una herramienta fundamental para mejorar la selección de pacientes y actualmente la TC-multimodal es una de las técnicas que está demostrando mayor utilidad, como a continuación podemos comprobar.

4. TC-MULTIMODAL EN EL ICTUS ISQUÉMICO AGUDO

4.1. Relevancia y utilidad de la TC-multimodal.

El papel de la neurorradiología en el diagnóstico del ictus isquémico agudo ha cambiado radicalmente en los últimos años, no sólo por el gran avance de las técnicas de imagen sino también porque las actuales terapias de revascularización exigen una precisa valoración de las estructuras cerebrales para poder ser aplicadas (70), (71).

Actualmente, se considera que la técnica de imagen ideal en el ictus agudo debe ser rápida, sensible y eficaz para la detección de la isquemia cerebral, y fácilmente practicable teniendo en cuenta las condiciones con que llegan estos pacientes. En concreto, debe ser capaz de aportar información sobre tres aspectos fundamentales:

- El parénquima cerebral, permitiendo diagnosticar la isquémica y excluyendo otras posibles causas del cuadro clínico (como lesiones hemorrágicas, tumorales o infecciosas).

- El árbol arterial, mediante la localización del punto de oclusión vascular, la distribución de las colaterales y la anatomía de los troncos supraaórticos.

- La perfusión cerebral, mediante el análisis del FSC y la distinción entre el core del infarto y la penumbra isquémica.

La tomografía computarizada (TC) permite estudiar todos estos elementos mediante diversos parámetros de imagen: la TC craneal simple evalúa el parénquima cerebral, la angioTC muestra la macrovasculatura extra e intracraneal, y la TC perfusión analiza la microvasculatura y el lecho capilar cerebral. Al conjunto de estos parámetros se le llama *TC-multimodal.*

Las técnicas de Medicina Nuclear desarrolladas en los años 1970 fueron las primeras que permitieron observar *in vivo* el funcionamiento del cerebro, gracias a la Tomografía por Emisión de Positrones (PET) y la Tomografía Computerizada por Emisión de fotón único (SPECT). En los pacientes con ictus isquémico agudo se consiguió reconocer y diferenciar las áreas de tejido cerebral dañado de forma definitiva y los territorios potencialmente salvables. Posteriormente la Resonancia Magnética (RM), también consiguió distinguir estos tejidos gracias a las secuencias de difusión (DWI) y perfusión (PWI). Múltiples estudios han demostrado la capacidad de la RM-multimodal para seleccionar pacientes candidatos a terapias de revascularización, incluso fuera de la ventanas terapéuticas establecidas (39) (72) (73).

La TC-multimodal se ha desarrollado más recientemente, pero está demostrando su utilidad como herramienta diagnóstica del ictus isquémico agudo. A pesar de no estar plenamente validada, la TC-multimodal se está imponiendo como prueba radiológica de elección en muchos hospitales debido a su amplia disponibilidad, accesibilidad y rapidez de ejecución, permitiendo una apropiada selección de los pacientes de forma fiable.

4.2. Evidencia actual de la TC-multimodal.

Los cinco últimos ensayos clínicos sobre el tratamiento endovascular del ictus agudo (MR-CLEAN (58), ESCAPE (59), EXTEND-IA (60), SWIFT-PRIME (61) y REVASCAT (62)) han confirmado la utilidad de las técnicas de neuroimagen

avanzada en la selección de los pacientes. Los casos incluidos en base a los hallazgos de imagen con angioTC y/o TC perfusión fueron los que consiguieron mayor beneficio clínico con el tratamiento endovascular, basándose en la confirmación de una oclusión arterial, la identificación de un core pequeño o moderado, la presencia de suficiente tejido en penumbra y abundantes colaterales.

A pesar de ello, la TC-multimodal sigue teniendo muchos detractores y argumentos en contra, como son la exposición a radiaciones ionizantes o a contrastes yodados, la heterogeneidad con que se realizan los estudios y la variabilidad de sus resultados. Existe una necesidad imperiosa por estandarizar los protocolos de adquisición de la imagen y la calidad del estudio, que puede estar influenciada por factores como la configuración del equipo (miliamperaje, kilovoltaje, pitch, velocidad de rotación), las condiciones basales del paciente (gasto cardiaco, vía venosa, movimientos), la experiencia del operador que realiza el estudio, el software de postprocesado y los conocimientos del medico que interpreta las imágenes (74).

Pero a pesar de toda esta problemática, la TC-multimodal se perfila como una poderosa herramienta en la práctica clínica diaria, al permitir clasificar a los pacientes con ictus agudo individualizando cada caso, ayudar en la toma de decisiones terapéuticas y evaluar las posibilidades de recuperación.

En una reciente revisión sobre el papel de la neuroimagen en el tratamiento endovascular del ictus isquémico agudo, Menon et al (75) confirmó que la TC-multimodal permite identificar casos que pueden obtener beneficio clínico a pesar de sufrir ictus con tiempos de evolución largos o desconocidos, y del mismo modo, reconocer los pacientes con poca probabilidad de mejoría a pesar de estar dentro de unos limites de tiempo clásicamente aceptados. Esto es posible gracias al análisis fiable que realiza del tejido cerebral y la circulación arterial.

4.3. Parámetros radiológicos de la TC-multimodal.

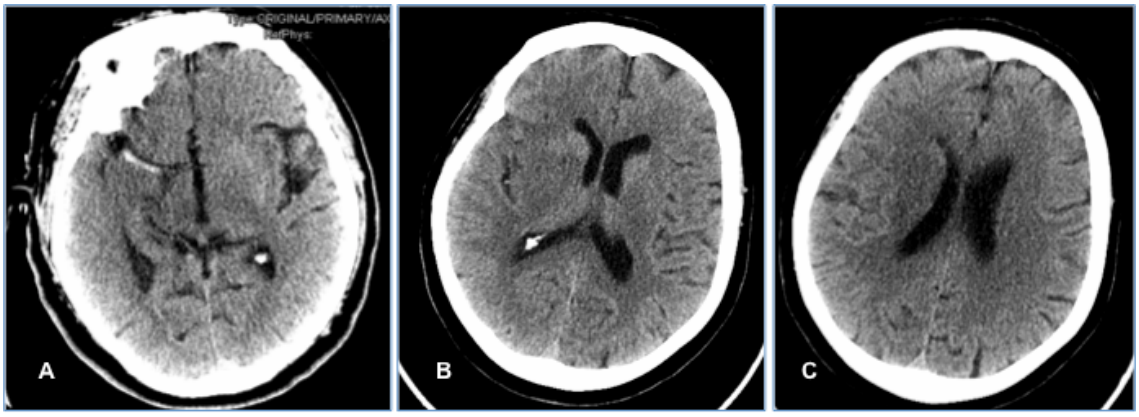
a. TC craneal simple.

Es el parámetro que debe realizarse siempre en primer lugar para visualizar el parénquima cerebral y descartar lesiones hemorrágicas u otros simuladores de infarto. Su principal inconveniente es la baja sensibilidad para detectar la isquemia cerebral precoz, sobre todo en las primeras horas del ictus, que es precisamente el periodo critico para poder aplicar los tratamientos urgentes de revascularización.

Los signos precoces de isquemia son secundarios al edema citotóxico que sufre el tejido cerebral por la hipoperfusión e indicarían la presencia de un daño tisular irreversible (76). Los más frecuentes son (ver **figura 1.13)**:

- Hipodensidad de la sustancia gris cortical o profunda, con pérdida de diferenciación entre la sustancia blanca y la sustancia gris.
- Borramiento de ganglios basales, ribete insular y surcos corticales.
- Efectos de masa intracraneales por el edema (desplazamientos de línea media, compresión ventricular).
- Signo de la arteria cerebral media hiperdensa (por la trombosis aguda y un flujo enlentecido en su interior).

Figura 1.13. Signos precoces de isquemia cerebral en TC simple.



A. Arteria cerebral media derecha hiperdensa. B. Borramiento de núcleo lenticular y ribete insular derechos. C. Efecto de masa sobre ventrículo lateral derecho.

Como norma general, las imágenes obtenidas deben ser inicialmente analizadas con una amplitud y nivel de ventana estándar (80/40 Unidades Hounsfield (UH) respectivamente), para modificarlo posteriormente a unos niveles más estrechos que permitan identificar las anomalías más sutiles sugestivas de isquemia aguda (con unos valores aproximados de 45-35 UH de amplitud y 45-35 UH de nivel de ventana) (77).

Gracias a la continua evolución tecnológica, los modernos equipos multidetectores de TC han mejorado ostensiblemente su precisión diagnóstica, aunque todavía persiste un problema de excesiva variabilidad interobservador en el diagnóstico radiológico, totalmente dependiente de la formación y la experiencia personal del radiólogo responsable de interpretar las imágenes.

Con el objetivo de estandarizar el análisis radiológico y conseguir una mejor identificación de los signos precoces de isquemia, se han desarrollado diferentes métodos de lectura radiológica en TC craneal simple. Una de ellas es la escala ASPECTS (*Alberta Stroke Program Early CT Score*) creada por el grupo de investigación de la Universidad de Calgary en el año 2000 (78), que explicaremos más adelante y usaremos ampliamente en esta tesis.

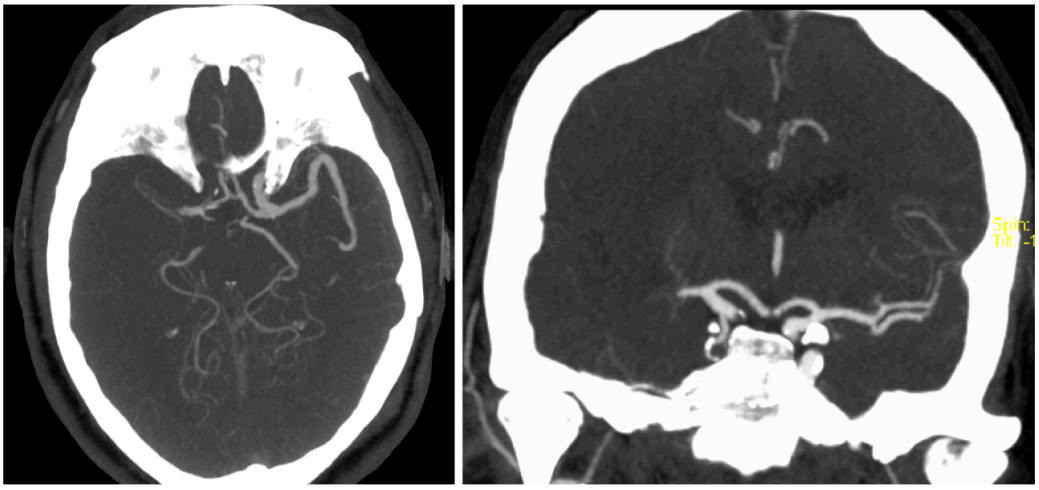
b. Angiografía por Tomografía Computerizada (angioTC).

La angioTC es un examen volumétrico adquirido a corte fino que se realiza tras la inyección de un bolo intravenoso de contraste yodado, con el objetivo de visualizar las arterias extra e intracraneales. El centraje de este estudio abarca desde el cayado aórtico hasta el vértex. Su adquisición requiere escasos minutos y el postprocesado se realiza en estaciones de trabajo que permiten analizar las imágenes basales de la angioTC y realizar reconstrucciones multiplanares (MPR) y con máxima intensidad de proyección (MIP).

La principal utilidad de la angioTC en el ictus agudo es definir el estado de las grandes arterias extra e intracraneales (ver **figuras 1.14 y 1.15**). Permite identificar el punto de oclusión, evaluar la circulación colateral, caracterizar la enfermedad arterioesclerótica y descartar otras etiologías como disección,

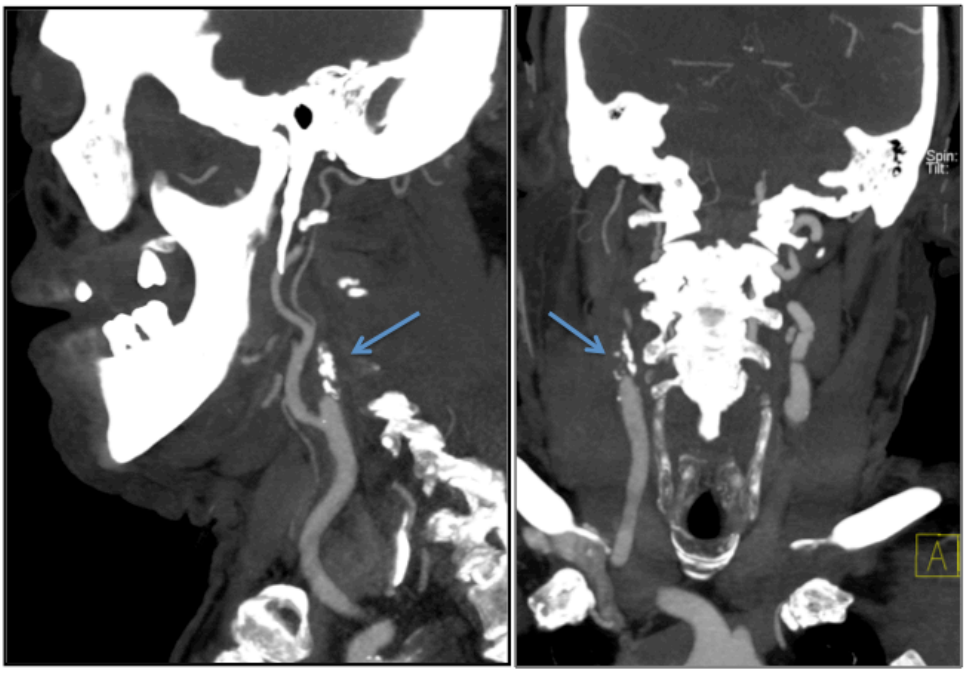
pseudoaneurismas u otras malformaciones vasculares. Además, los estudios de angioTC también aportan datos sobre la vascularización capilar del tejido cerebral mediante el análisis de sus imágenes fuente. Toda esta información tiene gran trascendencia en la toma de decisiones terapéuticas y en la planificación del tratamiento neurointervencionista en caso de ser necesario.

Figura 1.14. AngioTC cerebral



Reconstrucciones MIP en plano axial y coronal que muestran una oclusión del segmento M1 de la arteria cerebral media derecha.

Figura 1.15. AngioTC de troncos supraaórticos.



Reconstrucciones MIP en plano sagital y coronal que muestran una oclusión del bulbo carotideo derecho por placa arterioesclerótica calcificada (flechas).

Las imágenes fuente de angioTC es un término traducido del inglés ("*angioCT Source Images*"), y hacen referencia a las imágenes en bruto obtenidas al hacer el estudio de angioTC, sin ningún tipo de postprocesado. Proporcionan un mapa de perfusión cerebral global gracias a la distribución del contraste yodado por toda la microvasculatura cerebral. Las zonas sanas estarán adecuadamente perfundida y se realzarán con el contraste, mientras que las regiones isquémicas no presentarán dicho realce al no llegar sangre ni contraste (ver **figura 1.16**). Mientras que en la TC craneal simple las áreas de infarto se muestran como hipodensidad parenquimatosa por el edema citotóxico subyacente, en las imágenes fuente de angioTC la hipoatenuación se debe a una ausencia de realce secundario a la disminución del FSC en ese tejido.

Figura 1.16. Imágenes fuente de angioTC cerebral.

Ictus hemisférico derecho con realce vascular disminuido en territorio superficial y profundo de arteria cerebral media.

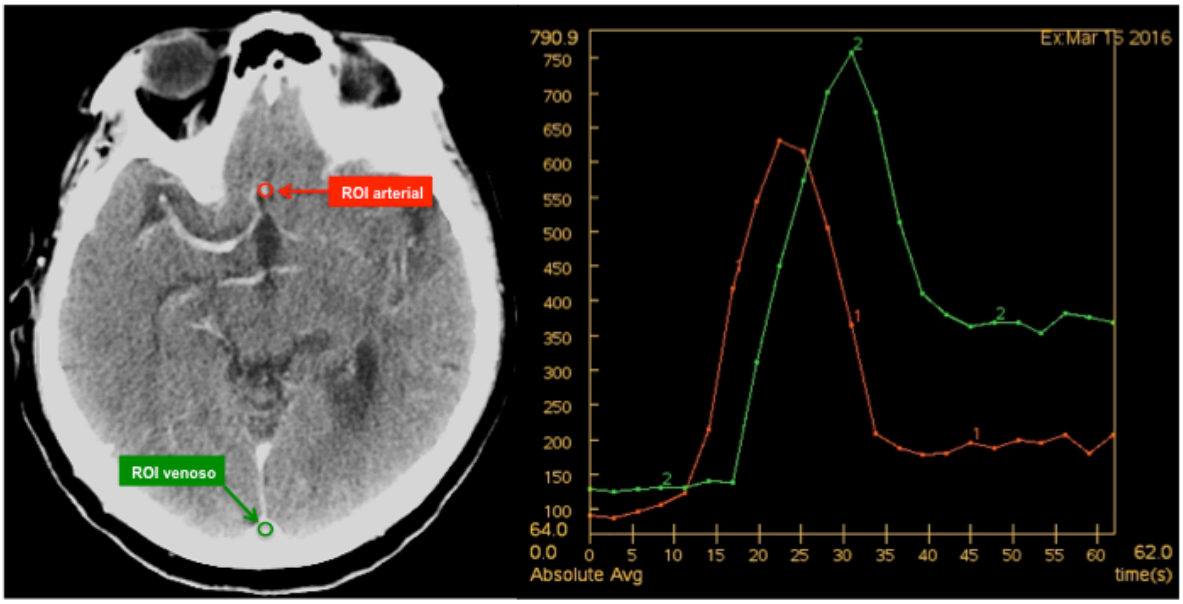
Existen diversos estudios que muestran cómo las imágenes fuente de angioTC tienen mayor sensibilidad para detectar los signos precoces de isquemia y predicen mejor el volumen de infarto final que la TC craneal simple (79). Además, también se ha descrito una buena correlación con las lesiones que detecta la secuencia de difusión por RM (80) *(81)*.

c. TC perfusión (TCP)

La TC perfusión es un estudio dinámico realizado con TC multidetector que evalúa los cambios transitorios en el realce tisular que se producen durante el primer paso de un bolo de contraste a través de la circulación cerebral, permitiendo obtener información acerca de las diferentes fases de la circulación cerebral. Para ello se puede emplear una técnica de cine-TC que obtiene imágenes de forma continua durante 45 segundos aproximadamente, en una región del cerebro previamente seleccionada, o una técnica "axial shuttle" que consiste en la adquisición de imágenes con movimiento simultaneo de la mesa del paciente entre cada uno de los lotes de imágenes obtenidos. Con esta técnica se consigue reducir la dosis de radiación total, además de usar también un bajo miliamperaje y kilovoltaje. Los artefactos de movimiento suponen el problema principal en los pacientes con ictus, ya que frecuentemente es difícil conseguir una adecuada inmovilización de la cabeza.

La circulación del bolo de contraste ocasiona un incremento transitorio en la atenuación del parénquima cerebral que será directamente proporcional a la cantidad de contraste existente en los vasos de la región monitorizada. Así, mediante el empleo de un ROI (en inglés *"Region of Interest"*) arterial y un ROI venoso, es posible generar curvas "tiempo-atenuación" que representan los cambios transitorios en la atenuación producidos en cada pixel durante la circulación del bolo de contraste a través de los sistemas arterial y venoso respectivamente. Ambas curvas tendrán una morfología similar, pero la curva venosa debe ser más alta y tener un retraso de 1-2 segundos respecto a la arterial (ver **figura 1.17**).

Figura 1.17. ROIs arterial y venoso. Curvas de tiempo-atenuación.



Tomando como base esas curvas, se pueden aplicar distintos modelos matemáticos que permiten calcular los diferentes parámetros del estudio de perfusión (82). Los más usados son:

- Volumen sanguíneo cerebral (VSC) (en inglés "*Cerebral Blood Volumen"*): volumen total de sangre que contiene una determinada zona del cerebro y se mide en mililitros de sangre por 100 gramos de tejido cerebral (ml/100g).

- Tiempo de tránsito medio (TTM) (en inglés "*Mean Transient Time"*): representa el tiempo medio que emplea la sangre desde la entrada arterial hasta la salida venosa, medida en segundos.

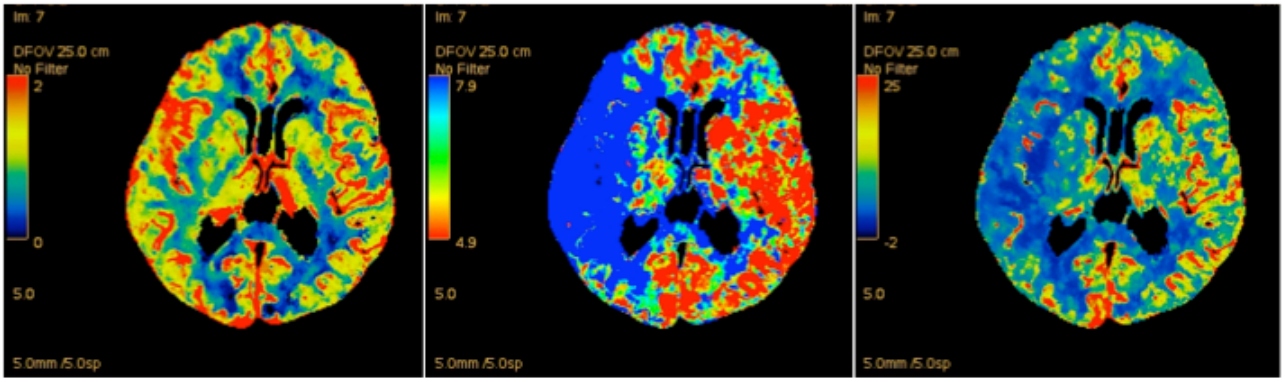
- Flujo sanguíneo cerebral (FSC) (en inglés "*Cerebral Blood Flow"*): definido como el volumen de sangre que atraviesa una determinada zona cerebral por unidad de tiempo, medido en mililitros de sangre por 100 gramos de tejido por minuto (ml/100g/min).

Los mapas de VSC y TTM se obtienen mediante análisis de deconvolución y a partir de ellos, según el principio del volumen central, se puede calcular el FSC. Estos tres parámetros se relacionan mediante la ecuación: FSC = VSC/TTM.

La interpretación de los mapas en color de los estudios de perfusión se basa en la circulación colateral y el fenómeno de autorregulación cerebrovascular. Como explicábamos previamente, debido a la caída de la presión de perfusión por la oclusión arterial el FSC regional disminuirá. Las áreas cerebrales donde se pueda mantener unas cifras por encima de 10 ml/100g/min, gracias a la circulación colateral y los pertinentes cambios vasomotores, serán teóricamente recuperables.

Cuando estos mecanismo fracasen, las áreas con marcada disminución del FSC y VSC experimentaran un año tisular irreversible (core del infarto). Sin embargo, las zonas con disminución del FSC pero VSC conservado serán las de penumbra isquémica. El *mismatch* (o desacoplamiento) entre el VSC y el FSC indicará la extensión y localización del área de penumbra isquémica (ver **figura 1.18**).

Figura 1.18. Mapas de VSC, TTM y FSC en TC perfusión.



Volumen Sanguíneo Cerebral (VSC) Tiempo Tránsito Medio (TTM) Flujo Sanguíneo Cerebral (FSC)

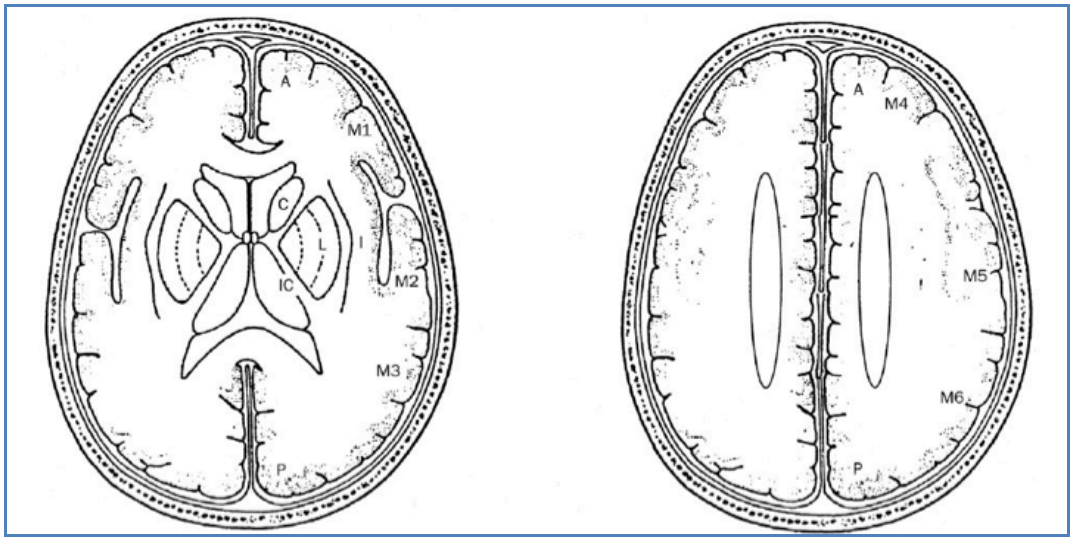
4.4. Escala ASPECTS y circulación colateral.

A continuación revisamos dos herramientas de lectura radiológica en la TC-multimodal de gran utilidad para el análisis del tejido cerebral durante la fase aguda de la isquemia. Permiten un mejor reconocimiento y cuantificación de los tejidos dañados y los recuperables, así como una mejor compresión tanto de su extensión como de su localización.

a. La escala ASPECTS (*Alberta Stroke Program Early CT Score*).

Descrita por Barber et al (78), se trata de una escala semicuantitativa concebida para diagnosticar de forma sencilla, reproducible y fiable los signos precoces de isquemia en la TC craneal simple. Divide el territorio vascular de la arteria cerebral media (ACM) en 10 regiones de interés basándose en su importancia funcional, y de esta manera, se puntúan por igual tanto estructuras de pequeño tamaño (el núcleo caudado o la capsula interna) como otras áreas corticales de mayor extensión. El análisis se realiza en dos niveles estandarizados, el ganglionar y el supraganglionar, cuyo limite de separación es la cabeza del núcleo caudado (ver **figura1.19 y tabla 1.8)**.

Figura 1.19. Esquema de las regiones anatómicas de la escala ASPECTS (nivel ganglionar y nivel supraganglionar).



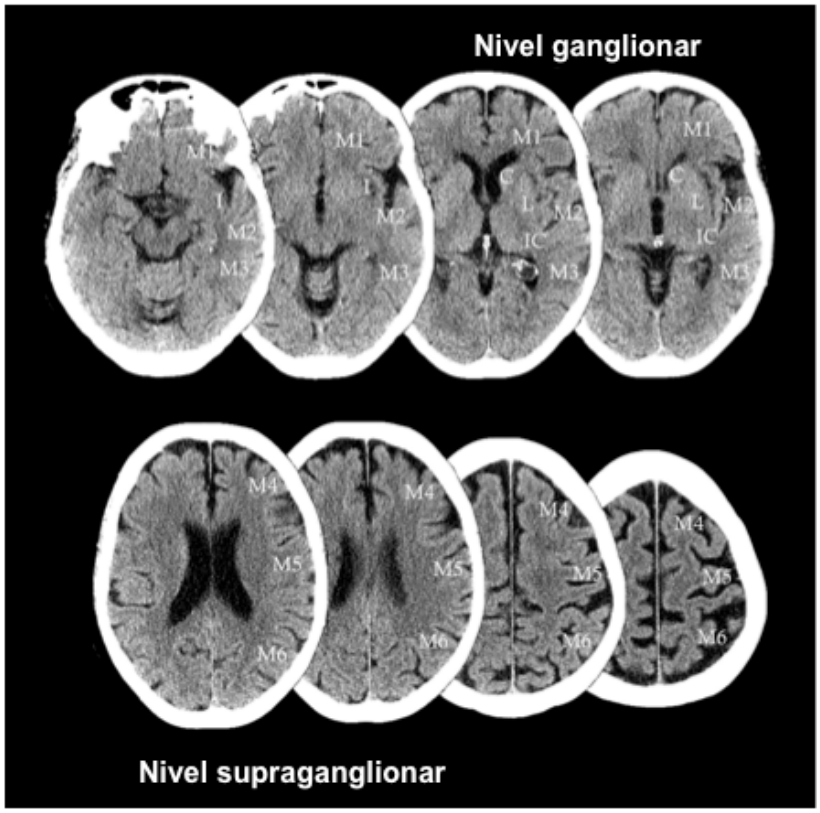
C es núcleo caudado; L núcleo lenticular; IC cápsula interna; M1, M2, M3, M4, M5 y M6 son las regiones corticales de la arteria cerebral media.

Tabla 1.8. Regiones anatómicas de la escala ASPECTS.

Regiones anatómicas cerebrales	
C	Núcleo caudado
L	Núcleo lenticular
IC	Capsula interna
I	Ínsula
M1, M2, M3	Región cortical inferior de la ACM (nivel ganglionar): anterior, media y posterior
M4, M5, M6	Región cortical superior de la ACM (supraganglionar): anterior, media y posterior

Como puede verse en la **figura 1.20**, a cada estructura anatómica se le asigna un punto, de manera que el cómputo global en un cerebro sano serían 10 puntos. Al paciente con ictus se le resta un punto por cada región donde se aprecie hipodensidad como signo precoz de isquemia. La presencia de edema o efecto de masa local en estas regiones no se puntúa, puesto que el edema sin hipodensidad puede corresponder a áreas de penumbra (83).

Figura 1.20. Regiones anatómicas de la escala ASPECTS en TC simple.



La aplicación de la escala ASPECTS en TC simple se ha confirmado como método radiológico eficaz para detectar la isquemia precoz (84) (85) y como buen predictor de la evolución clínica que sufren los pacientes tras superar la fase aguda del ictus. En la publicación de Barber et al (78) se observó que los pacientes con ASPECTS mayor igual a 8 puntos obtenían mayor beneficio clínico del tratamiento trombolítico con rt-PA intravenoso, mientras que los pacientes con 7 o menos puntos presentaban peor pronostico funcional a largo plazo (ver **figura 1.21**). Adicionalmente, estudios como el de Dzialowski et al (86), comprobaron que puntuaciones ASPECTS menor o igual a 7 también se asociaban con mayor riesgo de hemorragia intracraneal sintomática tras TLIV con rt-PA.

Figura 1.21. Escala ASPECTS en TC simple y pronóstico funcional de los pacientes.

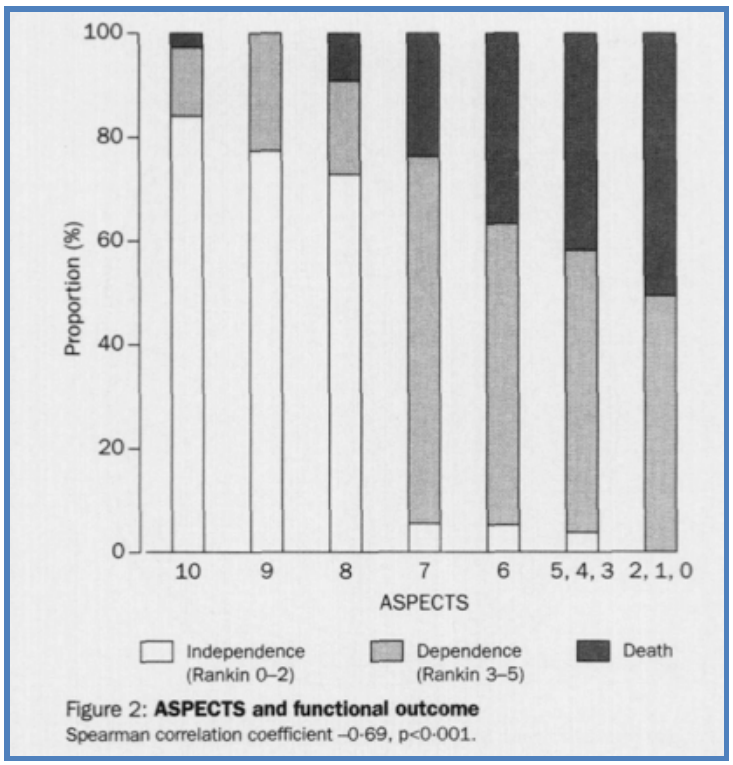
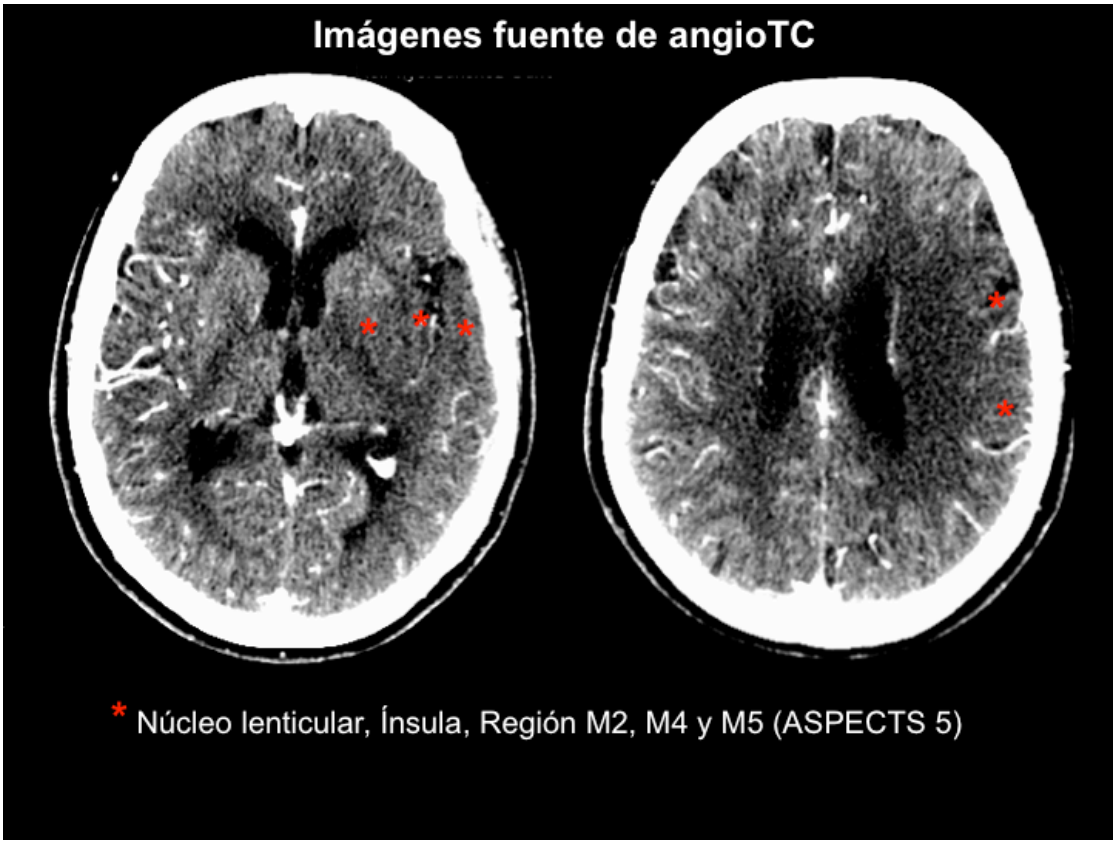


Imagen tomada de Barber et al, en The Lancet 2000 (78).

Pero además la escala ASPECTS no sólo tiene utilidad en la TC craneal simple, sino que también puede aplicarse a otros parámetros de la TC-multimodal, como las imágenes fuente de angioTC o los mapas en color de la TC perfusión, mejorando la precisión diagnóstica de los mismos.

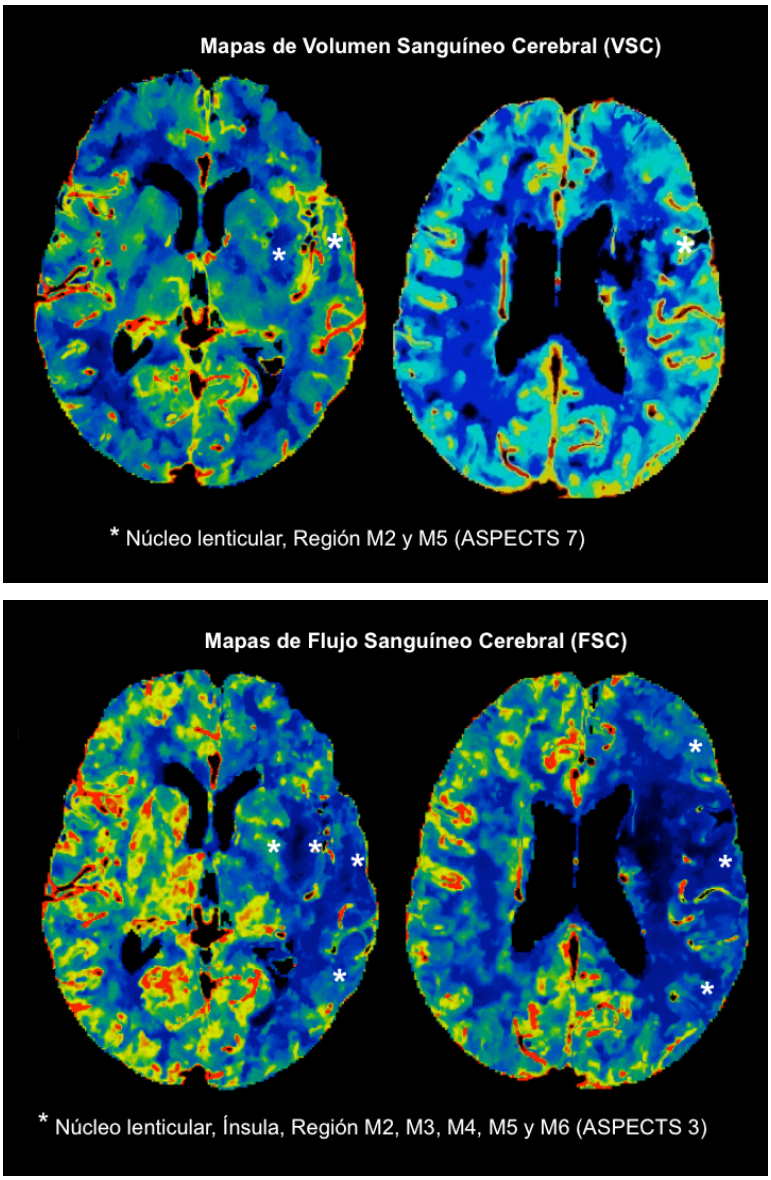
- **La escala ASPECTS en las imágenes fuente de angioTC** permite detectar y delimitar con mayor precisión que la TC craneal simple las áreas de isquémica establecida (el core del infarto). Por tanto, goza de mayor capacidad predictiva de la extensión del infarto final y de la evolución clínica de los pacientes (87) (88). Para su aplicación, se debe restar un punto a cada estructura anatómica del cerebro que no realza tras la administración del contraste yodado (ver ejemplo en **figura 1.22**).

Figura 1.22. Escala ASPECTS en imágenes fuente de angioTC cerebral.



- **La escala ASPECTS en TC perfusión** puede aplicarse a los mapas de color para cuantificar la extensión del core y la penumbra isquémica, como muestra el trabajo de Aviv et al (89). Para su aplicación, se resta un punto a las regiones cerebrales con alteración del FSC, VSC o TTM en los mapas correspondientes (ver ejemplo en **figura 1.23**).

Figura 1.23. Escala ASPECTS en mapas de perfusión VSC y FSC.



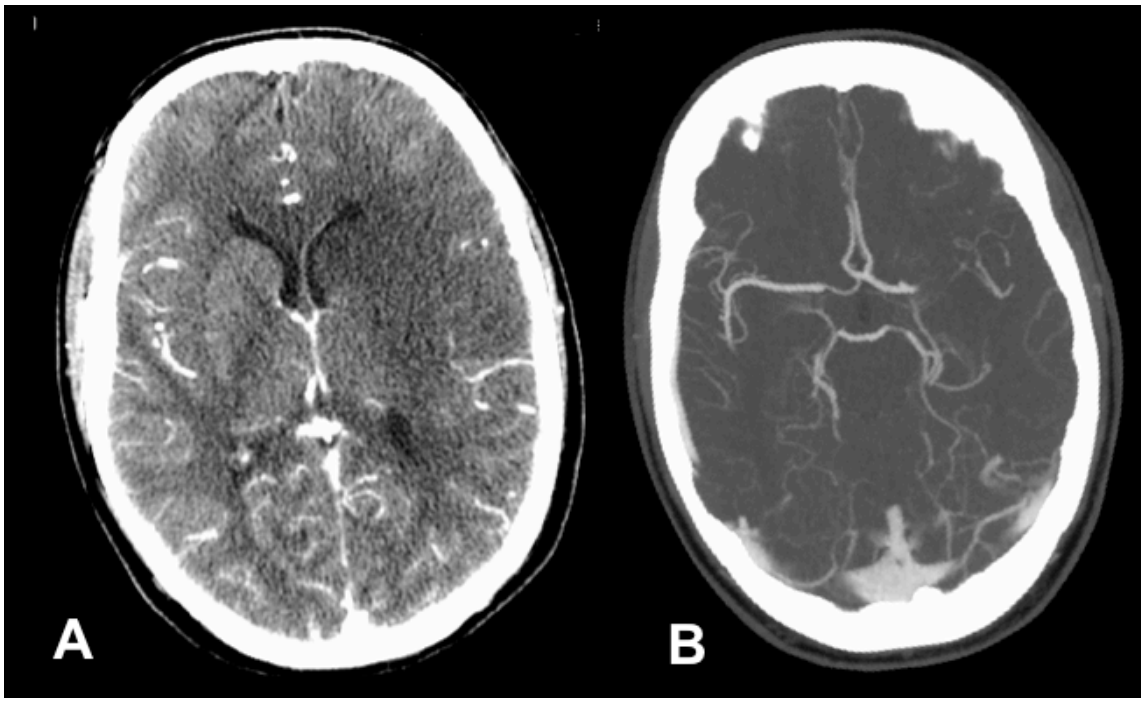
La aplicación de esta escala en los mapas de TC perfusión permite un análisis más sencillo que los cálculos volumétricos convencionales para cuantificar core y penumbra, que debido a su complejidad suelen ser poco prácticos en el momento de la urgencia clínica.

Trabajos como el de Parsons et al (90) o el de Psychogios et al (91) muestran que el análisis de los mapas de perfusión con la escala ASPECTS permite predecir la extensión del infarto final, la respuesta al tratamiento y la evolución clínica de los pacientes. También existen estudios en los que se ha comprobado una buena correlación entre el mismatch core-penumbra calculado por métodos volumétricos y el mismatch estimado por ASPECTS en los diferentes mapas de la TC perfusión (92).

b. Circulación colateral.

El papel de las colaterales es trascendental para mantener la viabilidad del tejido cerebral, siendo su visualización posible mediante reconstrucciones MIP y multiplanares de las imágenes basales de la angioTC (ver **figura 1.24**).

Figura 1.24. Colaterales en angioTC cerebral.



Imágenes fuente de angioTC cerebral (A) y reconstrucciones MIP en plano axial (B) que muestran un patrón de malas colaterales en el territorio de la arteria cerebral media izquierda.

La circulación colateral tienen gran trascendencia en la extensión y duración de la penumbra isquémica (93), en la probabilidad de recanalización vascular (94) (95), en el riesgo de transformación hemorrágica (96), en el volumen de infarto final (97) (98) y en el pronostico clínico del paciente (99) (100). La ausencia de colaterales se ha relacionado con un mal pronóstico y un riesgo alto de infarto maligno (101).

Existe múltiples escalas para cuantificar el grado de colaterales, aunque ninguna de ellas está validada. Uno de los motivos es la falta de homogeneidad en la técnica de adquisición de las imágenes, ya que puede influir de manera significativa en el grado de repleción vascular (102). La realización de estudios unifásicos o multifásicos (una o varias adquisiciones del cerebro tras la administración de un único bolo intravenoso de contraste yodado) puede hacer que se vean más o menos colaterales en el territorio hipoperfundido. Incluso otras variables como la cantidad total de contraste inyectado, la velocidad de adquisición de las imágenes y los diferentes miliamperajes o kilovoltajes, también pueden afectar el análisis de la circulación colateral. En la **tabla 1.9**. se muestran las principales escalas de medición de la circulación colateral,

Tabla 1.9. Principales escalas para cuantificar las colaterales.

AUTOR	TÉCNICA	SCORE
Tan et al. (98)	AngioTC	0: ausencia de colaterales 1: relleno <50% territorio ACM 2: relleno >50% pero <100% territorio ACM 3: relleno 100% territorio ACM
Kucinski et al. (99)	Angiografía	1. Buenas: ≥3 ramas de la ACM (llenado retrógrado). 2. Malas: <3 ramas de la ACM.
Miteff et al. (100)	AngioTC	1. Buenas: repleción de todas las ramas de la ACM distales a la oclusión. 2. Moderadas: repleción de algunas ramas de ACM en la cisura de Silvio 3. Pobres: solo ramas corticales superficiales
Maas et al. (103)	AngioTC	1: ausencia de colaterales 2: menos que hemisferio contralateral 3: igual que hemisferio contralateral 4: más que hemisferio contralateral 5: exuberante

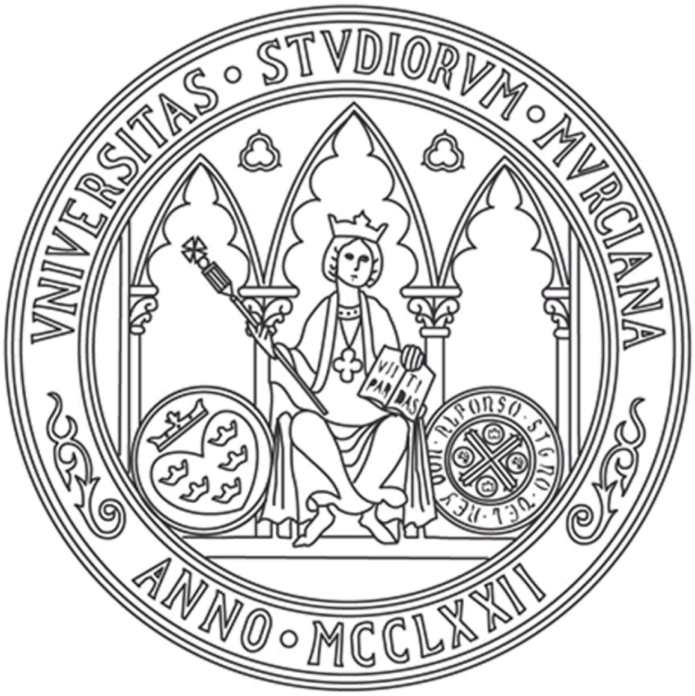
5. JUSTIFICACIÓN DE LA TESIS

Cada vez hay mayor evidencia acerca de los beneficios del tratamiento endovascular en pacientes con ictus isquémico agudo, sobre todo con los modernos dispositivos de trombectomía mecánica, al conseguir altas tasas de recanalización arterial de forma rápida y segura. No obstante, uno de los grandes retos es poder identificar el subgrupo de pacientes que sufren el llamado fenómeno de *recanalización fútil*, es decir, la ausencia o escasa mejoría clínica a pesar de una adecuada reapertura del vaso ocluido.

Este fenómeno se ha relacionado clásicamente con ciertas características clínicas coma la edad, la hipertensión, la gravedad del ictus o tiempos de evolución excesivos desde el inicio de los síntomas (104) (65) (66). Pero estos parámetros no tienen el suficiente valor pronostico ni permiten identificar claramente a los pacientes con riesgo de sufrir este fenómeno.

Las pruebas de neuroimagen avanzada son una valiosa herramienta para evaluar la el sustrato fisiopatológico del ictus de manera individualizada y analizar el tejido cerebral en la fase hiperaguda del ictus, permitiendo reconocer tanto las áreas dañadas como las recuperables. Esta información puede ser de gran ayuda para predecir el pronostico clínico y funcional de los pacientes, ayudando en la toma de decisiones terapéuticas. Desde hace unos años la TC-multimodal se está imponiendo como técnica de elección para el diagnóstico y la selección de pacientes candidatos a tratamiento, pero hasta la actualidad no se han establecido qué parámetros de la TC-multimodal (o qué combinación de ellos) pueden predecir con mayor exactitud una respuesta favorable o desfavorable a los tratamientos de revascularización.

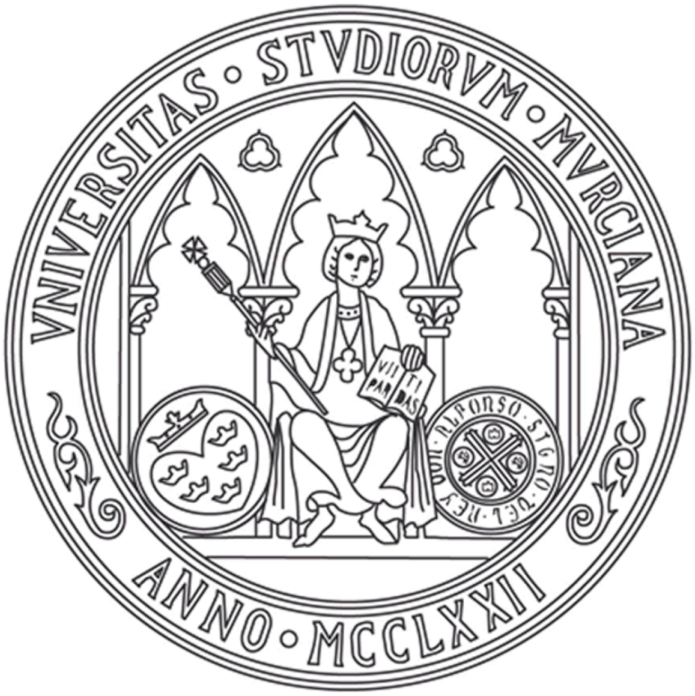
En esta tesis pretendemos analizar la capacidad de los diferentes parámetros de la TC-multimodal para predecir la evolución clínica de los pacientes con ictus isquémico agudo, con la intención de encontrar biomarcadores de imagen que permitan identificar los casos con alto riesgo de sufrir recanalización fútil con los tratamientos de revascularización.



II. HIPÓTESIS

La hipótesis de este trabajo es que la TC-multimodal puede predecir el llamado fenómeno de recanalización fútil tras el tratamiento de revascularización con trombectomía mecánica en pacientes con ictus isquémico agudo, consistente en presentar mala evolución clínica a pesar de una exitosa reapertura del vaso ocluido.

Además, la combinación de los parámetros radiológicos de la TC-multimodal proporciona mayor información pronostica que cada uno de esos parámetros por separado e incluso que otras variables clínicas clásicamente aceptadas (como el tiempo de evolución del ictus o los factores de riesgo vascular).



III. OBJETIVOS

El objetivo general de esta tesis es identificar biomarcadores de imagen entre todos los parámetros de la TC-multimodal que tengan capacidad de predecir la recanalización fútil en pacientes con ictus isquémico agudo de circulación anterior tratados con trombectomía mecánica.

Para conseguirlo, se diseñaron los siguientes objetivos específicos:

1. Revisar las principales características clínicas y radiológicas en TC-multimodal de los pacientes con ictus isquémico agudo que han recibido tratamiento de revascularización urgente con trombectomía mecánica.

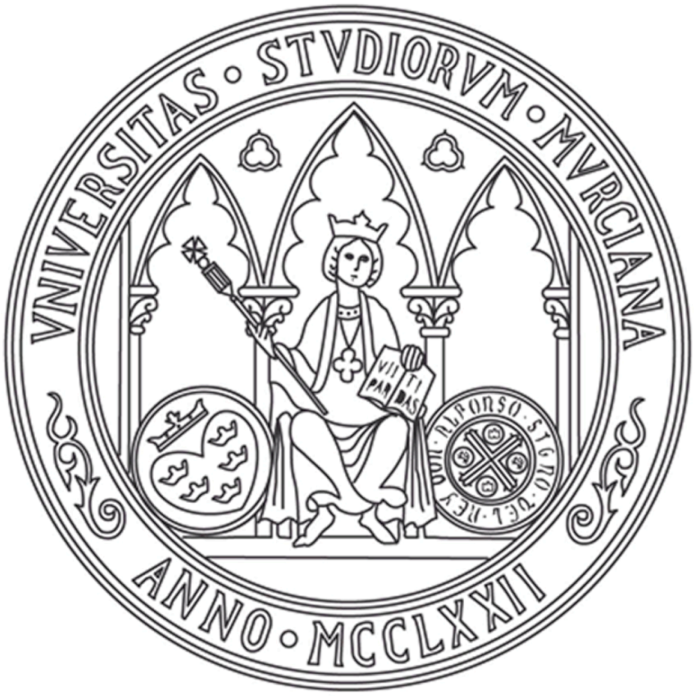
2. Emplear la escala ASPECTS en los diferentes parámetros de la TC-multimodal como método de lectura radiológica y estimar el grado de circulación colateral en las imágenes de angioTC.

3. Determinar si existe un "punto de corte" en la escala ASPECTS y en el grado de colaterales que permita pronosticar una evolución clínica favorable o desfavorable de los pacientes a pesar de haber conseguido un tratamiento exitoso con trombectomía mecánica (es decir, *recanalización clínicamente eficaz* frente a *recanalización fútil*).

4. Calcular el grado de asociación de cada parámetro de la TC-multimodal con el fenómeno de recanalización fútil, para comprobar si alguno de ellos es predictor independiente de la evolución clínica de los pacientes.

5. Evaluar si la combinación de esos parámetros radiológicos aporta información pronóstica complementaria y permite mejorar la predicción de recanalización fútil respecto a cada uno de los parámetros por separado y a otros marcadores clínicos establecidos.

6. Comprobar si se puede crear un modelo de predicción clínica basado en un score puramente radiológico que incluya los parámetros más fiables de la TC-multimodal.



IV. MATERIAL Y MÉTODOS

1. DISEÑO DEL ESTUDIO

Se trata de un estudio observacional retrospectivo de una cohorte de pacientes con ictus isquémico agudo tratados con trombectomía intraarterial mecánica en el Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca (HCUVA) de Murcia. Se hace un análisis comparativo de los pacientes en función de la evolución favorable o desfavorable tras la intervención, con el objetivo de identificar los factores predictores o asociados a dicha evolución clínica.

La obtención de datos para esta investigación se hizo a través de un registro previo existente en el HCUVA de pacientes con ictus isquémico agudo intervenidos con trombectomía mecánica. Este registro se realiza de forma prospectiva por los servicios de Neurología y Neurorradiología Intervencionista, e incluye información clínica, radiológica y terapéutica de cada paciente.

El registro es una base de datos hospitalaria unicéntrica que tiene una finalidad científico-asistencial, ya que permite obtener importante información sobre la prevalencia o incidencia de eventos, los factores de riesgo, la eficacia de medidas terapéuticas, la evolución clínica y el pronóstico de los pacientes. De esta forma, se pueden establecer unos criterios de calidad asistencial, una adecuación de las intervenciones aplicadas y una planificación del tratamiento en pacientes futuros.

La principal ventaja de los estudios basados en registros previos radica en que son fuentes de datos rápidas, sencillas y económicas. Además, si los registros son exhaustivos, no suele haber pérdidas significativas de información.

2. POBLACIÓN DE ESTUDIO.

Para el presente estudio se revisaron todos los pacientes con ictus isquémico agudo tratados con trombectomía mecánica en el HCUVA de Murcia durante un periodo de tiempo comprendido entre Enero de 2012 y Junio de 2014. Fueron incluidos en el estudio todos los casos que cumplieron los siguientes criterios de inclusión y exclusión:

Criterios de inclusión:

1. Presentar un ictus isquémico agudo por oclusión de vaso grande en circulación anterior intra/extracraneal.
2. Disponer de un TC-multimodal completo que incluyera los siguientes parámetros radiológicos: TC craneal simple, angioTC de troncos supraaórticos y cerebral y TC perfusión con mapas de VSC y FSC.
3. El estudio con TC-multimodal debía estar realizado en nuestro centro, siguiendo los protocolos de adquisición establecidos y obteniendo imágenes plenamente valorables para su reconstrucción y lectura radiológica.
4. Recibir tratamiento neurointervencionista con trombectomía mecánica, empleando los modernos dispositivos intraarteriales (stentrievers o sistemas de tromboaspiración automatizada).
5. Lograr una recanalización vascular exitosa con dicho tratamiento, que se corresponden con los grados 2B o 3 en la escala TICI (*Thrombolysis in Cerebral Infarction*, ver anexos).
6. Disponer de un seguimiento clínico que permita conocer el grado de funcionalidad a los 3 meses de la intervención.

Criterios de exclusión:

1. Ictus de circulación posterior (territorio vertebro-basilar).
2. TC-multimodal incompleto, al no haber podido realizar alguno de los parámetros especificados por problemas técnicos o por impedimento médico.
3. TC-multimodal completo pero no valorable para reconstrucción y post-procesado en las estaciones de trabajo, por el empleo de una técnica radiológica inapropiada o por artefactos de imagen secundarios a movimientos del paciente durante la adquisición.
4. Recanalización incompleta durante el tratamiento de revascularización con la trombectomía mecánica (definida como grados 0, 1 y 2A en la escala TICI).

Periodo del estudio:

La elección del periodo de estudio fue acorde a las actualizaciones de *software* realizadas en el equipo multidetector de TC del HCUVA, que permitieron mejorar el rendimiento y cobertura de la TC perfusión. De esta forma, se estableció la fecha de inicio coincidiendo con estas actualizaciones y la fecha de finalización con el momento en el que se plantea realizar el estudio.

Tamaño de la muestra:

Debido a que se incluyeron todos los pacientes posibles durante el periodo de tiempo establecido, no se calculó el tamaño de la muestra mediante métodos estadísticos. La población del estudio, por tanto, corresponde a todos los sujetos del registro de trombectomías del HCUVA que cumplieron los criterios de inclusión y ninguno de los criterios de exclusión.

3. VARIABLES DEL ESTUDIO

Para el diseño de este trabajo se procuró recoger tan sólo las variables necesarias para dar respuesta a los objetivos del estudio, valorando previamente su utilidad, dificultad de medición y recolección.

3.1. Variable dependiente o de resultado.

La variable dependiente analizada en este trabajo fue la *recanalización fútil* (variable cualitativa nominal dicotómica SI/NO). Se definió como una situación clínica desfavorable a los 3 meses de seguimiento a pesar de haber conseguido una recanalización arterial exitosa con trombectomía mecánica en la fase aguda del ictus.

Se considera evolución clínica desfavorable a la presencia de secuelas neurológicas que producen discapacidad funcional moderada-grave del paciente o incluso la muerte, y se corresponde con una puntuación en la escala Rankin modificada (mRS) mayor o igual a 3 (ver anexos).

Por tanto, se empleó el término *recanalización fútil* para los pacientes con un mRS de 3-6 puntos a los 3 meses de seguimiento y *recanalización eficaz* para los pacientes con un mRS de 0-2 puntos.

3.2. Variables independientes

Las variables recogidas en nuestro estudio fueron divididas en tres apartados: características clínicas de los pacientes, características radiológicas en las pruebas de neuroimagen con TC-multimodal y características terapéuticas de las intervenciones realizadas.

Toda la información se obtuvo de la base de datos de ictus y trombectomías realizada por los servicios de Neurología y Neurorradiología Intervencionista del HCUVA.

a. Variables clínicas.

- Variables demográficas:
  - Edad: expresada en años. Variable cuantitativa discreta.
  - Sexo: hombre o mujer. Variable cualitativa nominal dicotómica.

- Factores de riesgo vascular: diagnosticados en el momento del ingreso o que estuviera ya reflejado como antecedente en la historia clínica.
  - Hipertensión arterial (SI/NO). Definida como tensión arterial sistólica superior a 140 mmHg y/o diastólica superior a 90 mmHg o el uso de medicación antihipertensiva. Variable nominal dicotómica.
  - Diabetes Mellitus (SI/NO). Definida como glucemia basal mayor de 125 mg/dl o el uso de medicación antidiabética. Variable nominal dicotómica.
  - Dislipemia (SI/NO). Definida como presencia de cifras de colesterol total mayor de 200 mg/dl o LDL mayor de 160 mg/dl o triglicéridos plasmáticos mayor de 150 mg/dl o uso de medicación hipolipemiante. Variable nominal dicotómica.
  - Tabaquismo (SI/NO). Fueron considerados fumadores aquellos reconocidos como tales por si mismos o por los familiares acompañantes. Variable nominal dicotómica.
  - Fibrilación auricular (SI/NO). Definida mediante electrocardiograma por ausencia de ondas P, intervalos RR irregulares y actividad auricular irregular. Variable nominal dicotómica.
  - Anticoagulación previa (SI/NO). Toma de fármacos anticoagulantes clásicos como el acenocumarol (sintrom®) o nuevos. Variable nominal dicotómica.

- Subtipo etiológico del ictus. Se siguió la clasificación TOAST que establece cuatro categorías: *aterotrombótico, cardioembólico, ictus de causa inhabitual* (como la disección arterial) e *ictus indeterminado*. Variable cualitativa nominal.

- Gravedad clínica del ictus al ingreso y al alta. El grado de afectación neurológica se determinó mediante la *escala National Intitute of Health Stroke Scale (NIHSS)* en el momento basal del diagnóstico del paciente y en el momento del alta hospitalaria. Variable cuantitativa discreta.

b. Variables radiológicas

Se revisaron de manera retrospectiva los diferentes parámetros radiológicos de la TC-multimodal realizada antes de la intervención endovascular, recogiendo las siguientes variables:

- Hemisferio cerebral afectado (derecho o izquierdo). Variable nominal dicotómica.
- Puntuación ASPECTS de los parámetros de la TC-multimodal (TC de cráneo simple, imágenes fuente de angioTC y mapas de perfusión cerebral VSC y FSC). Variable cuantitativa discreta.
- Mismatch VSC-FSC ASPECTS, mediante sustracción de las puntuaciones respectivas de ambos parámetros. Variable cuantitativa discreta.
- Punto de oclusión vascular. Siguiendo la anatomía del árbol vascular se definieron los siguientes puntos de oclusión arterial: segmento M1 de la arteria cerebral media (ACM), segmento M2 de la ACM, arteria carótida interna intracraneal (ACII), arteria carótida interna extracraneal (ACIE) y oclusión en tándem (afectación simultanea de la ACIE, la ACII o la ACM). Variable cualitativa nominal.
- Grado de colaterales en angioTC: utilizando reconstrucciones MIP de las imágenes obtenidas en la angioTC cerebral, se cuantificó la presencia de ramas arteriales distales al punto de oclusión vascular en la cisura de Silvio y en la superficie cortical del cerebro. Se definieron dos grados de colaterales: abundantes (si ocupan más del 50% del territorio de la ACM) y pobres (si ocupan el 50% o menos del territorio de la ACM). Variable nominal dicotómica.

c. Variables terapéuticas.

Las variables recogidas relacionadas con las intervenciones y tratamientos aplicados (intravenosos e intraarteriales) fueron las siguientes:

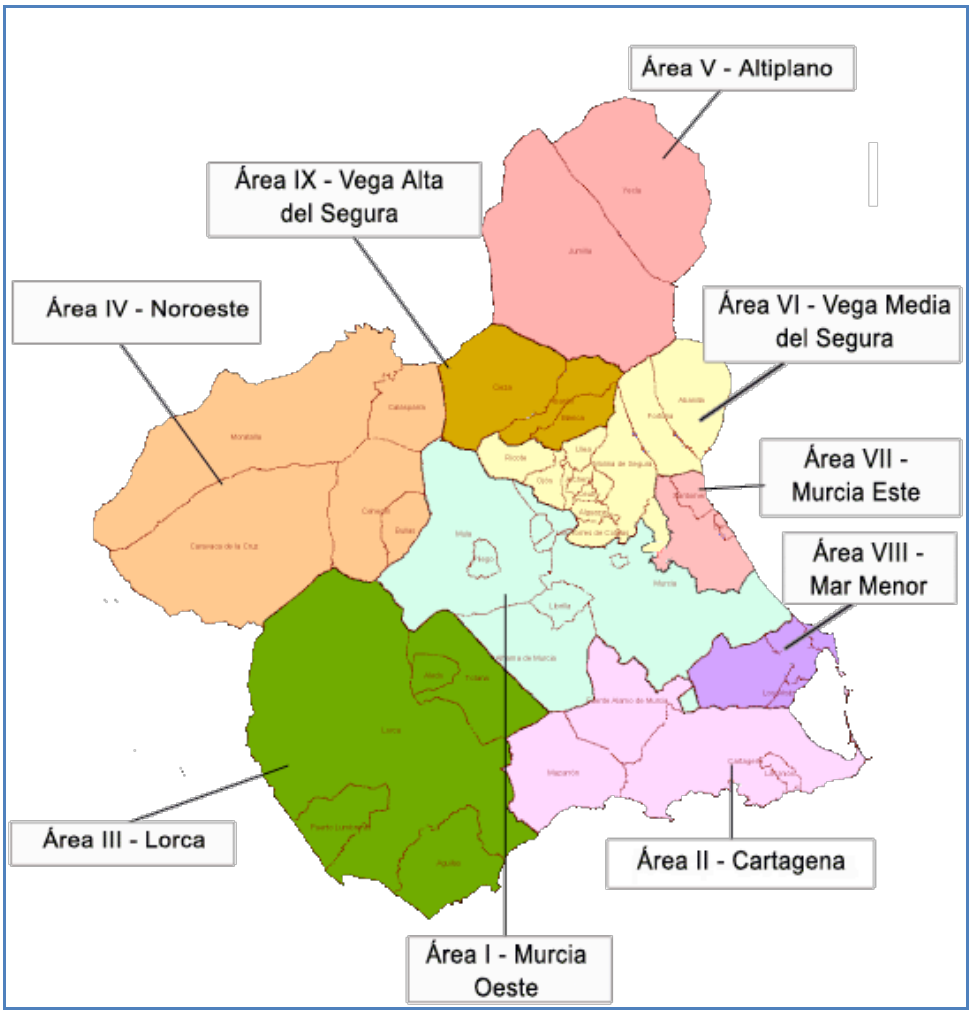
- TLIV con rt-PA (SI/NO). Variable nominal dicotómica.
- Dispositivo de trombectomía empleado: stentriever, tromboaspiración automatizada o ambos. Variable cualitativa nominal.
- Implante de stent carotideo definitivo (SI/NO). Variable nominal dicotómica.
- Implante de stent intracraneal definitivo (SI/NO). Variable nominal dicotómica.
- Tiempos de las intervenciones realizadas:
  - Tiempo desde el inicio de los síntomas hasta la punción femoral (en minutos). Variable cuantitativa continua.
  - Tiempo desde el inicio de los síntomas hasta la recanalización final (en minutos). Variable cuantitativa continua.
  - Tiempo de procedimiento, que comprende desde la punción femoral hasta el momento de la recanalización final (en minutos). Variable cuantitativa continua.

4. PROTOCOLO DEL CÓDIGO ICTUS EN EL HCUVA

4.1. Flujo de pacientes.

La Región de Murcia tiene una extensión de 11.313 kilómetros cuadrados, con una población aproximada de 1.470.000 habitantes y está dividida en nueve áreas sanitarias (ver **figura 4.1**). El HCUVA pertenece al área I Murcia Oeste, pero es el único Centro Terciario de Ictus de la Región, ya que permite el diagnóstico de los pacientes mediante pruebas de neuroimagen avanzada y el tratamiento de revascularización urgente (intravenoso o intraarterial) durante las 24 horas del día, todos los días de año.

Figura 4.1. Áreas de Salud de la Región de Murcia.



Los pacientes con sospecha de ictus agudo candidatos a las terapias de revascularización urgente pueden llegar por sus propios medios al HCUVA, mediante traslado por los Servicios de Emergencias Extrahospitalarios (UME o 061), o a través de los servicios de urgencias de otros centros hospitalarios de la Región de Murcia. Siempre se establece un contacto telefónico con el Neurólogo de guardia del HCUVA para consensuar el traslado del paciente y valorar la posibilidad de aplicar tratamiento urgente.

Una vez que el paciente llega al hospital, se le practica una exploración clínica neurológica exhaustiva y unas pruebas de neuroimagen avanzada con TC-multimodal. Si se confirma el diagnóstico de ictus isquémico agudo, y teniendo en cuenta las guías de actuación clínica vigentes en la actualidad (15), se traslada al paciente a la unidad de ictus para recibir tratamiento trombolítico con rt-PA intravenoso o a la sala de neurorradiología intervencionista para realizarse la trombectomía mecánica.

La unidad de ictus del HCUVA está coordinada por el Servicio de Neurología y dispone de 5 camas acondicionadas para una adecuada monitorización y vigilancia de los pacientes. El servicio de Radiología dispone de dos salas de Neurorradiología Intervencionista, una de ellas dotada de un equipo biplano y la otra con uno monoplano. El personal de Neurorradiología Intervencionista está formado por cinco neurorradiólogos intervencionistas (un Jefe de Sección y cuatro Facultativos Especialistas), un anestesista (que forma parte de un grupo de diez personas organizado para cubrir diariamente el servicio), seis enfermeros y dos auxiliares clínicas. Durante la jornada laboral habitual hay disponibilidad completa de todo el personal, mientras que en las horas de guardia existe un equipo localizado formado por uno de los neurorradiólogos intervencionistas, un anestesista y dos enfermeros.

4.2. Tratamiento con trombolisis Intravenosa (TLIV).

El tratamiento trombolítico con rt-PA intravenoso se realiza de acuerdo con los criterios establecidos por los estudios NINDS (30) y ECASS-III (35), que permiten la aplicación del fármaco en las primeras 4.5 horas del ictus. Su administración debe realizarse bajo estrictas condiciones de seguridad debido al elevado potencial hemorrágico. Por este motivo deben cumplirse unos estrictos criterios de inclusión y exclusión (ver **figura 4.2).**

Figura 4.2. Tratamiento trombolítico intravenoso con rt-PA.

Criterios de inclusión:
Pacientes con ictus isquémico agudo de menos de 4.5 horas de evolución que no concurra alguno de los siguientes criterios de exclusión.
Criterios de exclusión:

• Hemorragia intracraneal en TC.
• Síntomas sugestivos de hemorragia subaracnoidea (HSA) aunque la TC sea normal.
• Evolución de los síntomas más de 4,5 horas u hora de inicio desconocida.
• Síntomas menores o mejoría franca antes del inicio de la infusión.
• Ictus grave según criterios clínicos (NIHSS>25) o de neuroimagen
• Tratamiento previo con fármacos anticoagulantes
  • Heparina sódica en las 48 horas previas y TTPa por encima del limite de la normalidad
  • Heparina de bajo peso molecular a dosis anticoagulantes en las 12 horas previas
  • Anticoagulantes orales tipo dicumarínicos (sintrom) e INR > 1,7
  • Nuevos anticoagulantes orales: inhibidores directos de la trombina (dabigatrán), o inhibidores del Factor X activado (rivaroxaban o apixaban).
• Diátesis hemorrágica conocida.
• Cifra de plaquetas menor de 100.000/mm^3
• Glucemia menor de 50 mg/dl o mayor de 400 mg/dl que no se corrigen.
• Tensión arterial sistólica mayor de 185 mmHg o diastólica mayor de 105 mmHg que no descienden con tratamiento antihipertensivo.
• Ictus isquémico severo en los 3 meses previos.
• Historia de hemorragia intracraneal previa.
• Historia de lesión del Sistema Nervioso Central (aneurisma, malformación vascular, - neoplasias, cirugía intracraneal o espinal).
• Retinopatía hemorrágica (p.e. retinopatía diabética).
• Masaje cardiaco, parto o punción en vaso sanguíneo no compresible en los 10 días previos.
• Endocarditis bacteriana, pericarditis, pancreatitis aguda.
• Úlcera gastrointestinal documentada en los 3 meses previos. Varices esofágicas. Malformaciones vasculares intestinales conocidas.
• Enfermedad hepática grave (insuficiencia hepática, cirrosis, hipertensión portal, hepatitis activa).
• Cirugía mayor o trauma significativo en los 3 meses previos.
• Neoplasias con aumento del riesgo de sangrado.

Pauta de administración de rt-PA intravenoso
Se administrarán 0,9 mg/Kg siendo la dosis máxima 90 mg. El 10% de la dosis se administra en bolo durante un minuto, el resto en infusión continua durante una hora.
Recomendaciones sobre el manejo general y tratamientos concomitantes
• La administración concomitante de heparina o anticoagulantes orales aumenta el riesgo de hemorragia cerebral • La infusión debe ser interrumpida si hay sospecha clínica de sangrado (cefalea, vómitos, deterioro nivel de conciencia, empeoramiento del déficit). • El paciente debe ser monitorizado a ser posible en una unidad de ictus. • En caso de reacción anafiláctica suspender la infusión y tomar las medidas oportunas • Actualmente la edad mayor de 80 años no se considera criterio de exclusión. • Los beneficios del rt-PA son mayores cuanto más pronto se inicie la infusión (evitar retrasos).

4.3 Tratamiento con trombectomía Intraarterial mecánica (TIAM).

Se contemplan dos situaciones en que puede realizarse la trombectomía mecánica:

- **Trombectomía de rescate**: en pacientes que no experimentan mejoría clínica en los primeros 30-60 minutos tras la administración del rt-PA intravenoso (definida como disminución de 4 o más puntos en la escala NIHSS).

- **Trombectomía primaria:** en pacientes con menos de 4.5 horas de evolución que presenten contraindicaciones para la trombolisis con rt-PA intravenoso, o en pacientes entre 4.5 y 8 horas de evolución cuyas pruebas de imagen muestren:
  - Ausencia de un infarto establecido extenso en TC craneal simple (más de un tercio del territorio de la arteria cerebral media).
  - Oclusión de vaso grande en angioTC.
  - Abundante tejido cerebral viable en mapas de TC perfusión (mismatch de al menos 30-50% entre el mapa de VSC y el de FSC).

Las contraindicaciones de la trombectomía mecánica son mucho menores que las de la trombolisis intravenosa, puesto que no implican la administración de fármacos trombolíticos. No obstante, las guías actuales del tratamiento del ictus (15) (43) desaconsejan realizar la trombectomía en los siguientes casos:

- Mejoría cínica significativa tras TLIV con rt-PA (definida como disminución de 4 o más puntos en la escala NIHSS).
- Comorbilidad clínica que no permita la anestesia general o suponga un grado de discapacidad basal significativo (mRS>2).
- Hemorragia intracraneal tras TLIV con rt-PA en las pruebas de neuroimagen con TC simple.
- Ausencia de oclusión arterial en pruebas de neuroimagen con angioTC cerebral.

4.4 Ictus de inicio desconocido.

Un caso particular de ictus lo constituyen los ictus del despertar o aquellos con hora de inicio desconocida. En estos pacientes no está aceptado el tratamiento trombolítico intravenoso con rt-PA por la dificultad de conocer el verdadero riesgo hemorrágico, sin embargo, la trombectomía mecánica sí puede realizarse siempre que las pruebas de neuroimagen muestren un patrón favorable de viabilidad tisular.

Los criterios de imagen con TC-multimodal establecidos en el HCUVA para que un paciente con ictus de inicio desconocido pueda ser intervenido con trombectomía mecánica son:

- Ausencia de infarto extenso establecido en TC craneal simple (más de un tercio del territorio de la arteria cerebral media).
- Oclusión de vaso grande en angioTC.
- Abundante tejido cerebral viable en mapas de TC perfusión (mismatch de al menos 30-50% entre el mapa de VSC y el de FSC).

Como puede comprobarse, estos criterios son los mismos que se aplican a los pacientes candidatos a trombectomía primaria cuando llegan en el periodo de tiempo de 4.5 a 8 horas desde el inicio de los síntomas. Si embargo, cuando no se conoce el tiempo de evolución, las pruebas de perfusión son fundamentales, ya que permiten visualizar si existe tejido aun viable por el que interese realizar la intervención. En el resto de los ictus con hora conocida, el factor tiempo prevalece sobre las pruebas de perfusión.

4.5. Protocolo de Neuroimagen

El algoritmo diagnóstico de neuroimagen en el HCUVA se realiza con TC-multimodal, en un equipo multidetector de 64 coronas de la compañía *General Electric* (*LightSpeed Pro 64, GE Healthcare, Milwaukee, WI, USA*). El protocolo incluye la adquisición de TC craneal simple, angioTC cerebral y de troncos supraaórticos y TC perfusión cerebral (siempre en este orden). A continuación revisamos cada parámetro radiológico por separado.

a. TC craneal simple.

Siempre se realiza en primer lugar. Su objetivo es valorar el parénquima cerebral, descartar lesiones hemorrágicas e identificar los signos precoces de isquemia. Se obtienen imágenes de todo el cerebro mediante cortes secuenciales de 5 mm de grosor o mediante adquisición helicoidal desde la base de cráneo hasta el vértex. Las características técnicas habituales son 120 kVp, 250 mAs, 5 mm de colimación, 4 imágenes por rotación, 20 mm de cobertura del detector y 0.8 segundos de tiempo de rotación.

b. AngioTC cerebral y de troncos supraaórticos.

La angioTC es el segundo parámetro de la TC-multimodal que se realiza. Es un examen volumétrico adquirido mediante cortes finos tras la inyección de un bolo intravenoso de contraste yodado, con el objetivo de visualizar las arterias extra e intracraneales. En el HCUVA se lleva a cabo una adquisición unifásica, es decir, un único “barrido” tras la administración de 50 mL de contraste yodado intravenoso (generalmente Ultravist 300, Bayer, Leverkusen, Alemania) seguidos de 30 mL de suero salino de lavado, con un flujo de 4 mL/s a través de una vía venosa periférica, que generalmente se coloca en brazo izquierdo. El estudio se realiza mediante técnica de *bolus tracking*, colocando un ROI en el cayado aórtico para optimizar la medición de la llegada de contraste al sistema arterial. La adquisición del estudio se inicia de manera manual, generalmente tras al menos 25 segundos desde la inyección del contraste y una vez superado un umbral de 120 UH en el ROI colocado en la aorta.

Los parámetros del escaneo de la angioTC son 120 kVp, 160 mAs, 0.625-mm de grosor de corte, pitch/velocidad (mm/rotación) 0.98:1 a 39,37, cobertura de detector 40 mm y velocidad de cobertura 78.75 mm/s.

c. TC de Perfusión (TCP).

El tercer parámetro de la TC-multimodal es la TC perfusión. Es un estudio dinámico que evalúa los cambios transitorios en el realce tisular que se producen durante el primer paso de un bolo de contraste yodado a través de la circulación cerebral, permitiendo obtener información acerca de las diferentes fases de la circulación. El estudio se realiza sobre un bloque de 8 cm en el que se obtienen 16 cortes de 5mm. Para el centraje se toman las referencias anatómicas obtenidas en la TC craneal simple, incluyendo siempre cortes a nivel de los ganglios basales y en niveles infra y supraganglionares. La adquisición comienza 7 segundos después de la administración de 50 mL de contraste yodado por vía intravenosa, seguidos de 30 mL de suero salino de lavado y se obtienen imágenes de durante 45 segundos aproximadamente. Los parámetros usados son 80 kVp, 300 mAs, 16 imágenes 5 mm de grosor en 2 lotes de 8 imágenes de 5 mm de grosor (usando la técnica "*axial shuttle*" que consiste en la adquisición de imágenes con movimiento de la mesa del paciente entre cada uno de los lotes de imágenes, y 8 imágenes de 5 mm por rotación), un tiempo de rotación de 0.4 segundos, una cobertura de detector de 40 mm y un total de 23 adquisiciones, con un tiempo de exposición total de 18.45 segundos. Todos los datos obtenidos se transfieren a una estación de trabajo para su procesado y reconstrucción (*Advantage Workstation 4.6 GE Healthcare Milwaukee, WI, USA*). Los mapas de perfusión son generados de manera semiautomática usando algoritmos de deconvolución con un software especifico de neuroimagen aportado por la casa comercial *General Electric* (*CTP 4D, GE Healthcare Milwaukee, WI, USA).* Los mapas estudiados en nuestro centro son habitualmente el de VSC, el de FSC y el de TTM.

4.6. Protocolo de intervención endovascular.

a. Llegada a sala, consentimiento informado y anestesia.

Como ya se ha mencionado, la trombectomía mecánica puede ser de rescate en caso de no mejoría tras la trombolisis intravenosa, o primaria en caso de contraindicaciones para la trombolisis venosa. Por tanto, el paciente puede proceder respectivamente de la unidad de ictus donde está recibiendo tratamiento o de la sala de TC en la que se han realizado las pruebas de imagen. La indicación de trombectomía mecánica es consensuada por el neurólogo de guardia y el neurorradiólogo intervencionista, tras comprobar que el paciente cumple los requisitos clínicos y radiológicos previamente especificados.

Una vez tomada la decisión del tratamiento, el paciente se traslada a la sala de Neurorradiología Intervencionista, donde los familiares o incluso el propio paciente deben firmar el consentimiento informado de la intervención. Este documento incluye los detalles del procedimiento, sus riesgos y otras alternativas de tratamiento. También se aporta un documento con el consentimiento informado de la anestesia general.

b. Arteriografía diagnóstica.

Cuando el paciente ya está dormido se realiza el acceso arterial mediante abordaje femoral con técnica Seldinger, colocando un introductor 9 French (9F) en la arteria femoral derecha habitualmente. El procedimiento se inicia con una arteriografía diagnóstica para confirmar el punto de oclusión vascular y valorar el acceso hasta el mismo. Se suele emplear un catéter 4F de curva sencilla, o uno de curva compleja en caso de tortuosidad de los troncos supraaórticos. Tras realizar las oportunas series diagnosticas se coloca un catéter guía en la carótida interna correspondiente o en la arteria vertebral de mayor tamaño en caso de una oclusión vertebrobasilar.

Como los pacientes referidos en este trabajo presentan ictus de circulación anterior, a partir de ahora solo mencionaremos los aspectos técnicos de la intervención endovascular en este territorito.

c. Trombectomía intraarterial mecánica.

La técnica de trombectomía puede variar en función del dispositivo que vaya a emplearse: extracción con *stentriever* o tromboaspiración con el *sistema Penumbra* (*Penumbra, Inc., Alameda, California, USA*). La primera diferencia entre estas dos modalidades de tratamiento se encuentra en el catéter guía necesario. Cuando se utiliza *stentriever*, se debe posicionar un catéter-balón 8F (*Concentric Medical, Mountainview, California, USA*) en la arteria carótida interna, ya que permite el bloqueo del flujo anterógrado durante la retirada del trombo con el stentriever y una aspiración manual con jeringa de los posibles fragmentos de trombo que se suelten durante la extracción. Cuando se plantea realizar tromboaspiración automatizada, se utiliza un catéter guía Neuron 0.88 Max (*Penumbra, Inc., Alameda, California, USA*) que permitirá el paso de los catéteres específicos de aspiración hasta el contacto con el trombo.

- **Trombectomía con stentriever**: esta técnica requiere el paso de un microcatéter a través del punto de oclusión arterial con la ayuda de una microguía. Cada casa comercial suele aportar de forma conjunta el stentriever con su microcatéter correspondiente. De esta forma, en caso de emplear un dispositivo *Solitaire* (*Covidien-Medtronic, ev3, Irvine, California, USA*) es necesario un microcatéter de la misma compañía, un *Rebar-18* o un *Marksman-21* (según se emplee un Solitaire de 4 mm o de 6 mm de diámetro respectivamente). La microguía generalmente usada en nuestro centro es la *Traxcess* (*MicroVention, Terumo, Tustin, California, USA*) debido a su radioopacidad, manejabilidad y la disminución progresiva de su calibre en el extremo distal (0.014” a 0.012”), que la hace poco traumática para la pared vascular. Una vez atravesado el punto de oclusión con el microcatéter, se retira la microguía y se realiza un inyección manual de contraste con jeringa de 1 mililitro para confirmar haber sobrepasado completamente el trombo y

tener el extremo del microcatéter en el interior de la luz vascular. A continuación se progresa el stentriever por el interior del microcatéter hasta su extremo distal, dejándolo posicionado sobre el trombo gracias a la visón de sus marcas radiopacas. Una vez centrado, se libera mediante retirada del microcatéter, hasta conseguir desplegarlo en su totalidad. Tras un tiempo de espera de 2 a 5 minutos, durante el cual las celdas del stentriever se interiorizan en el trombo, se procede a inflar el catéter balón para interrumpir temporalmente el flujo sanguíneo anterógrado, se aspira manualmente con una jeringa de al menos 50 mL y se retira suavemente el stentriever hasta el exterior del cuerpo. Finalmente se desinfla el catéter balón y se restablece la circulación sanguínea. Si con esta maniobra no se consigue la apertura vascular completa, se pueden repetir todos estos pasos hasta conseguir la recanalización final. Cada una de estas tentativas es llamada "pase" o "pasada". Los stentriever empleados durante el tiempo del estudio fueron Solitarie-FR (*Covidien-Medtronic, ev3, Irvine, California, USA*), Trevo (*Stryker Neurovascular, Fremont, California, USA*), Capture (*Mindframe Inc California, USA*) y Revive (*Codman & Shurtleff Inc, Massachusetts, USA*).

- **Trombectomía con el sistema de tromboaspiración Penumbra:** la técnica de tromboaspiración automatizada se basa en la succión del trombo mediante la presión negativa constante que genera una bomba de aspiración. En nuestro Hospital aplicamos la técnica ADAPT (acrónimo en inglés de "*A Direct Aspiration First Pass Technique"*) descrita por Turk et al (50). El primer paso es colocar el catéter guía Neuron 088 Max (de calibre 6F) en la arteria carótida interna, lo más próximo posible a la base del cráneo o incluso en el segmento petroso de la carótida si anatómicamente es posible. A continuación se progresa por su interior el catéter de aspiración de mayor calibre posible (en el tiempo del estudio Neuron 3 Max, 4 Max o 5 Max). Generalmente las oclusiones de carótida intracraneal o segmentos M1 de la ACM se tratan con catéter 5 Max, dejando los otros calibres para oclusiones en segmento M2. La progresión del catéter 5 Max hasta el punto de

oclusión suele precisar la ayuda de un microcatéter y una microguía (a elección del neurointervencionista), sobre todo para navegar con mayor facilidad y seguridad por el sifón carotideo y el segmento oftálmico, e incluso puede emplearse un sistema triaxial formado por microguía, catéter 3 Max y catéter 5 Max. De esta forma, la microguía y el microcatéter se aproximan al trombo, o si es preciso lo atraviesan para conseguir mayor estabilidad de sistema y se conduce el catéter de aspiración al contacto con el extremo proximal del trombo. Tras retirar microguía y microcatéter se conecta la bomba de aspiración del sistema Penumbra y se mantiene al menos 90 segundos. La visión de un fenómeno de vacío por el tubo de aspiración nos confirmará una correcta posición y contacto del catéter 5 max sobre la superficie del trombo. Pasado unos 90 segundos se debe retirar suavemente el catéter mientras se mantiene la aspiración automatizada por su interior y también se realiza aspiración manual por el interior del catéter guía Neuron 088 para arrastrar posibles fragmentos que se suelten durante la retirada del trombo. Si con esta maniobra no se consigue una adecuada apertura del vaso, se pueden realizar “pasadas” o “aspiraciones” adicionales repitiendo la misma técnica de aproximación, contacto y succión del trombo.

- **Técnica mixta de trombectomía con tromboaspiración más stentriever:** existen casos en los que debido a la gran carga de trombo o a una anatomía hostil, resulta imposible la extracción completa mediante stentriever o tromboaspiración aislada y en ellos puede aplicarse una técnica mixta con ambos dispositivos simultáneamente. Es importante resaltar que en estos casos no debe emplearse un catéter balón como catéter guía en la arteria carótida interna, sino un Neuron 088 Max, puesto que es necesario para un adecuado funcionamiento de la bomba de aspiración automatizada. Por dentro del mismo, se debe establecer un sistema triaxial formado por el catéter 5 max (que se conducirá hasta el extremo proximal del trombo) y un microcatéter con su microguía, que deberá atravesar completamente el trombo para desplegar posteriormente el stentriever sobre el mismo. De esta forma

se consigue el efecto sumativo de la succión proximal del sistema Penumbra y el atrapamiento distal del trombo por el stentriever.

d. Estenosis extra o intracraneal asociada.

Cuando el origen del ictus es un placa de ateroma complicada o una disección en el bulbo carotideo o arteria intracraneal, puede ser necesario el implante de un stent definitivo extra o intracraneal para mantener la permeabilidad de la arteria recanalizada. Es fundamental valorar cuidadosamente la necesidad del stent, ya que obliga a mantener una terapia de antiagregación con al menos dos fármacos durante un largo periodo de tiempo. Además, con frecuencia los pacientes no llegan antiagregados a esta intervención, por lo que es preciso administrar dosis de carga en el momento agudo.

El protocolo actual que seguimos en el HCUVA para estos casos es administrar un bolo intravenoso de aspirina (con *Inyesprín 1 gramo*) y 300 mg de clopidogrel triturados por sonda nasogástrica. Si al paciente se le ha administrado rt-PA previo a la trombectomía, se puede valorar dar solamente una carga de aspirina intravenosa y esperar 24 horas para administrar el segundo antiagregante (tras realizar un control de imagen que excluya complicaciones hemorrágicas). Posteriormente se dará dosis de mantenimiento habitual de ambos antiagregantes durante uno o seis meses (según sea stent carotideo o intracraneal respectivamente) y antiagregación simple de por vida pasado este tiempo.

- **Estenosis extracraneal:** una estenosis o una disección en el bulbo carotideo se trata mediante la técnica estándar de angioplastia y stent carotideo. A través del catéter guía, posicionado al principio de la intervención en carótida común, se progresa un filtro de protección distal a la estenosis para reducir el riesgo de tromboembolismos que pudieran re-ocluir los vasos intracraneales ya recanalizados. Posteriormente se realiza angioplastia con balón de 4x30 mm colocación del stent carotideo (habitualmente un Xact 7x9x40 mm (*Abbott Vascular Devices, Redwood City, California, USA*)) y post-angioplastia con balón de 6x30

mm. Finalmente se retira el filtro de protección y se realizan las series angiográficas de control para confirmar una adecuada permeabilidad del stent y da las ramas intracraneales distales.

- **Estenosis intracraneal**: para estos casos se puede plantear tratamiento exclusivo con balón de angioplastia o mediante implante de un stent intracraneal definitivo. La angioplastia aislada se tiende a emplear en primer lugar ya que no precisa antiagregación y puede ser suficiente para recuperar el calibre vascular. Cuando esta maniobra no es suficiente, se puede valorar el implante de un stent permanente, con la suficiente fuerza radial para mantener abierta la arteria enferma. Existen stents auto-expandibles y otros montados sobre balón, que alcanzan un diámetro predefinido mediante inflado gradual del balón con una jeringa de alta precisión.

4.7. Cuidados post-trombectomía.

a. Unidad de Cuidados Intensivos (UCI).

Una vez finalizada la intervención, siempre se intenta la extubación precoz del paciente en la propia sala de Vascular, para poder hacer una valoración clínica aproximada del estado neurológico del paciente. A continuación se traslada a la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI), donde permanecerá monitorizado y en observación al menos 24 horas.

Si las condiciones anestésicas no permiten la extubación en la sala de vascular, se realiza un control de neuroimagen antes del traslado a UCI. Puede realizarse con DynaCT (si la intervención se ha realizado en el equipo biplano) o con TC craneal simple reglado. Su objetivo es descartar complicaciones neurológicas agudas principalmente de tipo hemorrágico.

Durante la estancia en UCI se valora la evolución neurológica del paciente mediante exploración clínica seriada (con la escala NIHSS) y se inicia el

tratamiento medico apropiado con antiagregación o anticoagulación según el criterio del medico responsable, basándose en la etiología de ictus y de acuerdo con las guías de práctica clínica (15) (28). Una vez que los médicos intensivistas consideran que el paciente puede ser dado de alta de la UCI, se procede al traslado a la Unidad de Ictus.

b. Control de neuroimagen precoz.

Salvo en pacientes con inestabilidad hemodinámica, se realiza un control de imagen con TC craneal simple a las 24 horas de la intervención endovascular. Su objetivo es descartar complicaciones hemorrágicas, progresión del infarto ya establecido o la presencia de edema cerebral post-reperfusión significativo que pueda precisar tratamiento neuroquirúrgico.

Es importante identificar en la TC simple las áreas con extravasación de contraste que pueden simular lesiones hemorrágicas, pero en realidad corresponden a zonas de isquemia con alteración de la barrera hematoencefálica que producen la salida del contraste yodado (105).

c. Unidad de Ictus y planta de Neurología.

Tras salir de la UCI el paciente es trasladado a la Unidad de ictus, donde existe un protocolo de actuación médica y de enfermería que incluye la acogida del enfermo, evaluaciones neurológicas, cuidados de nutrición y fisioterapia. El equipo de enfermería también se encarga de una apropiada formación sanitaria al paciente y sus familiares sobre el manejo de las posibles secuelas de este tipo de patología, que se completará durante el periodo de tiempo que el paciente permanezca en planta de Neurología.

El momento del alta hospitalaria y el destino del paciente se orientará en función de la situación clínica y el pronóstico funcional establecido. Tras valoración conjunta del personal médico y de enfermería, se puede considerar necesario el traslado a un Hospital de cuidados medios en vez de al domicilio habitual. En caso de no disponer de los suficientes recursos familiares, bien

porque el paciente esté sólo o porque tenga poco apoyo familiar, se procederá a avisar los Servicios de Asistencia Social para su valoración. Existen una serie de recursos sociales disponibles en nuestra Comunidad Autónoma a través del Instituto Murciano de Asistencia Social (IMAS), que ofrece ayudas para las personas con discapacidad o dependencia física.

4.8. Seguimiento clínico diferido.

Tras el alta hospitalaria, todos los pacientes con ictus isquémico agudo son remitidos a su Neurólogo de referencia para seguimiento clínico en consulta. Adicionalmente, aquellos que han precisado tratamientos de revascularización son revisados por Neurólogos del HCUVA a los 3 meses del alta para verificar la situación funcional y el grado de dependencia residual, medido mediante la escalas de funcionalidad (como el Rankin o mRS). Si las secuelas del ictus limitan significativamente la movilidad del paciente y no puede trasladarse al hospital, se intenta contactar telefónicamente con él o sus familiares para confirmar su situación clínica.

5. GESTIÓN Y REGISTRO DE LOS DATOS.

5.1. Fuente de datos.

La fuente de obtención de datos para esta investigación fue el registro previo creado de forma conjunta por los servicios de Neurología y Neurorradiología Intervencionista del HCUVA de Murcia. En caso de no disponer alguna de las variables del estudio en este registro, se revisó la historia clínica electrónica del paciente concreto dentro del programa SELENE *(Siemens Health Service, Medical Solutions)* que se encarga de gestionar las historias en este hospital.

5.2. Obtención y control de calidad de datos recogidos.

La base de datos que generó el estudio fue coherente con la fuente de documentación de los pacientes. Toda la información recogida durante el estudio fue registrada de forma anónima y disociada, asignado un código (un numero) a cada paciente, de manera que únicamente el investigador podía asociar los datos almacenados con sujetos concretos.

Se llevó a cabo un control de calidad atendiendo a las normas de "Buenas Prácticas Clínicas", con el objetivo de garantizar el protocolo de recogida de datos y la revisión y corrección de errores subsanables en el nuevo registro de pacientes generado para este trabajo.

5.3. Lectura de las pruebas de neuroimagen.

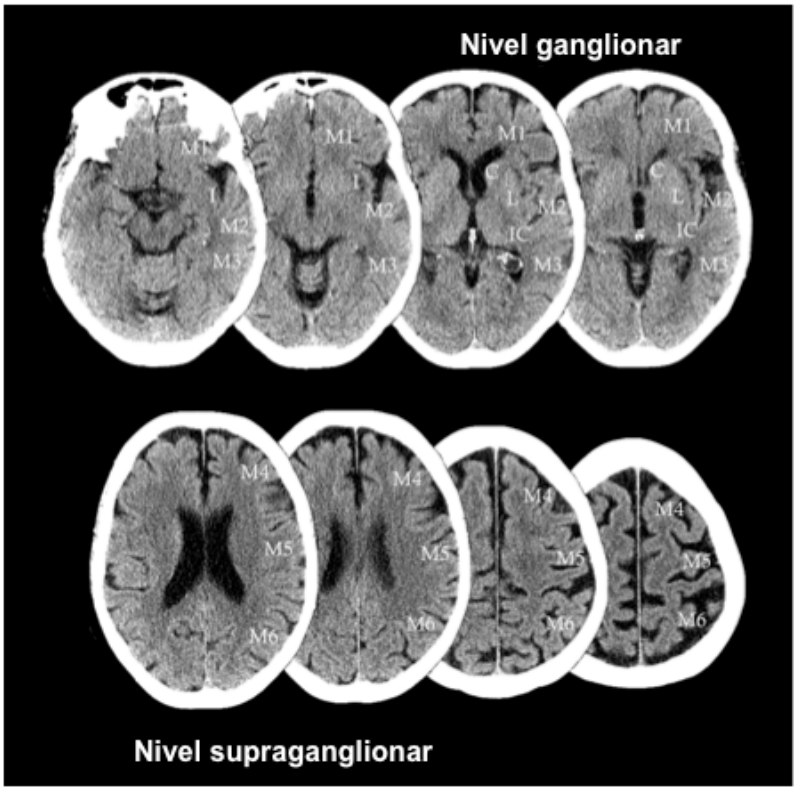
La revisión de las pruebas de imagen se hizo a través del "Sistema de Información en Radiología" (RIS) y el "Sistema de Archivo y Comunicación de Imágenes" (*Picture Archiving and Communications System* o PACS), ambos implantados en el HCUVA de Murcia por la compañía Siemens (*Siemens Health Service, Medical Solutions*). Estos programas gestionan el historial radiológico de los pacientes en formato electrónico y permiten revisar sus pruebas de imagen cuando sea necesario. Para el postprocesado de las imágenes vasculares de la angioTC y los mapas de TC perfusión se empleó la estación de trabajo dependiente del equipo multidetector de TC *General Electric* (*Advantage Workstation 4.6 GE Healthcare Milwaukee, WI, USA*) del HCUVA.

El proceso de lectura de las imágenes de TC-multimodal fue realizado por tres de los neurorradiólogos del equipo de Neurorradiología Intervencionista. Dos de ellos revisaron por separado toda población del estudio y una vez finalizado el proceso, se compararon sus análisis; en caso de existir discrepancia, se consultó al tercer revisor en busca de consenso.

Durante el proceso de lectura de las imágenes, los revisores fueron ciegos al resto de parámetros clínicos y terapéuticos de los pacientes. El análisis de las imágenes se hizo con en el mismo orden que habitualmente se emplea cuando se atiende un paciente de código ictus: primero la TC craneal simple, después la angioTC cerebral y finalmente los mapas de TC perfusión cerebral. Se aplicó la escala ASPECTS en estos parámetros radiológicos y posteriormente se calculó el grado de colaterales en el hemisferio afecto.

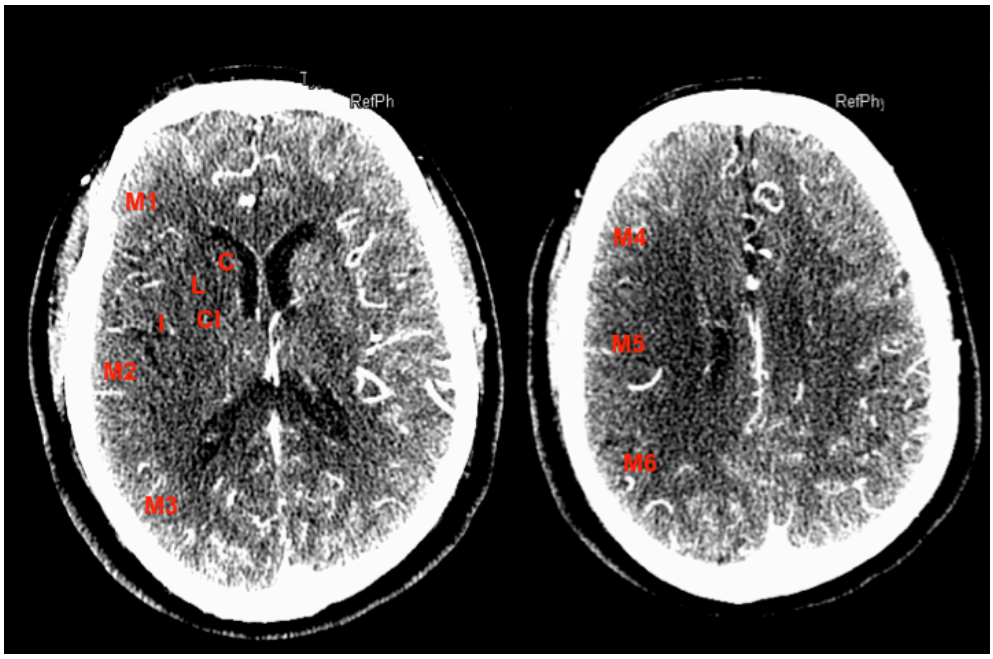
- **Escala ASPECTS:** para su aplicación en TC craneal simple se restó un punto por cada estructura anatómica con hipodensidad. En las imágenes fuente de angioTC, se asignó un punto por cada estructura que no experimentó realce tras la administración del contraste yodado intravenoso. En los mapas de color de TC perfusión, se puntuaron aquellas estructuras con alteración del flujo sanguíneo cerebral, volumen sanguíneo cerebral o tiempo de transito medio (**figuras 4.3, 4.4 y 4.5**)

Figura 4.3. Escala ASPECTS en TC craneal simple.



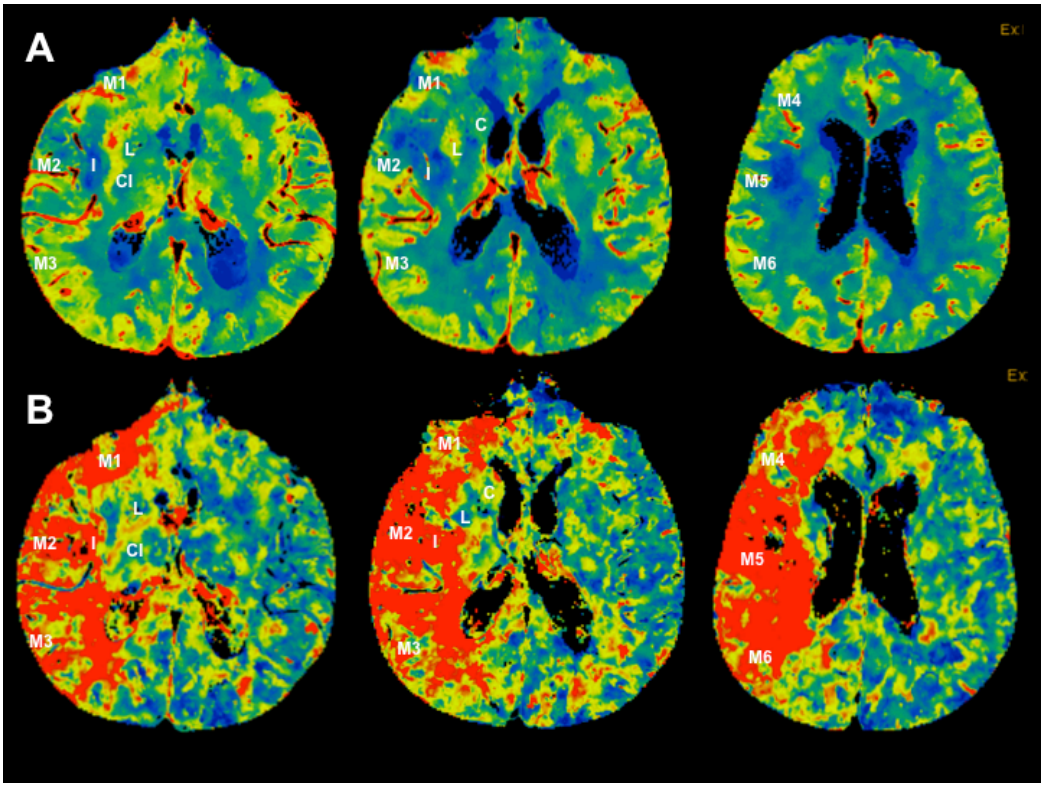
C es núcleo caudado; L núcleo lenticular; IC cápsula interna; M1, M2, M3, M4, M5 y M6 son las regiones corticales de la arteria cerebral media.

Figura 4.4. Escala ASPECTS en imágenes fuente de angioTC.



C es núcleo caudado; L núcleo lenticular; IC cápsula interna; M1, M2, M3, M4, M5 y M6 son las regiones corticales de la arteria cerebral media.

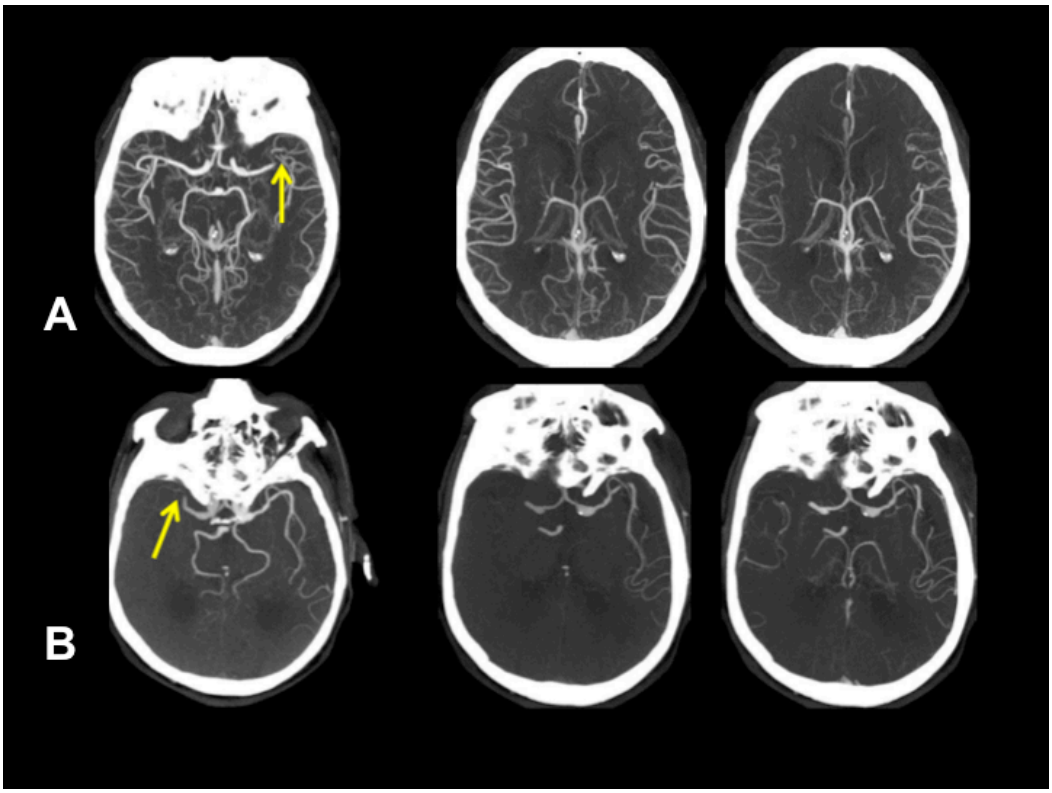
Figura 4.5 Escala ASPECTS en mapas de perfusión VSC y FSC.



Mapas de TC perfusión de VSC (A) y FSC (B). C es núcleo caudado; L núcleo lenticular; IC cápsula interna; M1, M2, M3, M4, M5 y M6 son las regiones corticales de la arteria cerebral media.

- **Cuantificación de las colaterales**: el análisis de las imágenes obtenidas en la angioTC se hizo mediante reconstrucciones volumétricas en Máxima Intensidad de Proyección (MIP) en planos axial, coronal y sagital, con grosores de 10-20 mm de espesor. La cuantificación de las colaterales se hizo en base a la clasificación descrita por Tan et al (98) pero de forma simplificada, creando una nueva escala con sólo dos grados de colaterales, *abundantes* (cuando abarcan más del 50% del territorio de la ACM) o *pobres* (abarcan menos del 50% del territorio de la ACM)..

Figura 4.6. Colaterales abundantes y pobres en angioTC cerebral.



AngioTC cerebral con reconstrucciones MIP en plano axial, que muestran un patrón de abundantes colaterales (A) y pobres colaterales (B) en el territorio de la arteria cerebral media. La flecha señala el punto de oclusión arterial.

6. ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LOS DATOS

El registro de datos de los pacientes incluidos en el estudio fueron almacenados en el programa Microsoft Excel (Microsoft Corporation, Redmond, Washington, EEUU) y estadísticamente analizados posteriormente mediante el programa IBM SPSS Statistics versión 21 (SPSS Inc, Chicago, Illinois, EEUU).

6.1. Estadística descriptiva.

Las variables cuantitativas con una distribución normal son presentados como media ± la desviación estándar (DE), mientras que las variables con distribución no normal se presentan con la mediana y rango intercuartílico (RIC). Las variables categóricas se describen utilizando frecuencias absolutas y relativas (porcentajes).

Para la comparación entre variables se utilizó el análisis bivariante. Se compararon los valores de cada variable independiente con la variable dependiente mediante métodos estadísticos paramétricos o no paramétricos en función del cumplimiento de los criterios de normalidad. El análisis categorizado de todos los datos fue realizado de acuerdo con la puntuación obtenida en la escala mRS a los 3 meses del seguimiento, estableciendo la clásica dicotomía de buena evolución clínica (mRS de 0-2 puntos) frente a mala evolución clínica (mRS de 3-6 puntos), siendo esta última indicativa de recanalización fútil.

Las diferencias entre ambos grupos de pacientes de las variables clínicas, radiológicas y terapéuticas fueron comparadas usando el test de la t de Student o el test de la U de Mann-Whitney para variables cuantitativas y el test de la chi-cuadrado de Pearson para variables categóricas. El grado de significación estadístico fue definido con un valor $p<0,05$.

6.2. Análisis del rendimiento diagnóstico de la TC-multimodal.

Para evaluar la capacidad de predecir recanalización fútil con cada parámetro de la TC-multimodal medido con escala ASPECTS (la TC craneal simple, las imágenes fuente de angioTC, los mapas de perfusión FSC y VSC), se realizó un análisis mediante curvas de rendimiento diagnóstico o curvas ROC (acrónimo de los términos ingleses "*Receiver Operating Characteristic*").

A través de análisis de curvas ROC se identificaron los puntos de cortes óptimos de cada parámetros radiológico de la escala ASPECTS y se calcularon las correspondientes área bajo la curva (en inglés "*Area Under the Curve*" o AUC). Para la selección de los distintos puntos de corte óptimos se tuvieron en cuenta no sólo criterios estadísticos como sensibilidad, especificidad y valores predictivos, sino también criterios de utilidad clínica.

6.3. Modelo predictivo de recanalización fútil.

Para medir el grado de asociación de cada variable de estudio con el evento clínico de recanalización fútil se hizo un análisis por regresión logística simple (o univariante), con cálculo de las Odds Ratio (OR) e intervalos de confianza (IC) del 95%. Posteriormente, se hizo un análisis de regresión logística multivariante con todas aquellas variables significativas del análisis univariante ($p<0,05$), con la intención de identificar qué variables son predictores independientes de recanalización fútil.

A continuación se creó una variable ordinal (un score de 0 a 3 puntos) que combinaba la información de los parámetros radiológicos que resultaron predictores independientes de mala evolución clínica tras el análisis de regresión logística multivariante.

6.4. Análisis de reclasificación.

Finalmente, se evaluó mediante análisis de reclasificación si la adición de los parámetros radiológicos combinados en esta nueva variable ordinal era capaz de mejorar la capacidad discriminativa de un modelo multivariante basado únicamente en parámetros clínicos.

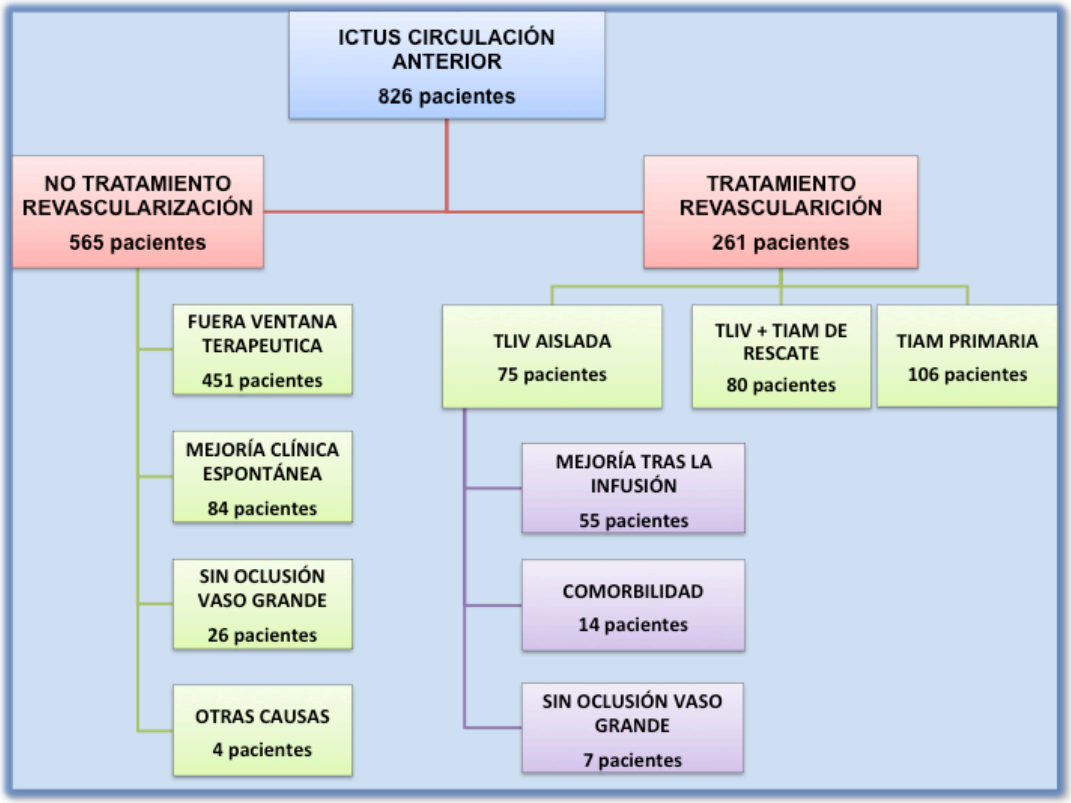
V. RESULTADOS

1. POBLACIÓN DE ESTUDIO

Durante el periodo de tiempo del estudio (de Enero de 2012 a Junio de 2014) se atendieron un total de 826 pacientes con ictus isquémico agudo de circulación anterior en el HCUVA. Entre todos ellos, 261 pacientes recibieron tratamiento de revascularización urgente y los 565 restantes tratamiento medico convencional.

Entre los 261 pacientes con tratamiento de revascularización, 75 recibieron exclusivamente trombolisis intravenosa con rt-PA, 106 trombectomía mecánica primaria y los 80 restantes trombectomía de rescate tras trombolisis intravenosa. Por tanto, el numero total de trombectomías realizadas (primarias o de rescate) durante el periodo del estudio fue de 186 (ver **figura 5.1**).

Figura 5.1. Pacientes con ictus de circulación anterior atendidos en el HCUVA durante el periodo del estudio y tipo de tratamiento aplicado.



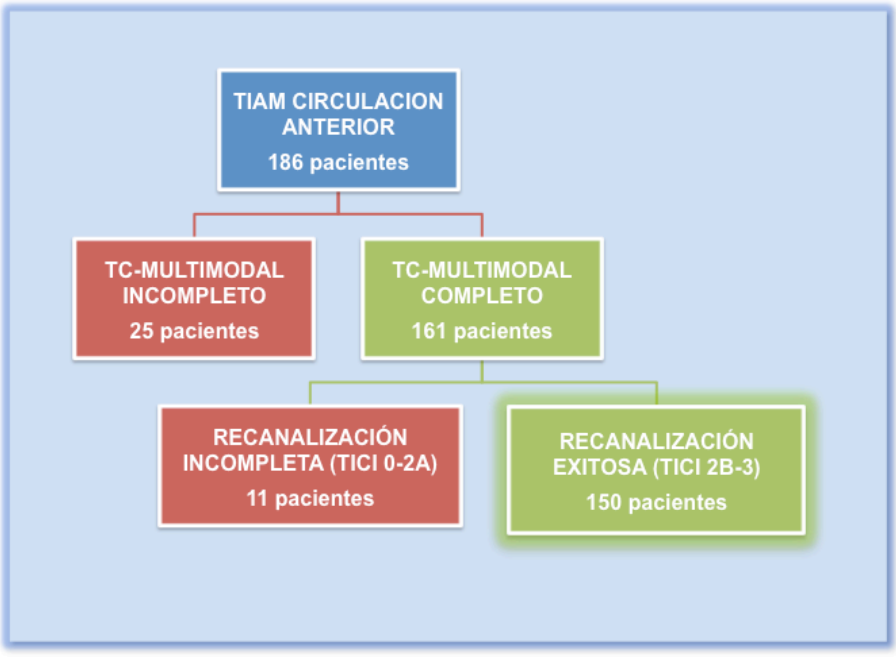
TLIV es trombolisis intravenosa. TIAM es trombectomía intraarterial mecánica.

El motivo por el cual 75 pacientes fueron tratados sólo con trombolisis intravenosa fue: mejoría significativa tras la infusión del trombolítico intravenoso en 55 casos, comorbilidad importante que contraindicaba la anestesia general en 14 casos y ausencia de oclusión de vaso grande en pruebas de imagen en 7 pacientes.

Entre los 565 pacientes que no recibieron tratamientos de reperfusión, 451 casos fue por estar fuera de la ventana terapéutica apropiada, 84 por mejoría clínica espontánea, 26 por no detectar oclusión de vaso grande en las pruebas de neuroimagen y en 4 por otros motivos.

Respecto al total de las 186 trombectomías realizadas en ictus de circulación anterior (**ver figura 5.2.**), 161 tuvieron un estudio completo y plenamente valorable con TC-multimodal, mientras que los 25 pacientes restantes fue incompleto o con alguno de sus parámetros no valorable. Entre aquellos con TC-multimodal completo, un total de 150 pacientes obtuvo una recanalización exitosa con la trombectomía (TICI 2B o 3) y constituyó la población final del estudio.

Figura 5.2. Selección de pacientes según territorio del ictus, pruebas de imagen y grado de recanalización con la trombectomía.



TIAM es trombectomía intraarterial mecánica.

2. ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LA POBLACIÓN.

Las principales características clínicas de los pacientes, los hallazgos de neuroimagen y los detalles de los tratamientos aplicados se detallan a continuación.

2.1. Variables clínicas.

En la **tabla 5.1.** se muestran los principales datos epidemiológicos, los factores de riesgo cerebrovascular y las características clínicas de los pacientes en relación con el ictus que presentaban al ingreso y tras recibir tratamiento de revascularización.

Tabla 5.1. Variables clínicas basales de la población de estudio.

Variables	N (%)
Edad, años (media ± DE)	66,3 ± 12,6
Sexo:	
Hombres	77 (51,3%)
Mujeres	73 (48,7%)
Factores de riesgo vascular:	
Hipertensión	100 (66,7%)
Fibrilación Auricular	68 (45,3%)
Dislipemia	66 (44,0%)
Tabaco	41 (27,3%)
Diabetes	36 (26,0%)
Tratamiento Anticoagulante	37 (24,7%)
Subtipo de ictus (TOAST):	
Aterotrombótico	46 (30,7%)
Cardioembólico	60 (40,0%)
Indeterminado	39 (26,0%)
Inhabitual	5 (3,3%)

DE es desviación estándar; TOAST es Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment.

La edad media de la población fue de 66,3 años, con un rango comprendido entre los 20 y los 85 años. La distribución por sexos fue de 51,3% de hombres frente a 48,7% de mujeres. El factor de riesgo vascular más prevalente fue la hipertensión arterial (presente en el 66,7% de la población), seguido de la fibrilación auricular, la dislipemia, el tabaquismo y la diabetes mellitus (en este orden).

Siguiendo la clasificación TOAST, el subtipo etiológico de ictus más frecuente fue el de origen cardioembólico (en un 40% de los pacientes) y en segundo lugar el aterotrombótico (en un 30,7%). En el 26% de la población no se pudo establecer la etiología o tuvieron más de una posible causa, por lo que fueron asignaos a la categoría de "ictus de origen Indeterminado". El 3,3% de los pacientes tuvieron una etiología "inhabitual o infrecuente", correspondiendo todos los casos de nuestra población a disección arterial.

En la **tabla 5.2** se muestran las características especificas de los ictus de la población de estudio y la evolución clínica de los pacientes.

Tabla 5.2. Características de los ictus y evolución clínica.

Variables	N (%)
Inicio del ictus	
Hora conocida	115 (76,7%)
Inicio incierto y/o despertar	35 (23,3%)
Gravedad clínica, mediana (RIC)	
NIHSS al ingreso	17 (13-22)
NIHSS al alta	6 (2-13)
Evolución clínica (mRS a los 3 meses)	
0-2 puntos	64 (42,6%)
3-6 puntos	86 (57,4%)
Hemorragia intracraneal sintomática	13 (8,7%)
Mortalidad global	28 (18,7%)

RIC es rango intercuartílico; NIHSS es National institute of Health Stroke Scale; mRS es escala de Rankin modificada.

La mayoría de los ictus tratados llegaron al hospital con una hora de inicio conocida (un 76,7%), mientras que un 23,3% de la población presentó un ictus del despertar o con hora de inicio desconocida.

En cuanto a la gravedad del ictus, la mediana de NIHSS al ingreso fue de 17 puntos y al alta de 6 puntos. A los tres meses de seguimiento, se observó una evolución clínica favorable en el 42,6% y desfavorable en el 57,4% restante. La mortalidad global fue del 18,7% y las hemorragias intracraneales sintomáticas aparecieron en un 8,7% de los casos.

2.2. Variables radiológicas.

En la **Tabla 5.3.** se muestran las variables radiológicas recogidas en nuestro estudio.

Tabla 5.3. Variables radiológicas de la población estudiada.

Variables	
Hemisferio afectado, n (%)	
Izquierdo	79 (52,7%)
Derecho	71 (47,3%)
Parámetros con ASPECTS, mediana (RIC)	
TC craneal simple	8 (7-9)
Imágenes fuente de angioTC	6 (5-7)
Mapa de VSC	7 (5-7)
Mapa de FSC	2 (1-3)
Mismatch VSC-FSC	4 (3-5)
Vaso ocluido, n (%)	
ACM-M1	71 (47,3%)
ACM-M2	16 (10,7%)
ACI intracraneal	29 (19,3%)
Tándem	34 (22,7%)
Colaterales en angioTC, n (%)	
Abundantes (>50% territorio ACM)	122 (74,7%)
Pobres (≤50% territorio ACM)	38 (25,3%)

ASPECTS es Alberta Stroke Program Early CT Score; VSC es Volumen Sanguíneo Cerebral; RIC es rango intercuartílico; FSC es Flujo Sanguíneo Cerebral; ACM es arteria Cerebral Media; ACI es Arteria Carótida Interna.

Respecto a los parámetros de la TC-multimodal analizados con la escala ASPECTS, la mediana obtenida en la TC craneal simple fue 8 puntos, en las imágenes fuente de angioTC 6 puntos, y en los mapas de perfusión fueron 7 para el VSC y 2 para el FSC. El parámetro mismatch VSC-FSC ASPECTS presentó una mediana de 4 puntos.

El hemisferio cerebral izquierdo fue el afectado en 52,7% de los pacientes y el derecho en el 47,3% restante. El punto de oclusión vascular más frecuente fue el segmento M1 de la arteria cerebral media (47,3% de la población), seguido de la oclusión en tándem (22,7%) y de la arteria carótida interna intracraneal (19,3%). El 74,7% de los pacientes presentaron colaterales abundantes en la angioTC, mientras que 25,3% restante tuvieron colaterales pobres.

2.3. Variables terapéuticas.

En la **tabla 5.4**. se muestran los principales detalles de los tratamientos e intervenciones realizadas.

Tabla 5.4. Variables terapéuticas de la población estudiada.

Variables	n (%)
Trombectomía mecánica:	
De rescate (TLIV + TIAM)	67 (44,7%)
Primaria (sólo TIAM)	83 (55,3%)
Dispositivos de trombectomía:	
Stentriever	95 (63,3%)
Penumbra	13 (8,7%)
Ambos	42 (28%)
Stent carotideo	23 (15,3%)
Stent intracraneal	3 (2%)
Tiempos de intervención (minutos):	
Tiempo hasta punción femoral	333,2 ± 200,7
Tiempo hasta recanalización	400 ± 212,2
Tiempo de procedimiento	72,6 ± 45,7

TLIV es trombolisis intravenosa. TIAM es trombectomía intraarterial mecánica.

En el 55.3% restante se realizó una trombectomía primaria (sin trombolisis intravenosa previa), mientras que en el 44,7% fue una trombectomía de rescate tras aplicar trombolisis intravenosa con rt-PA.

El dispositivo de trombectomía mecánica más empleado durante el periodo de tiempo del estudio fue el stentriever (63,3% de los casos). La tromboaspiración automatizada con dispositivo Penumbra se realizó en 8,7% de los pacientes y ambos dispositivos fueron utilizados de forma combinada en un 28% de los pacientes. Fue necesario implantar un stent extracraenal en el bulbo carotideo al finalizar la trombectomía en el 15,3% de los casos, mientras que un stent intracraneal definitivo sólo se implantó en el 2% de los pacientes.

El tiempo medio hasta el inicio de la trombectomía (tiempo hasta punción femoral) fue de aproximadamente 5 horas y media (333,2 minutos). El tiempo medio hasta conseguir la recanalización fue un poco menor de 7 horas (400 minutos) y el tiempo medio de procedimiento fue aproximadamente de 1 hora y 10 minutos (72,6 minutos).

3. PREDICCIÓN DE RECANALIZACIÓN FÚTIL.

A los 3 meses de seguimiento un 57,4% de la población (86 pacientes) presentaron el evento clínico de recanalización fútil (evolución desfavorable tras la trombectomía, con un mRS a los tres meses de 3-6 puntos). El 42,6% restante de la población (64 pacientes) presentaron una recanalización eficaz con la trombectomía (evolución clínica favorable con mRS a 3 meses de 0-2 puntos).

3.1. Variables asociadas a recanalización fútil: análisis descriptivo.

a. Variables clínicas

Se observaron diferencias estadísticamente significativas en la edad (p=0,002), en la hipertensión arterial (p=0,047), el subtipo etiológico (p=0,022) y en la gravedad clínica del ictus (medida con NIHSS) tanto al ingreso como al alta (p<0,001 en ambos casos). Dentro del grupo de recanalización fútil, los pacientes son de mayor edad, más frecuentemente hipertensos y con ictus de mayor gravedad tanto al ingreso como al alta. Respecto al subtipo etiológico, la diferencia encontrada fue el ictus cardioembólico, más frecuente en el grupo de pacientes con recanalización eficaz (ver **tabla 5.5**).

Tabla 5.5. Comparación de variables clínicas entre los dos grupos.

Variables	REC. EFICAZ mRS 3m 0-2 (n=64)	REC. FÚTIL mRS 3m 3-6 (n=86)	P
Edad (años), media ± DE	62,7 ± 13,3	68,9 ± 11,4	0,002
Sexo masculino, n (%)	33 (51,6%)	44 (51,2%)	0,961
Factores de riesgo vascular, n (%)			
Hipertensión	37 (57,8%)	63 (73,3%)	0,047
Diabetes mellitus	13 (20,3%)	26 (30,2%)	0,171
Dislipemia	26 (40,6%)	40 (46,5%)	0,473
Tabaquismo	20 (31,3%)	21 (24,4%)	0,353
Fibrilación auricular	32 (50,0%)	36 (41,9%)	0,322
Tratamiento anticoagulante	15 (23,4%)	22 (25,6%)	0,763
Subtipo etiológico, n (%)			0,022
Aterotrombótico	17 (26,6%)	29 (33,7%)	
Cardioembólico	32 (50,0%)	28 (32,6%)	
Indeterminado	11 (17,2%)	28 (32,6%)	
Infrecuente	4 (6,3%)	1 (1,2%)	
Vaso ocluido, n (%)			0,864
ACM-M1	31 (48,4%)	40 (46,5%)	
ACM-M2	6 (9,4%)	10 (11,6%)	
ACI intracraneal	11 (17,2%)	18 (20,9%)	
Tándem	16 (25%)	18 (20,9%)	
Gravedad clínica, mediana (RIC)			
NIHSS al ingreso	14 (10-18)	19 (17-23)	<0,001
NIHSS al alta	2 (1-3)	13 (8-19)	<0,001

DE es desviación estándar; ACM es arteria cerebral media; ACI es arteria carótida interna; RIC es rango intercuartílico; NIHSS es National institute of Health Stroke Scale; mRS es escala de Rankin modificada.

b. Variables radiológicas

Respecto a los parámetros de la TC-multimodal medidos con ASPECTS, en todos ellos existieron diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes con recanalización eficaz (mRS 0-2) y recanalización fútil (mRS 3-6). En este último grupo se observaron puntuaciones ASPECTS más bajas en todos los parámetros radiológicos y colaterales pobres más frecuentemente (**tabla 5.6**)

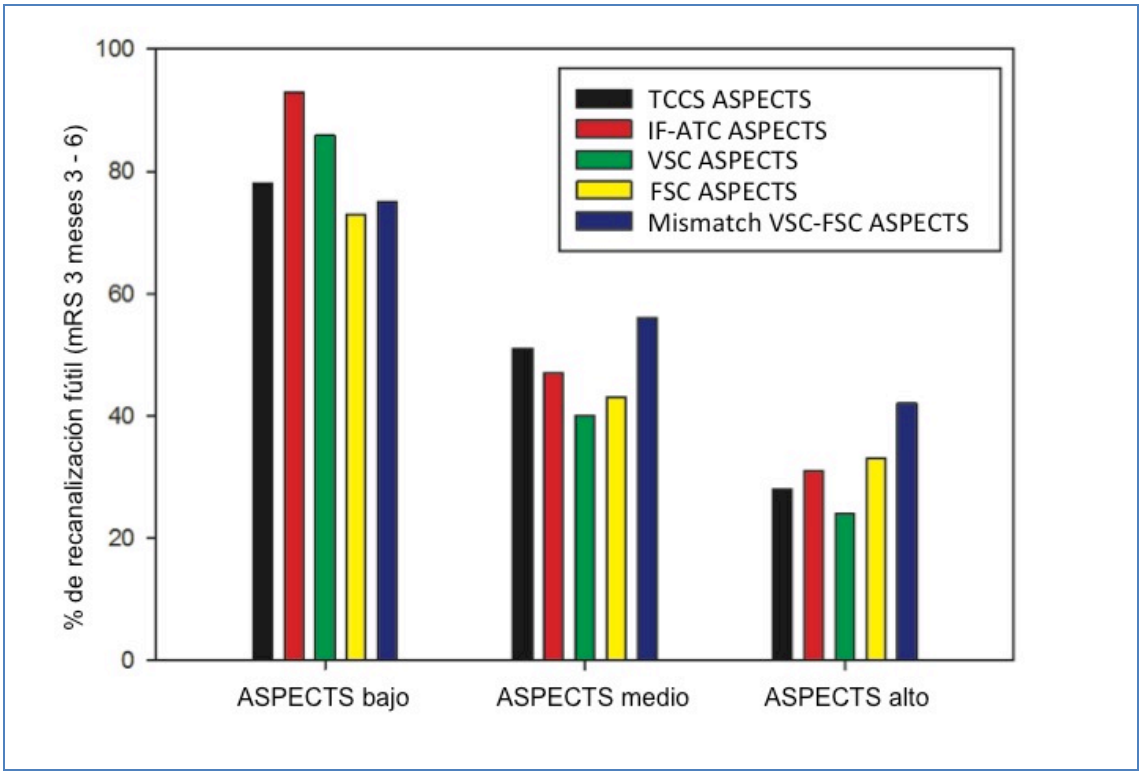
Tabla 5.6. Comparación de variables radiológicas entre los dos grupos.

Variables	REC. EFICAZ mRS 3m 0-2 (n=64)	REC. FÚTIL mRS 3m 3-6 (n=86)	P
Parámetros ASPECTS			
TC craneal simple	9 (8-10)	7 (7-9)	< 0,001
IF - angioTC	7 (6-8)	6 (4-7)	< 0,001
Mapa de perfusión VSC	7 (7-8)	6 (4-7)	< 0,001
Mapa de perfusión FSC	2 (2-3)	2 (0-3)	< 0,001
Mismatch VSC-FSC	5 (4-6)	4 (3-5)	< 0,001
Colaterales en angioTC			< 0,001
Abundantes	62 (96,9%)	50 (58,1%)	
Pobres	2 (3,1%)	36 (41,9%)	

ASPECTS es Alberta Stroke Program Early CT Score; IF-angioTC es imágenes fuente de angioTC; VSC es volumen sanguíneo Cerebral; FSC es flujo sanguíneo cerebral; mRS es escala de Rankin modificada.

En la **figura 5.3 y tabla 5.7** se puede ver una distribución por terciles de los parámetros de la TC-multimodal medidos con la escala ASPECTS (TC craneal simple, imágenes fuente de angioTC, mapas de VSC y FSC y mismatch VSC-FSC) en relación al porcentaje de pacientes con recanalización fútil. En todos estos parámetros se observó un mismo patrón: la presencia de puntuaciones bajas en la escala ASPECTS se asociaba con mayor proporción de recanalizaciones fútiles (todos p<0,001).

Figura 5.3. Distribución por terciles de los parámetros de la TC-multimodal medidos con ASPECTS en relación con la recanalización fútil.



TCCS es TC craneal simple; IF-ATC es imágenes fuente de angioTC; VSC es volumen sanguíneo cerebral; FSC es flujo sanguíneo cerebral; ASPECTS es Alberta Stroke Program Early CT Score; mRS es escala de Rankin modificada.

Tabla 5.7. Distribución de parámetros ASPECTS por terciles y tasa de recanalización fútil.

	TC craneal simple ASPECTS			
Rango de tertiles (puntos)	3-7	8-9	10	
Pacientes (n)	58	67	25	
% con mRS >2	78%	51%	28%	p<0,001
	Imágenes fuente angioTC ASPECTS			
Rango de tertiles (puntos)	0-6	7	8-10	
Pacientes (n)	44	74	32	
% con mRS >2	93%	47%	31%	p<0,001
	Mapa VSC ASPECTS			
Rango de tertiles (puntos)	0-6	7	8-10	
Pacientes (n)	69	47	34	
% con mRS >2	86%	40%	24%	p<0,001
	Mapa FSC ASPECTS			
Rango de tertiles (puntos)	0-2	3	4-7	
Pacientes (n)	80	49	21	
% con mRS >2	73%	43%	33%	p<0,001
	Mismatch VSC-FSC ASPECTS			
Rango de tertiles (puntos)	0-3	4	5-8	
Pacientes (n)	49	41	60	
% con mRS >2	75%	56%	42%	p=0,002

c. Variables terapéuticas

No se observaron diferencias significativas en ninguno de las variables terapéuticos analizadas: la trombolisis intravenosa previa con rt-PA, los tiempos de intervención, los dispositivos de trombectomía empleados, ni la necesidad de implantar stents carotídeos o intracraneales definitivos (**tabla 5.8**)

Tabla 5.8. Comparación de variables terapéuticas entre los dos grupos.

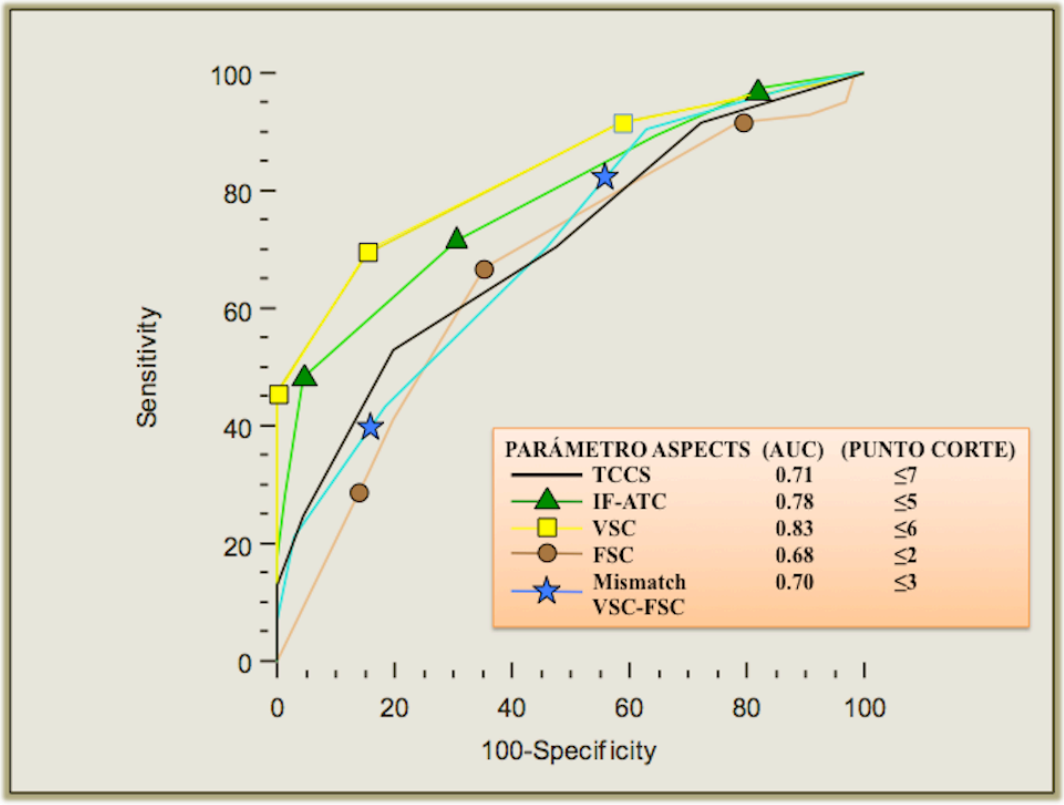
	REC. EFICAZ mRS 3m 0-2 (n=64)	REC. FÚTIL mRS 3m 3-6 (n=86)	P
Tiempos de intervención:			
Tiempo hasta punción	331,0 ± 252,5	334,9 ± 152,9	0,907
Tiempo hasta revascularización	393,4 ± 259,1	405,7 ± 170,5	0,726
Tiempo de procedimiento	65,5 ± 38,2	78,0 ± 50,1	0,085
Dispositivos trombectomía:			0,700
Stentriever	43 (67,2%)	52 (60,5%)	
Penumbra	5 (7,8%)	8 (9,3%)	
Ambos	16 (25%)	26 (30,2%)	
TLIV previa (rt-PA)	28 (43,8%)	39 (45,3%)	0,846
Stent carotídeo	10 (15,6%)	13 (15,1%)	0,932
Stent intracraneal	1 (1,6%)	2 (2,3%)	1,000

mRS es escala de Rankin modificada; TLIV es trombolisis intravenosa; rt-PA es activador tisular del plasminógeno recombinante.

3.2. Rendimiento diagnóstico de la TC-multimodal para predecir recanalización fútil: análisis mediante curvas ROC.

El análisis mediante curvas ROC de los parámetros de la TC-multimodal médicos con la escala ASPECTS (TC craneal simple, imágenes fuente de angioTC, mapa de VSC, mapa de FSC y mismatch VSC-FSC) se realizó para ver la capacidad de diagnosticar o predecir una mala evolución clínica tras la trombectomía, es decir una recanalización fútil (ver **figura 5.4.**).

Figura 5.4. Curvas ROC de los parámetros de la TC-multimodal medidos con escala ASPECTS en función de la predicción de recanalización fútil.



ASPECTS es Alberta Stroke Program Early CT Score, AUC es área bajo la curva, TCCS es TC craneal simple, IF-ATC es imágenes fuente de angioTC, VSC es volumen sanguíneo cerebral, FSC es flujo sanguíneo cerebral.

El parámetro con mayor área bajo al curva (AUC) es el CBV ASPECTS, con un valor de 0,83 (IC 95% 0,76-0,88), presentando un rendimiento claramente superior al resto de parámetros radiológicos de la TC-multimodal. En segundo lugar quedó las imágenes fuente de angioTC ASPECTS con un AUC de 0,78 (IC 95% 0,70-0,84). El parámetro con menor AUC fue el FSC ASPECTS, con un valor de 0,68 (IC 95% 0,60-0,75).

Los puntos de corte obtenidos para cada parámetro fueron aquellos con mejor sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo (ver **tabla 5.9**).

Tabla 5.9. Análisis de las curvas ROC de los parámetros de la TC-multimodal medidos con escala ASPECTS en función de la predicción de recanalización fútil.

Parámetros ASPECTS	Punto de corte	AUC (IC 95%)	S	E	VPP	VPN
TC cráneo simple	≤7	0,71 (0,63-0,78)	52%	78%	76%	55%
IF-AngioTC	≤5	0,78 (0,70-0,84)	48%	95%	93%	58%
Mapa VSC	≤6	0,83 (0,76-0,88)	69%	84%	85%	67%
Mapa FSC	≤2	0,68 (0,60-0,75)	67%	66%	72%	60%
Mismatch VSC-FSC	≤3	0,70 (0,62-0,77)	43%	81%	75%	52%

Valor p para comparativa de variables	
TCCS ASPECTS vs angioTC-SI ASPECTS, p = 0.05	VSC ASPECTS vs FSC ASPECTS, p <0.001
TCCS ASPECTS vs VSC ASPECTS, p = 0.002	TCCS ASPECTS vs Mismatch VSC-FSC ASPECTS p = 0.959
TCCS ASPECTS vs FSC ASPECTS, p = 0.634	AngioTC-SI ASPECTS vs Mismatch VSC-FSC ASPECTS, p = 0.083
AngioTC-SI ASPECTS vs VSC ASPECTS, p = 0.02	FSC ASPECTS vs Mismatch VSC-FSC ASPECTS, p = 0.476
AngioTC-SI ASPECTS vs FSC ASPECTS, p = 0.037	VSC ASPECTS vs Mismatch VSC-FSC ASPECTS, p = 0.004

ASPECTS es Alberta Stroke Program Early CT Score; AUC es área bajo la curva; IC es intervalo de confianza; S es sensibilidad; E es especificidad; VPP es valor predictivo positivo; VPN es valor predictivo negativo; TCCS es TC craneal simple; IF-angioTC es imágenes fuente de angioTC; VSC es volumen sanguíneo cerebral; FSC es flujo sanguíneo cerebral.

3.3. Modelo predictivo de recanalización fútil: análisis de regresión logística univariante y multivariante.

El análisis univariante por regresión logística de las variables clínicas y radiológicas mostró que los todos parámetros de la TC-multimodal medidos con ASPECTS (con el punto de corte establecido en el análisis de curvas ROC) y las pobres colaterales en angioTC se asociaban con un mRS>2 a los 3 meses (recanalización fútil).

Sin embargo, tras realizar el análisis multivariante sólo tres parámetros radiológicos fueron predictores independientes de recanalización fútil: las imágenes fuente de angioTC ASPECTS ≤5 (OR 5,1 IC 95% 1,2-21,9), el mapa VSC ASPECTS ≤6 (OR 3,5 IC 95% 1,2-9,7) y las colaterales pobres (OR 8,6 IC 95% 1,8-41,7). Las variables clínicas edad (OR 1,04 IC 95% 1,01-1,07) y NIHSS al ingreso (OR 1,2 IC 95% 1,1-1,3) también fueron significativas. Los

parámetros TC craneal simple ASPECTS ≤7, FSC ASPECTS ≤2 y mismatch VSC-FSC ASPECTS ≤3 no resultaron ser predictores estadísticamente significativos (ver **tabla 5.10**).

Tabla 5.10. Análisis por regresión logística de las variables clínicas y radiológicas asociadas a recanalización fútil.

VARIABLES	UNIVARIANTE		MULTIVARIANTE	
	OR (IC 95%)	p	OR (IC 95%)	p
Parámetros ASPECTS				
TC cráneo simple ≤7	4,3 (2,1-9,0)	<0,001	-	0,931
IF - angioTC ≤5	18,5 (5,4-63,6)	<0,001	5,1 (1,2-21,9)	0,030
Mapa VSC ≤6	11,8 (5,2-26,6)	<0,001	3,5 (1,2-9,7)	0,017
Mapa FSC ≤2	3,9 (2,0-7,8)	<0,001	-	0,155
Mismatch VSC-FSC ≤3	3,4 (1,6-7,3)	0,002	-	0,580
Colaterales pobres (angioTC)	19,7 (1,9-98,6)	<0,001	8,6 (1,8-41,7)	0,007
Edad (por año)	1,04 (1,01-1,07)	0,004	1,04 (1,01-1,07)	0,019
NIHSS al ingreso	1,2 (1,1-1,3)	<0,001	1,2 (1,1-1,3)	0,001
Hipertensión	1,9 (1,1-3,9)	0,049	-	0,206

ASPECTS es Alberta Stroke Program Early CT Score; OR es odds ratio; IC es intervalo de confianza; IF-angioTC es imágenes fuente de angioTC; VSC es volumen sanguíneo cerebral; FSC es flujo sanguíneo cerebral; ATC es angioTC; NIHSS es National institute of Health Stroke Scale.

3.4. Score radiológico propuesto.

Tal y como hemos expuesto en el apartado de Material y Métodos, se creó una variable ordinal que combinaba información de los tres parámetros radiológicos de la TC-multimodal identificados como factores predictivos independientes en el análisis de regresión logística multivariante. Para ello asignamos un punto a cada uno de los parámetros anormales y con ello creamos score radiológico cuyos valores pueden oscilar entre 0 y 3 puntos.

Como puede verse en la **tabla 5.11**, se asigna un punto al parámetro VSC cuando presenta un valor menor o igual a 6 en la escala ASPECTS y al parámetro imágenes fuente de angioTC cuando presenta un valor menor o igual a 5 en la escala ASPECTS. El parámetro colaterales se le asigna un punto cuando son pobres y abarcan menos de un 50% del territorio de la arteria cerebral media.

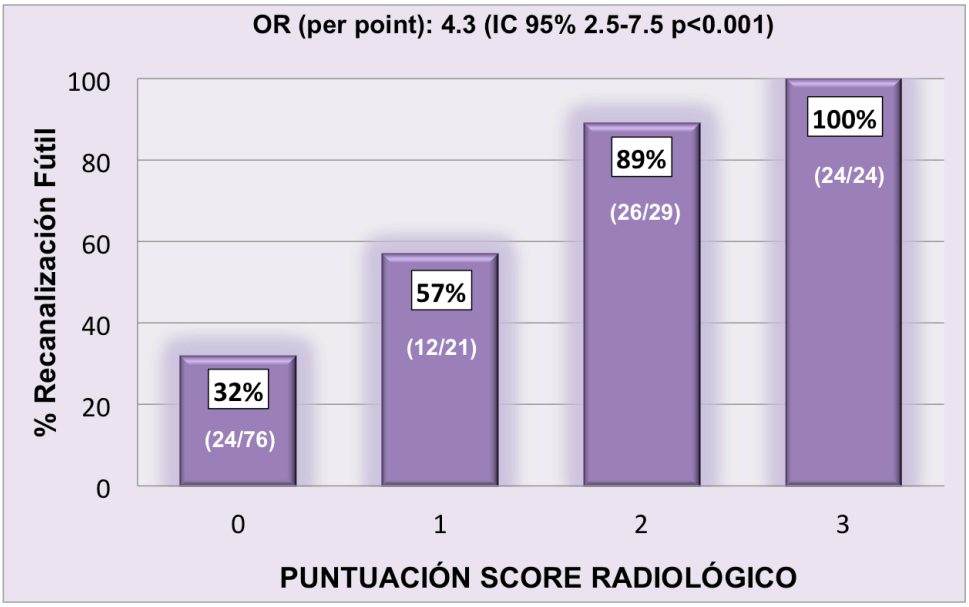
Tabla 5.11. Score radiológico de la TC-multimodal.

PARÁMETRO	VALOR	PUNTOS
VSC ASPECTS	> 6	0
	≤ 6	1
IF - angioTC ASPECTS	> 5	0
	≤ 5	1
COLATERALES	Abundantes (>50%)	0
	Pobres (≤50%)	1
SCORE RADIOLÓGICO COMBINADO		**0 - 3**

VSC es volumen sanguíneo cerebral; ASPECTS es Alberta Stroke Program Early CT Score; IF-angioTC es imágenes fuente de angioTC.

De acuerdo con el score radiológico mostrado, en la **figura 5.5** se muestra el porcentaje de pacientes de nuestra población que presentaron recanalización fútil (mala evolución clínica a los 3 meses). Tras realizar un nuevo análisis de regresión logística multivariante en el que las variables radiológicas fueron introducidas a modo de score, demostramos su valor predictivo independiente del resto de parámetros clínicos. En concreto, por cada punto del score, se observó un una OR para mala evolución clínica de 4,3 (IC 95% 2,5-7,5; p<0,001).

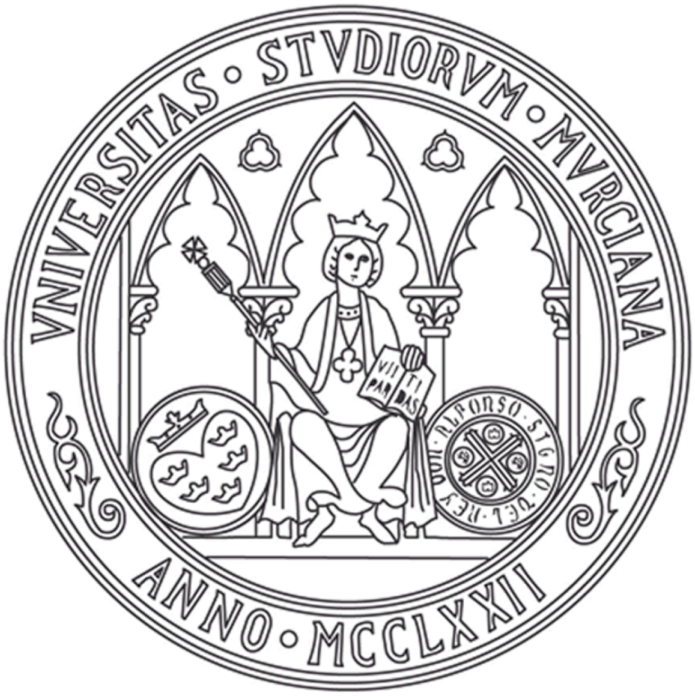
Figura 5.5. Porcentaje de pacientes con recanalización fútil según la puntuación del score radiológico propuesto.



Podemos observar como entre los pacientes que no presentaron ninguno de los parámetros incluidos en el score en su TC-multimodal, el 32% sufrieron una recanalización fútil. Con sólo un parámetro presente, la sufrieron el 57% de los pacientes; con dos parámetros, el 89%; y finalmente con tres parámetros, el 100% de los pacientes.

3.5. Análisis de reclasificación.

Finalmente, mediante análisis de reclasificación, objetivamos que el score radiológico fue capaz de mejorar la capacidad discriminativa de un modelo multivariante basado únicamente en parámetros clínicos tanto por IDI (*integrated discrimination improvement*) como con NRI (net reclassification improvement). El IDI tras añadir el score fue del 52% (p<0,001), y el NRI del 37% (p=0,002). La mejoría en el NRI fue a expensas de una mejor clasificación de los pacientes sin eventos (25%) y con eventos (12%). Además, la adición del score combinado también se asoció con una mejoría significativa del *C-index*, que aumentó de 0,78 (IC 95% 0,70-0,84) a 0,89 (IC 95% 0,83-0,93) con una p<0,001.



VI. DISCUSIÓN

1. CONSIDERACIONES GENERALES

Los resultados observados en este trabajo confirmaron la utilidad de dos herramientas de lectura radiológica en TC-multimodal para predecir la evolución clínica de los pacientes: la escala ASPECTS y el grado de colaterales. Ambas resultaron tener capacidad predictiva clínica por separado y de forma conjunta.

La TC-multimodal incluye parámetros que analizan tanto la microvasculatura (imágenes fuente de angioTC y TC perfusión) como la macrovasculatura cerebral (colaterales), lo que permite conocer de forma bastante precisa la extensión y localización del core y la penumbra isquémica. Esta información tiene gran trascendencia, pues permite estimar con fiabilidad los beneficios y/o perjuicios de los tratamientos de revascularización.

La escala ASPECTS es un método semicuantitativo inicialmente diseñado para identificar los signos precoces de infarto en la TC craneal simple (78). Sin embargo, también se puede aplicar a otros parámetros de la TC-multimodal como se ha visto en estudios previos (89) (88) (106) (107), consiguiendo así una mayor rentabilidad diagnóstica al poder puntuar tanto las áreas de infarto establecido como las de penumbra. De forma adicional, la cuantificación de las colaterales ayuda a comprender mejor la coexistencia de ambos tipos de tejido en el territorio dependiente del vaso ocluido.

Con este método de lectura, en nuestro trabajo hemos encontrado tres parámetros radiológicos de la TC-multimodal que han resultado ser predictores independientes de mala evolución clínica a pesar de un exitoso tratamiento con trombectomía mecánica (*recanalización fútil*): las imágenes fuente de angioTC ASPECTS ≤5 puntos, el mapa de perfusión VSC ASPECTS ≤6 puntos y las colaterales pobres (que abarcan ≤50% del territorio de la ACM). Además, la combinación de esos tres parámetros en una escala o score radiológico permite cuantificar mejor el riesgo o probabilidad de sufrir recanalización fútil.

2. ANÁLISIS DE LA POBLACIÓN ESTUDIADA.

2.1. Selección de pacientes.

Nuestra población se compone de una cohorte de pacientes con ictus agudo de circulación anterior atendidos en el Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca de Murcia durante un periodo de 30 meses (de Enero de 2012 a Junio de 2014). Todos ellos recibieron tratamiento de revascularización urgente con trombectomía intraarterial mecánica (primaria o de rescate tras trombolisis intravenosa con rt-PA).

Puesto que el objetivo del trabajo era analizar la capacidad de las pruebas de neuroimagen para predecir la evolución clínica de los pacientes, se intentó conseguir una población homogénea atendiendo a una serie de criterios clínicos, radiológicos y terapéuticos:

- Primero, los pacientes debían presentar un ictus agudo de circulación anterior, ya que los ictus de circulación posterior son una entidad clínico-radiológica completamente diferente y tanto la escala ASPECTS como la estimación de colaterales no son aplicables de igual manera.

- Segundo, todos debían disponer de un estudio con TC-multimodal completo (TC craneal simple, angioTC de troncos supraaórticos y cerebral y TC perfusión con mapas de VSC y FSC). Se descartó aquellos pacientes en los que faltara alguno de estos parámetros ya que podrían alterar la precisión y fiabilidad de este trabajo.

- Tercero, el estudio con TC-multimodal debía estar realizado en nuestro centro, siguiendo los protocolos habituales. En ocasiones, algunos pacientes con ictus agudo acuden a nuestro Hospital con un estudios de neuroimagen realizado en otros centros de la Región (principalmente el Hospital Santa Lucia de Cartagena o el Hospital Morales Meseguer de Murcia, que también tienen equipos capaces de realizar estudios de TC-

multimodal). Estos pacientes no fueron incluidos en el trabajo, salvo que se hubiera repetido la TC-multimodal en nuestro Hospital por motivos médicos, ya que los protocolos técnicos de adquisición y el postprocesado de las imágenes pueden variar y comportarse como factores de confusión o modificadores de efecto.

- Cuarto, los pacientes debían ser tratados con los modernos dispositivos de trombectomía mecánica (stentrievers o sistemas de tromboaspiración automatizada). La administración previa de TLIV con rt-PA no supuso un problema para incluir estos pacientes, ya que en estos casos la trombectomía se considera un tratamiento de rescate al persistir el déficit clínico y la oclusión arterial.

- Quinto, sólo se incluyeron pacientes en los que se consiguió una recanalización vascular exitosa (TICI 2B o 3), es decir, la apertura completa del vaso ocluido y al menos el 50% o más de sus ramas distales.

Con todos estos requisitos se obtuvo una población final de 150 pacientes. Para el propósito del estudio fueron divididos en dos grupos en función de la evolución clínica y la situación funcional a los 3 meses de seguimiento: evolución favorable (mRS de 0-2 puntos) frente a evolución desfavorable (mRS de 3-6 puntos) o, dicho de otro modo, *recanalización eficaz* frente a *recanalización fútil*, respectivamente.

El objetivo general del trabajo fue buscar biomarcadores clínicos y de imagen en TC-multimodal con capacidad de predecir recanalización fútil en esta cohorte de pacientes.

2.2. Análisis de las variables clínicas, radiológicas y terapéuticas.

Todas las variables clínicas, radiológicas y terapéuticas registradas de la población fueron comparadas entre ambos grupos de pacientes, con el objetivo de identificar aquellas que pudieran predecir el evento recanalización fútil.

a. Variables clínicas.

Las variables clínicas en las que se observó diferencias entre los dos grupos de pacientes fueron la edad (p=0,002), la hipertensión arterial (p=0,047) y la gravedad del ictus tanto al ingreso como al alta, medido con la escala NIHSS (p<0,001 en ambos casos). Estos hallazgos coinciden con lo reportado en estudios previos que también analizan el fenómeno de recanalización fútil donde los pacientes con una evolución desfavorable suelen ser mayores, hipertensos y acudir con ictus de mayor gravedad clínica (65) (66).

También se observó diferencias estadísticamente significativas en el subtipo etiológico del ictus (p=0,022), siendo más frecuente el origen cardioembólico en los pacientes con recanalización eficaz. Pero esta variable no se tuvo en cuenta posteriormente en el análisis multivariante por dos motivos: la primera es que solo se incluyeron en este análisis los parámetros relacionados con la recanalización fútil, no con la recanalización eficaz, y la segunda es que debido al bajo numero de pacientes podría comportarse como un factor de confusión.

No se observaron diferencias significativas en el punto de oclusión vascular ni en el resto de factores de riesgo vascular, a pesar de que estos variables han sido considerados clásicamente como marcadores de respuesta clínica al tratamiento (104). Probablemente no observemos influencia de estas variables sobre el resultado clínico al estar nuestra población de estudio formada exclusivamente por pacientes recanalizados. Estos factores suelen estar más relacionados con la probabilidad de recanalización y/o con la dificultad técnica para conseguirlo.

b. Variables radiológicas.

La comparación de las diferentes variables radiológicas entre los dos grupos mostró diferencias estadísticamente significativas, tanto en los parámetros medidos con ASPECTS como en la cuantificación de colaterales.

Aquellos pacientes que finalmente sufrieron recanalización fútil presentaron de forma más frecuente puntuaciones ASPECTS menores en todos los parámetros de TC-multimodal (TC craneal simple, imágenes fuente de angioTC, mapas VSC y FSC de TC perfusión y mismatch entre VSC-FSC) (todos con p<0,001). Además, también presentaron colaterales pobres en angioTC con mayor frecuencia (p<0,001).

La distribución por terciles de los parámetros radiológicos medidos con la escala ASPECTS, confirmó estos hallazgos (ver figura 5.3 en el apartado Resultados). Los pacientes con puntuaciones ASPECTS bajas presentaban más frecuentemente recanalización fútil que aquellos pacientes con puntuaciones ASPECTS más altas (p<0,001).

Uno de los resultados más interesantes de este trabajo fue comprobar que las variables radiológicas analizadas tuvieron mayor capacidad de predicción clínica que los tiempos de evolución del ictus. Mientras que las puntuaciones ASPECTS y las colaterales fueron muy diferentes en los pacientes con recanalización fútil, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en ninguno de los tiempos registrados: ni el *tiempo hasta el inicio de la trombectomía* (p=0,907), ni el *tiempo de procedimiento* (p=0,085), ni el *tiempo hasta la recanalización* (p=0,726). Es decir, en esta población, la probabilidad de buena o mala evolución clínica se relacionó más con la neuroimagen que con el tiempo de evolución del ictus.

Estos resultados apoyan la corriente seguida desde hace unos años por diversos autores que están empezando a cambiar el paradigma de “tiempo es cerebro” por el de “imagen es cerebro”, “fisiopatología es cerebro” (108) o “penumbra es cerebro” (109). Argumentan que el tiempo no debe ser un criterio exclusivo para la selección de pacientes, ya que los limites actualmente establecidos (la llamada *ventana terapéutica*) se basan en estudios poblacionales que no atienden a las características individuales del paciente ni al contexto fisiopatológico del ictus que padece (110).

c. Variables terapéuticas.

No se observaron diferencias significativas en ninguna de las variables terapéuticas registradas al analizar ambos grupos de pacientes de la población de estudio: ni en la administración previa de rt-PA intravenoso (p=0,846), el dispositivo de trombectomía empleado (p=0,700), el implante definitivo de stent carotídeo (p=0,932) o el de stent intracraneal (p=1,000).

De forma similar a lo que sucedía con el tiempo de evolución, resulta interesante comprobar que el tratamiento con TLIV previo a la trombectomía mecánica no influye en la evolución clínica de los pacientes. Esta observación contrasta con los datos publicados en estudios previos, que muestran mayor beneficio clínico en aquellos pacientes trombolisados con rt-PA antes de la trombectomía (51).

La explicación probablemente se deba a dos motivos:

- Primero, el hecho de que todos los ictus incluidos en este trabajo estaban ocasionados por la oclusión de un vaso grande, que es la variedad de ictus donde se ha observado menor eficacia de la trombolisis intravenosa.

- Segundo, la particularidad que tiene nuestra población de estudio de estar formada únicamente por pacientes recanalizados, de tal modo que la propia recanalización tiene más influencia sobre la evolución clínica que el tipo de tratamiento aplicado para conseguirla (ya sea sólo con trombectomía o mediante la combinación de TLIV más TIAM).

Seguramente, este segundo motivo también explica que no se observaran diferencias entre los dos grupos de pacientes al comparar los dispositivos de trombectomía empleados. Por tanto, se puede afirmar que el uso de stentrievers o de sistemas de tromboaspiración automatizada no influye en el pronóstico clínico de los pacientes siempre que se alcance una recanalización angiográficamente exitosa.

3. PREDICCIÓN DE RECANALIZACIÓN FÚTIL CON TC-MULTIMODAL.

Tras identificar las variables clínicas y radiológicas asociadas a una evolución desfavorable de los pacientes a pesar de una trombectomía exitosa, se realizó un análisis multivariante con la finalidad de obtener un modelo que incluyera los verdaderos factores de riesgo o variables predictoras de recanalización fútil.

Los parámetros radiológicos de la TC-multimodal que resultaron tener una asociación estadísticamente significativa con la recanalización fútil fueron: las imágenes fuente de angioTC, el mapa de perfusión VSC y las colaterales en angioTC. A continuación revisamos cada uno de ellos.

3.1. Imágenes fuente de angioTC con ASPECTS

Como se explica en el aparatado de la Introducción, las imágenes fuente de la angioTC proporcionan un mapa de perfusión cerebral global. Tras la administración intravenosa del contraste yodado, el tejido adecuadamente perfundido realza su microvasculatura, mientras que el tejido dañado por la isquemia no experimenta dicho realce y se muestra hipoatenuado respecto al parénquima sano circundante. La escala ASPECTS se puede emplear en estos casos para sistematizar y facilitar la lectura radiológica. Se aplica restando un punto por cada estructura anatómica cerebral que no realza tras la administración del contraste yodado intravenoso, asumiendo que corresponde a tejido isquémico dañado de forma permanente.

En nuestra población, los pacientes con recanalización fútil tienen menores puntuaciones ASPECTS en las imágenes fuente de angioTC (mediana 6 puntos, con RIC de 4-7) que los pacientes con recanalización eficaz (mediana 7 puntos, con RIC de 7-8) ($p<0,001$). Por tanto, según las imágenes fuente de angioTC, quien mayor extensión de tejido dañado presente, tendrá mayor probabilidad de sufrir recanalización fútil.

En nuestra población de estudio, este parámetro de la TC-multimodal aporta mayor información clínica y radiológica que la TC craneal simple, coincidiendo con lo reportado en diversos estudios previos. Camargo et al (79) observó que las imágenes fuente de angioTC tenían mayor sensibilidad para detectar la isquemia aguda y podían predecir mejor el volumen de infarto final. En los trabajos de Coutts et al (87) y Bhatia et al (88) también observaron una superioridad de las imágenes fuente de angioTC frente a la TC simple en la detección de isquemia aguda mediante la aplicación de la escala ASPECTS.

En el análisis de curvas ROC realizado en nuestro trabajo, las imágenes fuente de angioTC mostraron mayor precisión diagnóstica que la TC craneal simple, con un AUC superior (0,78 frente a 0,71 respectivamente, con p=0,05). También se calcularon los puntos de corte óptimos (con mayor sensibilidad y especificidad) en la escala ASPECTS para predecir recanalización fútil, siendo ≤5 puntos para las imágenes fuente de angioTC y ≤7 puntos para la TC craneal simple. Esta diferencia queda explicada por la distinta capacidad para diagnosticar la isquemia aguda que tiene cada parámetro, es decir, la TC simple no es capaz de ver la verdadera extensión del infarto y por eso obtiene una puntuación mayor en la escala ASPECTS.

En el análisis por regresión logística univariante se observó que ambos parámetros (imágenes fuente de angioTC ASPECTS ≤5 y TC craneal simple ASPECTS ≤7) podían ser considerados factores de riesgo de recanalización fútil, con una OR de 18,5 (p<0,001) y 4,3 (p<0,001) respectivamente. Sin embargo, tras análisis multivariante solo las imágenes fuente de angioTC ASPECTS ≤5 resultaron ser un predictor independiente de recanalización fútil, con una OR ajustada de 5,2 (IC 95% 1,2-21,9; p=0,03).

Por tanto, mediante estos análisis se confirma que las imágenes fuente de angioTC evaluadas con ASPECTS son una valiosa herramienta diagnóstica, con capacidad para delimitar con precisión el área de isquemia y predecir con fiabilidad la evolución clínica de los pacientes. Cuando la extensión de la lesión sea grande y baje el umbral de los 5 puntos en la escala ASPECTS, el paciente

tendrá alto riesgo de sufrir una recanalización fútil y presentar una mala evolución clínica durante el seguimiento.

3.2. TC perfusión con ASPECTS: VSC, FSC y mismatch VSC-FSC.

Tanto las imágenes fuente de angioTC como los mapas de TC perfusión muestran la situación hemodinámica del cerebro, pero gracias a la mejor resolución temporal de la TC perfusión, este parámetro puede identificar dentro del área hipoperfundida las zonas de tejido salvable (penumbra) y las ya infartados (core).

En este trabajo empleamos los mapas de FSC para identificar el tejido hipoperfundido y los de VSC para delimitar el core del infarto. La diferencia o *mismatch* entre VSC y FSC indicaría el tejido salvable o penumbra isquémica. De forma similar a lo que hicimos con las imágenes fuente de angioTC, los mapas en color de TC perfusión también se analizaron mediante escala ASPECTS. Primero se puntuaron los mapas de VSC y de FSC, y posteriormente se calculó el mismatch VSC-FSC ASPECTS restando las valores entre ambos parámetros. Este método de lectura ha sido usado previamente por otros autores, como Lin et al (92) y Kim et al (111), observando que existe buena correlación con los cálculos volumétricos convencionales empleados para medir el core y la penumbra.

De forma global, los pacientes de nuestra población presentaron puntuaciones ASPECTS altas en los mapas de VSC y bajas en los mapas de FSC, revelando así un core pequeño frente a áreas más extensas de tejido hipoperfundido. Éste es el patrón hipotéticamente más favorable para obtener beneficio clínico si se consigue recanalizar el vaso ocluido. Sin embargo, al revisar los pacientes con recanalización fútil, observamos que presentaban puntuaciones menores en el VSC ASPECTS que los pacientes con recanalización eficaz (diferencia estadísticamente significativa, con $p<0,001$), reflejando que aquellos casos con un core más extenso tienen mayor probabilidad a sufrir mala evolución clínica a pesar de conseguir la recanalización de la arteria ocluida.

Los tres parámetros de la TC perfusión (VSC, FSC y mismatch VSC-FSC ASPECTS) también fueron analizados mediante curvas ROC para conocer su precisión diagnostica de recanalización fútil. Se observó que el VSC ASPECTS era el más preciso entre todos los parámetros de la TC-multimodal, con un AUC de 0,83, siendo el punto de corte óptimo para la predicción de recanalización fútil ≤6 puntos. Este valor es muy similar al de las imágenes fuente de angioTC (que obtuvo un punto de corte de ≤5 puntos), puesto que la información que aportan es muy parecida, ya que ambos muestran el core del infarto.

En el análisis de curvas ROC, el mapa de FSC ASPECTS y el mismatch VSC-FSC ASPECTS fueron, sin embargo, los parámetros que menor capacidad de predecir recanalización fútil mostraron dentro de la TC-multimodal, con un AUC de 0,68 y de 0,70 respectivamente. Aunque sus puntos de corte óptimos fueron muy similares (≤2 y ≤3 respectivamente), su significado es muy distinto. Mientras que el valor FSC ≤2 indica una gran extensión del tejido hipoperfundido (prácticamente la totalidad del territorio de la ACM), el mismatch VSC-FSC se refiere a la extensión de la penumbra isquémica, y cuando tiene un tamaño pequeño (≤3 puntos ASPECTS) existe mayor correlación con recanalización fútil.

Para estudiar la magnitud de asociación entre estos parámetros de la TC perfusión con la recanalización fútil, se hizo un análisis por regresión logística. El mapa de VSC con ASPECTS ≤6, el de FSC con ASPECTS ≤2 y el mismatch VSC-FSC ASPECTS ≤3 fueron estadísticamente significativos en el análisis univariante, pero tras análisis multivariante sólo el VSC ASPECTS ≤6 resultó ser un predictor independiente de recanalización fútil, con una OR de 3,5 (p=0,017).

Este resultado coincide con lo observado previamente en las imágenes fuente de angioTC, confirmando que los parámetros que delimitan el core del infarto tienen capacidad de predecir la evolución clínica de los pacientes. Ante mayores áreas de infarto establecido (imágenes fuente de angioTC ASPECTS ≤5 y VSC ASPECTS ≤6), peor pronóstico tendrán los pacientes a pesar de

recanalizar el vaso ocluido. Hallazgos similares se han obtenido en estudios previos, como el de Lum et al (112), que también observó una clara superioridad de las imágenes fuente de angioTC y el mapa de VSC para pronosticar el volumen del infarto final y la evolución clínica de los pacientes con ictus en los que se consigue la recanalización.

Sin embargo, llama la atención en nuestro trabajo que el parámetro *mismatch VSC-FSC* medido con ASPECTS (que indicaría la extensión del tejido en penumbra) no resultara predictor independiente de recanalización fútil en el análisis multivariante. Es decir, la presencia de un mismatch bajo (en nuestro trabajo ≤3 puntos ASPECTS) no tiene capacidad por si solo de predecir un mal pronostico tras la recanalización arterial.

La capacidad de predicción clínica del mismatch (o tejido en penumbra) está ampliamente descrita en la literatura científica (109) (113) (114) (71). De hecho, se ha consensuado la importancia de presentar abundante penumbra para justificar la indicación de los tratamientos endovasculares: los pacientes con un mismatch alto tiene mayor probabilidad de responder favorablemente al tratamiento, mientras que en los pacientes con un mismatch bajo tendrán mayor probabilidad de mala evolución clínica a pesar de restaurar el flujo sanguíneo cerebral.

Este concepto también se ha comprobado cuando la extensión de la penumbra es calculada mediante escala ASPECTS (91) (107), por lo que no debemos pensar que éste sea un método inadecuado. Estudios como el de Lin et al (92), han confirmado una buena correlación entre el método ASPECTS y el método cuantitativo convencional para cuantificar core y penumbra. El problema es que la información que aporta el *mismatch VSC-FSC ASPECTS* puede ser un tanto ambigua. Por ejemplo, un mismatch de 4 puntos lo puede presentar un paciente con buen pronostico (VSC 10 puntos – FSC 6 puntos) o un paciente con muy mal pronostico (VSC 5 – FSC 1).

Probablemente el mismatch sea más apropiado como predictor de buena evolución clínica que de mala evolución. Es decir, la asociación "*mismatch alto"*

y *"buen pronostico clínico si se consigue la recanalización"* está muy demostrada, mientras que la asociación "*mismatch bajo"* y "*mal pronostico a pesar de la recanalización"* no siempre se cumple.

Por tanto, podemos afirmar que la extensión del core (medido con imágenes fuente de angioTC y mapa de VSC), y no la penumbra (medida con el mismatch VSC-FSC), es quien mayor capacidad tiene para predecir recanalización fútil.

3.3. Colaterales en angioTC

Las colaterales fueron el tercer parámetro del estudio que demostró ser de gran utilidad para predecir recanalización fútil. Entre los 150 pacientes de la población estudiada, 38 presentaron *colaterales pobres* en angioTC (ocupación de ≤50% del territorio de la ACM) y 36 de ellos sufrieron una recanalización fútil (el 94,7%).

La importancia de las colaterales en el ictus agudo se ha estudiado previamente en diversos trabajos. Kucinski et al (99) en el año 2003 observó que el patrón angiográfico de colaterales era predictor independiente de la evolución clínica tras tratamiento trombolítico (intravenoso o intraarterial). Maas et al (103) y Miteff et al (100) también comprobaron que las colaterales medidas por angioTC podían predecir el pronóstico clínico de los pacientes de igual forma.

Pero además se ha visto que las colaterales tiene importante influencia sobre otros fenómenos como la duración de la penumbra isquémica (93), la probabilidad de recanalización del vaso ocluido (94) (95), el riesgo de transformación hemorrágica (96) y el volumen de infarto final (97) (98). En un reciente metaanálisis del año 2015, Leng at al (115) revisa más de cincuenta estudios de pacientes con ictus agudo por oclusión de gran vaso sometidos a tratamiento endovascular, concluyendo que un patrón de abundantes colaterales se asocia con mejor pronostico funcional a los 3 meses del ictus,

con menor probabilidad de muerte y menor tasa de hemorragia intracraneal sintomática.

Dentro de las múltiples escalas descritas para cuantificar las colaterales (por angiografía o angioTC) las más conocidas son: la de Miteff et al (100) que describe 3 categorías (buenas, moderadas y pobres); la de Tan et al (98) que utiliza 4 grados (ausencia, <50% del territorio ACM, 50-100% del territorio ACM y 100% del territorio ACM); y la de Maas et al (103) que establece 5 categorías (ausencia, menor que en hemisferio contralateral, igual que el contralateral, más que en el contralateral y exuberante).

Pero el problema de estas escalas por angioTC es que ninguna de ellas está plenamente validada, por lo que su uso no se ha generalizado. Este hecho puede ser debido a la heterogeneidad en la adquisición y postprocesado de las imágenes en cada centro hospitalario. El uso de diferentes marcas de equipos multidetectores, técnicas de adquisición, medios de contraste, programas informáticos y algoritmos de reconstrucción puede afectar la precisión diagnóstica de la circulación colateral.

Una importante diferencia puede deberse a la realización de estudios unifásicos o multifásicos (uno varios “barridos” sobre la circulación cerebral) (102). Un angioTC unifásico excesivamente precoz en fase arterial puede no llegar a mostrar las colaterales más lentas, por lo que se estaría infravalorando el verdadero grado de la circulación colateral. Para minimizar este problema se pueden emplear técnicas multifásicos, como sugieren Menon et al (74), o evaluar las imágenes fuente de la TC perfusión como propugnan otros autores (116).

No obstante, a pesar de esta variabilidad, la clasificación de las colaterales se pueden simplificar a diferenciar solamente entre “muchas” o “pocas” colaterales, que probablemente sea lo que mayor trascendencia tenga a la hora de tomar decisiones en la practica clínica habitual. Por este motivo, en nuestro trabajo, hemos definido las colaterales en dos grados: *abundantes o pobres* (según ocupen *más o menos* de la mitad del territorio de la ACM).

De esta forma hemos comprobado que los pacientes con recanalización fútil suelen tener pobres colaterales en su angioTC (p<0,001). Tras el análisis multivariante, las colaterales pobres resultaron ser un predictor independiente de recanalización fútil, con una OR de 8,6 (p=0,007).

Por tanto, al igual que afirman múltiples estudios previos, hemos observado una la importancia que tiene las colaterales para predecir la evolución de los pacientes y su posible respuesta al tratamiento, teniendo gran capacidad para identificar los casos que pueden acabar sufriendo una recanalización fútil.

3.4. Combinación de parámetros y score propuesto.

Como ya hemos mencionado, en la población de nuestro estudio hubo tres parámetros radiológicos de la TC-multimodal que resultaron ser predictores independientes de recanalización fútil en el análisis multivariante: las imágenes fuente de angioTC ASPECTS ≤5, el VSC ASPECTS ≤6 y las colaterales pobres. Cada uno de ellos se considera factor de riesgo de recanalización fútil con un significativo grado de asociación: las imágenes fuente de angioTC con una OR de 5,1 (p=0,03), el VSC con una OR de 3,5 (p=0,017) y las colaterales una OR de 8,6 (p=0,007).

Pero además del valor pronóstico individual de cada uno de estos parámetros, tras realizar un análisis de reclasificación se observó que la combinación de ellos aportaba información pronóstica complementaria que mejoraba la predicción de recanalización fútil. La combinación de los parámetros nos permite construir un sencillo score radiológico que estratifica el riesgo de padecer recanalización fútil basándose exclusivamente en pruebas radiológicas. Asignando un punto a cada parámetro, un paciente puede presentar un rango de 0 a 3 puntos (volvemos a incluir la **tabla 5.11 del apartado Resultados**).

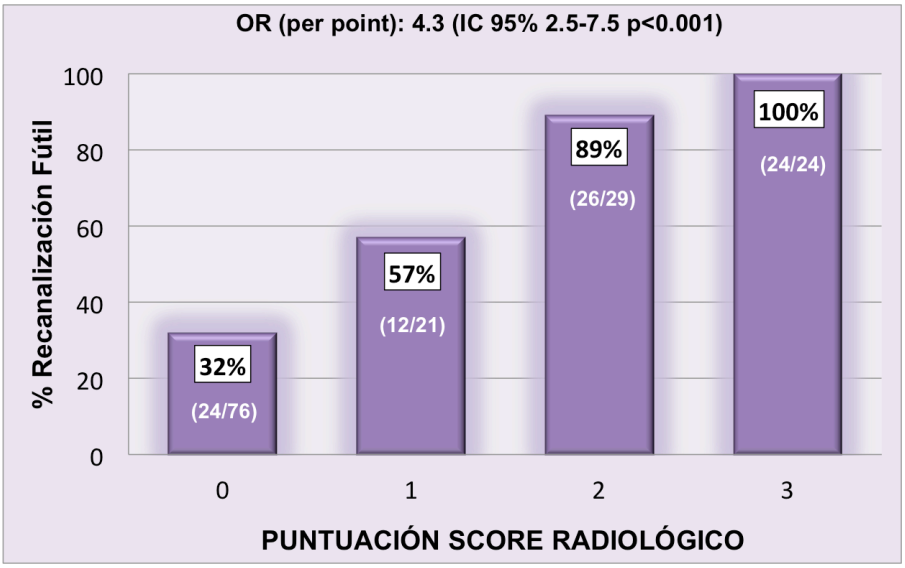
Tabla 5.11. Score radiológico de la TC-multimodal.

PARÁMETRO	VALOR	PUNTOS
VSC ASPECTS	> 6 ≤ 6	0 1
IF - angioTC ASPECTS	> 5 ≤ 5	0 1
COLATERALES	Abundantes (>50%) Pobres (≤50%)	0 1
SCORE RADIOLÓGICO COMBINADO		**0 - 3**

VSC es volumen sanguíneo cerebral; ASPECTS es Alberta Stroke Program Early CT Score; IF-angioTC es imágenes fuente de angioTC

De este modo, al analizar nuestra población de estudio, observamos que la presencia aislada de uno de estos parámetros de la TC-multimodal predice la recanalización fútil en el 57% de los casos. Cuando están presentes dos de estos parámetros, la predicción aumenta hasta el 89% de los casos, y si finalmente los tres parámetros están presentes, el 100% de los casos acaban en recanalización fútil (incluimos otra vez la **figura 5.4 del apartado Resultados**).

Figura 5.4. Porcentaje de pacientes con recanalización fútil según la puntuación del score radiológico propuesto.



Además del evidente valor predictivo de este escore radiológico, tiene la ventaja de ser extremadamente sencillo de aplicar durante la lectura de las imágenes de la TC-multimodal en el momento de la urgencia médica:

- El uso de la escala ASPECTS está muy generalizado para evaluar los ictus en TC craneal simple, y su aprendizaje se produce en etapas iniciales de la formación de cualquier radiólogo general. Por eso, su aplicación en el resto de parámetros de la TC-multimodal no supone ningún inconveniente ni dificultad adicional para el radiólogo encargado de la interpretación de las imágenes.

- La evaluación sistemática de las regiones cerebrales puntuadas por la escala ASPECTS simplifica la lectura de las pruebas de imagen, evita la necesidad de cálculos volumétricos y permite una interpretación más rápida de todos los parámetros de la TC-multimodal.

- La cuantificación de las colaterales se ha simplificado al máximo posible, siendo normalmente muy fácil de ver si abarcan más del 50% del territorio de la ACM (abundantes) o menos del 50% (pobres).

4. RELEVANCIA DE LA TC-MULTIMODAL Y DEL SCORE RADIOLÓGICO PROPUESTO.

Las técnicas multimodales con TC permiten obtener información personalizada del paciente gracias al análisis de la situación fisiopatológica del cerebro tras la oclusión vascular aguda. Pueden mostrar la naturaleza y el mecanismo de producción del ictus, identificar el punto de oclusión vascular, valorar la presencia de colaterales y diferenciar el tejido dañado de forma irreversible del tejido en riesgo de infartarse pero aún salvable.

Toda esta información es de gran utilidad para el manejo del paciente, ya que permite comprender mejor la sintomatología del ictus, seleccionar pacientes candidatos a tratamiento, elegir terapias más conservadoras o más agresivas, estimar la respuesta al tratamiento y establecer las expectativas clínicas del paciente y su pronostico funcional a largo plazo.

Ignorar o malinterpretar toda esta información que aporta la neuroimagen puede llevar a muchos pacientes sin opciones de recuperación a ser fútilmente intervenidos. Como Cloft H escribe en una editorial de la revista *American Journal of Neuroradiology*, "esta situación puede evocarnos el famoso proverbio de *la operación fue un éxito, pero el paciente ha muerto* (o en el contexto de un ictus, ha quedado con una discapacidad permanente)" (110).

Sin embargo todavía hay neurólogos y/o neurointervencionistas que se muestran reticentes a tomar decisiones en base a los hallazgos de las pruebas de neuroimagen. Sus argumentos suelen ser los resultados contradictorios de algunos estudios que utilizaron el core o la penumbra como marcadores pronósticos en el tratamiento del ictus agudo.

Por ejemplo, dos influyentes ensayos clínicos hechos con RM-multimodal (el estudio DEFUSE (117) y el DEFUSE-2 (118)) mostraron que la reperfusión en presencia de mismatch conseguía mayor beneficio clínico que en ausencia de mismatch. Sin embargo, otros estudios hechos también con RM-multimodal, como el EPITHET (119) o el MR-RESCUE (57), no consiguieron demostrar la misma conclusión.

El problema de estos estudios reside en su propia metodología de investigación, pues observamos gran heterogeneidad en las poblaciones analizadas, en las pruebas de imagen realizadas, en los tipos de tratamientos aplicados, en los dispositivos endovasculares empleados e incluso en la experiencia de los operadores para aplicar las técnicas intervencionistas.

Precisamente, todas estas circunstancias se dieron en los tres polémicos ensayos clínicos sobre el tratamiento endovascular publicados en el año 2013

(IMS-3 (55), MR-RESCUE (57) y SYNTHESIS (56)). Ninguno de ellos logró demostrar la superioridad de las técnicas endovasculares frente a la trombolisis intravenosa convencional en pacientes con ictus isquémico agudo y fueron ampliamente criticados desde el mundo neurointervencionista por sus graves defectos metodológicos.

Pero en el año 2015 surgió una enérgica respuesta científica para demostrar lo que parecía evidente, que las técnicas endovasculares pueden superar a la trombolisis intravenosa aislada para conseguir mayor beneficio clínico. Los estudios MR-CLEAN (58), ESCAPE (59), EXTEND-IA (60), SWIFT-PRIME (61) y REVASCAT (62) fueron planteados con un diseño y metodología apropiados y todos alcanzaron esta conclusión.

Una de las claves del éxito de estos estudios fue la selección de pacientes mediante neuroimagen avanzada, principalmente con TC-multimodal. Los ensayos MR-CLEAN, SWIFT PRIME y REVASCAT emplearon la angioTC cerebral para establecer la indicación de tratamiento solamente en pacientes con oclusión vascular demostrada. El estudio ESCAPE empleó la angioTC multifásica para evaluar el patrón de colaterales y seleccionar sólo los casos con abundantes colaterales (como señal de que existía suficiente tejido en penumbra). Los estudios EXTEND-IA y SWIFT PRIME también emplearon la TC perfusión para seleccionar los casos con un patrón de mismatch favorable (core pequeño y abundante penumbra).

Con la intención de confirmar la importancia de la neuroimagen en los pacientes tratados con trombectomía de nuestro medio, en esta tesis nos planteamos un estudio enfocado hacia la búsqueda de biomarcadores de imagen con capacidad de predecir la recanalización fútil. Y aplicando un método de lectura aceptado, aunque no muy extendido, en la TC-multimodal (la escala ASPECTS y la cuantificación de las colaterales), obtuvimos una valiosa información: hay tres parámetros de la TC-multimodal que son predictores independientes de recanalización fútil por separado (imágenes fuente de angioTC, mapa de perfusión VSC y colaterales) y además se pueden combinar para mejorar su capacidad predictiva.

De forma interesante, estos tres parámetros resaltan la importancia que tiene la extensión del *core* para predecir una mala evolución clínica. Cuando el infarto establecido sea extenso (imágenes fuente de angioTC ASPECTS ≤5 y VSC ASPECTS ≤6) existirá baja probabilidad de recuperación a pesar de que el vaso ocluido se consiga recanalizar. Además, la presencia de pobres colaterales puede ayudar a comprender mejor esa extensión del infarto.

Mientras que los pacientes con extensas zonas de penumbra (gracias a abundantes colaterales) tendrán alta probabilidad de responder favorablemente a la recanalización vascular, los pacientes con un core extenso y pobres colaterales tendrán mayor probabilidad de sufrir una recanalización clínicamente fútil.

Por tanto, el score radiológico propuesto en este trabajo que incluye los tres parámetros mencionados, puede ser de gran utilidad a la hora de decidir la actitud terapéutica en los pacientes con ictus agudo.

5. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Las principales limitaciones del estudio son las propias de cualquier estudio unicéntrico, observacional y retrospectivo, en el que la muestra y metodología del estudio pueden limitar la generalización de sus resultados. Podemos destacar los siguientes puntos:

- *Primero,* la población relativamente pequeña de pacientes incluidos hace difícil extraer conclusiones firmes que permitan asegurar la validez externa de nuestro estudio. Aunque el análisis multivariante por regresión logística se empleó para ajustar la heterogeneidad entre grupos, otras posibles variables confusoras o modificadoras de efecto no analizadas pudieron estar presentes.

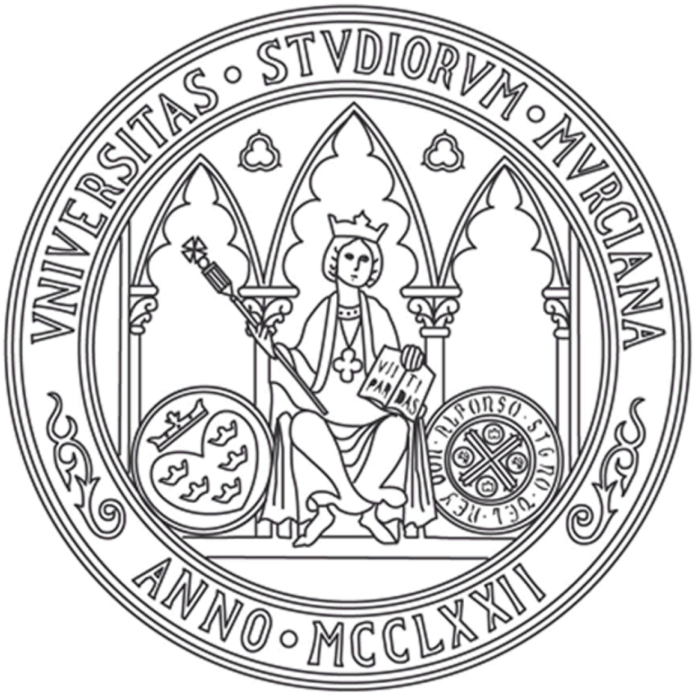
- *Segundo,* la lectura y análisis de las pruebas de imagen podría presentar algún sesgo metodológico. Durante el proceso de revisión de las imágenes, los lectores fueron ciegos a los datos clínicos y terapéuticos, pero eran conscientes de la naturaleza del estudio. Además todos los parámetros de la TC-multimodal se revisaron simultáneamente en cada paciente, por lo que pudo haber influencias de interpretación de alguno sobre los demás parámetros.

- *Tercero*, la aplicación de una técnica de adquisición unifásica para la angioTC cerebral en los modernos equipos multidetectores puede sesgar la estimación del grado de colaterales, ya que la velocidad de adquisición es muy alta. Con un único "barrido" a veces se puede pasar por alto ramas que se rellenan más tardíamente y por tanto se puede infravalorar el grado de colaterales. Como previamente mencionábamos, para solucionar este problema se deberían implementar unos protocolos de imagen actualizados con angioTC multifásicos como propone Menon et al (74) o evaluar las colaterales en las imágenes fuente de la TC perfusión (116).

- *Cuarto,* las puntuaciones ASPECTS del VSC y del mismatch VSC-FSC pueden no corresponderse exactamente con el core y la penumbra, ya que el concepto de éstos se basa en cálculos volumétricos, mientras que la escala ASPECTS analiza una serie de estructuras anatómicas estratégicas, pero no tiene en cuenta otras áreas del cerebro.

- *Quinto,* no hemos analizado otros marcadores radiológicos que se han relacionado en estudios previos con la reperfusión y el pronostico clínico, como son la densidad del trombo en unidades Hounsfield, su composición o su longitud intravascular (98). Tampoco se han registrado otras variables clínicas que pudieran influir en la evolución final de los pacientes, como comorbilidades respiratorias, digestivas, renales o incluso oncológicas.

- *Finalmente sexto,* no debemos caer en la tentación de pensar que todos los pacientes con infarto establecido en las imágenes de TC-multimodal deberían ser directamente excluidos del tratamiento, pues todavía no existe certeza de que esta actitud sea la más correcta. En nuestra opinión, las pruebas de imagen de cada paciente deberían ser analizadas e interpretadas siempre de forma conjunta con otros datos clínicos, como la edad, comorbilidades, tiempo de evolución del ictus y por supuesto voluntad y expectativas del paciente y/o familiares.



VII. CONCLUSIONES

La TC-multimodal aporta biomarcadores de imagen fiables para predecir la evolución clínica de los pacientes con ictus isquémico agudo tratados mediante terapias de revascularización urgentes.

De manera más concreta:

1. La TC-multimodal es una prueba de neuroimagen apropiada para el estudio de los pacientes con ictus agudo, pues mediante análisis dinámico del flujo cerebral permite identificar tejidos sanos, en riesgo y dañados, así como conocer el estado de la vasculatura cerebral.

2. La escala ASPECTS y la cuantificación de las colaterales es un método de lectura válido de la TC-multimodal, que permite un análisis sencillo y fiable de todos sus parámetros. En la población de estudio se observaron diferencias radiológicas significativas entre los pacientes que experimentaron una evolución clínica favorable (recanalización eficaz) y una evolución clínica desfavorable (recanalización fútil).

3. Existe un “punto de corte” óptimo en la escala ASPECTS para cada parámetro radiológico de la TC-multimodal que permite la predicción de recanalización fútil (TC craneal simple ≤7 puntos, imágenes fuente de angioTC ≤5 puntos, mapa de VSC ≤6 puntos, mapa de FSC ≤2 puntos y mismatch VSC-FSC ≤3 puntos). La presencia de colaterales pobres en angioTC (<50% del territorio de la ACM) también se asocian con recanalización fútil.

4. Mediante análisis por regresión logística multivariante se obtuvieron tres parámetros radiológicos que resultaron ser predictores independientes de recanalización fútil: las imágenes fuente de angioTC ASPECTS ≤5, el mapa de VSC ASPECTS ≤6 y las colaterales pobres en angioTC.

5. La combinación de estos tres parámetros de la TC-multimodal aporta información pronóstica complementaria y mejora la predicción de recanalización fútil respecto a cada parámetro radiológico por separado. Esta combinación también proporciona información pronostica adicional sobre otros factores clínicos estudiados (incluido el tiempo de evolución del ictus).

6. Se puede crear un modelo de predicción clínica basado en un score puramente radiológico que incluye estos tres parámetros de la TC-multimodal (imágenes fuente de angioTC, mapa de VSC y colaterales).

VIII. BIBLIOGRAFÍA

1. Martínez-Vila E, Fernández MM, Pagola I, Irimia P. Enfermedades cerebrovasculares. Med-Programa Formación Médica Continuada Acreditado. 2011;10(72):4871–81.

2. Díez Tejedor E. Guía para el diagnóstico y tratamiento del ictus. Barcelona: Prous Science Sociedad Española de Neurología; 2006.

3. Sacco RL, Kasner SE, Broderick JP, Caplan LR, Connors JJ, Culebras A, 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 Jul 1;44(7):2064–89.

4. Hatano S. Experience from a multicentre stroke register: a preliminary report. Bull World Health Organ. 1976;54(5):541–53.

5. Ekman M. Economic evidence in stroke: a review. Eur J Health Econ HEPAC Health Econ Prev Care. 2004 Oct;5 Suppl 1:S74–83.

6. Feigin VL, Lawes CMM, Bennett DA, Anderson CS. Stroke epidemiology: a review of population-based studies of incidence, prevalence, and case-fatality in the late 20th century. Lancet Neurol. 2003 Jan;2(1):43–53.

7. Feigin VL, Forouzanfar MH, Krishnamurthi R, Mensah GA, Connor M, Bennett DA, et al. Global and regional burden of stroke during 1990-2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. Lancet Lond Engl. 2014 Jan 18;383(9913):245–54.

8. Díaz-Guzmán J, Egido J-A, Gabriel-Sánchez R, Barberá-Comes G, Fuentes-Gimeno B, Fernández-Pérez C, et al. Stroke and transient ischemic attack incidence rate in Spain: the IBERICTUS study. Cerebrovasc Dis Basel Switz. 2012;34(4):272–81.

9. Boix R, del Barrio JL, Saz P, Reñé R, Manubens JM, Lobo A, et al. Stroke prevalence among the Spanish elderly: an analysis based on screening surveys. BMC Neurol. 2006;6:36.

10. Díaz-Guzmán J, Bermejo-Pareja F, Benito-León J, Vega S, Gabriel R, Medrano MJ, et al. Prevalence of stroke and transient ischemic attack in three elderly populations of central Spain. Neuroepidemiology. 2008;30(4):247–53.

11. Durán Heras MA, Cámara C, Jiménez D, Delicado Useros V, Domínguez Alcón C, Martínez Moure O, et al. Informe sobre el impacto social de los enfermos dependientes por ictus. Informe SEDIC 2004 [Internet]. Luzán 5; 2005 [cited 2016 Mar 23]. Available from: http://digital.csic.es/handle/10261/100684

12. Goldstein LB, Rothwell PM. Primary prevention and health services delivery. Stroke J Cereb Circ. 2007 Feb;38(2):222–4.

13. Meschia JF, Bushnell C, Boden-Albala B, Braun LT, Bravata DM, Chaturvedi S, et al. Guidelines for the primary prevention of stroke: a

statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke J Cereb Circ. 2014 Dec;45(12):3754–832.

14. Stroke K. Know the Signs. Act in Time. NINDS. January 2008. NIH Publication No. 08-4872. National Institute of Neurological Disorders and Stroke.

15. Jauch EC, Saver JL, Adams HP, Bruno A, Connors JJB, Demaerschalk BM, 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 J Cereb Circ. 2013 Mar;44(3):870–947.

16. Astrup J, Siesjö BK, Symon L. Thresholds in cerebral ischemia - the ischemic penumbra. Stroke J Cereb Circ. 1981 Dec;12(6):723–5.

17. Jansen O, Schellinger P, Fiebach J, Hacke W, Sartor K. Early recanalisation in acute ischaemic stroke saves tissue at risk defined by MRI. Lancet Lond Engl. 1999 Jun 12;353(9169):2036–7.

18. Kaushal V, Schlichter LC. Mechanisms of microglia mediated neurotoxicity in a new model of the stroke penumbra. J Neurosci Off J Soc Neurosci. 2008 Feb 27;28(9):2221–30.

19. Graham SH, Chen J. Programmed cell death in cerebral ischemia. J Cereb Blood Flow Metab Off J Int Soc Cereb Blood Flow Metab. 2001 Feb;21(2):99–109.

20. Back T, Zhao W, Ginsberg MD. Three-dimensional image analysis of brain glucose metabolism-blood flow uncoupling and its electrophysiological correlates in the acute ischemic penumbra following middle cerebral artery occlusion. J Cereb Blood Flow Metab Off J Int Soc Cereb Blood Flow Metab. 1995 Jul;15(4):566–77.

21. Hacke W, Schwab S, Horn M, Spranger M, De Georgia M, von Kummer R. “Malignant” middle cerebral artery territory infarction: clinical course and prognostic signs. Arch Neurol. 1996 Apr;53(4):309–15.

22. Shuaib A, Butcher K, Mohammad AA, Saqqur M, Liebeskind DS. Collateral blood vessels in acute ischaemic stroke: a potential therapeutic target. Lancet Neurol. 2011 Oct;10(10):909–21.

23. Derdeyn CP, Grubb RL, Powers WJ. Cerebral hemodynamic impairment: methods of measurement and association with stroke risk. Neurology. 1999 Jul 22;53(2):251–9.

24. Wallace JD, Levy LL. Blood pressure after stroke. JAMA. 1981 Nov 13;246(19):2177–80.

25. Easton JD, Albers GW, Caplan LR, Saver JL, Sherman DG, TIA Working Group. Discussion: Reconsideration of TIA terminology and definitions. Neurology. 2004 Apr 27;62(8 Suppl 6):S29–34.

26. Adams HP, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. Stroke J Cereb Circ. 1993 Jan;24(1):35–41.

27. Bamford J, Sandercock P, Dennis M, Burn J, Warlow C. Classification and natural history of clinically identifiable subtypes of cerebral infarction. Lancet Lond Engl. 1991 Jun 22;337(8756):1521–6.

28. Alonso de Leciñana M, Egido JA, Casado I, Ribó M, Dávalos A, Masjuan J, et al. Guidelines for the treatment of acute ischaemic stroke. Neurol Barc Spain. 2014 Mar;29(2):102–22.

29. Rha J-H, Saver JL. The impact of recanalization on ischemic stroke outcome: a meta-analysis. Stroke J Cereb Circ. 2007 Mar;38(3):967–73.

30. 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 Dec 14;333(24):1581–7.

31. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, Toni D, Lesaffre E, von Kummer R, et al. Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke. The European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS). JAMA. 1995 Oct 4;274(13):1017–25.

32. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, von Kummer R, Davalos A, Meier D, 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 Lond Engl. 1998 Oct 17;352(9136):1245–51.

33. Clark WM, Albers GW, Madden KP, Hamilton S. The rtPA (alteplase) 0- to 6-hour acute stroke trial, part A (A0276g) : results of a double-blind, placebo-controlled, multicenter study. Thromblytic therapy in acute ischemic stroke study investigators. Stroke J Cereb Circ. 2000 Apr;31(4):811–6.

34. Clark WM, Wissman S, Albers GW, Jhamandas JH, Madden KP, Hamilton S. 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 Dec 1;282(21):2019–26.

35. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, Brozman M, Dávalos A, Guidetti D, et al. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. N Engl J Med. 2008 Sep 25;359(13):1317–29.

36. European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee, ESO Writing Committee. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack 2008. Cerebrovasc Dis Basel Switz. 2008;25(5):457–507.

37. Haley EC, Thompson JLP, Grotta JC, Lyden PD, Hemmen TG, Brown DL, et al. Phase IIB/III trial of tenecteplase in acute ischemic stroke: results of a prematurely terminated randomized clinical trial. Stroke J Cereb Circ. 2010 Apr;41(4):707–11.

38. Parsons MW, Miteff F, Bateman GA, Spratt N, Loiselle A, Attia J, et al. Acute ischemic stroke: imaging-guided tenecteplase treatment in an extended time window. Neurology. 2009 Mar 10;72(10):915–21.

39. Hacke W, Albers G, Al-Rawi Y, Bogousslavsky J, Davalos A, Eliasziw M, et al. The Desmoteplase in Acute Ischemic Stroke Trial (DIAS): a phase II MRI-based 9-hour window acute stroke thrombolysis trial with intravenous desmoteplase. Stroke J Cereb Circ. 2005 Jan;36(1):66–73.

40. del Zoppo GJ, Higashida RT, Furlan AJ, Pessin MS, Rowley HA, Gent M. PROACT: a phase II randomized trial of recombinant pro-urokinase by direct arterial delivery in acute middle cerebral artery stroke. PROACT Investigators. Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism. Stroke J Cereb Circ. 1998 Jan;29(1):4–11.

41. Furlan A, Higashida R, Wechsler L, Gent M, Rowley H, Kase C, et al. Intra-arterial prourokinase for acute ischemic stroke. The PROACT II study: a randomized controlled trial. Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism. JAMA. 1999 Dec 1;282(21):2003–11.

42. Ogawa A, Mori E, Minematsu K, Taki W, Takahashi A, Nemoto S, et al. Randomized trial of intraarterial infusion of urokinase within 6 hours of middle cerebral artery stroke: the middle cerebral artery embolism local fibrinolytic intervention trial (MELT) Japan. Stroke J Cereb Circ. 2007 Oct;38(10):2633–9.

43. Powers WJ, Derdeyn CP, Biller J, Coffey CS, Hoh BL, Jauch EC, 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 J Cereb Circ. 2015 Oct;46(10):3020–35.

44. BERMEJO PG, LARA JFA. Recanalización versus reperfusión. [cited 2016 Apr 24]; Available from: http://www.ictussen.org/files3/r9/5.pdf

45. Alexandrov AV, Burgin WS, Demchuk AM, El-Mitwalli A, Grotta JC. Speed of intracranial clot lysis with intravenous tissue plasminogen activator therapy: sonographic classification and short-term improvement. Circulation. 2001 Jun 19;103(24):2897–902.

46. Ikushima I, Ohta H, Hirai T, Yokogami K, Miyahara D, Maeda N, et al. Balloon catheter disruption of middle cerebral artery thrombus in conjunction with thrombolysis for the treatment of acute middle cerebral artery embolism. AJNR Am J Neuroradiol. 2007 Mar;28(3):513–7.

47. Smith WS, Sung G, Starkman S, Saver JL, Kidwell CS, Gobin YP, et al. Safety and efficacy of mechanical embolectomy in acute ischemic stroke: results of the MERCI trial. Stroke J Cereb Circ. 2005 Jul;36(7):1432–8.

48. Smith WS, Sung G, Saver J, Budzik R, Duckwiler G, Liebeskind DS, et al. Mechanical thrombectomy for acute ischemic stroke: final results of the Multi MERCI trial. Stroke J Cereb Circ. 2008 Apr;39(4):1205–12.

49. Penumbra Pivotal Stroke Trial Investigators. 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 J Cereb Circ. 2009 Aug;40(8):2761–8.

50. Turk AS, Frei D, Fiorella D, Mocco J, Baxter B, Siddiqui A, et al. ADAPT FAST study: a direct aspiration first pass technique for acute stroke thrombectomy. J Neurointerventional Surg. 2014 May;6(4):260–4.

51. Dávalos A, Pereira VM, Chapot R, Bonafé A, Andersson T, Gralla J, et al. Retrospective multicenter study of Solitaire FR for revascularization in the treatment of acute ischemic stroke. Stroke J Cereb Circ. 2012 Oct;43(10):2699–705.

52. San Román L, Obach V, Blasco J, Macho J, Lopez A, Urra X, et al. Single-center experience of cerebral artery thrombectomy using the TREVO device in 60 patients with acute ischemic stroke. Stroke J Cereb Circ. 2012 Jun;43(6):1657–9.

53. Saver JL, Jahan R, Levy EI, Jovin TG, Baxter B, Nogueira RG, 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 Lond Engl. 2012 Oct 6;380(9849):1241–9.

54. Nogueira RG, Lutsep HL, Gupta R, Jovin TG, Albers GW, Walker GA, et al. Trevo versus Merci retrievers for thrombectomy revascularisation of large vessel occlusions in acute ischaemic stroke (TREVO 2): a randomised trial. Lancet Lond Engl. 2012 Oct 6;380(9849):1231–40.

55. Broderick JP, Palesch YY, Demchuk AM, Yeatts SD, Khatri P, Hill MD, et al. Endovascular therapy after intravenous t-PA versus t-PA alone for stroke. N Engl J Med. 2013 Mar 7;368(10):893–903.

56. Ciccone A, Valvassori L, Nichelatti M, Sgoifo A, Ponzio M, Sterzi R, et al. Endovascular treatment for acute ischemic stroke. N Engl J Med. 2013 Mar 7;368(10):904–13.

57. Kidwell CS, Jahan R, Gornbein J, Alger JR, Nenov V, Ajani Z, et al. A trial of imaging selection and endovascular treatment for ischemic stroke. N Engl J Med. 2013 Mar 7;368(10):914–23.

58. Berkhemer OA, Fransen PSS, Beumer D, van den Berg LA, Lingsma HF, Yoo AJ, et al. A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke. N Engl J Med. 2015 Jan 1;372(1):11–20.

59. Goyal M, Demchuk AM, Menon BK, Eesa M, Rempel JL, Thornton J, et al. Randomized assessment of rapid endovascular treatment of ischemic stroke. N Engl J Med. 2015 Mar 12;372(11):1019–30.

60. Campbell BCV, Mitchell PJ, Kleinig TJ, Dewey HM, Churilov L, Yassi N, et al. Endovascular therapy for ischemic stroke with perfusion-imaging selection. N Engl J Med. 2015 Mar 12;372(11):1009–18.

61. Saver JL, Goyal M, Bonafe A, Diener H-C, Levy EI, Pereira VM, et al. Stent-retriever thrombectomy after intravenous t-PA vs. t-PA alone in stroke. N Engl J Med. 2015 Jun 11;372(24):2285–95.

62. Jovin TG, Chamorro A, Cobo E, de Miquel MA, Molina CA, Rovira A, et al. Thrombectomy within 8 hours after symptom onset in ischemic stroke. N Engl J Med. 2015 Jun 11;372(24):2296–306.

63. Badhiwala JH, Nassiri F, Alhazzani W, Selim MH, Farrokhyar F, Spears J, et al. Endovascular Thrombectomy for Acute Ischemic Stroke: A Meta-analysis. JAMA. 2015 Nov 3;314(17):1832–43.

64. Goyal M, Menon BK, van Zwam WH, Dippel DWJ, Mitchell PJ, Demchuk AM, et al. Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from five randomised trials. Lancet Lond Engl. 2016 Feb 18;

65. Hussein HM, Georgiadis AL, Vazquez G, Miley JT, Memon MZ, Mohammad YM, et al. Occurrence and predictors of futile recanalization following endovascular treatment among patients with acute ischemic stroke: a multicenter study. AJNR Am J Neuroradiol. 2010 Mar;31(3):454–8.

66. Molina CA. Futile recanalization in mechanical embolectomy trials: a call to improve selection of patients for revascularization. Stroke J Cereb Circ. 2010 May;41(5):842–3.

67. Alexandrov AV, Hall CE, Labiche LA, Wojner AW, Grotta JC. Ischemic stunning of the brain: early recanalization without immediate clinical improvement in acute ischemic stroke. Stroke J Cereb Circ. 2004 Feb;35(2):449–52.

68. Taschner C-A, Treier M, Schumacher M, Berlis A, Weber J, Niesen W. Mechanical thrombectomy with the Penumbra recanalization device in acute ischemic stroke. J Neuroradiol J Neuroradiol. 2011 Mar;38(1):47–52.

69. Janardhan V, Qureshi AI. Mechanisms of ischemic brain injury. Curr Cardiol Rep. 2004 Mar;6(2):117–23.

70. Beauchamp NJ, Barker PB, Wang PY, vanZijl PC. Imaging of acute cerebral ischemia. Radiology. 1999 Aug;212(2):307–24.

71. Davis S, Donnan GA. Time is Penumbra: imaging, selection and outcome. The Johann jacob wepfer award 2014. Cerebrovasc Dis Basel Switz. 2014;38(1):59–72.

72. Furlan AJ, Eyding D, Albers GW, Al-Rawi Y, Lees KR, Rowley HA, et al. Dose Escalation of Desmoteplase for Acute Ischemic Stroke (DEDAS): evidence of safety and efficacy 3 to 9 hours after stroke onset. Stroke J Cereb Circ. 2006 May;37(5):1227–31.

73. Hacke W, Furlan AJ, Al-Rawi Y, Davalos A, Fiebach JB, Gruber F, et al. Intravenous desmoteplase in patients with acute ischaemic stroke selected by MRI perfusion-diffusion weighted imaging or perfusion CT (DIAS-2): a prospective, randomised, double-blind, placebo-controlled study. Lancet Neurol. 2009 Feb;8(2):141–50.

74. Menon BK, Goyal M. Imaging Paradigms in Acute Ischemic Stroke: A Pragmatic Evidence-based Approach. Radiology. 2015 Oct;277(1):7–12.

75. Menon BK, Campbell BCV, Levi C, Goyal M. Role of imaging in current acute ischemic stroke workflow for endovascular therapy. Stroke J Cereb Circ. 2015 Jun;46(6):1453–61.

76. von Kummer R, Bourquain H, Bastianello S, Bozzao L, Manelfe C, Meier D, et al. Early prediction of irreversible brain damage after ischemic stroke at CT. Radiology. 2001 Apr;219(1):95–100.

77. Lev MH, Farkas J, Gemmete JJ, Hossain ST, Hunter GJ, Koroshetz WJ, et al. Acute stroke: improved nonenhanced CT detection--benefits of soft-copy interpretation by using variable window width and center level settings. Radiology. 1999 Oct;213(1):150–5.

78. 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 Lond Engl. 2000 May 13;355(9216):1670–4.

79. Camargo ECS, Furie KL, Singhal AB, Roccatagliata L, Cunnane ME, Halpern EF, et al. Acute brain infarct: detection and delineation with CT angiographic source images versus nonenhanced CT scans. Radiology. 2007 Aug;244(2):541–8.

80. Wintermark M, Reichhart M, Cuisenaire O, Maeder P, Thiran J-P, Schnyder P, et al. Comparison of admission perfusion computed tomography and qualitative diffusion- and perfusion-weighted magnetic

resonance imaging in acute stroke patients. Stroke J Cereb Circ. 2002 Aug;33(8):2025–31.

81. Schramm P, Schellinger PD, Fiebach JB, Heiland S, Jansen O, Knauth M, et al. Comparison of CT and CT angiography source images with diffusion-weighted imaging in patients with acute stroke within 6 hours after onset. Stroke J Cereb Circ. 2002 Oct;33(10):2426–32.

82. Wintermark M, Albers GW, Alexandrov AV, Alger JR, Bammer R, Baron J-C, et al. Acute stroke imaging research roadmap. Stroke J Cereb Circ. 2008 May;39(5):1621–8.

83. 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 Off J Int Stroke Soc. 2009 Oct;4(5):354–64.

84. Demchuk AM, Hill MD, Barber PA, Silver B, Patel SC, Levine SR, et al. Importance of early ischemic computed tomography changes using ASPECTS in NINDS rtPA Stroke Study. Stroke J Cereb Circ. 2005 Oct;36(10):2110–5.

85. Mak HKF, Yau KKW, Khong P-L, Ching ASC, Cheng P-W, Au-Yeung PKM, et al. Hypodensity of >1/3 middle cerebral artery territory versus Alberta Stroke Programme Early CT Score (ASPECTS): comparison of two methods of quantitative evaluation of early CT changes in hyperacute ischemic stroke in the community setting. Stroke J Cereb Circ. 2003 May;34(5):1194–6.

86. Dzialowski I, Hill MD, Coutts SB, Demchuk AM, Kent DM, Wunderlich O, et al. 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 J Cereb Circ. 2006 Apr;37(4):973–8.

87. Coutts SB, Lev MH, Eliasziw M, Roccatagliata L, Hill MD, Schwamm LH, et al. ASPECTS on CTA source images versus unenhanced CT: added value in predicting final infarct extent and clinical outcome. Stroke J Cereb Circ. 2004 Nov;35(11):2472–6.

88. Bhatia R, Bal SS, Shobha N, Menon BK, Tymchuk S, Puetz V, et al. CT angiographic source images predict outcome and final infarct volume better than noncontrast CT in proximal vascular occlusions. Stroke J Cereb Circ. 2011 Jun;42(6):1575–80.

89. Aviv RI, Mandelcorn J, Chakraborty S, Gladstone D, Malham S, Tomlinson G, et al. Alberta Stroke Program Early CT Scoring of CT perfusion in early stroke visualization and assessment. AJNR Am J Neuroradiol. 2007 Dec;28(10):1975–80.

90. Parsons MW, Pepper EM, Chan V, Siddique S, Rajaratnam S, Bateman GA, et al. Perfusion computed tomography: prediction of final infarct extent and stroke outcome. Ann Neurol. 2005 Nov;58(5):672–9.

91. Psychogios M-N, Schramm P, Frölich AM, Kallenberg K, Wasser K, Reinhardt L, et al. Alberta Stroke Program Early CT Scale evaluation of multimodal computed tomography in predicting clinical outcomes of stroke patients treated with aspiration thrombectomy. Stroke J Cereb Circ. 2013 Aug;44(8):2188–93.

92. Lin K, Rapalino O, Lee B, Do KG, Sussmann AR, Law M, et al. Correlation of volumetric mismatch and mismatch of Alberta Stroke Program Early CT Scores on CT perfusion maps. Neuroradiology. 2009 Jan;51(1):17–23.

93. Bang OY, Saver JL, Buck BH, Alger JR, Starkman S, Ovbiagele B, et al. Impact of collateral flow on tissue fate in acute ischaemic stroke. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2008 Jun;79(6):625–9.

94. Bang OY, Saver JL, Kim SJ, Kim G-M, Chung C-S, Ovbiagele B, et al. Collateral flow predicts response to endovascular therapy for acute ischemic stroke. Stroke J Cereb Circ. 2011 Mar;42(3):693–9.

95. Nambiar V, Sohn SI, Almekhlafi MA, Chang HW, Mishra S, Qazi E, et al. CTA collateral status and response to recanalization in patients with acute ischemic stroke. AJNR Am J Neuroradiol. 2014 May;35(5):884–90.

96. Bang OY, Saver JL, Kim SJ, Kim G-M, Chung C-S, Ovbiagele B, et al. Collateral flow averts hemorrhagic transformation after endovascular therapy for acute ischemic stroke. Stroke J Cereb Circ. 2011 Aug;42(8):2235–9.

97. Angermaier A, Langner S, Kirsch M, Kessler C, Hosten N, Khaw AV. CT-angiographic collateralization predicts final infarct volume after intra-arterial thrombolysis for acute anterior circulation ischemic stroke. Cerebrovasc Dis Basel Switz. 2011;31(2):177–84.

98. Tan IYL, Demchuk AM, Hopyan J, Zhang L, Gladstone D, Wong K, et al. CT angiography clot burden score and collateral score: correlation with clinical and radiologic outcomes in acute middle cerebral artery infarct. AJNR Am J Neuroradiol. 2009 Mar;30(3):525–31.

99. Kucinski T, Koch C, Eckert B, Becker V, Krömer H, Heesen C, et al. Collateral circulation is an independent radiological predictor of outcome after thrombolysis in acute ischaemic stroke. Neuroradiology. 2003 Jan;45(1):11–8.

100. Miteff F, Levi CR, Bateman GA, Spratt N, McElduff P, Parsons MW. The independent predictive utility of computed tomography angiographic collateral status in acute ischaemic stroke. Brain J Neurol. 2009 Aug;132(Pt 8):2231–8.

101. Souza LCS, Yoo AJ, Chaudhry ZA, Payabvash S, Kemmling A, Schaefer PW, et al. Malignant CTA collateral profile is highly specific for large admission DWI infarct core and poor outcome in acute stroke. AJNR Am J Neuroradiol. 2012 Aug;33(7):1331–6.

102. Yang C-Y, Chen Y-F, Lee C-W, Huang A, Shen Y, Wei C, et al. Multiphase CT angiography versus single-phase CT angiography: comparison of image quality and radiation dose. AJNR Am J Neuroradiol. 2008 Aug;29(7):1288–95.

103. Maas MB, Lev MH, Ay H, Singhal AB, Greer DM, Smith WS, et al. Collateral vessels on CT angiography predict outcome in acute ischemic stroke. Stroke J Cereb Circ. 2009 Sep;40(9):3001–5.

104. Molina CA, Alexandrov AV, Demchuk AM, Saqqur M, Uchino K, Alvarez-Sabín J, et al. Improving the predictive accuracy of recanalization on stroke outcome in patients treated with tissue plasminogen activator. Stroke J Cereb Circ. 2004 Jan;35(1):151–6.

105. Parrilla G, García-Villalba B, Espinosa de Rueda M, Zamarro J, Carrión E, Hernández-Fernández F, et al. Hemorrhage/contrast staining areas after mechanical intra-arterial thrombectomy in acute ischemic stroke: imaging findings and clinical significance. AJNR Am J Neuroradiol. 2012 Oct;33(9):1791–6.

106. Finlayson O, John V, Yeung R, Dowlatshahi D, Howard P, Zhang L, et al. Interobserver agreement of ASPECT score distribution for noncontrast CT, CT angiography, and CT perfusion in acute stroke. Stroke J Cereb Circ. 2013 Jan;44(1):234–6.

107. Lee JH, Kim YJ, Choi JW, Roh HG, Chun YI, Cho H-J, et al. Multimodal CT: favorable outcome factors in acute middle cerebral artery stroke with large artery occlusion. Eur Neurol. 2013;69(6):366–74.

108. González RG. Imaging-guided acute ischemic stroke therapy: From “time is brain” to “physiology is brain.” AJNR Am J Neuroradiol. 2006 Apr;27(4):728–35.

109. Michel P, Bogousslavsky J. Penumbra is brain: no excuse not to perfuse. Ann Neurol. 2005 Nov;58(5):661–3.

110. Cloft HJ. Death and destruction in the intra-arterial battle with acute ischemic stroke. AJNR Am J Neuroradiol. 2011 Dec;32(10):1769–70.

111. Kim J-T, Park M-S, Choi K-H, Nam T-S, Choi S-M, Lee S-H, et al. The CBV-ASPECT Score as a predictor of fatal stroke in a hyperacute state. Eur Neurol. 2010;63(6):357–63.

112. Lum C, Ahmed ME, Patro S, Thornhill R, Hogan M, Iancu D, et al. Computed tomographic angiography and cerebral blood volume can predict final infarct volume and outcome after recanalization. Stroke J Cereb Circ. 2014 Sep;45(9):2683–8.

113. Donnan GA, Baron J-C, Ma H, Davis SM. Penumbral selection of patients for trials of acute stroke therapy. Lancet Neurol. 2009 Mar;8(3):261–9.

114. Fisher M, Albers GW. Advanced imaging to extend the therapeutic time window of acute ischemic stroke. Ann Neurol. 2013 Jan;73(1):4–9.

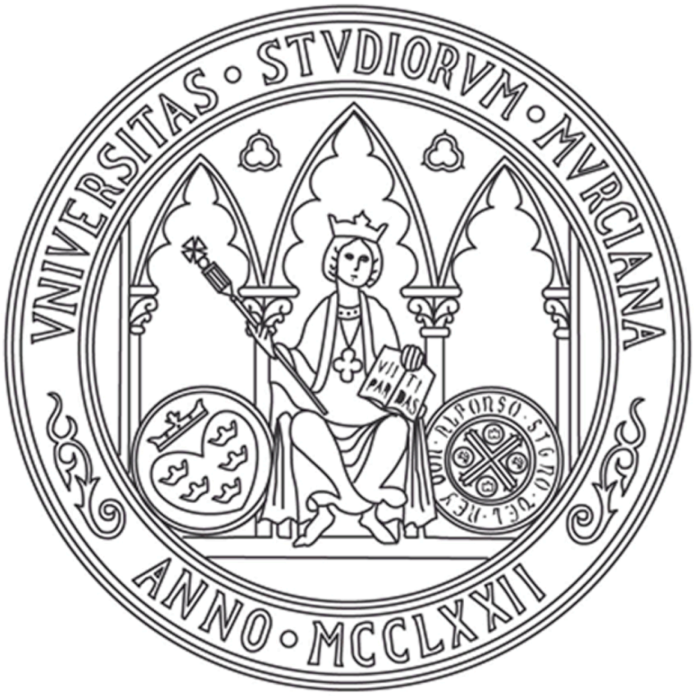
115. Leng X, Fang H, Leung TWH, Mao C, Miao Z, Liu L, et al. Impact of collaterals on the efficacy and safety of endovascular treatment in acute ischaemic stroke: a systematic review and meta-analysis. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2015 Jun 10;

116. Calleja AI, Cortijo E, García-Bermejo P, Gómez RD, Pérez-Fernández S, Del Monte JM, et al. Collateral circulation on perfusion-computed tomography-source images predicts the response to stroke intravenous thrombolysis. Eur J Neurol. 2013 May;20(5):795–802.

117. Albers GW, Thijs VN, Wechsler L, Kemp S, Schlaug G, Skalabrin E, 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.

118. Lansberg MG, Straka M, Kemp S, Mlynash M, Wechsler LR, Jovin TG, et al. MRI profile and response to endovascular reperfusion after stroke (DEFUSE 2): a prospective cohort study. Lancet Neurol. 2012 Oct;11(10):860–7.

119. Davis SM, Donnan GA, Parsons MW, Levi C, Butcher KS, Peeters A, 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.



IX. ANEXOS

A. ESCALA NIHSS (*National Institute of Health Stroke Scale*)

Escala NIHSS					
Variable	**Definición**	**Puntos**	**Variable**	**Definición**	**Puntos**
1A. Nivel de Conciencia	0 = Alerta 1 = Somnolencia 2 = Estupor 3 = Coma		**7. Motor MI-Der.**	0 = Normal 1 = Desviación del miembro 2 = Algún esfuerzo vs gravedad 3 = Sin esfuerzo vs gravedad 4 = Sin movimiento	
1B. Nivel de Conciencia (preguntas)	0 = Ambas Correctas 1 = Una Correcta 2 = Ambas Incorrectas (se pregunta el mes actual y la edad del paciente)		**8. Motor MI-Izq.**	Igual al anterior (Prueba con pierna extendida a 30° durante 5 segundos)	
1C. Nivel de Conciencia (órdenes)	0 = Responde ambas 1 = Responde una 2 = No responde (Ordenes: abrir y cerrar los ojos y empuñar la mano no parética)		**9. Ataxia**	0 = Ausente 1 = Presente en una extremidad 2 = Presente en 2 o más Extremidades	
2. Mirada Conjugada	0 = Normal 1 = Parálisis parcial 2 = Desviación forzada		**10.Sensibilidad**	0 = Normal 1 = Pérdida parcial, leve 2 = Pérdida densa	
3. Campos Visuales	0 = Normal 1 = Hemianopsia parcial 2 = Hemianopsia completa 3 = Hemianopsia bilateral		**11. Lenguaje**	0 = Normal 1 = Afasia leve a moderada 2 = Afasia severa 3 = Mutismo	
4. Paresia Facial	0 = Normal 1 = Asimetría menor 2 = Paresia parcial (central) 3 = Paresia Total		**12. Disartria**	0 = Articulación Normal 1 = Disartria leve a moderada 2 = Ininteligible	
5. Motor MS-Der.	0 = Normal 1 = Desviación del miembro 2 = Algún esfuerzo vs gravedad 3 = Sin esfuerzo vs gravedad 4 = Sin movimiento		**13. Extinción (Inatención) Negligencia**	0 = Ausente 1 = Parcial 2 = Completa	
6. Motor MS-Izq.	Igual al anterior (Prueba con brazos extendidos a 90° durante 10 segundos)		**PUNTUACIÓN TOTAL**		

B. ESCALA DE RANKIN MODIFICADA (mRS).

Escala de Rankin Modificada	
0	**SIN SÍNTOMAS.**
1	**SIN INCAPACIDAD SIGNIFICATIVA.** A pesar de síntomas realiza actividades cotidianas.
2	**INCAPACIDAD LEVE.** Incapaz de realizar las actividades previas pero capaz de hacer algunas actividades sin asistencia.
3	**INCAPACIDAD MODERADA.** Requiere alguna ayuda pero capaz de caminar sin ayuda.
4	**INCAPACIDAD MODERADAMENTE SEVERA.** Incapaz de caminar sin ayuda e incapaz de realizar sus necesidades corporales sin ayuda.
5	**INCAPACIDAD SEVERA.** Confinado a cama, incontinente y requiere cuidado constante de enfermería.
6	**DEFUNCIÓN.**

C. ESCALA TICI *(Thrombolysis in Cerebral Infarction).*

GRADO	DESCRIPCIÓN
0	No recanalización (sin perfusión distal al punto de oclusión).
1	Paso mínimo de contraste más allá del punto de oclusión, sin rellenar las ramas distales.
2A	Apertura del punto de oclusión, pero relleno de contraste en menos de 2/3 del territorio vascular.
2B	Apertura del punto de oclusión, con relleno de contraste en más de 2/3 del territorio vascular, con velocidad enlentecida.
3	Apertura del punto de oclusión y perfusión distal normal.

X. PUBLICACIÓN DEL TRABAJO

Stroke
Journal of the American Heart Association

American Heart Association | American Stroke Association

Combined Multimodal Computed Tomography Score Correlates With Futile Recanalization After Thrombectomy in Patients With Acute Stroke

Mariano Espinosa de Rueda, Guillermo Parrilla, Sergio Manzano-Fernández, Blanca García-Villalba, Joaquín Zamarro, Francisco Hernández-Fernández, Cristina Sánchez-Vizcaino, Ester Carreón, Ana Morales and Antonio Moreno

Stroke. 2015;46:2517-2522; originally published online July 28, 2015;
doi: 10.1161/STROKEAHA.114.008598
Stroke is published by the American Heart Association, 7272 Greenville Avenue, Dallas, TX 75231
Copyright © 2015 American Heart Association, Inc. All rights reserved.
Print ISSN: 0039-2499. Online ISSN: 1524-4628

The online version of this article, along with updated information and services, is located on the World Wide Web at:
http://stroke.ahajournals.org/content/46/9/2517

Data Supplement (unedited) at:
http://stroke.ahajournals.org/content/suppl/2015/07/28/STROKEAHA.114.008598.DC1.html

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

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

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

Combined Multimodal Computed Tomography Score Correlates With Futile Recanalization After Thrombectomy in Patients With Acute Stroke

Mariano Espinosa de Rueda, MD; Guillermo Parrilla, PhD; Sergio Manzano-Fernández, PhD; Blanca García-Villalba, MD; Joaquín Zamarro, MD; Francisco Hernández-Fernández, PhD; Cristina Sánchez-Vizcaino, MD; Ester Carreón, MD; Ana Morales, PhD; Antonio Moreno, MD

Background and Purpose—Futile recanalization after acute ischemic stroke occurs in almost half of the patients despite optimal angiographic results. Multimodal neuroimaging may help to improve patient's selection but is still dismissed by many interventionalists. Our aim was to evaluate the accuracy of each parameter of multimodal computed tomography (CT) and their combination for predicting futile recanalization after successful thrombectomy.

Methods—We retrospectively reviewed a cohort of consecutive patients with anterior circulation stroke, fully assessable multimodal CT, and successful recanalization. Nonenhanced CT, CT angiography source images, cerebral blood volume (CBV), cerebral blood flow (CBF), and mismatch CBV–CBF maps were studied by Alberta Stroke Program Early CT Score (ASPECTS); collaterals on CT angiography were graded as poor or good (≤50% or >50% of the middle cerebral artery territory). Futile recanalization was defined as modified Rankin Scale score >2 at 3 months despite successful recanalization.

Results—One hundred fifty patients were included and 57% of them had futile recanalization. They had lower ASPECTS on nonenhanced CT, CT angiography source images, CBV, CBF, and mismatch CBV–CBF and presented more frequently poor collaterals (all $P<0.001$). Among them, CBV showed the highest area under the curve (0.83; 95% confidence interval, 0.76–0.88). In multivariate analyses, CT angiography source images ≤5 (odds ratio, 5.1; 95% confidence interval, 1.2–21.9), CBV≤6 (odds ratio, 3.5; 95% confidence interval, 1.2–9.7), and poor collaterals (odds ratio, 8.6; 95% confidence interval, 1.8–41.7) were independent predictors of futile recanalization. A combined score of these 3 parameters added complementary information: 57% of the patients with score-1, 89% with score-2, and 100% with score-3 had futile recanalization. Reclassification analyses indicated that this score improved prediction of futile recanalization.

Conclusions—In this population, a combined multimodal CT score predicted futile recanalization.

(*Stroke*. 2015;46:2517-2522. DOI: 10.1161/STROKEAHA.114.008598.)

Key Words: angiography ■ multimodal imaging ■ stroke ■ thrombectomy ■ tomography

Recanalization is strongly associated with improved functional outcomes and reduced mortality in patients with acute stroke, but reopening of large arteries may not achieve effective tissue reperfusion, may occur too late, or even may exacerbate tissue injury by reperfusion phenomenon.[1] The so-called futile recanalization concept refers to those patients who present poor clinical outcomes despite an adequate vessel recanalization.[2] Although the mechanical thrombectomy devices and reperfusion techniques in acute ischemic stroke keep rapidly evolving and achieve higher recanalization rates, a significant number of successfully treated patients do not experience clinical improvement after thrombectomy. This fact has been related not only to several nonmodifiable factors, such as age, hypertension, stroke severity, proximal occlusion, and time from symptom onset,[3] but also to the underestimation of the ischemic injury on conventional neuroimaging before thrombectomy.[4–6]

Relevant studies by experienced neurovascular groups have shown the added value of advanced neuroimaging in showing the extension of the ischemic lesion.[7–9] Despite these facts, many interventional neuroradiologists still do not take into account the relevant information that can be achieved

Received December 29, 2014; final revision received June 14, 2015; accepted June 24, 2015.

From the Service of Interventional Neuroradiology (M.E.d.R., G.P., B.G.-V., J.Z., A. Moreno), Service of Neurology (G.P., C.S.-V., E.C., A. Morales), and Service of Cardiology (S.M.-F.), Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia, Spain; and Service of Neurology, Hospital General Universitario de Albacete, Albacete, Spain (F.H.-F.).

The online-only Data Supplement is available with this article at http://stroke.ahajournals.org/lookup/suppl/doi:10.1161/STROKEAHA.114.008598/-/DC1.

Correspondence to Mariano Espinosa de Rueda, MD, Service of Interventional Neuroradiology, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, Ctra Madrid-Cartagena S/N 30120, Murcia, Spain. E-mail mm.espinosa@gmail.com

© 2015 American Heart Association, Inc.

from multimodal CT or MR, and a significant number of patients are often taken to the angio-suite without advanced imaging to show if treatment has a chance to succeed. This fact can be because of unfamiliarity with the advanced imaging techniques or the misbelief that they delay the thrombectomy and thus aggravate the ischemic injury.

The Alberta Stroke Program Early CT Score (ASPECTS) is a semiquantitative scoring system developed to select patients eligible for intravenous thrombolysis (IVT) with nonenhanced CT (NECT).[10] Some authors have applied ASPECTS to perfusion CT (CTP) parametric maps and CT angiography source images (CTA-SI)[11–13] trying to achieve a better selection of patients for reperfusion therapy. Collateral flow analysis with CTA has also been studied as a predictor of functional outcome.[14] However, the practical usefulness of these radiological parameters remains poorly established because most of the studies enrolled a small number of patients with a wide spectrum of clinical characteristics and reperfusion strategies (intravenous or intra-arterial thrombolysis, mechanical thrombectomy, failed and successful recanalization, etc). Moreover, the complementary value of these parameters has not been previously studied. Accordingly, in the present study, we sought to evaluate the value of each multimodal CT ASPECTS parameter and collaterals on CTA for the prediction of clinical outcomes in stroke patients successfully treated with mechanical thrombectomy, and to evaluate whether the combination of these parameters provide additional information compared with isolated ones.

Materials and Methods

Study Population and Design

From January 1, 2012 to June 30, 2014, a total of 212 mechanical thrombectomies were performed at our center. For the purpose of the study, we only reviewed the patients with anterior circulation strokes, successful recanalization, and fully assessable multimodal CT studies. Among the initial 212 patients, 62 were excluded: 26 due to nonanterior strokes, 11 to nonsuccessful recanalization, and 25 to incomplete multimodal CT. The final study population consisted of 150 patients. The baseline and clinical data of those patients excluded by incomplete imaging were compared with the rest of the population to rule out a possible bias (Table I in the online-only Data Supplement). All patients were treated following the current stroke and imaging protocol running at our center.

Stroke Protocol

At our center, candidates for IVT are selected according to the National Institute of Neurological Disorders and Stroke[15] and the Third European Cooperative Acute Stroke Study criteria.[16] Indications for thrombectomy include (1) rescue therapy, performed when IVT is not accompanied by a clinical response in the first 60 minutes (improvement in National Institute of Health Stroke Scale [NIHSS] score ≥4); and (2) primary thrombectomy, in patients with large cerebral vessel occlusions who arrive at hospital between 4.5 and 8 hours after symptom onset. Large cerebral vessel occlusions must be previously confirmed by CTA, which is routinely performed as part of the multimodal CT protocol (see below). Contraindications for thrombectomy included significant clinical improvement after IVT and general conditions or premorbidities that precluded general anesthesia. Before entry to angio-suite, all patients or relatives give informed consent. All procedures are performed under general anesthesia, femoral approach, and initial diagnostic angiography to confirm the location of the clot. Thrombectomy is performed either using a stentriever or thromboaspiration system, and an additional carotid angioplasty or stenting is used when considered necessary by the neurointerventionist in charge. Recanalization is assessed on the control angiogram following Thrombolysis in Cerebral Infarction (TICI) classification.[17]

Multimodal CT Protocol

All multimodal head and neck CT examinations are performed on a 64-multidetector CT scanner (LightSpeed Pro 64, GE Healthcare, Milwaukee, WI). The imaging protocol includes NECT, CTA, and CTP performed in this order. Whole brain NECT is performed with axial 5-mm slice thickness from the skull base to the vertex, using parameters of 120 kVp, 250 mAs, 5 mm collimation, 4 images per rotation, 20 mm detector coverage, and 0.8 s rotation time. CTA is obtained after a 50 mL bolus of intravenous contrast agent (Ultravist 300, Bayer, Leverkusen, Germany) at a rate of 4 mL/s, followed by a 30 mL saline flush. Dynamic bolus tracking technique (Smart Prep) is used to optimize imaging acquisition at peak contrast arrival, and it is performed with a delay of at least 25 s using manual triggering. Scanning parameters are 120 kVp, 160 mAs, 0.625-mm slice thickness, pitch/velocity (mm/rot) 0.98:1 to 39.37, detector coverage 40 mm, and coverage speed 78.75 mm/s. For CTA-maximum intensity projection images, axial CTA-SI are reformatted as 20-mm thick slabs in the axial and coronal planes. CTP is performed covering an 8-cm slab in 16 adjacent 5-mm slices. Patient centering is performed using NECT anatomic references, including always basal ganglia and supraganglionar levels. The scan begins 7 s after the administration of 50 mL of contrast agent at a rate of 4 mL/s followed by 30 mL saline flush. The parameters used are 80 kVp, 300 mAs, 16 images of 5 mm thickness in 2 sets of 8 images of 5 mm thickness (using axial shuttle technique, 8 images of 5 mm per rotation), rotation time 0.4 s, detector coverage 40 mm, and 23 acquisitions, with a total exposure time of 18.45 s. Data set is transferred to an image processing workstation for postprocessing (Advantage Workstation 4.6 GE Healthcare). All perfusion maps are generated using a semiautomatic perfusion analysis software package with deconvolution computational algorithms (CTP 4D, GE Healthcare). The maps studied in our center protocol are cerebral blood volume (CBV), cerebral blood flow (CBF), and mean transit time.

Collected Data

Registered baseline characteristics were retrospectively collected in the 150 patients of the study population, including age, sex, hypertension, diabetes mellitus, dyslipidemia, smoking habit, atrial fibrillation, and anticoagulant treatment. Stroke parameters as pathological subtype, occluded vessel, side of occlusion, and admission NIHSS were also registered. To ascertain 3-month modified Rankin Scale (mRS), all the medical records of the patients were carefully reviewed, and when necessary the patients or their relatives were contacted by telephone to obtain clinical status. Stroke subtypes were divided into atherothrombotic, cardioembolic, arterial dissection, and undetermined (when no pathogenesis could be found or when ≥2possible pathogeneses were found). Site of vessel occlusion was classified in middle cerebral artery, intracranial internal carotid artery, or tandem occlusions. Procedure parameters collected were time from symptoms onset to groin puncture, time to reperfusion (from symptoms onset to final recanalization), and time of procedure (from groin puncture to final recanalization). Successful recanalization was defined as grades 2b-3 in the TICI scale.

Neuroimaging Analyses

All multimodal CT images were retrospectively reviewed by 3 experienced neuroradiologists blinded to clinical, procedural, and follow-up data. The review protocol was performed following usual order in which stroke studies are evaluated at our center: first NECT images, followed by CTA and CTA-SI, and finally CTP color maps. Two readers reviewed all the 150 patients separately and then the results were compared; in case of discrepancy in ASPECTS punctuation on any multimodal parameter, the third reader was consulted to seek consensus. Hypodensity on NECT in each ASPECTS region, diminished contrast enhancement areas on the CTA-SI, and delay on CBV and

CBF perfusion maps compared with the contralateral hemisphere were considered abnormal. The ASPECTS mismatch was calculated by the subtraction between the CBV and CBF ASPECTS values. The evaluation of collateral flow was performed by CTA-maximum intensity projection images to assess the presence of vessels in the sylvian fissure region and the leptomeningeal convexity in the affected hemisphere. We establish 2 grades after comparison with the contralateral (nonsymptomatic) side: poor collaterals (≤50% of the middle cerebral artery territory) and good collaterals (>50%).

Statistical Analyses

Normally distributed data are presented as mean±SD and non-normally distributed data as median and interquartile range. Categorical variables are expressed as percentages. Categorized analyses were performed according to the mRS at 3 months of follow-up (mRS score ≤2 versus mRS score >2). Differences in baseline characteristics were compared using the Student *t* test or the Mann–Whitney *U* test for continuous variables and the χ^2 test for categorical variables. Receiver operating characteristic curve analysis was performed to determine the area under the curve of ASPECTS parameters for predicting the bad mRS. The optimum cutoff value was identified as the point on the receiver operating characteristic curve that maximized both sensitivity and 1-specificity. We calculated odds ratios (OR) and 95% confidence intervals (CI) derived from the logistic regression analysis to identify predictors of 3-month mRS. The independent effect of both radiological and clinical variables on the mRS was calculated using multivariate logistic regression analyses, incorporating all covariates with $P<0.05$ on univariate analysis. A new ordinal variable was built on the basis of a combined radiological score. This score included all radiological parameters associated with bad outcome in the multivariate regression analyses and ranged from 0 to 3 points (one point was assigned for each parameter). Finally, to test the hypothesis that this combined radiological score would improve the predictive accuracy of a model containing only clinical variables, we evaluated c-index, net reclassification improvement, and integrated discrimination improvement, as described by Pencina et al.[18] Statistical significance was set at $P<0.05$. Statistical analysis was performed using the SPSS version 18.0 for Windows (SPSS Inc, Chicago, IL).

Results

For the purpose of the study, the 150 patients were divided into those who presented a mRS score >2 at 3 months of follow-up (futile recanalization) and those with an mRS score ≤2.

Baseline Characteristics Analyses

The main clinical and neuroimaging results in both groups are listed in Table II in the online-only Data Supplement. At 3 months of follow-up, a total of 85 patients (57%) had a mRS score >2. These patients were older, had more frequently hypertension and higher pretreatment NIHSS score ($P=0.002$, $P=0.047$, and $P<0.001$ respectively). They also presented lower ASPECTS parameters than those with mRS score ≤2: 7 (7–9) points versus 9 (8–10) points for NECT, 6 (4–7) versus 7 (6–8) for CTA-SI, 6 (4–7) versus 7 (7–8) for CBV, 2 (0–3) versus 2 (2–3) for CBF, and 4 (3–5) versus 5 (4–6) for mismatch CBV–CBF ASPECTS (all $P<0.001$). Poor collaterals were more frequent in patients with mRS score >2 (41.9% versus 3.1%; $P<0.001$). There were no differences between the 2 groups regarding time of procedure, time of revascularization, time from symptom onset to groin puncture, pathogenesis, occluded vessels, or previous IVT. Tertile analyses of all ASPECTS parameters examined as a function of mRS score >2 (Figure 1) revealed that there was a graded increase in poor clinical outcomes with decreasing all ASPECTS parameters (Table III in the online-only Data Supplement).

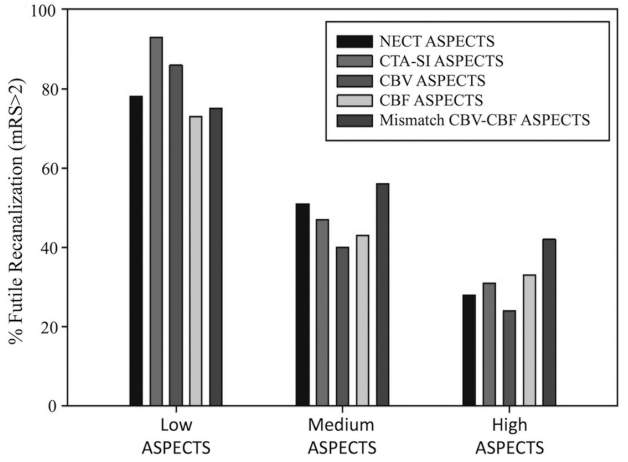


Figure 1. Tertile analyses of futile recanalization as a function of Alberta Stroke Program Early CT Score (ASPECTS) parameters. Rates of mRS score >2 were significantly higher with decreasing ASPECTS parameters (all $P<0.001$). CBF indicates cerebral blood flow; CBV, cerebral blood volume; CTA-SI, computed tomography angiography source images; mRS, modified Rankin Scale; and NECT, nonenhanced CT.

ROC Analyses

The optimal accuracy and cutoff points of ASPECTS parameters (NECT, CTA-SI, CBV, CBF, and mismatch CBV–CBF) regarding 3-month mRS was defined in the receiver operating characteristic curve analyses (Figure 2). As detailed in Table IV in the online-only Data Supplement, CBV ASPECTS had the highest area under the curve (0.83; 95% CI, 0.76–0.88), with an overall performance significantly superior to other parameters, followed by CTA-SI ASPECTS (0.78; 95% CI, 0.70–0.84).

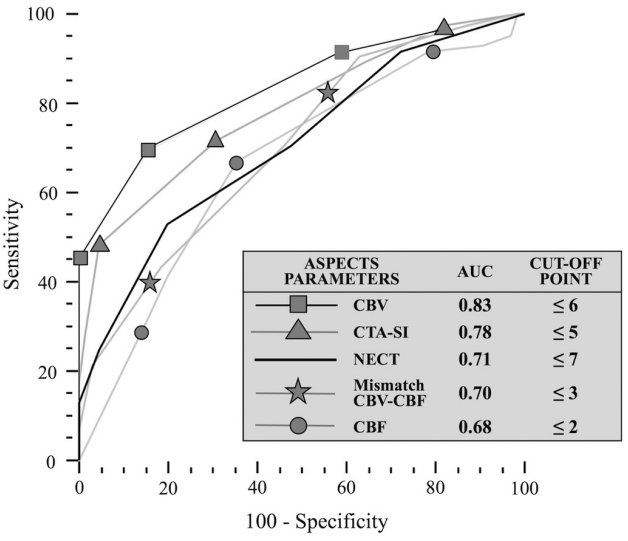


Figure 2. Receiver operating characteristic (ROC) curves analysis of Alberta Stroke Program Early CT Score (ASPECTS) parameters as predictors of futile recanalization. AUC indicates area under the curve; CBF, cerebral blood flow; CBV, cerebral blood volume; CTA-SI, computed tomography angiography source images; and NECT, nonenhanced CT.

Logistic Regression Analyses

Univariate analyses showed that low ASPECTS parameters and poor collaterals were associated with a mRS score >2. However, after multivariate adjustment, only CTA-SI≤5 (OR, 5.1; 95% CI, 1.2–21.9; *P*=0.030), CBV≤6 (OR, 3.5; 95% CI, 1.2–9.7; *P*=0.017), and poor collaterals (OR, 8.6; 95% CI, 1.8–41.7; *P*=0.007) remained as independent predictors of mRS score >2, whereas NECT≤7, CBF≤2, and mismatch CBV–CBF ASPECTS≤3 points were no longer significant. Clinical independent predictors were age (OR, 1.04; 95% CI, 1.01–1.07; *P*=0.019) and pretreatment NIHSS score (OR, 1.2; 95% CI, 1.1–1.3; *P*=0.001; Table V in the online-only Data Supplement).

Combined Parameter Analysis and Score

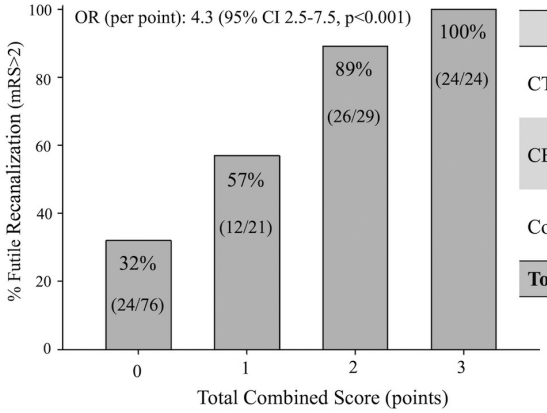
The results of the combination of CTA-SI≤5 points, CBV≤6 points, and poor collaterals to predict futile recanalization can be seen in Figure 3, which shows the percentage of patients with a mRS score >2 according to the proposed combined radiological score. In adjusted analyses, for each point in the combined score (from 0 to 3) a significantly higher risk of mRS score >2 (per point: OR, 4.3; 95% CI, 2.5–7.5; *P*<0.001) was observed. In reclassification analysis, we found that the combined score added complementary information to a model containing only clinical variables. The relative integrated discrimination improvement from the addition of combined score to clinical model was 52% (*P*<0.001), whereas the net reclassification improvement was 37% (*P*=0.002). The probability of correctly predicting the mRS when combined radiological score was added to clinical model was reflected in the percentage of no-events (25%) and the percentage of events correctly reclassified (12%). Furthermore, the addition of the combined score was associated to a significant improvement of the C-index, which step from 0.78 (95% CI, 0.70–0.84) to 0.89 (95% CI, 0.83–0.93); *P*<0.001.

Discussion

This study assesses the complementary value of both multimodal CT ASPECTS parameters and collaterals on CTA for the prediction of clinical outcomes in stroke patients successfully treated with mechanical thrombectomy. Our results show that CTA-SI ASPECTS, CBV ASPECTS, and poor collaterals are prognostically meaningful and provide highly valuable information for predicting futile recanalization. Furthermore, these 3 parameters are better predictors of futile recanalization than either NECT, CBF, or mismatch CBV–CBF ASPECTS, add complementary prognostic information to other established prognostic markers, such as age and NIHSS score, and when used together in a combined score even provide superior risk stratification.

Despite the evidence provided by several studies published in the last decade, many neurointerventionists still do not seem to take into much consideration the possible role of multimodal imaging in the selection of patients, leaving out that unless we improve patient selection, most bad outcomes will be related to futile recanalization.[19] The recent publication of Multicenter Randomized Clinical Trial of Endovascular Treatment for Acute Ischemic Stroke in the Netherlands (MR-CLEAN), Extending the Time for Thrombolysis in Emergency Neurological Deficits–Intra-Arterial (EXTEND-IA), and Endovascular Treatment for Small Core and Anterior Circulation Proximal Occlusion With Emphasis on Minimizing CT to Recanalization Times (ESCAPE) trials[20–22] has finally addressed the relevance of endovascular treatment in patients with acute stroke, and the selection of patients by neuroimaging has been advocated as one of the main reasons for that success. However, the percentages of futile recanalization in these trials are still high (29%–68%), and previous studies as Diffusion and Perfusion Imaging Evaluation for Understanding Stroke Evolution-2 Study (DEFUSE, DEFUSE-2), Mechanical Retrieval and Recanalization of Stroke Clots Using Embolectomy Study (MR-RESCUE), and other series of cases[23–28] have shown confounding results when comparing penumbra or mismatch imaging with clinical outcome. These contradictory results are probably being influenced by several factors, especially the inclusion of patients with both failed and successful recanalizations, the use of different intra-arterial therapies as thrombolytic drugs or mechanical devices, and the variability in the imaging protocols performed.

Following this rationale, we focused on a series of 150 patients who were all successfully treated with mechanical thrombectomy and tried to find reliable markers of futile recanalization using multimodal CT imaging. Our results confirm a clear relation between all the parameters included and bad clinical outcome in univariate analysis, but only CBV≤6, CTA-SI≤5, and poor collaterals remained as independent predictors after multivariate logistic regression. Interestingly, the



Parameter		Points
CTA-SI	> 5	0
	≤ 5	1
CBV	> 6	0
	≤ 6	1
Collaterals	Good	0
	Poor	1
Total Combined Score		**0-3**

Figure 3. Percentage of patients with futile recanalization according to the multimodal computed tomography (CT) score. CBV indicates cerebral blood volume; CTA-SI, CT angiography source images; and mRS, modified Rankin Scale.

mismatch between CBV–CBF did not remain as independent predictor of futile recanalization, which can be because of the ambiguous value of this parameter. For instance, a mismatch of 4 points between CBV and CBF ASPECTS can either imply a good (CBV 10–CBF 6) or an awful (CBV 5–CBF 1) prognosis.

The combination of these 3 independent parameters added complementary value for the prediction of bad clinical outcome. As can be seen in Figure 3, the isolated value of CTA-SI≤5, CBV≤6, or poor collaterals predicts futile recanalization in 57% cases. However, when 2 of these parameters are present, the predictive value increases to 89%, and when 3 parameters are together, all the patients present a 3-month mRS score >2. These results can be translated into a simple score (Figure 3) that permits to grade the probability of futile recanalization based on the values of the combined multimodal CT parameters. Besides its easiness and predictive value, other potential advantage of this score is its quickness to obtain. Multimodal CT are performed nowadays in most of the stroke centers, barely take a few minutes of scanning more than NECT, and ASPECTS and collaterals calculations can be steadily obtained by neuroradiologists and trained fellows.

The limitations of our study are similar to those of any single-center retrospective observational study. First, the relatively small number of patients included makes it difficult to draw firm conclusions. Although multivariable logistic regression analyses were used to adjust for heterogeneity between groups, residual unmeasured confounding factors may be present. Second, the review methodology of readers might introduce potential bias: readers were blinded to clinical and procedural data, but were aware of the nature of the study; all multimodal parameters were reviewed together in each patient, so there could be influence of interpretation of any on the others. Third, the use of single-phase CTA with newer generation scanners may sometimes overlook slow collaterals that need late contrast scanning to be evaluated. The implementation of upgraded imaging protocols with multiphase CTA or collaterals assessment on CTP-SI could improve the correlation with futile recanalization by more accurately detecting the irreversible ischemic lesion. Fourth, the CBV punctuation and mismatch CBV–CBF as calculated in our study may not correspond exactly nor can be used as equivalents of the classic magnetic resonance imaging concepts of core and penumbra. And finally, relevant measures like the clot density or clot burden, which have been related to reperfusion rates and clinical outcome,[29] have not been performed in this study and would probably improve the accuracy of this model for prediction of futile recanalization. Larger studies are necessary to confirm and validate whether the prognostic value of this combined multimodal CT score is independent of or additive to that of other clinical and biochemical risk factors for futile recanalization.

Disclosures

None.

References

1. Rha JH, Saver JL. The impact of recanalization on ischemic stroke outcome: a meta-analysis. *Stroke*. 2007;38:967–973. doi: 10.1161/01.STR.0000258112.14918.24.
2. Hussein HM, Georgiadis AL, Vazquez G, Miley JT, Memon MZ, Mohammad YM, et al. Occurrence and predictors of futile recanalization following endovascular treatment among patients with acute ischemic stroke: a multicenter study. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2010;31:454–458. doi: 10.3174/ajnr.A2006.
3. Molina CA, Alexandrov AV, Demchuk AM, Saqqur M, Uchino K, Alvarez-Sabín J; CLOTBUST Investigators. Improving the predictive accuracy of recanalization on stroke outcome in patients treated with tissue plasminogen activator. *Stroke*. 2004;35:151–156. doi: 10.1161/01.STR.0000106485.04500.4A.
4. Molina CA. Futile recanalization in mechanical embolectomy trials: a call to improve selection of patients for revascularization. *Stroke*. 2010;41:842–843. doi: 10.1161/STROKEAHA.110.580266.
5. Donnan GA, Baron JC, Ma H, Davis SM. Penumbral selection of patients for trials of acute stroke therapy. *Lancet Neurol*. 2009;8:261–269. doi: 10.1016/S1474-4422(09)70041-9.
6. González RG. Imaging-guided acute ischemic stroke therapy: from "time is brain" to "physiology is brain." *AJNR Am J Neuroradiol*. 2006;27:728–735.
7. Murphy BD, Fox AJ, Lee DH, Sahlas DJ, Black SE, Hogan MJ, et al. White matter thresholds for ischemic penumbra and infarct core in patients with acute stroke: CT perfusion study. *Radiology*. 2008;247:818–825. doi: 10.1148/radiol.2473070551.
8. Hopyan J, Ciarallo A, Dowlatshahi D, Howard P, John V, Yeung R, et al. Certainty of stroke diagnosis: incremental benefit with CT perfusion over noncontrast CT and CT angiography. *Radiology*. 2010;255:142–153. doi: 10.1148/radiol.09091021.
9. Sharma M, Fox AJ, Symons S, Jairath A, Aviv RI. CT angiographic source images: flow- or volume-weighted? *AJNR Am J Neuroradiol*. 2011;32:359–364. doi: 10.3174/ajnr.A2282.
10. Barber PA, Demchuk AM, Zhang J, Buchan AM. Validity and reliability of a quantitative computed tomography score in predicting outcome of hyperacute stroke before thrombolytic therapy. ASPECTS Study Group. Alberta Stroke Programme Early CT Score. *Lancet*. 2000;355:1670–1674.
11. Parsons MW, Pepper EM, Chan V, Siddique S, Rajaratnam S, Bateman GA, et al. Perfusion computed tomography: prediction of final infarct extent and stroke outcome. *Ann Neurol*. 2005;58:672–679. doi: 10.1002/ana.20638.
12. Aviv RI, Mandelcorn J, Chakraborty S, Gladstone D, Malham S, Tomlinson G, et al. Alberta Stroke Program Early CT Scoring of CT perfusion in early stroke visualization and assessment. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2007;28:1975–1980. doi: 10.3174/ajnr.A0689.
13. Coutts SB, Lev MH, Eliasziw M, Roccatagliata L, Hill MD, Schwamm LH, et al. ASPECTS on CTA source images versus unenhanced CT: added value in predicting final infarct extent and clinical outcome. *Stroke*. 2004;35:2472–2476. doi: 10.1161/01.STR.0000145330.14928.2a.
14. Maas MB, Lev MH, Ay H, Singhal AB, Greer DM, Smith WS, et al. Collateral vessels on CT angiography predict outcome in acute ischemic stroke. *Stroke*. 2009;40:3001–3005. doi: 10.1161/STROKEAHA.109.552513.
15. NINDS rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 1995;333:1581–1587.
16. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, Brozman M, Dávalos A, Guidetti D, et al; ECASS Investigators. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2008;359:1317–1329. doi: 10.1056/NEJMoa0804656.
17. Higashida RT, Furlan AJ, Roberts H, Tomsick T, Connors B, Barr J, et al; Technology Assessment Committee of the American Society of Interventional and Therapeutic Neuroradiology; Technology Assessment Committee of the Society of Interventional Radiology. Trial design and reporting standards for intra-arterial cerebral thrombolysis for acute ischemic stroke. *Stroke*. 2003;34:e109–e137. doi: 10.1161/01.STR.0000082721.62796.09.
18. Pencina MJ, D'Agostino RB Sr, D'Agostino RB Jr, Vasan RS. Evaluating the added predictive ability of a new marker: from area under the ROC curve to reclassification and beyond. *Stat Med*. 2008;27:157–172, discussion 207. doi: 10.1002/sim.2929.
19. Cloft HJ. Death and destruction in the intra-arterial battle with acute ischemic stroke. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2011;32:1769–1770. doi: 10.3174/ajnr.A2783.
20. Berkhemer OA, Fransen PS, Beumer D, van den Berg LA, Lingsma HF, Yoo AJ, et al; MR CLEAN Investigators. A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2015;372:11–20. doi: 10.1056/NEJMoa1411587.

21. Campbell BC, Mitchell PJ, Kleinig TJ, Dewey HM, Churilov L, Yassi N, et al; EXTEND-IA Investigators. Endovascular therapy for ischemic stroke with perfusion-imaging selection. *N Engl J Med*. 2015;372:1009–1018. doi: 10.1056/NEJMoa1414792.
22. Goyal M, Demchuk AM, Menon BK, Eesa M, Rempel JL, Thornton J, et al; ESCAPE Trial Investigators. Randomized assessment of rapid endovascular treatment of ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2015;372:1019–1030. doi: 10.1056/NEJMoa1414905.
23. Albers GW, Thijs VN, Wechsler L, Kemp S, Schlaug G, Skalabrin E, et al; DEFUSE Investigators. Magnetic resonance imaging profiles predict clinical response to early reperfusion: the diffusion and perfusion imaging evaluation for understanding stroke evolution (DEFUSE) study. *Ann Neurol*. 2006;60:508–517. doi: 10.1002/ana.20976.
24. Lansberg MG, Straka M, Kemp S, Mlynash M, Wechsler LR, Jovin TG, et al; DEFUSE 2 study investigators. MRI profile and response to endovascular reperfusion after stroke (DEFUSE 2): a prospective cohort study. *Lancet Neurol*. 2012;11:860–867. doi: 10.1016/S1474-4422(12)70203-X.
25. Kidwell CS, Jahan R, Gornbein J, Alger JR, Nenov V, Ajani Z, et al; MR RESCUE Investigators. A trial of imaging selection and endovascular treatment for ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2013;368:914–923. doi: 10.1056/NEJMoa1212793.
26. Psychogios MN, Schramm P, Frölich AM, Kallenberg K, Wasser K, Reinhardt L, et al. Alberta Stroke Program Early CT Scale evaluation of multimodal computed tomography in predicting clinical outcomes of stroke patients treated with aspiration thrombectomy. *Stroke*. 2013;44:2188–2193. doi: 10.1161/STROKEAHA.113.001068.
27. Lee JH, Kim YJ, Choi JW, Roh HG, Chun YI, Cho HJ, et al. Multimodal CT: favorable outcome factors in acute middle cerebral artery stroke with large artery occlusion. *Eur Neurol*. 2013;69:366–374. doi: 10.1159/000350290.
28. Zhu G, Michel P, Aghaebrahim A, Patrie JT, Xin W, Eskandari A, et al. Prediction of recanalization trumps prediction of tissue fate: the penumbra: a dual-edged sword. *Stroke*. 2013;44:1014–1019. doi: 10.1161/STROKEAHA.111.000229.
29. Tan IY, Demchuk AM, Hopyan J, Zhang L, Gladstone D, Wong K, et al. CT angiography clot burden score and collateral score: correlation with clinical and radiologic outcomes in acute middle cerebral artery infarct. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2009;30:525–531. doi: 10.3174/ajnr.A1408.