



**UNIVERSIDAD DE MURCIA**  
**FACULTAD DE MEDICINA**

**Trombectomía Intraarterial Mecánica  
en el Ictus Agudo. Experiencia en la  
Región de Murcia.**

**D<sup>a</sup>. Ester Carreón Guarnizo**

**2016**



**UNIVERSIDAD DE MURCIA**

TESIS DOCTORAL

**TROMBECTOMÍA INTRAARTERIAL MECÁNICA  
EN EL ICTUS AGUDO. EXPERIENCIA EN LA  
REGIÓN DE MURCIA.**

Directores:

D<sup>a</sup>. Ana M<sup>a</sup> Morales Ortiz

D. Guillermo Parrilla Reverter

**D<sup>a</sup>. Ester Carreón Guarnizo**

2016



## *AGRADECIMIENTOS*

---

Un día de Junio de hace ya varios años, empezaba mi segundo año de residencia y mi primer día en la planta de neurología. Durante la sesión clínica se planteó la realización de un registro sobre el tratamiento agudo del ictus que había comenzado recientemente en nuestro hospital: la TIAM. Se acordó por consenso que la persona encargada del registro debía ser el residente que estaba rotando en ictus en ese momento, y ¿quién está en ictus ahora? preguntaron, yo tímidamente alcé mi brazo y dije casi susurrando: yo. A partir de ese instante comenzó un trabajo de registro con grandes dificultades iniciales, como todo lo que empieza, y que iba a desembocar en el día de hoy, en lo que yo aún no sabía, la finalización de mi tesis doctoral.

Especialmente quería mostrar mi gratitud a mis directores de tesis, a la Dra. Ana Morales, por tantas tardes y algunas mañanas dedicadas a esto, por nuestro aprendizaje autodidacta con el SPSS (imprescindibles tus apuntes de nociones básicas), por sus consejos y sobre todo por estar ahí en todo momento. También a mi director el Dr. Guillermo Parrilla por sus correcciones constructivas y el excelente trabajo realizado con los mayores de 80 años.

Dar las gracias a todos los que han colaborado en la recogida de datos y al Dr. Mariano E. por ayudarme con la parte intervencionista y darme algún consejo con los trámites de la tesis. Al Dr. García-Estañ por responderme siempre tan rápido y solucionar los trámites con tanta prisa. Además quería agradecerle al Dr. José Meca la oportunidad que me ha dado de trabajar en la unidad de EM y a mis compañeras del día a día Dras María Cerdán y Rocío Hernández. También a mis compañeros del servicio y al jefe, el Dr. Javier Martín.

Y por último a las personas más importantes de mi vida: A mis padres, porque soy quien soy gracias a ellos, por estar ahí siempre para todo. A mi hermana, mi Ani, por nuestras risas sin motivo, por sus mensajes de ánimo inesperados en cualquier sitio, por ser yo su “cosa cuidable” aunque debería ser al revés y por su positividad, sin olvidarme de su Daniel que siempre valora mi trabajo haciendo más fácil seguir adelante. Y finalmente a mi complemento perfecto, a quién he robado su tiempo y nuestro tiempo, el que lo ha hecho todo en el día a día para que yo me dedicara a la tesis, a mi motor diario, a mi apoyo incondicional, al que me ha respetado y comprendido en todo momento, al amor de mi vida, mi Thiphakhorn.



*ÍNDICE*

---

<b>RESUMEN.....</b>	<b>17</b>
<b>I. INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>23</b>
1. <u>EL ICTUS: CONCEPTOS GENERALES.....</u>	25
1.1. FISIOPATOLOGÍA DEL ICTUS ISQUÉMICO.....	27
2. <u>ACTUALIDAD EN EL ENFOQUE TERAPEÚTICO DEL ICTUS ISQUÉMICO AGUDO: INTRODUCCIÓN DEL CONCEPTO DE RECANALIZACIÓN AGUDA DEL VASO.....</u>	28
2.1. FIBRINOLISIS INTRAVENOSA.....	29
2.2. TROMBOLISIS INTRAARTERIAL QUÍMICA.....	31
2.3. TROMBECTOMÍA INTRAARTERIAL MECÁNICA.....	33
2.3.1. <u>Dispositivos de extracción mecánica de primera generación: evidencia científica.....</u>	34
2.3.2. <u>Dispositivos de extracción mecánica de segunda generación o stents retrievers: evidencia científica.....</u>	35
2.3.2.1. Evidencia inicial de la TIAM con stents retrievers.....	36
2.3.2.2. Ensayos clínicos.....	38
2.3.3. <u>Complicaciones de la TIAM.....</u>	48
2.3.4. <u>Puntos conflictivos en la decisión de TIAM.....</u>	50
2.3.4.1. La neuroimagen en la selección del paciente.....	50
2.3.4.2. El tiempo en la selección del paciente.....	53
2.3.4.3. Recanalización fútil tras la TIAM.....	54
2.3.4.4. TIAM en mayores de 80 años.....	55
2.4. ESCALAS UTILIZADAS EN EL ICTUS Y LOS TRATAMIENTOS AGUDOS.....	58
3. <u>ORGANIZACIÓN ASISTENCIAL AL ICTUS.....</u>	61
3.1. UNIDAD DE ICTUS.....	61
3.2. CÓDIGO ICTUS.....	62
4. <u>BASES TEÓRICAS DE UN PROTOCOLO DE TIAM EN 2009-2010.....</u>	63



4.1. VENTANA TEMPORAL.....	64
4.2. SITUACIONES ESPECIALES.....	65
4.3. EDAD MAYOR A 80 AÑOS.....	65
5. <u>LA ORGANIZACIÓN DE LA ATENCIÓN AL ICTUS AGUDO EN LA REGIÓN DE MURCIA</u> .....	65
5.1. ORGANIZACIÓN INICIAL.....	65
5.2. ORGANIZACIÓN POR ÁREAS DE SALUD.....	67
<b>II. JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS.....</b>	<b>69</b>
1. <u>JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO</u> .....	71
2. <u>HIPÓTESIS</u> .....	71
<b>III. OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN.....</b>	<b>73</b>
1. <u>OBJETIVO GENERAL</u> .....	75
2. <u>OBJETIVOS ESPECÍFICOS</u> .....	75
<b>IV. MATERIAL Y MÉTODOS.....</b>	<b>77</b>
1. <u>DISEÑO DEL ESTUDIO</u> .....	79
1.1. PERIODO DE ESTUDIO.....	79
1.2. TAMAÑO MUESTRAL.....	79
1.3. POBLACIÓN DE ESTUDIO.....	80
1.4. GESTIÓN DE DATOS.....	80
1.5. ANÁLISI INTERMEDIO.....	80
2. <u>PROTOCOLO DE CÓDIGO ICTUS PARA TIAM EN LA REGIÓN DE MURCIA</u> .....	81
2.1. CREACIÓN DEL PROTOCOLO.....	81

2.2. DESCRIPCIÓN DEL PROTOCOLO DE CÓDIGO ICTUS EXTRAHOSPITALARIO PARA TIAM.....	82
2.3. DESCRIPCIÓN DEL PROTOCOLO DE CÓDIGO ICTUS INTRAHOSPITALARIO PARA TIAM.....	84
2.3.1. <u>Criterios para activar el código ictus</u> .....	85
2.3.2. <u>Protocolo de neuroimagen</u> .....	88
2.3.3. <u>Algoritmos terapéuticos</u> .....	89
2.4. CUIDADOS POST-TRATAMIENTO.....	92
2.5. DESCRIPCIÓN DEL TRATAMIENTO ENDOVASCULAR.....	93
2.5.1. <u>Arteriografía diagnóstica</u> .....	93
2.5.2. <u>TIAM con stent retriever</u> .....	93
3. <u>VARIABLES DEL ESTUDIO</u> .....	94
3.1. VARIABLES EPIDEMIOLÓGICAS.....	94
3.2. VARIABLES CLÍNICAS.....	95
3.3. VARIABLES DEL PROCEDIMIENTO.....	96
3.4. VARIABLES DE RESULTADO.....	96
3.5. COMPARACIÓN DE VARIABLES.....	98
4. <u>ANÁLISIS ESTADÍSTICO</u> .....	99
5. <u>ASPECTOS ÉTICOS Y LEGALES</u> .....	100
<b>V. RESULTADOS.....</b>	<b>101</b>
1. <u>CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES</u> .....	103
1.1. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS Y CLÍNICAS.....	103
1.2. VARIABLES DEL PROCEDIMIENTO.....	106
1.3. VARIABLES DE RESULTADO.....	107
1.4. COMPLICACIONES DE LA TIAM.....	108
2. <u>INFLUENCIA DE LAS VARIABLES EPIDEMIOLÓGICAS, CLÍNICAS Y DEL PROCEDIMIENTO EN EL RESULTADO DE LA TIAM</u> .....	110
2.1. VARIABLES QUE INFLUYEN EN EL PRONOSTICO.....	110

2.2. VARIABLES QUE INFLUYEN EN LA MORTALIDAD.....	113
2.3. VARIABLES QUE INFLUYEN EN LA NIHSS EXCELENTE PRECOZ.....	116
2.4. VARIABLES QUE INFLUYEN EN LA APARICIÓN DE HEMORRAGIA INTRACRANEAL SINTOMÁTICA.....	118
3. <u>RECANALIZACIÓN FÚTIL</u> .....	121
3.1. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS Y CLÍNICAS.....	121
3.2. VARIABLES IMPLICADAS EN LA APARICIÓN DE RECANALIZACIÓN FÚTIL.....	125
4. <u>EFFECTIVIDAD Y SEGURIDAD DEL TRATAMIENTO CON TIAM EN PACIENTES MAYORES DE 80 AÑOS</u> .....	126
<b>VI. DISCUSIÓN.....</b>	<b>131</b>
1. <u>CARACTERÍSTICAS GENERALES</u> .....	133
2. <u>PREDICTORES DE RESULTADO</u> .....	137
2.1. PREDICTORES DE PRONÓSTICO FUNCIONAL Y MORTALIDAD.....	137
2.2. PREDICTORES DE NIHSS EXCELENTE PRECOZ.....	140
2.3. PREDICTORES DE HIC SINTOMÁTICA.....	141
3. <u>PREDICTORES DE RECANALIZACIÓN FÚTIL</u> .....	142
4. <u>TIAM EN MAYORES DE 80 AÑOS</u> .....	144
5. <u>LIMITACIONES DEL ESTUDIO</u> .....	146
<b>VII. CONCLUSIONES.....</b>	<b>149</b>
<b>VIII. BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>153</b>
<b>IX. ANEXOS.....</b>	<b>167</b>

**INDICE DE TABLAS**

---

- **Tabla 1.1.** Características y resultados de los ensayos clínicos 2015.....46
- **Tabla 1.2.** Escala NIHSS.....58
- **Tabla 1.3.** Clasificación TICI.....59
- **Tabla 1.4.** Escala mRS.....60
- **Tabla 3.1.** Contraindicaciones para el tratamiento fibrinolítico intravenoso.....86
- **Tabla 3.2.** Contraindicaciones para el tratamiento intraarterial mecánico.....87
- **Tabla 5.1.** Tiempos de la TIAM.....106
- **Tabla 5.2.** Recanalización del vaso según la clasificación TICI.....107
- **Tabla 5.3.** Tabla resumen de las características epidemiológicas, clínicas, del procedimiento y de resultado de los pacientes tratados con TIAM.....109
- **Tabla 5.4.** Características de los pacientes según el pronóstico funcional.....111
- **Tabla 5.5.** Variables que influyen en el mal resultado funcional.....112
- **Tabla 5.6.** Características de los pacientes según la mortalidad.....114
- **Tabla 5.7.** Variables que influyen en la mortalidad.....115
- **Tabla 5.8.** Características de los pacientes según la NIHSS excelente precoz.....116
- **Tabla 5.9.** Variables que influyen en la NIHSS excelente precoz.....117
- **Tabla 5.10.** Características de los pacientes según tuvieron HIC sintomática o no.....119
- **Tabla 5.11.** Variables que influyen en la aparición de HIC sintomática.....120
- **Tabla 5.12.** Factores que influyen en cada variable evaluada.....121
- **Tabla 5.13.** Características de los pacientes en función de la aparición o no de recanalización fútil.....124
- **Tabla 5.14.** Variables que se relacionan con la recanalización fútil.....125
- **Tabla 5.15.** Características de los pacientes en función de la edad  $< 0$  o  $\geq 80$  años.....128
- **Tabla 6.1.** Características demográficas y clínicas de las distintas series sobre TIAM.....134
- **Tabla 6.2.** Series de casos. Procedimientos y resultados de las distintas series sobre TIAM.....135
- **Tabla 6.3.** Ensayos clínicos 2015. Características clínicas y demográficas, incluyendo nuestra serie.....136
- **Tabla 6.4.** Ensayos clínicos 2015. Resultados, incluyendo nuestra serie.....136

*ÍNDICE DE FIGURAS*

---

- **Figura 1.1.** Escala ASPECTS.....60
- **Figura 1.2.** Mapa con las áreas sanitarias de la Región de Murcia.....67
- **Figura 3.1.** Mapa con hospitales trombolisadores de referencia en la Región de Murcia.....82
- **Figura 3.2.** Esquema de activación de código ictus extrahospitalario.....84
- **Figura 3.3.** Algoritmo terapéutico para ictus con menos de 4,5 horas de evolución.....91
- **Figura 3.4.** Algoritmo terapéutico para ictus de territorio anterior y posterior con más de 4,5 horas evolución.....91

**ÍNDICE DE GRÁFICOS**

---

- **Gráfico 5.1.** Distribución de los pacientes por sexos.....103
- **Gráfico 5.2.** Distribución de los factores de riesgo vascular.....104
- **Gráfico 5.3.** Distribución según la etiología del ictus.....105
- **Gráfico 5.4.** Distribución de las arterias ocluidas.....105
- **Gráfico 5.5.** Distribución de las puntuaciones en la escala mRS a los 3 meses.....108
- **Gráfico 5.6.** Distribución por sexos en pacientes con recanalización fútil.....122
- **Gráfico 5.7.** Distribución de los factores de riesgo vascular en los pacientes con recanalización fútil.....122
- **Gráfico 5.8.** Distribución de la etiología del ictus en los pacientes con recanalización fútil.....123
- **Gráfico 5.9.** Distribución del vaso ocluido en los pacientes con recanalización fútil.....123
- **Gráfico 5.10.** Distribución de los FRV en los grupos de edad  $< o \geq 80$  años.....126
- **Gráfico 5.11.** Distribución de la puntuación en la escala mRS en los grupos de edad  $< o \geq 80$  años.....127
- **Gráfico 5.12.** Causas de muerte en los grupos de edad  $< o \geq 80$  años.....128

*ÍNDICE DE ABREVIATURAS*

---

<b>AAS</b>	Ácido Acetil Salicílico
<b>AB</b>	Arteria basilar
<b>ACI</b>	Arteria carótida interna
<b>ACM</b>	Arteria cerebral media
<b>AHA</b>	American Heart Association
<b>ANGIORM</b>	Angiografía por Resonancia Magnética
<b>ANGIOTC</b>	Angiografía por Tomografía Computerizada
<b>ASA</b>	American Stroke Association
<b>ASPECTS</b>	Alberta Stroke Programme Early CT Score
<b>DE</b>	Desviación estándar
<b>DLP</b>	Dislipemia
<b>EMA</b>	European Medicines Agency
<b>FA</b>	Fibrilación auricular
<b>FDA</b>	Food and Drug Administration
<b>FRV</b>	Factor de riesgo vascular
<b>FSC</b>	Flujo sanguíneo cerebral
<b>GEECV</b>	Grupo de Estudio de Enfermedades Cerebrovasculares
<b>HCUVA</b>	Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca
<b>HIC</b>	Hemorragia intracraneal
<b>HTA</b>	Hipertensión arterial
<b>IC</b>	Intervalo de confianza
<b>INR</b>	International Normalized Ratio
<b>mRS</b>	Escala de Rankin modificada
<b>NNT</b>	Número necesario a tratar
<b>OR</b>	Odds ratio
<b>RM</b>	Resonancia Magnética
<b>rTPA</b>	Activador tisular del plasminógeno recombinante

<b>SEN</b>	Sociedad Española de Neurología
<b>SMS</b>	Sistema Murciano de Salud
<b>SUAP</b>	Servicio de Urgencias de Atención Primaria
<b>TC</b>	Tomografía Computerizada
<b>TIAM</b>	Trombectomía intraarterial mecánica
<b>TICI</b>	Thrombolysis in Cerebral Infartation
<b>TLIV</b>	Trombolisis intravenosa
<b>TOAST</b>	Trial Org-10172 Acute Stroke Treatment
<b>TTM</b>	Tiempo de tránsito medio
<b>UCI</b>	Unidad de Cuidados Intensivos
<b>UME</b>	Unidad Medicalizada de Emergencia
<b>VISTA</b>	Virtual International Stroke Trials Archive
<b>VSC</b>	Volumen sanguíneo cerebral



*RESUMEN*

---

### **Introducción y objetivos:**

El ictus isquémico es un problema de salud muy prevalente, siendo una causa frecuente de muerte y discapacidad. Actualmente el enfoque terapéutico está dirigido a conseguir la recanalización del vaso ocluido y para lograr este objetivo tenemos la trombectomía mecánica, que es el procedimiento por el cual se realiza la extracción del trombo utilizando dispositivos mecánicos. La implantación inicial de este tratamiento realizado con dispositivos de 2ª generación, como los stents retrievers, estaba sujeta a la ausencia de ensayos clínicos concluyentes que no llegaron hasta 2015. En nuestro hospital se implantó esta terapia en 2010, tras la valoración por un equipo multidisciplinar y la creación de un protocolo establecido en base a la literatura existente. El objetivo principal de nuestro estudio es comprobar la efectividad y seguridad del tratamiento con TIAM en nuestra práctica clínica habitual.

### **Material y métodos:**

Se trata de un estudio observacional, con registro prospectivo y análisis retrospectivo, de todos los pacientes tratados con ictus isquémico agudo tratados con TIAM en el Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca siendo este centro de referencia para este tratamiento en la región de Murcia.

Se evaluó la influencia de variables epidemiológicas, clínicas y del procedimiento en distintas variables de resultado: pronóstico funcional a los 3 meses (según la escala mRS90), mortalidad, NIHSS excelente precoz, hemorragia intracraneal sintomática y recanalización fútil (definido como la ausencia de un buen resultado funcional a los 3 meses a pesar de lograr la apertura completa del vaso). Dada que la indicación en mayores de 80 años no estaba clara, también se evaluaron sus resultados en pacientes mayores de 80 años comparados con el grupo menor de esta edad.

### **Resultados:**

La población de estudio fueron 200 pacientes, consiguiéndose una recanalización completa del vaso en el 92,5 %, un buen pronóstico funcional ( $mRS90 \leq 2$ ) en el 43 %, con una mortalidad del 27,9 %, una NIHSS excelente precoz en el 46,9 % y HIC sintomática en el 8,4 % de los pacientes.

En cuanto a las influencias de las distintas variables, la NIHSS preprocedimiento y la HIC sintomática influyen tanto en un peor pronóstico funcional como en la aparición de mortalidad. Además de éstas, la DM, la arteria ocluida y el tiempo de procedimiento también influyen en la mortalidad. La ausencia de HTA tiene una tendencia a la asociación con la NIHSS excelente precoz y el tiempo de procedimiento influye en que se produzca una HIC sintomática. La edad y la NIHSS preprocedimiento se asocian a recanalización fútil. La HTA, el tabaco, la FA, la anticoagulación previa, un peor pronóstico funcional y una mayor mortalidad fueron más frecuentes en el grupo mayor de 80 años.

### Conclusiones:

Nuestros resultados son similares a los publicados en la literatura sobre este tratamiento. Esto nos permite afirmar que la TIAM con stents retrievers como tratamiento agudo del ictus isquémico, de acuerdo con protocolo establecido, es efectiva y segura en nuestra práctica clínica diaria. A la hora de realizar una mejor selección del paciente candidato a este tratamiento tendremos que considerar las distintas variables que pueden influir en el resultado del mismo.

### **Background and Purpose:**

The ischemic stroke is a problem of health highly prevalent being a frequent cause of death and disability. At the moment, the therapeutic focus is directed toward getting recanalization of the occluded vessel. To achieve this objective we use the mechanical thrombectomy, that is the procedure by which the extraction of the thrombus is done using mechanical devices. The initial implantation of this treatment realized with devices of 2nd generation as the stent retrievers was subject to the lack of clinical trials conclusive that were not come until 2015. In our hospital this therapy was introduced in 2010, after the evaluation for a multidisciplinary team and the creation of a protocol established based on the existing literature. The main target of our study is to verify the effectiveness and safety of the treatment with mechanical thrombectomy in our habitual clinical practice.

### **Methods:**

An observational study with prospective registry and retrospective review of all the patients with acute ischemic stroke treated with mechanical thrombectomy in Virgen de la Arrixaca University Hospital, center of reference to this treatment in the region of Murcia.

There was assessing the influence of epidemiologic, clinical and procedure variables in different result variables: functional prognosis (mRS90), mortality, early good neurological outcome, symptomatic intracranial hemorrhage and futile recanalization (complete recanalization and mRS > 2). As the indication for people over 80 years was not clear, also the results in patients over 80 years were evaluated compared with the least group of this age

### **Results:**

Two hundred patients were included, getting a complete recanalization of the vessel in 92,5 % of the patients, good functional prognosis (mRS90 ≤ 2) in 43 % with a mortality of 27,9 %, early good neurological outcome in 46,9 % and symptomatic intracranial hemorrhage in 8,4 %.

The NIHSS pre-procedure and the symptomatic intracranial hemorrhage were significantly associated with poor prognosis at 90 days and with the mortality. Also the

DM, the occluded artery and the procedure time also influence in the mortality. The hypertension absence had a tendency to the association with the early good neurological outcome. The procedure time was associated with asymptomatic intracranial hemorrhage. The age and the NIHSS pre-procedure were associated with futile recanalization. The hypertension, smoking habit, atrial fibrillation, the previous anticoagulation, a poor functional prognosis and the mortality were more frequent in the group older than 80 years.

### **Conclusions:**

Our results are similar to other released works so that we can affirm that mechanical thrombectomy with stent retrievers as treatment of acute ischemic stroke is effective and sure in practice clinic. At the time of realizing a better selection of the patient candidate for this treatment we will have to consider the different variables that can influence in the result of the same one.



# *I. INTRODUCCIÓN*

---





### 1. EL ICTUS: CONCEPTOS GENERALES.

El **ictus** es una enfermedad vascular que constituye un problema de salud muy prevalente, estimándose globalmente unos 500 ictus por cada 100.000 habitantes. La enfermedad cerebrovascular es, según datos de la Organización Mundial de la Salud, la segunda causa de muerte a nivel mundial, la tercera causa de muerte en los países desarrollados y la primera de invalidez o discapacidad importante a largo plazo en adultos. A esto hay que añadir que los pacientes con ictus causan unos gastos sanitarios elevados, por la discapacidad secundaria y la necesidad de rehabilitación de aquellos que sobreviven al momento agudo. En nuestro país, el ictus isquémico, es la segunda causa de muerte globalmente y la primera en la mujer, según los datos del Instituto Nacional de Estadística (1), siendo uno de los motivos más frecuentes de asistencia neurológica urgente. La incidencia de la enfermedad cerebrovascular en España no se conoce bien, ya que no existen registros poblacionales exhaustivos, pero según los datos de una revisión de la literatura realizada en 2006 (2) podrían aproximarse a los 364 casos por 100.000 habitantes/año en caso de los hombres y de 169 casos por 100.000 habitantes/año para mujeres. Puede aparecer a cualquier edad, pero al ser más frecuente en la edad avanzada y debido al aumento de la esperanza de vida en los próximos años, es previsible que sus cifras aumenten progresivamente.

El ictus se produce por un trastorno en la circulación cerebral, que altera transitoria o definitivamente el funcionamiento de una o varias partes del encéfalo. Existen dos tipos según la naturaleza de la lesión producida:

- *Isquémico*, el más frecuente (85 %), ocurre cuando se produce una alteración cualitativa o cuantitativa del aporte circulatorio a un territorio encefálico. Lo más frecuente es que se produzca por un trombo que causa la oclusión en un vaso arterial.
- *Hemorrágico* (15 %), se produce por extravasación de sangre dentro de la cavidad craneal, secundaria a la rotura de un vaso sanguíneo arterial o venoso por diversos mecanismos.

En ambos la clínica es de comienzo brusco, apareciendo un déficit neurológico focal, por lo que para distinguirlos es necesario realizar una adecuada historia clínica, una

exploración física completa y pruebas de imagen como la tomografía computerizada (TC) craneal.

Los **factores de riesgo** para el ictus son múltiples y pueden clasificarse en:

- *No modificables*: Como son el género, la raza o la edad, siendo éste último el principal factor de riesgo de ictus.
- *Modificables*: Son la hipertensión arterial (HTA), que es el factor de riesgo modificable más importante para el ictus, la diabetes mellitus (DM), la dislipemia (DLP), el tabaco, la obesidad y la fibrilación auricular (FA).

Estos son los factores de riesgo más frecuentes, pero existen otros como el síndrome de apnea del sueño, el consumo de algunos tóxicos como la cocaína, otras cardiopatías embolígenas, los estados protrombóticos etc., que también debemos considerar en estos pacientes.

Para la **categorización etiopatogénica** del ictus isquémico, los criterios más utilizados se basan en las clasificaciones TOAST (Trial Org-10172 Acute Stroke Treatment) (3) y SSS-TOAST (Stop Stroke Study Trial Org-10172 Acute Stroke Treatment) (4). Esta clasificación distingue 5 subtipos etiopatogénicos cuyo diagnóstico puede ser evidente, probable o posible dependiendo de los criterios que cumplan. Basándonos en el diagnóstico evidente de cada subtipo de esta clasificación podemos definirlos de la siguiente forma:

1. *Arteriosclerosis de gran vaso (Aterotrombótico)*: Cualquier oclusión o estenosis vascular ( $\geq 50$  % de reducción de diámetro), debido a arteriosclerosis en las arterias extracraneales o intracraneales clínicamente relevantes, con ausencia de infarto agudo en territorios vasculares distintos de la arteria estenótica u ocluida.
2. *Cardioembólico*: Producido por émbolos que tiene un origen cardiaco. Debe existir evidencia de una fuente embolígena cardiaca de alto riesgo, como la presencia de trombo en cavidades cardiacas izquierdas, fibrilación o flutter auricular, infarto de miocardio reciente ( $< 1$  mes), patología valvular mitral o aórtica reumática, enfermedad del nodo sinusal, prótesis valvular mecánica o biológica, infarto crónico o insuficiencia cardiaca sintomática con baja fracción de eyección o miocardiopatía dilatada.

3. *Oclusión de pequeño vaso (Lacunar)*: Pruebas evidentes en neuroimagen de un único infarto agudo clínicamente relevante, de menos de 20 mm de diámetro mayor, en el territorio de las arterias perforantes de territorio anterior o posterior y en ausencia de cualquier otra patología en la arteria de origen de la arteria perforante.
4. *Otras causas (De causa poco habitual)*: Presencia de un proceso patológico específico que afecta a arterias cerebrales clínicamente implicadas en los síntomas. En este apartado se incluyen causas menos frecuentes como enfermedades sistémicas, trombosis venosa cerebral, vasculitis, disección arterial, vasoespasmio, malformación arteriovenosa o causa yatrógena.
5. *Etiología indeterminada o criptogénico*: Son aquellos en los que tras un estudio diagnóstico completo se han descartado todos los subtipos anteriores. También se considera indeterminado en el caso de coexistir más de una posible etiología o en los casos en los que el estudio realizado sea incompleto o insuficiente para descartar otras causas.

### 1.1. FISIOPATOLOGÍA DEL ICTUS ISQUÉMICO.

El cerebro depende del aporte continuo de sangre (oxígeno y glucosa), al carecer de sistemas de almacenamiento de sustratos energéticos. La isquemia cerebral es un fenómeno complejo y dinámico, para protegerse frente a ella el cerebro tiene por un lado un sistema de vasos interconectados formado por el polígono de Willis, que conecta las principales arterias, y por otro las anastomosis leptomeníngicas para las ramas corticales distales. El polígono de Willis es responsable de la distribución del flujo sanguíneo cuando se produce una oclusión vascular sobre todo a nivel extracraneal. Al aumentar la resistencia al flujo en el vaso ocluido, la presión de perfusión desciende en el polígono, y cuando el grado de autorregulación se sobrepasa, el flujo sanguíneo disminuye primero en las ramas más periféricas. La red de anastomosis leptomeníngicas determina la isquemia a nivel distal de la oclusión, cuanto mayor sea el grado de anastomosis mayor aporte colateral de flujo desde otros territorios a la zona de la arteria ocluida. Cuando el aporte a través de las colaterales no es suficiente para mantener una presión de perfusión normal se produce la dilatación de las arteriolas cerebrales como mecanismo fisiológico para regular el flujo, que a su vez

es potenciada por la acidosis producida por el metabolismo anaerobio. Cuando se pierden estos mecanismos de regulación la perfusión se hace dependiente de las fluctuaciones de la presión arterial sistémica.

La isquemia que se produce tras la oclusión del vaso no es homogénea en todo el territorio. Existe una lesión núcleo del infarto donde, debido a la depleción energética producida por la carencia de oxígeno y glucosa, se pierde la función de la membrana y la homeostasis iónica que conduce a la muerte celular y por tanto a un área de tejido no salvable. Alrededor de esta zona de infarto existe un área de penumbra isquémica circundante, con un flujo sanguíneo disminuido pero suficiente para mantener la viabilidad celular, aunque no su función normal. Esta zona de penumbra isquémica puede ser rescatable. Los factores que determinan el paso de esta zona de penumbra a infarto son la presencia de colaterales, la duración de la isquemia y el estado funcional y metabólico previo de las células. La penumbra es la diana terapéutica dirigida a disminuir la lesión y las secuelas, por lo que la restauración del flujo es el primer paso lógico del tratamiento de la isquemia, pero si éste no se produce con relativa rapidez, la cascada isquémica no puede inhibirse y se produciría la muerte celular también de esta zona.

## **2. ACTUALIDAD EN EL ENFOQUE TERAPEÚTICO DEL ICTUS ISQUÉMICO AGUDO: INTRODUCCIÓN DEL CONCEPTO DE RECANALIZACIÓN AGUDA DEL VASO.**

En las últimas décadas se ha producido un cambio radical en el enfoque terapéutico agudo del ictus isquémico y este cambio ha ido dirigido, sobretodo, a mejorar la prevención y el tratamiento agudo, en un esfuerzo para mejorar los resultados clínicos y disminuir la mortalidad. Sin embargo, hasta la introducción del concepto de recanalización del vaso ocluido, el tratamiento del ictus isquémico agudo consistía en aplicar medidas de mantenimiento y en la administración de fármacos antiagregantes/anticoagulantes como tratamiento preventivo para reducir las recidivas, pero no existía una actitud activa con la que mejorar el pronóstico de estos pacientes. Este concepto ha permitido que el objetivo actual del tratamiento agudo del ictus se base en intentar reabrir el vaso ocluido causante de la isquemia cerebral, de forma análoga a

como se realiza la revascularización coronaria en el infarto agudo de miocardio. Existen sin embargo algunas particularidades de la fisiopatología del ictus que lo diferencian de la isquemia cardíaca y que son básicas para entender el efecto de la revascularización cerebral. Así, en base a la fisiopatología del ictus isquémico, con la existencia de un núcleo del infarto y un área de penumbra isquémica alrededor y previamente a la introducción de la trombectomía mecánica como tratamiento, aparecieron tratamientos fibrinolíticos con el objetivo de revascularizar el del vaso ocluido con diferentes resultados en cuanto a efectividad.

### 2.1. FIBRINOLISIS INTRAVENOSA.

Consiste en la administración de un fármaco trombolítico vía intravenosa. El fármaco utilizado es el activador tisular del plasminógeno recombinante (rtPA). Su componente activo es la alteplasa, una glucoproteína que actúa activando directamente el paso de plasminógeno a plasmina. Cuando se administra por vía intravenosa, la alteplasa permanece relativamente inactiva en el sistema circulatorio; una vez se conjuga con la fibrina, es activada, induciendo la conversión del plasminógeno en plasmina, lo cual produce la disolución del coágulo de fibrina.

La agencia estadounidense FDA (Food and Drug Administration) aprobó su uso por primera vez, en pacientes con ictus isquémico agudo de menos de 3 horas de evolución, en 1996. Su aprobación se hizo en base a el estudio NINDS (National Institute of Neurological Disorders and Stroke) (5), en el que se estudió la administración del rtPA a dosis de 0,9 mg / kg vía intravenosa vs placebo dentro de las tres primeras horas del inicio del ictus en pacientes debidamente seleccionados. La decisión de la indicación del tratamiento trombolítico intravenoso se basó en la obtención de un mejor resultado clínico a los 90 días en el grupo que recibió tratamiento en todas las escalas evaluadas, con un odds ratio (OR) favorable de 1,7 (1,2-2,6; intervalo de confianza (IC) 95 %). Además los pacientes tratados con fibrinólisis intravenosa, comparados con placebo, fueron al menos un 30% más propensos a tener una mínima o ninguna discapacidad a los 3 meses.

Después se realizaron los estudios ECASS (European Cooperative Acute Stroke Study) I (6), ECASS II (7), que evaluaron su eficacia en las primeras 6 horas de aparición de los síntomas a diferentes dosis (ECASS I a dosis de 1,1 mg/kg y ECASS II a la dosis

evaluada en el estudio NINDS, es decir, 0,9 mg/kg), pero esta vez sin mostrar una mejoría significativa en evolución neurológica a los 3 meses en comparación con placebo, con un aumento significativo de la hemorragia intracraneal (HIC). En septiembre de 2008 el ensayo randomizado europeo ECASS III (8) demostró la eficacia y seguridad de ampliar la ventana temporal a las 4,5 horas desde el momento en el que comienzan los síntomas, ya que según los resultados obtenidos más pacientes alcanzaron un desenlace favorable con fibrinólisis intravenosa (52,4 %) vs placebo (45,2 %). La incidencia de cualquier HIC/HIC sintomática fue superior en el brazo de tratamiento activo que en el brazo placebo (cualquier HIC 27 % vs 17,6 %,  $p=0,0012$ ; HIC sintomática 2,4 % versus 0,2 %,  $p=0,008$ ). La incidencia de HIC sintomática fue superior en el intervalo de tiempo de 3 a 4,5 horas (2,2 %) en comparación con el intervalo de tiempo de hasta 3 horas (1,7 %). Después de estos resultados las recomendaciones se ampliaron, incluyendo también para el tratamiento trombolítico intravenoso la ventana entre las 3 horas y las 4,5 horas desde el inicio de los síntomas, añadiendo en estos casos algunos criterios de exclusión adicionales: > 80 años, toma de anticoagulantes orales independientemente del INR (International Normalized Ratio), puntuación en la escala NIHSS (National Institute of Health Stroke Scale) > 25, lesión isquémica en la neuroimagen que afecta a más de un tercio de la territorio de la arteria cerebral media (ACM), o aquellos con historia previa de ictus y DM (9).

Un aspecto importante que ha quedado ratificado, es la importancia de aplicar el tratamiento lo antes posible dentro de esta ventana temporal. El beneficio del tratamiento con trombolisis intravenosa disminuye de forma continua conforme pasa el tiempo desde el inicio de los síntomas y a su vez aumenta el riesgo de hemorragia, como demuestran también varios metaanálisis y registros de pacientes tratados (9–12). El tiempo es una de las principales limitaciones de su uso.

El tratamiento fibrinolítico intravenoso ha demostrado que desde el punto de vista de coste y eficacia y aplicado por neurólogos expertos, es una opción terapéutica claramente positiva al disminuir la incapacidad, mejorar la calidad de vida y costes del ictus (13). Pero siempre hay que considerar la posibilidad de efectos no deseados por su acción a nivel sistémico y el riesgo de HIC.

Otros tratamientos fibrinolíticos más selectivos de la fibrina y con, inicialmente, menor perfil de transformación hemorrágica se han evaluado posteriormente al rTPA sin obtener resultados positivos. Entre los fármacos evaluados están el reteplase, tenecteplase y desmoteplase intravenosos. Éste último es un potente y selectivo activador del plasminógeno-fibrina evaluado en el estudio fase II DIAS (Desmoteplase in Acute Ischemic Stroke) (14), que inicialmente mostro beneficio frente a placebo pero esto no se pudo demostrar en la fase III del estudio DIAS-2 (15). Los estudios fase III, llevados a cabo en Europa, se detuvieron prematuramente. Otros tratamientos fibrinolíticos derivados de veneno de serpiente o fármacos inhibidores IIb / IIIa se han evaluado sin obtener resultados concluyentes en el momento actual, en su mayoría por aumento de la tasa de hemorragias sintomáticas sin obtener mejores resultados clínicos que el grupo placebo.

### **2.2. TROMBOLISIS INTRAARTERIAL QUÍMICA.**

La trombolisis intraarterial química se realiza infundiendo el fármaco fibrinolítico por vía intraarterial. Este fármaco es la prouroquinasa que es un activador de plasminógeno de segunda generación, con una alta especificidad por la fibrina y con capacidad de disolver los trombos. El estudio PROACT (Prolyse in Acute Thromboembolism) (16) en 1999, evaluó la eficacia de la prouroquinasa, a dosis de 6 mg, vs placebo para el tratamiento de la oclusión aguda de la ACM dentro de las 6 primeras horas del inicio de los síntomas. Obtuvo un resultado clínico positivo a los 90 días y unas tasas de hemorragia sintomática dentro de las primeras 24 horas del 15,4% en los pacientes que recibieron prouroquinasa vs 7,1% en el grupo placebo. Después se llevó a cabo el estudio PROACT II (17), que evaluó el tratamiento con prouroquinasa a dosis de 9 mg asociada a heparina vs solo heparina, para el tratamiento de la oclusión de ACM a nivel de M1 y M2 en las primeras 6 horas del inicio de los síntomas. Los resultados obtenidos fueron un resultado favorable de la prouroquinasa, con una mejor tasa de recanalización (66% vs 18%) y una mejoría significativa del resultado clínico a los 90 días (40% vs 25%), a pesar de un aumento en la frecuencia de hemorragia intracraneal sintomática precoz. La tasa de hemorragia intracraneal fue mayor en PROACT II que la observada en los estudios que se habían llevado a cabo para valorar el resultado de la trombólisis intravenosa, por lo que la FDA no aprobó su uso. A pesar

de la no aprobación del fármaco, la realización de este ensayo clínico proporcionó la prueba de la posible utilidad del tratamiento endovascular para mejorar los resultados en pacientes con ictus isquémico agudo.

La terapia combinada entre trombolisis intravenosa e intraarterial (terapia puente) ha sido explorada en los estudios IMS (Interventional Management of Stroke) I (18) y II (19). En éstos trabajos se examinaban los efectos de un tratamiento intravenoso inicial con baja dosis de r-TPA (0,6mg/kg) combinado con infusión intraarterial de rTPA en los pacientes en los que no se había producido recanalización tras el bolo intravenoso inicial. Dieciocho pacientes se incluyeron en el IMS I y 81 en el IMS II; 36 de estos últimos fueron tratados con ultrasonidos intraarteriales a través de un dispositivo especial denominado Ekos aplicando la evidencia existente de que los ultrasonidos favorecen la disolución del trombo. En el 56 % de los pacientes del IMS I y en el 60 % de los pacientes del IMS II se produjo recanalización del vaso ocluido hasta grados II-III de la clasificación TIMI (Thrombolysis in Myocardial Infarction). La mortalidad a los 3 meses fue del 16% en ambos estudios y las tasas de hemorragia intracraneal sintomática fueron del 6 % en el IMS I y 9 % en el IMS II. El 43% de los pacientes incluidos en el IMS I y el 46 % en el IMS II tuvieron buena evolución neurológica a 3 meses, con una puntuación en la escala de Rankin modificada (mRS)  $\leq 2$ .

A pesar de la mejoría en el resultado funcional de los pacientes que reciben rtPA intravenoso, un gran número de pacientes, en torno al 58%, continúan falleciendo o quedando en una situación de dependencia a los 3 meses del tratamiento. Esto ha impulsado la búsqueda de mejores tratamientos para lograr una mayor tasa de recanalización, lo más rápido posible y minimizando el riesgo de hemorragia cerebral y sistémica para el paciente. La aplicación del tratamiento fibrinolítico a nivel local de la oclusión mediante técnicas intervencionistas intenta reducir la exposición sistémica del mismo, reduciendo las hemorragias extracraneales y minimizando los efectos neurotóxicos locales de estos agentes. Con estos resultados y dado que se necesitan técnicas intervencionistas para llevar a cabo el tratamiento intraarterial químico, su uso quedó relegado a los casos en los que la trombolisis intravenosa no era efectiva o para pacientes que llevaban entre 4,5 y 6 horas de evolución de los síntomas. El desarrollo de tratamientos trombolíticos de nueva generación, más seguros y eficaces es necesario.



### 2.3. TROMBECTOMÍA INTRAARTERIAL MECÁNICA.

La trombectomía intraarterial mecánica (TIAM) es el procedimiento por el cual se realiza la extracción de un trombo que ocluye la luz de un vaso arterial mediante un dispositivo mecánico capaz de capturar, romper o aspirar el trombo para extraerlo del vaso ocluido y conseguir la recanalización del mismo.

El objetivo del tratamiento del ictus isquémico agudo es restaurar el flujo sanguíneo cerebral de la forma más rápida y segura posible. La aprobación por la FDA para el tratamiento intravenoso con rtPA en 1996 cambió el planteamiento sobre el tratamiento en estos pacientes. La recanalización del vaso ocluido se ha demostrado como uno de los predictores más fuerte de buen resultado en el tratamiento del ictus isquémico agudo, por lo tanto el objetivo principal es restaurar el flujo sanguíneo lo más rápidamente y de forma más segura posible. Sin embargo, los estrictos criterios de inclusión para el tratamiento intravenoso, sobretodo los criterios de tiempo, limitan su uso a sólo una pequeña proporción de pacientes. A esto hay que añadir que una de las principales limitaciones de la trombolisis intravenosa se relaciona con la resistencia a la degradación enzimática del trombo según la composición del mismo, su tamaño y su localización. Las tasas de recanalización 24 horas después de la administración del rtPA intravenoso son bajas cuando la oclusión implica una gran arteria intracraneal, sobre todo cuando ocurre a nivel proximal de las mismas, donde solo alcanza una recanalización del 38 % globalmente (20). Específicamente, las tasas de apertura oscilan entre el 4,4 % y el 14 % para la arteria carótida interna (ACI), entre el 30 y el 55 % para la ACM y del 4% para arteria basilar (AB) (21,22), además de la posibilidad de que ocurra la reoclusión después de la reperusión de grandes vasos (23). Estas bajas tasas de recanalización han impulsado el uso de terapias endovasculares para poder mejorar la apertura del vaso ocluido.

La trombectomía mecánica se ha planteado con un enfoque directo hacia la restauración del flujo sanguíneo. Definir las condiciones óptimas para la reperusión y evitar la lesión isquémica sin causar transformación hemorrágica es muy importante para el desarrollo de tratamiento endovascular. Esta terapia se han convertido en una alternativa prometedora para los pacientes seleccionados con ictus isquémico agudo que o bien no cumplen criterios para tratamiento con rtPA o se ha superado su ventana

temporal terapéutica: “*TIAM primaria*”, o en aquellos en los que este tratamiento ha fracasado: “*TIAM de rescate*”. Pero ya que el papel fundamental de la terapia endovascular lo juega en las arterias grandes y medianas, la importancia de rtPA para vasos más pequeños se mantiene.

### **2.3.1. Dispositivos de extracción mecánica de primera generación: evidencia científica.**

En el procedimiento de la TIAM se accede al trombo que ocluye el vaso cerebral mediante un microcatéter endovascular, insertado a través de un acceso percutáneo, para una vez allí intentar extraerlo mediante diferentes dispositivos. Desde el inicio de la trombectomía mecánica, varios dispositivos han sido aprobados en EEUU y Europa. Los primeros dispositivos consistían en extractores rudimentarios en formas de sacacorchos, como el Merci, y sistemas de aspiración elementales, como las primeras versiones del Penumbra. Los porcentajes de revascularización obtenidos con estos dispositivos no eran muy altos y los tiempos de revascularización eran muy prolongados, por lo que pocos pacientes presentaban una mejoría clínica significativa después del procedimiento (24–27).

El primer ensayo clínico realizado sobre terapia intraarterial mecánica fue el estudio multicéntrico no controlado ni randomizado MERCI (Mechanical Embolus Removal in Cerebral Ischemia) (24). Este estudio demostró la seguridad y eficacia de un dispositivo extractor de primera generación, el dispositivo espiral Merci, para recanalizar vasos intracraneales en el ictus isquémico agudo dentro de las primeras 8 horas de evolución. En base a estos resultados, en 2004 la FDA aprobó su uso, convirtiéndose en el primer dispositivo aprobado para el tratamiento intraarterial mecánico del ictus isquémico agudo. Existen 3 generaciones de este dispositivo, cada una con mejoras técnicas respecto al anterior. Posteriormente se desarrolló el estudio Multi MERCI (25), en el que se evaluaba la seguridad de la primera generación del dispositivo Merci. Se trataba de un estudio comparativo entre los pacientes tratados con terapia combinada, que incluía pacientes tratados con alteplasa intravenosa dentro de las 3 primeras horas de evolución de los síntomas y trombectomía mecánica posterior, cuando no se había conseguido la recanalización del vaso con el primer tratamiento, y

un grupo de pacientes con ictus de menos de 8 horas de evolución que no eran candidatos a trombolisis iv y que recibieron como único tratamiento la trombectomía mecánica. Se confirmó la eficacia y seguridad de la terapia combinada en pacientes con ictus isquémico agudo de menos de 8 horas de evolución (recanalización completa: 57,3 % con el dispositivo solo vs 69,5 % con la terapia combinada), con mejores resultado que su predecesor el estudio MERCI, probablemente relacionadas con un aprendizaje en la utilización del dispositivo y las mejoras en el diseño del estudio. Tras los resultados arrojados por este trabajo, la trombectomía mecánica después de la administración de trombolisis sistémica parece tan segura como la trombectomía mecánica aislada.

En estos primeros ensayos sobre terapia endovascular los resultados en cuanto a mortalidad, morbilidad y tasas de complicaciones eran más altas que en el ensayo NINDS (5) sobre terapia trombolítica intravenosa.

### 2.3.2. Dispositivos de extracción mecánica de segunda generación o stents retrievers: evidencia científica.

Posteriormente se desarrollaron nuevos dispositivos de TIAM, destacando los stents extractores ó stents retrievers, que supusieron un hito en la historia del neurointervencionismo y del ictus isquémico agudo, al elevar significativamente los porcentajes de apertura y disminuir los tiempos de revascularización, mejorando de forma muy importante el pronóstico clínico de los pacientes tratados. Estos dispositivos son stents que se despliegan una vez están situados dentro del trombo, adheriéndose a él y que pueden ser posteriormente recuperados incorporando el trombo en su estructura. Uno de los dispositivos de este tipo es el Trevo, que fue aprobado por la FDA después de ensayos clínicos con animales y pequeños ensayos en humanos como el TREVO (Thrombectomy Revascularization of large Vessel Occlusions in acute ischemic stroke) (28), y tras demostrar su eficacia en el ensayo clínico randomizado TREVO 2 (29) frente al dispositivo Merci. Pero el dispositivo más utilizado, dentro de este grupo es el Solitaire, también aprobado por la FDA en 2012 en base a estudios como el SWIFT (Solitaire With the Intention For Thrombectomy) (30). En este trabajo se comparó la recanalización y los resultados clínicos en el ictus agudo después de la TIAM realizada con 2 dispositivos diferentes: Solitaire vs Merci; este estudio se detuvo prematuramente

debido a una tendencia hacia tasas de recanalización significativamente mayores con el stent Solitaire.

Las principales ventajas respecto a los dispositivos previos son: la posibilidad de recuperar el trombo, incluyéndolo dentro del propio stent, al ser autoexpansible y totalmente recuperables, el que se puedan aplicar repetidamente y que son accesibles a arterias más pequeñas. Varios trabajos (29–33) han demostrado que estos dispositivos son significativamente más eficaces que los de primera generación, por unas tasas de recanalización más altas, un mejor resultado clínico a los 90 días, menor tasa de complicaciones y con además un tiempo para lograr la recanalización del vaso mucho menor. Este ahorro de tiempo queda demostrado en el trabajo de Brekenfeld et al (34), en el que se obtuvieron unos resultados de 52,2 minutos en el grupo que utilizó Solitaire frente a 90 minutos en el grupo en el que se usaron otros dispositivos.

En el momento actual se está comenzando a utilizar la técnica ADAPT (A Direct Aspiration First Pass Technique) (35) que no es un stent retriever si no una técnica de tromboaspiración. La principal ventaja es que no hay que atravesar el trombo que ocluye el vaso evitando el riesgo que eso conlleva. Otra ventaja es que su utilización no excluye la utilización de otros dispositivos extractores, es decir, si con este sistema no es posible extraer el trombo, siempre queda la opción de intentarlo con un stent retriever.

Existen varios factores importantes para el éxito de un dispositivo endovascular en el tratamiento del ictus isquémico agudo, que requieren un equilibrio entre seguridad, eficacia y viabilidad técnica o la facilidad de uso para permitir la aplicación rápida.

### **2.3.2.1. Evidencia inicial de la TIAM con stent retrievers.**

La evidencia científica inicial con estos dispositivos extractores, la establecían los resultados obtenidos en series de casos en la práctica clínica habitual. Analizando estas series publicadas sobre TIAM y stent retrievers observamos que se trata de series no muy largas, muchas incluyen solo circulación anterior (ACI y ACM) (36,37), aunque cada vez hay más de circulación posterior (AB) (38,39) o de ambos territorios (40–45).

El objetivo de estas series es evaluar la efectividad y la seguridad de la trombectomía mecánica con stent retrievers en la práctica clínica habitual. Sus resultados hay que interpretarlos siempre considerando que los criterios de selección de paciente son distintos dependiendo de cada centro y que en estas series de casos suelen excluirse los pacientes mayores de 80 años.

Si nos centramos en los trabajos en los que el dispositivo utilizado es el stent Solitaire, los más importantes se recogen y resumen en el metaanálisis Koh (46). El objetivo principal de este trabajo fue analizar la seguridad y efectividad de la trombectomía mecánica utilizando el stent Solitaire como dispositivo extractor del trombo mediante la realización de una revisión sistemática de todos los artículos publicados desde 2008 hasta 2012. La serie de casos más larga incluida en este metaanálisis es de 56 pacientes (41). Todos los trabajos (36,37,40–45) usan trombolisis intravenosa previamente a la trombectomía mecánica si el paciente lleva menos de 4,5 horas de evolución de los síntomas. Los resultados obtenidos globalmente, de un total de 262 casos, hablan de una edad media que va desde los 58,9 a los 76,4 años, siendo el 47,8 % de los pacientes tratados mujeres. La puntuación en la escala NIHSS inicial, previamente al tratamiento, está entre 14 y 21,4 puntos. La arteria ocluida más frecuentemente fue la ACM en el 56,9 % de los casos analizados, con un tiempo medio del procedimiento desde los 37 a los 95,6 min y una tasa de recanalización media del 89,7 %. Hubo hemorragia sintomática tras el procedimiento en una 6,8 % y una mortalidad global del 11,1 %. La puntuación en la mRS a los 90 días del 47,3 %. Complicaciones intraprocedimiento ocurrieron en el 3,4% de los casos. Entre los resultados obtenidos destacan la ventaja de que este dispositivo tiene un diámetro más pequeño lo que le permite llegar a arterias de menor calibre, un tiempo más corto de extracción del trombo y una mayor tasa de recanalización respecto a otros dispositivos. Así concluyen que el stent Solitaire es efectivo en la recanalización arterial y que los resultados clínicos obtenidos no son inferiores a los resultados obtenidos con otros dispositivos.

En 2012 y 2013 se publican otros trabajos de experiencias con este tratamiento (47–50). Dentro de estos trabajos, destacan el de Dávalos et al (47) y de Pereira et al (48) por ser estudios multicéntricos, en el primer caso de centros europeos y en el segundo incluyendo centros de Europa, Canadá y Australia. En estas series (47–49) se incluyen

un mayor número de pacientes, respecto a las publicadas previamente. Las características demográficas y clínicas de los pacientes incluidos no difieren mucho del metaanálisis de Kho (46) excepto en el trabajo de Pereira et al (48), en el que el porcentaje de afectación de la ACM es mayor, pero esto sucede porque solo incluye pacientes con oclusión en la circulación anterior. En cuanto a las variables de resultado evaluadas, pronóstico funcional y recanalización del vaso ocluido, sus datos fueron muy similares, consiguiéndose un mRS  $\leq 2$  en aproximadamente el 55 % de los pacientes y un TICI (Thrombolysis in Cerebral Infarction) 2b-3 casi en el 90 % de los casos. La tasa de mortalidad obtenida se sitúa en torno al 20%, excepto en Pereira et al (48) donde es mucho menor, del 6,9%. El porcentaje de hemorragia intracraneal sintomática es bajo, menor del 4 %, excepto en el trabajo de Raoult et al (50) que alcanza el 15,5 %.

También hay series de casos, aunque menos, sobre trombectomía mecánica en circulación posterior y en concreto en la arteria basilar (38). En 2013 se publicaron los primeros 18 casos en los que se realizó TIAM en la circulación posterior en nuestro centro (39). Los resultados fueron favorables a pesar del número reducido de pacientes incluidos en el estudio, obteniéndose una tasa de recanalización con un TICI  $\geq 2b$  en 17 pacientes (94,4 %), una puntuación en la mRS90 entre 0-2 en 9 pacientes (50 %) y una mortalidad del 22,2 %.

### **2.3.2.2. Ensayos clínicos.**

Es evidente que los dispositivos de extracción mecánica han dado paso a una nueva etapa en el tratamiento endovascular de la isquemia cerebral aguda. Pero para poder llevar a cabo esta terapia de forma generalizada no es suficiente únicamente con la experiencia documentada en cada centro, sino que se requieren ensayos clínicos controlados y comparativos con tratamientos establecidos, que arrojen resultados concluyentes para así poder establecer la evidencia clínica de un tratamiento nuevo. Después de que ensayos clínicos no controlados empezaran a mostrar la eficacia del uso de dispositivos endovasculares en la recanalización de las grandes arterias cerebrales, la FDA aprobó su uso a pesar de la ausencia inicial de ensayos clínicos controlados que establecieran su eficacia.

El diseño de un ensayo clínico de terapia intervencionista es una tarea de grandes dimensiones, que requiere retos como el diseño, la elección de un tamaño muestral adecuado para que el estudio sea lo suficientemente potente, realizar el reclutamiento, selección de las medidas de resultado, consentimiento informado, etc. Contando siempre con las dificultades éticas que atañe el hecho de asignar al paciente, según aleatorización, a uno de los grupos que puede ser un tratamiento menos efectivo o incluso el placebo. El hecho de que inicialmente no hubiese ninguna evidencia firme sobre si los pacientes pueden o no beneficiarse de un tratamiento endovascular permitió dar soporte para llevar a cabo de forma legítima ensayos clínicos controlados y randomizados. Por este motivo la llegada de los últimos ensayos clínicos ha sido muy esperada, realizando una comparativa entre tratamientos que ya están establecidos y la TIAM con dispositivos extractores de segunda generación.

### ➤ Ensayos clínicos 2013:

El primero de ellos fue el ensayo aleatorizado multicéntrico **IMS III** (51), que continuó con la investigación sobre la combinación entre trombolisis intravenosa e intraarterial en el ictus agudo, al igual que sus predecesores el IMS I (18) e IMS II (19), pero incorporando en algunos casos de tratamiento intraarterial un dispositivo extractor del trombo. Se incluyeron un total de 656 pacientes y se utilizó un diseño innovador hasta ese momento en los trabajos sobre tratamiento agudo del ictus al aleatorizar a los pacientes en cuanto al tratamiento que iban a recibir. Los pacientes con ictus moderado-graves recibían rtPA intravenoso dentro de las 3 primeras horas del inicio de los síntomas y después de esta ventana temporal fueron asignados al azar para recibir tratamiento intravenoso solo o continuar con tratamiento endovascular mediante un dispositivo y/o rtPA intraarterial. De los pacientes que pasaron a tratamiento endovascular, el 41 % recibieron rtPA intraarterial y el 59 % dispositivo extractor combinado o no con rtPA intraarterial. De los pacientes tratados de forma mecánica solo en el 1,5% de los casos el dispositivo utilizado fue un stent retriever. El IMS III se detuvo debido al análisis intermedio planificado de antemano en el que, a pesar de mostrar una mayor tasa de recanalización en el grupo endovascular, los resultados clínicos en cuanto a seguridad fueron similares en los dos grupos y no se encontró ninguna diferencia significativa en la independencia funcional a los 90 días. A pesar de

sus resultados negativos, el IMS III sirvió como base de los siguientes ensayos clínicos sobre terapia endovascular.

El segundo ensayo publicado en 2013 fue el estudio multicéntrico **SYNTHESIS** (Local versus Systemic Thrombolysis for Acute Ischemic Stroke) **Expansion** (52), en el que se incluyeron un total de 362 pacientes. En este estudio tampoco el tratamiento endovascular mejoró los resultados a los 90 días, ni en la supervivencia ni en la discapacidad, comparado con el uso de rtPA intravenoso. En la aparición de hemorragia intracraneal sintomática a los 7 días como complicación del tratamiento, tampoco hubo diferencias significativas. También se estudiaron los pacientes divididos en subgrupos en función de distintas variables: tiempo hasta el tratamiento, NIHSS basal y edad, sin obtenerse diferencias estadísticamente significativas en los resultados.

Estos 2 ensayos incluyeron pacientes con oclusión tanto de circulación anterior como posterior.

El tercer estudio publicado ese año fue el Mechanical Retrieval and Recanalization of Stroke Clots Using Embolectomy (**MR RESCUE**) (53). Se trata de un estudio multicéntrico que incluyó 127 pacientes, aunque finalmente se analizaron 118, y que fue diseñado utilizando técnicas avanzadas de neuroimagen para la selección de los pacientes. Este estudio comparó el tratamiento endovascular (con dispositivos Merci o Penumbra con o sin rtPA intraarterial asociado) con el tratamiento habitual dentro de las primeras 8 horas. Los pacientes que tenían una penumbra isquémica en las técnicas de neuroimagen tuvieron mejores resultados que los pacientes sin penumbra, pero el tratamiento endovascular no proporcionó ninguna ventaja en ninguno de los 2 grupos. Además solo se alcanzó una recanalización completa en el 25 % del grupo endovascular. Se ha propuesto que el patrón de penumbra sea capaz de identificar a los pacientes que puedan tener un mejor resultado independientemente del tratamiento porque tienen suficiente aporte a través de los vasos colaterales para limitar el tamaño del infarto. Sin embargo, esta hipótesis no explica por qué sólo el 23 % de los pacientes con un patrón de penumbra favorable tuvo un buen resultado en el estudio. La explicación de los expertos a esto es que podría deberse a que teniendo en cuenta únicamente el patrón de penumbra, este carece de especificidad suficiente como un único marcador de viabilidad del tejido, en otras palabras, sólo un subgrupo de los



pacientes con un patrón penumbra favorable tienen tejido cerebral isquémico que puede recuperar con reperfusión después por influencia de otros factores. Dado que el MR RESCUE es el único ensayo aleatorio cuya hipótesis era probar la penumbra isquémica, pero con un tamaño muestral limitado y usando dispositivos de trombectomía menos eficaces, se ha propuesto la necesidad de llevar a cabo ensayos aleatorios más grandes para que vuelvan a probar esta hipótesis con el uso de los dispositivos más nuevos, una vez que la exactitud de las imágenes de perfusión para la identificación de tejido cerebral viable ha sido más claramente establecida.

Otro hallazgo que puede haber contribuido a los resultados similares tanto en el MR RESCUE como en el IMS III es la tasa de recanalización mayor de lo esperable en el grupo con tratamiento médico.

Con los resultados de estos ensayos clínicos se demostró que en la práctica clínica habitual la trombólisis intravenosa debe seguir siendo el tratamiento de primera línea para los pacientes con ictus isquémico dentro de las primeras 4,5 horas del inicio de los síntomas, incluso si las imágenes muestran una oclusión de gran vaso (54).

### ➤ Ensayos clínicos 2015:

En 2015 llegaron los ensayos clínicos esperados. Fueron un total de cinco ensayos multicéntricos randomizados: *MR CLEAN (The Multicenter Randomized Clinical Trial of Endovascular Treatment for Acute Ischemic Stroke)* (55), *ESCAPE (The Endovascular Treatment for Small Core and Anterior Circulation Proximal Occlusion with Emphasis on Minimizing CT to Recanalization Times)* (56), *SWIFT-PRIME (Solitaire FR with the Intention for Thrombectomy)* (57), *EXTEND-IA (Extending the Time for Thrombolysis in Emergency Neurological Deficits- Intra-Arterial)* (58) y *REVASCAT (Endovascular Revascularization With Solitaire Device Versus Best Medical Therapy in Anterior Circulation Stroke Within 8 Hours)* (59). Estos trabajos demostraron que el tratamiento temprano con TIAM realizada con dispositivos de segunda generación, es superior al tratamiento convencional con trombólisis intravenosa. Este tratamiento era superior al estándar con rtPA para reducir la discapacidad y mejorar el resultado clínico, únicamente para pacientes con ictus

isquémicos causados por una oclusión de un gran vaso, en el territorio anterior y documentado con pruebas de imagen. Cuando a finales de 2014 se anunciaron los resultados positivos del ensayo MR CLEAN el resto de estudios se detuvieron de forma temprana en base a los resultados positivos en los análisis provisionales realizados. Ha continuación se describen las principales características y resultados de los cinco ensayos clínicos (tabla 1.1):

1) **MR CLEAN (55)**: Fue el estudio más largo, con criterios de inclusión más estrictos y en el que más pacientes se incluyeron, un total de 500. Todos los pacientes tenían una oclusión arterial a nivel proximal de la circulación anterior, confirmada angiográficamente y una puntuación en la escala NIHSS  $\geq 2$ . La mediana de edad fue de 65 años con un rango que iba desde los 23 a los 96 años. Los pacientes fueron randomizados a tratamiento intraarterial o tratamiento convencional (administración de tratamiento trombolítico intravenoso), siempre que llevaran menos de 6 horas del inicio de los síntomas. Los pacientes recibían tratamiento con rtPA intravenoso según los criterios habituales y luego pasaban a tratamiento intraarterial o no según la randomización realizada previamente. No se especificó el tiempo de observación necesario para determinar la respuesta al tratamiento intravenoso ni hubo una definición exacta de lo que se consideraba como una respuesta no favorable al mismo. También se incluyeron pacientes con contraindicación para tratamiento intravenoso, ya fuese por motivo de tiempo desde el inicio de los síntomas, o por otra contraindicación específica para rtPA. El 89 % de los pacientes recibieron tratamiento con trombolisis intravenosa en ambos grupos previamente a la randomización. El 64 % de los casos tenían una oclusión en ACM a nivel del segmento M1 y un 27 % una oclusión en tándem: M1 + ACI. El tiempo desde el inicio de los síntomas hasta el inicio del tratamiento endovascular, considerando este último como la hora de punción de la arteria femoral, fue de 260 minutos. En los pacientes del brazo de tratamiento intraarterial se realizó trombectomía mecánica con stents retrievers en el 81,5 % de los casos y se consiguió una recanalización completa con TICI 2b/3 en el 59 %.

La evaluación fue ciega y el análisis por intención de tratar.

En cuanto a los resultados obtenidos:

- Comparado con el tratamiento convencional, el grupo asignado al tratamiento intraarterial tuvo una mejoría significativa en el resultado a los 90 días, definido como una puntuación más baja en la escala mRS (ajustada a una OR común 1,67; 95 % IC 1,21-2,30).
- El grupo tratado con terapia intraarterial tuvo una mayor tasa de independencia funcional de manera significativa, definida como una puntuación en la mRS a los 90 días  $\leq 2$ , comparado con el brazo de tratamiento convencional: 32,6 vs 19,1 %, con una diferencia en el riesgo absoluto del 15 % ( IC 95 %: 5,9-21,2). El número necesario de pacientes a tratar (NNT) para que un paciente adicional lograra una independencia funcional fue de 7,4.
- El grupo con tratamiento intraarterial mostró beneficio en todos los resultados secundarios.
- No hay diferencias significativas entre ambos grupos con tasas de HIC sintomática o muerte. La aparición de signos clínicos de un nuevo ictus isquémico a los 90 días de tratamiento fueron más frecuentes en el grupo con terapia intraarterial (5,6 vs 0,4%).

2) **ESCAPE** (56): Se incluyeron 316 adultos, sin límite de edad, con oclusión en un vaso de la circulación anterior a nivel proximal (ACI, M1), con menos de 12 horas de evolución de los síntomas y una puntuación en la escala NIHSS  $> 5$ . Los pacientes fueron randomizados a tratamiento estándar (definido según sus guías e incluyendo tratamiento con trombolisis intravenosa si cumplían criterios de la misma) seguido de tratamiento intraarterial o a tratamiento estándar solo. Se excluyeron pacientes con infarto extenso establecido en la TC craneal y aquellos con pobre circulación colateral en angioTC. El 75 % de los pacientes aproximadamente, incluyendo los 2 grupos, fueron tratados con rtPA. En el 86,1 % de los pacientes del grupo asignado a tratamiento intraarterial se utilizaron stents retrievers, consiguiéndose un TICI 2b/3 en el 72,4 % de los casos y con una mediana de tiempo desde el inicio de los síntomas a la reperusión de 241 minutos.

Los resultados obtenidos a los 90 días después del tratamiento fueron:

- En el grupo de trombectomía se consiguió una alta tasa de independencia funcional, definida como una puntuación en la mRS 0-2, que fue estadísticamente significativa comparado con el grupo control: 53 % vs 29 %. Y este grupo fue significativamente más propenso a conseguir puntuaciones bajas en la mRS (OR 2.6, IC 95 % 1,7-3,8).
- El grupo tratado con trombectomía también obtuvo una tasa de mortalidad más baja de forma significativa: 10 % vs 19 %. El NNT para que un paciente consiguieran una independencia funcional fue de 4,2.
- Las tasas de hemorragia sintomática fueron de 3,6 en el grupo intervencionista vs 3,7 en el grupo de tratamiento convencional.
- La trombectomía mecánica resultó beneficiosa para todos los subgrupos estudiados, incluyendo  $> 80$  y  $\leq 80$  años, mujeres y hombres, pacientes con ictus moderados y severos y tanto en pacientes tratados con trombolisis intravenosa previa como los no tratados.

3) **SWIFT-PRIME** (57): Este estudio incluyó a 196 adultos con una edad comprendida entre los 18 y los 80 años. Los pacientes tenían que tener un ictus isquémico agudo con oclusión de gran vaso de la circulación anterior (ACI, M1) y menos de 6 horas de evolución de los síntomas, con una puntuación en la NIHSS entre 8 y 29. Todos los pacientes recibieron tratamiento con rtPA intravenoso si llevaban  $< 4,5$  horas desde el inicio de los síntomas. El 73 % de los participantes tenía oclusión a nivel de M1 y 17 % oclusión de la ACI. Los pacientes fueron randomizados a tratamiento con trombectomía mecánica con stent Solitaire o a no trombectomía. Los pacientes con grandes áreas de infarto establecido en pruebas de neuroimagen fueron excluidos. Después de conocerse los resultados del MRCLEAN y del ESCAPE se decidió detener el estudio y realizar un análisis de los resultados. En el grupo endovascular se consiguió un TICI 2b/3 en el 88 % de los pacientes.

Los resultados obtenidos fueron:

- A los 90 días, la trombectomía mecánica obtuvo menores puntuaciones en la mRS y altas tasas de independencia funcional, definida como una puntuación en la mRS  $\leq 2$ , de forma estadísticamente significativa: 60 vs 25 %. El NNT para que un paciente obtuviese una independencia funcional fue de 4.

- No hubo diferencias significativas entre ambos grupos en cuanto a mortalidad (9 % vs 12 %) o en la aparición de hemorragia intracraneal sintomática a las 27 horas (0 % vs 3 %).
- 4) **EXTEND-IA** (58): Estudio randomizado, con un diseño muy similar al SWIFT-PRIME. Incluyeron a 70 pacientes con ictus isquémico agudo que habían recibido tratamiento con rtPA y se les randomizaba a trombectomía mecánica realizada con stent retriever o a quedarse solo con el tratamiento trombolítico intravenoso. Todos debían tener una oclusión en la circulación anterior (ACI, M1, M2) confirmada por neuroimagen. El 31 % tenían una oclusión a nivel de la ACI y el 54 % a nivel de M1. El tiempo hasta la punción en el grupo endovascular tenía que estar dentro de las primeras 6 horas del inicio de los síntomas y completado dentro de las primeras 8 horas del inicio del cuadro. Los pacientes sin evidencia de tejido cerebral salvable o volumen de infarto establecido  $\geq 70$  ml fueron excluidos. La mediana de tiempo desde el inicio del ictus a la reperusión en pacientes tratados con trombectomía fue de 248 minutos.

Los resultados obtenidos a los 90 días fueron:

- El grupo que recibió tratamiento con trombectomía tuvo una alta tasa de independencia funcional de forma estadísticamente significativa si lo comparamos con el grupo control: 71 % vs 40 %. El NNT para que un paciente consiga una independencia funcional fue de 3,2.
  - No hubo diferencias significativas en las tasas de hemorragia sintomática o mortalidad.
- 5) **REVASCAT** (59): Ensayo clínico randomizado que asignó a un total de 206 pacientes con ictus isquémico a terapia médica más tratamiento intraarterial con el stent retriever Solitaire o al mejor tratamiento médico. La mayoría de los pacientes en ambos grupos recibieron tratamiento trombolítico intravenoso. En los criterios de inclusión del estudio los pacientes tenían que tener una puntuación en la NIHSS  $\geq 6$  y debía objetivarse por neuroimagen la presencia de oclusión de un vaso de la circulación anterior a nivel proximal (ACI, M1) 30 minutos después de la administración de rtPA. 26 % tenían oclusión de la ACI y 65 % de la M1. El 76 % de los pacientes recibieron tratamiento con rtPA. En el grupo de trombectomía

mecánica la punción femoral debía de llevarse a cabo dentro de las 8 primeras horas del inicio de los síntomas. Al conocer los resultados de los otros ensayos clínicos se detuvo el reclutamiento de pacientes y se analizaron los resultados. Una recanalización completa se consiguió en el 66 % del grupo endovascular.

Los resultados obtenidos fueron los siguientes:

- El tratamiento con trombectomía condujo a altas tasas de independencia funcional a los 90 días: 44 % vs 28 %, con un NNT de 6,3 y a una reducción de la discapacidad en todo el rango de la puntuación mRS (ajustando la OR para un punto de mejoría en la escala mRS: 1,7; IC 95 % 1,05-2,8).
- No hubo diferencias significativas en las tasas de hemorragia cerebral sintomática o mortalidad.

**Tabla 1.1. Características y resultados de los ensayos clínicos 2015.**

Ensayos clínicos TIAM 2015				
Estudio	n	Características	Grupos	Resultados (p<0,05)
<b>MR CLEAN</b>	500	Edad > 18 años ≤ 6 h inicio síntomas	Tto estándar vs + intraarterial	mRS ≤ 2: 32,6 % vs 19,1 %, NNT 7,4 No dif. en mortalidad ni en HICS
<b>ESCAPE</b>	316	Edad > 18 años < 12 h inicio síntomas	Tto estándar vs + intraarterial	mRS ≤ 2: 53 % vs 29 %, NNT 4,2 Mortalidad 19 % vs 10 % No diferencias en HICS.
<b>SWIFT-PRIME</b>	196	Edad 18- 80 años ≤ 6 h inicio síntomas	Tto estándar vs TIAM con stent retriever	mRS ≤ 2: 60% vs 25 %, NNT 4 No dif. en mortalidad ni en HICS.
<b>EXTEND-IA</b>	70	Edad > 18 años ≤ 6 h inicio síntomas	Tto estándar vs TIAM con stent retriever	mRS ≤ 2: 71% vs 40 %, NNT 3,2 No dif. en mortalidad ni en HICS
<b>REVASCAT</b>	206	Edad 18-80 (85) años ≤ 8 h inicio síntomas	Tto estándar vs TIAM con stent retriever	mRS ≤ 2: 44% vs 28 %, NNT 6,3 No dif. en mortalidad ni en HICS

Todos con oclusión en gran vaso de circulación anterior. Dif.: diferencia, HICS: Hemorragia intracraneal sintomática.

A la vista de estos resultados se puede concluir que el tratamiento con TIAM realizado con stent retrievers de segunda generación es seguro y efectivo a la hora de reducir la discapacidad, cuando se utiliza en pacientes con ictus causado por oclusión proximal de grandes vasos en la circulación anterior. La ausencia de resultados positivos de los ensayos clínicos previos al MR CLEAN es incierta. Las posibles explicaciones podrían ser los dispositivos usados en los ensayos previos de una generación anterior y con menores tasas de recanalización. Otra es que el MR CLEAN, ESCAPE, SWIFT-PRIME y EXTEND-IA requerían confirmación angiográfica de la oclusión de gran vaso como criterio de inclusión, en general con angioTC, pero no fue un criterio requerido para el SYNTHESIS Expansion. En el IMS III aproximadamente la mitad de los pacientes no tenían confirmación de oclusión de gran vaso y en ausencia de la misma la TIAM no puede obtener beneficio.

Recientemente se ha publicado el metaanálisis realizado por Badhiwala et al (60) en el que se incluyen todos los ensayos clínicos aleatorizados de la terapia endovascular con trombectomía mecánica vs la atención médica estándar (rtPA intravenoso). Se incluyeron un total de 8 estudios, con 2423 pacientes, de ellos 1313 se sometieron a TIAM y 1110 atención médica estándar con rtPA. Como resultados obtenidos destacar que el tratamiento con TIAM se asoció con un mejor resultado funcional a los 90 días, mRS 0-2 (44,6 % en el grupo de TIAM vs 31,8 % el grupo de tratamiento médico,  $p=0,005$ ). También se asoció a tasas de revascularización en la angiografía a las 24 h (5,8 % vs 34,1 %; OR, 6,49; IC del 95 %, 4,79-8,79;  $p < 0,001$ ), pero no hubo diferencias significativas en las tasas de hemorragia intracraneal sintomática (5,7 % vs 5,1 %) o mortalidad por cualquier causa a los 90 días (15,8 % vs 17,8 %).

Además recientemente se han publicado los metaanálisis de Marmagkiolis et al (61) y Goyal et al (62), que comparan los resultados de los 5 ensayos clínicos 2015. Ambos hacen una comparación de todos los pacientes incluidos en estos estudios, con un total de 634 asignados a TIAM, comparados con 653 asignados a tratamiento estándar. Según los resultados obtenidos por Marmagkiolis et al, la mRS  $\leq 2$  en el grupo de intervención fue de 42,6 % en comparación con el 26,1 % en el grupo control ( $p < 0,0001$ ) y no hubo diferencias estadísticamente significativas en frecuencia de hemorragia intracraneal (4,2 % vs 4,3 %,  $p=0,78$ ) ni en la mortalidad a los 90 días (15,1% vs 18,7 %,  $p=0,19$ ). Goyal et al además hacen un análisis por subgrupos

observándose que el efecto beneficioso del tratamiento endovascular en subgrupos de interés como los mayores de 80 años, los randomizados con más de 300 min desde el inicio de los síntomas y en pacientes no elegibles para tratamiento trombolítico intravenoso se mantiene. Ambos trabajos concluyen, en base a los resultados obtenidos, que la TIAM con stents retrievers es segura y eficaz para el tratamiento del ictus isquémico agudo con oclusión en grandes vasos de la circulación anterior.

Tras el resultado de estos ensayos clínicos se hicieron unas nuevas recomendaciones en la guía de la American Heart Association/American Stroke Association (AHA/ASA) (63) en el tratamiento del ictus agudo con trombectomía mecánica. Estas nuevas recomendaciones incluyen que los pacientes candidatos a tratamiento deben recibir rtPA intravenoso, sin retraso, incluso si se está considerando el tratamiento con trombectomía mecánica. Además, los pacientes con oclusión de gran vaso de la circulación anterior que no son candidatos para rtPA intravenoso pueden ser tratados con trombectomía mecánica si el paciente cumple los criterios para ello. El objetivo inicial de la trombectomía mecánica en este caso sería lograr la recanalización, definida por un TICI 2b o 3 perfusión, tan pronto como sea posible y dentro de las seis primeras horas desde el inicio de los síntomas.

En el momento actual no hay recomendación por parte de la AHA/ASA sobre el tratamiento con trombectomía mecánica cuando el vaso ocluido es la arteria basilar.

### **2.3.3. Complicaciones de la TIAM.**

Durante los ensayos clínicos se han podido objetivar las complicaciones que pueden surgir tras el tratamiento con TIAM y que pueden suceder igual que en cualquier tratamiento intervencionista. Las complicaciones asociadas a la terapia endovascular se pueden clasificar en 4 grupos:

1. *Complicaciones del procedimiento:* en las que se incluyen acceso vascular, medicación, contraste y anestesia.
2. *Complicaciones arteriales y del dispositivo:* Perforación, disección, embolización a zonas distales, disección, vasoespasmo y la formación de pseudoaneurismas.



En una gran revisión de más de 3.000 pacientes, la tasa de disección iatrogénica fue del 0,4% (64), teniendo además en cuenta que la disección iatrogénica suele ser benigna en muchos casos.

3. *Complicaciones sistémicas hemorrágicas o no hemorrágicas.* Entre las primeras se incluyen la hemorragia en el punto de acceso arterial, hemorragia gastrointestinal, del tracto urinario o retroperitoneal. En las no hemorrágicas están las arritmias, la hipotensión, el infarto de miocardio, reacción alérgica a los contrastes, insuficiencia renal aguda, etc.

4. *Hemorragia intracraneal sintomática.* Es la más preocupante por ser la más frecuente. Por lo general se asocia con el uso de agentes antitrombóticos, antiagregantes, trombolíticos o a la perforación de un vaso durante el procedimiento. Es la complicación que más aumenta tanto la mortalidad como la morbilidad en la TIAM y por lo tanto es la complicación más temida. Lo más probable es que la HIC sintomática ocurra secundariamente a reperfundir el tejido ya infartado. También se puede producir por la perforación de un vaso por el catéter, stent u otro dispositivo del procedimiento, aunque esto es menos frecuente.

Es muy importante poder diferenciar la HIC de la extravasación de contraste. Esto último puede ocurrir cuando hay un daño o deterioro en la barrera hematoencefálica. En el caso de nuestros pacientes, en 2012 se publicaron los casos de aparición de áreas de hemorragia/extravasación de contraste en el TC de control de los primeros 48 pacientes tratados mediante trombectomía mecánica en nuestro centro (65), el 31,2 % de ellos, 15 pacientes, mostraron estos hallazgos en la neuroimagen pero esto no causó ni un peor pronóstico funcional ni la presencia de HIC sintomática y podría estar relacionado con la alta tasa de recanalización conseguida.

Estas complicaciones implican que el procedimiento este asociado a una morbilidad y mortalidad determinadas. Conocer las posibles complicaciones nos facilita a la hora de un reconocimiento precoz de las mismas para poder llevar a cabo un tratamiento temprano adecuado, pudiendo así minimizar sus consecuencias, además y más importante, poder evitar que estas se produzcan.

### **2.3.4. Puntos conflictivos en la decisión de TIAM.**

A pesar de los resultados de los ensayos clínicos, en el proceso de la TIAM siguen quedando algunos puntos conflictivos, tanto en la selección del paciente como en los resultados de la misma.

#### **2.3.4.1. La neuroimagen en la selección del paciente.**

En cuanto al papel de la neuroimagen en la selección del paciente candidato a tratamiento agudo, las técnicas modernas de imagen tienen potencial para identificar el tejido rescatable, también llamado penumbra isquémica o mismatch. Esto es, utilizar como uno de los criterios de selección la presencia de viabilidad del tejido cerebral isquémico, y esto se puede conseguir con las técnicas avanzadas de imagen como la TC de perfusión o la RM difusión. Estas técnicas de imagen son capaces de diferenciar el área de hipoperfusión del núcleo isquémico y con esos datos permitirnos calcular la penumbra isquémica y por lo tanto la cantidad de tejido cerebral salvable (66).

La TC puede incluir diversos parámetros de imagen que analizan el parénquima y la circulación cerebral. La *TC craneal simple* muestra el tejido cerebral, la *angioTC* dibuja el árbol vascular intra y extracraneal, y la *TC perfusión* analiza la circulación capilar del cerebro. Al conjunto de estos parámetros se le llama *TC-multimodal*.

- *Tc craneal simple*: Es el parámetro que debe realizarse siempre en primer lugar con el fin de visualizar el parénquima cerebral y descartar lesiones hemorrágicas u otros simuladores de infarto. La baja sensibilidad que tiene para detectar la isquemia cerebral precoz, sobre todo en las primeras horas del ictus, que es precisamente el periodo crítico para poder aplicar los tratamientos urgentes de revascularización, es su principal inconveniente.

Los principales signos precoces de isquemia que puede mostrar la TC simple son secundarios al edema citotóxico que sucede en el tejido cerebral, y normalmente indican un daño tisular irreversible (67). Los más importantes son:

- ✓ Hipoatenuación de la sustancia gris (cortical o profunda).

- ✓ Borramiento de surcos y pérdida de diferenciación entre la sustancia blanca y la sustancia gris cortical.
  - ✓ Borramiento del ribete insular.
  - ✓ Borramiento del núcleo lenticular.
  - ✓ 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).
- *Angiografía por Tomografía Computerizada (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 permitan analizar las imágenes fuente de la angioTC y realizar reconstrucciones multiplanares y con máxima intensidad de proyección.

La principal utilidad de la angioTC en el ictus agudo es definir el estado de las grandes arterias extra e intracraneales. 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 endovascular.

- *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 emplea una técnica de cine-TC que obtiene imágenes de forma continua durante 45 segundos aproximadamente, en una región del cerebro previamente seleccionada. 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, 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.

Mediante diversos modelos matemáticos se pueden obtener los diferentes parámetros de perfusión cerebral (68):

- Flujo sanguíneo cerebral (FSC): definido como el volumen de sangre atravesando una determinada zona cerebral por unidad de tiempo, medido en mililitros de sangre por 100 gramos de tejido por minuto (ml/100g/min).
- Volumen sanguíneo cerebral (VSC): 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): representa el tiempo medio que emplea la sangre desde la entrada arterial hasta la salida venosa, medida en segundos.

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

Las áreas con marcada disminución del FSC y VSC experimentaran un año tisular irreversible (núcleo del infarto). Sin embargo, las zonas con disminución del FSC pero VSC conservado serán las de penumbra isquémica. El *mismatch* entre el VSC y el FSC indicará la extensión y localización del área de penumbra isquémica.

Siguiendo esta línea algunos ensayos clínicos como el MR RESCUE, han utilizado los resultados en la neuroimagen como criterios de selección para tratamiento. Como se ha explicado anteriormente, en este estudio la aleatorización se estratificó en función de si los pacientes tenían un patrón favorable definido como mismatch sustancial y un

pequeño núcleo de infarto en la neuroimagen multimodal, o un patrón desfavorable caracterizado por un núcleo isquémico grande o ausencia de mismatch. A los 90 días, la trombectomía no fue superior a la atención estándar para los pacientes con un patrón de penumbra favorable o desfavorable, y no hubo interacción entre el patrón de imagen pretratamiento y tratamiento asignado. Una posible explicación de esta falta de beneficio fue la baja tasa general de recanalización con trombectomía en este ensayo, que utiliza dispositivos de primera generación. Entre los estudios de 2015, ESCAPE, EXTEND-IA y SWIFT-PRIME han utilizado neuroimagen de perfusión para seleccionar pacientes que tuvieran infartos pequeños y/o circulación colateral conservada y/o con tejido salvable conservado, ya que se consideraban con más probabilidades de responder a la reperfusión. Estos ensayos demostraron una mejora significativa en los resultados con la trombectomía mecánica, debido quizá principalmente a las altas tasas de recanalización conseguida por los stents retrievers de segunda generación que se utilizaron. Sin embargo, los resultados también sugieren que los criterios de selección de neuroimagen avanzadas contribuyeron a los resultados positivos.

El estudio con angioTC o angioRM (angiografía por resonancia magnética) nos son útiles para confirmar y localizar una oclusión de gran vaso, y la presencia de esta oclusión confirmada mediante estas técnicas de neuroimagen no invasivas, fue criterio para la inclusión de pacientes en los últimos ensayos clínicos, aunque REVASCAT y MR CLEAN también incluían la posibilidad de usar el doppler para confirmar la oclusión.

### **2.3.4.2. El tiempo en la selección de pacientes.**

A causa de la rápida progresión de la muerte neuronal en las oclusiones de gran vaso, la selección de los pacientes con respecto al tiempo de inicio de los síntomas representa un factor muy importante en la mejora de los resultados y la disminución de las tasas de complicaciones. Se ha visto que un paciente con ictus isquémico agudo pierde 1,9 millones de neuronas cada hora en la no se trata el ictus (69). Los primeros estudios no aleatorizados sugerían que los pacientes que están más allá de la ventana de 4,5 horas después de la aparición del ictus y que en las imágenes de perfusión muestran

una gran área de isquemia pero no de infarto podrían beneficiarse del tratamiento endovascular (70). Con los primeros ensayos sobre trombectomía mecánica (MERCİ) se extendió la ventana terapéutica a 8 horas.

Después de los últimos ensayos clínicos de 2015, en los que se utilizaron distintas ventanas temporales desde el inicio de los síntomas hasta el tratamiento para su selección, las recomendaciones llegan hasta 6 horas. Tres de los 5 estudios incluyen esta ventana temporal de 6 horas desde el inicio de los síntomas, 2 de ellos especifican este tiempo hasta la realización de punción femoral (SWIFT-PRIME y EXTEND-IA) y otro (MR CLEAN) hasta comenzar el tratamiento. En el REVASCAT y en el ESCAPE la ventana temporal para la inclusión fue mayor, pero la cantidad de pacientes reclutados para estos límites de tiempo fue muy pequeño como para poder proporcionar una información útil.

En cuanto al territorio vertebrobasilar, incluso en estos casos en los que la clínica suele ser más frecuentemente progresiva o fluctuante y el tiempo desde el inicio de los síntomas hasta el tratamiento agudo podría ser más amplio, la respuesta a la cuestión de la ventana de tiempo mayor en estos pacientes es incierta en el momento actual.

#### **2.3.4.3. Recanalización fútil tras la TIAM.**

La recanalización se define como la restauración del flujo sanguíneo a través de un vaso previamente ocluido. El tratamiento del ictus isquémico agudo se fundamenta en la hipótesis de que la apertura del vaso ocluido mejora el pronóstico clínico al restaurar el flujo sanguíneo en el tejido cerebral isquémico en riesgo de infartarse. Pero esto no ocurre siempre y a pesar de la llegada de los stents retrievers como dispositivos extractores del trombo, y con ellos unas tasas de recanalización muy altas (43), hasta en la mitad de los casos, los resultados funcionales en los pacientes en los que se ha conseguido la apertura completa del vaso ocluido no son los “esperables”, al no alcanzar una puntuación en la mRS a los 90 días  $\leq 2$ , a esto se le denomina recanalización fútil (71).

No se conoce con certeza los mecanismos por los que se produce este fenómeno, aunque existen varias teorías como la expresividad clínica de la zona donde se produzca el infarto, que podría tener más importancia que la extensión del mismo a la hora de las secuelas funcionales, también la pérdida de tejido salvable en el tiempo que transcurre entre la selección del paciente y el momento en que se logra la apertura del vaso, entre otras.

Para poder conseguir que la técnica sea lo más efectiva y eficiente posible, la adecuada selección del paciente candidato a tratamiento es uno de los pilares fundamentales y para ello sería de gran utilidad poder identificar marcadores de recanalización fútil y así poder excluir a los pacientes que no van a beneficiarse de este tratamiento y evitar riesgos y gastos innecesarios.

#### **2.3.4.4. TIAM en > 80 años.**

Las tasas de incidencia del ictus se multiplican por 10 en la población mayor de 75 años de edad. Aproximadamente las tres cuartas partes de los ictus afectan a pacientes mayores de 65 años, y debido a las previsiones de población, en las que España sería en el año 2050 de las poblaciones más envejecidas del mundo, se prevé un incremento de la incidencia de esta patología en los próximos años (72). En los mayores de 80 años suceden alrededor del 30 % de los ictus. Es un hecho bien conocido que los ictus isquémicos en octogenarios, en general, van asociados a un mal pronóstico, con peores resultados que en la población más joven. La edad es un factor asociado a una peor recuperación funcional, especialmente en edades avanzadas (73), por lo que en este sector de la población la repercusión es más grave tanto en términos de mortalidad como de dependencia e institucionalización (74). La mala evolución clínica y las altas tasas de mortalidad en este subgrupo de pacientes parece estar relacionado con factores frecuentemente (75–77) asociados a edades avanzadas como la fragilidad intrínseca y la comorbilidad asociada, y se ha demostrado que los ictus en los pacientes octogenarios se asocian a mayor riesgo de muerte, períodos de hospitalización más largos y tasas mayores de discapacidad respecto a su estado basal previo al ser dado de alta (75–77). Pero al margen de esta evidencia, hay estudios que enfatizan en el hecho de que una menor capacidad de respuesta al tratamiento rehabilitador o una mayor fragilidad no es

sinónimo de ausencia de su beneficio, no debiendo ser la edad avanzada un factor que limite el acceso a un tratamiento (78).

El tratamiento con fibrinólisis intravenosa en pacientes mayores tiene una importante limitación en estas edades, y esto se debe fundamentalmente a la falta de estudios randomizados en pacientes ancianos, especialmente en mayores de 80 años. La edad ha sido durante los primeros años del tratamiento agudo y hasta no hace mucho tiempo un criterio absoluto para desestimar la fibrinólisis en el ictus isquémico. Sin embargo, aunque la mayoría de las muertes en el ictus isquémico ocurren después de los 80 años, este grupo de edad solo comprende el 0,5 % de los sujetos en los ensayos clínicos de trombolisis en el ictus isquémico agudo (79). Los pacientes de más de 80 años son excluidos sistemáticamente de los ensayos clínicos en este campo, cuando son la principal población diana de esta enfermedad. El estudio NINDS (5) es el único sobre trombolisis intravenosa que no incluye límite de edad. El estudio ECASS I y II excluye específicamente a este grupo de edad (6,7). Como consecuencia de esto la licencia europea para el uso de alteplasa en la Unión Europea está restringida para pacientes de < 80 años. Estudios posteriores como el DIAS (14) o el ECASS III (8) también los excluyen. Pero al margen de los ensayos clínicos cada vez son más los estudios publicados en ancianos en los que se demuestra la seguridad del tratamiento trombolítico. Zeevi et al (80), resaltan la seguridad y efectividad de la trombolisis en pacientes mayores de 80 años al analizar retrospectivamente la respuesta y evolución de 275 pacientes de esta edad tratados y comparándolo con un grupo de 540 pacientes más jóvenes. La tasa de hemorragias secundarias al fármaco no fue significativamente mayor y los pacientes tratados tuvieron una mejor evolución a los tres meses del episodio, 40% eran autónomos, si los comparamos con los que no recibieron tratamiento trombolítico. En otros trabajos publicados sobre trombolisis intravenosa en pacientes octogenarios (81–83) aunque los pacientes > de 80 años que reciben tratamiento de este tipo tiene más riesgo de mortalidad, no hay un incremento claro de la hemorragia intracraneal. Al hacer un balance riesgo/beneficio de la trombolisis intravenosa como tratamiento de pacientes > 80 años con ictus, los resultados inclinan la balanza hacia el beneficio aunque siempre individualizando cada caso.

En cuanto al tratamiento con trombectomía mecánica a pacientes mayores de 80, en los primeros ensayos clínicos sobre esta terapia, MERCI y MultiMERCI este grupo de edad no aparecía en los criterios de inclusión (24,25). Las series de casos publicadas



con los nuevos stents retrievers previamente a los ensayos clínicos son muy variados en cuanto a la inclusión de pacientes de más edad. En algunas de estas series (39,41,43) si se incluyen pacientes mayores de 80 años, mientras que en otras esta edad forma parte de los criterios de exclusión (36) o simplemente no se han incluido pacientes de esta edad aunque específicamente no sea criterio de exclusión (44). En los primeros años de utilización de la TIAM con stent retriever para el tratamiento agudo de ictus isquémico, la proporción de pacientes con esta edad que recibieron el tratamiento era baja (84). Esta tendencia podría explicarse en parte por los resultados de algunos estudios anteriores que muestran que la mortalidad después de otros tratamientos (trombolisis intravenosa, trombólisis intraarterial química, trombectomía mecánica con el dispositivo Merci) es mayor en los pacientes octogenarios, en comparación con los sobrevivientes más jóvenes (85). Los ensayos clínicos de 2013 no arrojaron resultados concluyentes respecto al tratamiento con TIAM en el ictus agudo y mucho menos sobre este tratamiento en edades avanzadas. En los estudios IMSIII (51) y SYNTHESIS Expansion (52) uno de los criterios de inclusión era que la edad de los pacientes fuese  $\geq 18$  y  $\leq 80$ , excluyendo así a este grupo de edad. En cambio en el MR RESCUE no hay límite superior de edad. A pesar de esto, en los últimos años ha habido un aumento significativo en la proporción de pacientes de edad  $\geq 80$  años con ictus isquémico agudo que reciben tratamiento endovascular en la práctica clínica habitual. De los últimos ensayos clínicos de 2015, dos estudios tienen un límite superior de edad: el SWIFT-PRIME (57) y el REVASCAT (59). En el primero el protocolo establece como criterio de inclusión una edad comprendida entre 18 y 85 años aunque luego en el estudio el paciente de mayor edad tenía 80 años y en el segundo los pacientes incluidos debían tener una edad comprendida entre 18 y 80 años ambos inclusive. En el MR CLEAN (55), ESCAPE(56) y EXTEND-IA (58) no había límite superior de edad para la inclusión.

En las recomendaciones de la última guía de la AHA/ASA de 2015 (68) sobre el tratamiento con TIAM en el ictus agudo basadas en los resultados de estos últimos ensayos clínicos no aparece contraindicación en mayores de 80 años y la recomendación clase I con nivel de evidencia A en cuanto a la edad solo recoge el criterio  $\geq 18$  años.

## 2.4. ESCALAS UTILIZADAS EN EL ICTUS Y LOS TRATAMIENTOS AGUDOS.

En la práctica clínica habitual y en los ensayos clínicos, se utilizan escalas para valorar tanto el estado clínico del paciente como la neuroimagen o los resultados obtenidos tras el tratamiento. Estas son las principales escalas utilizadas:

a) **NIHSS** (*National Institute of Health Stroke Scale*). Para evaluar de forma objetiva la gravedad del paciente desde el punto de vista neurológico usamos esta escala (Tabla 1.2). La NIHSS es la escala más empleada para la valoración de funciones neurológicas básicas en la fase aguda del ictus isquémico, tanto al inicio como durante su evolución. Está constituida por 11 ítems que permiten explorar de forma rápida funciones corticales, pares craneales superiores, función motora, sensibilidad, coordinación y lenguaje. Según la puntuación obtenida, que estima la gravedad del ictus (86), se recomienda o no la administración del tratamiento.

Tabla 1.2. Escala NIHSS

Escala NIHSS			
Variable	Definición	Variable	Definición
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 (Órdenes: 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. Disartría	0 = Articulación Normal 1 = Disartría 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)	<b>PUNTUACIÓN TOTAL</b>	

b) Para categorizar la recanalización arterial conseguida tras el procedimiento de la TIAM se utilizaba inicialmente la clasificación TIMI (Thrombolysis in Myocardial Infarction), que una clasificación creada para el infarto de miocardio. Después se creó la **clasificación TICI** (87) (Thrombolysis in Cerebral Infarction), específica del ictus isquémico y la que actualmente se utiliza (tabla 1.3).

**Tabla 1.3. Clasificación TICI**

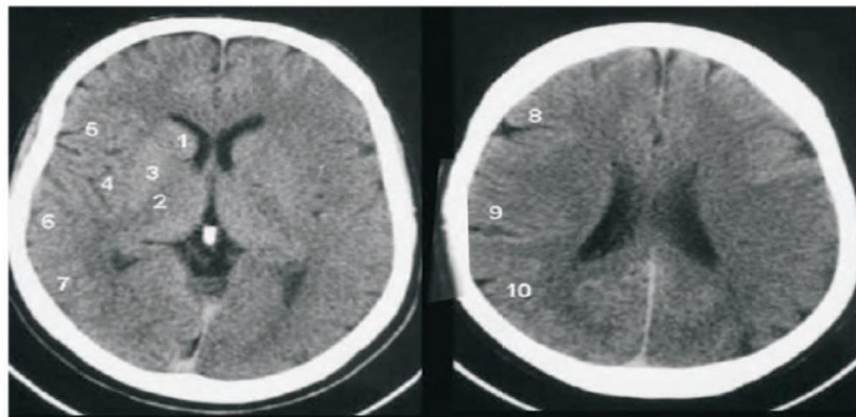
CLASIFICACIÓN TICI
<b>0: Ausencia de perfusión.</b>
<b>1: La perfusión pasa la obstrucción inicial pero está limitada al llenado de ramas pequeñas con poca o lenta perfusión distal.</b>
<b>2a: Perfusión menor de la mitad de la distribución vascular de la arteria ocluida.</b>
<b>2b: Perfusión de la mitad o más de la distribución vascular de la arteria ocluida.</b>
<b>3: Perfusión completa con llegando de todas las ramas distales.</b>

c) **Escala de Rankin modificada** (mRS) (88) y su evaluación a los 90 días (mRS90). Se trata de una escala funcional, que valora de forma global el grado de discapacidad física tras un ictus. Se divide en 7 niveles, desde 0 (sin síntomas) hasta 6 (muerte) (tabla 1.4). Esta escala se utiliza para determinar la situación funcional del paciente, y su puntuación registrada a los 90 días después de la TIAM se utiliza como variable de resultado del tratamiento. En general, para evaluar el resultado del tratamiento se suele categorizar como resultado favorable una puntuación en la  $mRS_{90} \leq 2$  y como pobre resultado funcional una puntuación en la  $mRS > 2$ . Esta escala tiene un valor importante ya que se suele utilizar como objetivo primario de resultado en la mayoría de los trabajos.

Tabla 1.4. Escala mRS

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

d) **ASPECTS** (Alberta Stroke Programme Early CT Score) (89): Permite predecir la extensión final del infarto. Para calcularla se divide el parénquima cerebral en 10 áreas adjudicando un punto a cada área, en caso de identificar signos de isquemia en una de estas áreas se resta un punto, por tanto, la mayor puntuación posible es el 10 y la menor es el 0 (figura 1.1).



ESCALA ASPECTS: Los puntos indican las áreas de interés de la ACM. La presencia de hipodensidad en alguna de las áreas resta un punto en la escala.1: caudado;2: capsula interna; 3: lenticular; 4: insula; 5:cortex anterior ACM; 6:cortex lateral adyacente al ribete insular de la ACM; 7:cortex posterior ACM;8, 9 y 10:Territorio anterior, lateral y posterior de la ACM

Figura 1.1. Escala ASPECTS

### **3. ORGANIZACIÓN ASISTENCIAL AL ICTUS.**

La disponibilidad de tratamientos específicos para el ictus isquémico agudo eficaces pero no exentos de riesgos, hace necesaria la adecuación de la organización asistencial al ictus. Para ello es fundamental la creación de unidades de ictus con el objetivo de realizar un manejo especializado del paciente, y del código ictus que permita el acceso a cuidados y tratamiento a cualquier paciente dentro de una ventana terapéutica.

#### **3.1. UNIDAD DE ICTUS.**

La unidad de ictus es una estructura geográficamente delimitada, dedicada a la asistencia específica de los pacientes con ictus, coordinada y atendida por neurólogos expertos, que cuentan con la colaboración de otras especialidades médicas relacionadas (cardiología, neurocirugía, neuroradiología, rehabilitación...). Dispone de monitorización continua no invasiva y de personal de enfermería entrenado y servicios diagnósticos disponibles las 24 horas de día, con protocolos de manejo de los pacientes basados en evidencias científicas (90). Su aparición se fundamenta en el manejo de los cuidados generales de forma protocolizada, mediante una monitorización continua actuando durante la fase aguda para corregir alteraciones fisiológicas (hipertermia, hiper o hipotensión, hiperglucemia, desnutrición...) que influyen negativamente en el pronóstico funcional del ictus al provocar mayor daño neuronal. La aplicación de medidas de sostén ha demostrado ser eficaz para disminuir la mortalidad y la discapacidad. El control de constantes, el tratamiento y la detección precoz de estas complicaciones mediante una monitorización continua, así como la movilización precoz, son todas medidas incluidas en todas las guías y recomendaciones de atención al ictus. Además de los cuidados, en ellas se puede administrar un tratamiento específico para el ictus isquémico agudo. La base de las unidades de ictus es la atención multidisciplinar y especializada, que se lleva a cabo por neurólogos con formación especializada en enfermedades cerebrovasculares y en las que el personal de enfermería realiza una observación continua del paciente. Debe existir un protocolo estandarizado de evaluación diagnóstica, tratamiento y rehabilitación, es decir, debe haber una atención protocolizada de los tratamientos trombolíticos, la prevención de complicaciones del ictus (edema cerebral, crisis epilépticas...), de prevención de

complicaciones médicas (control de la glucemia, presión arterial, temperatura, prevención de la trombosis venosa profunda, detección de arritmias, infecciones respiratorias, nutrición, prevención de úlceras por decúbito...) y de rehabilitación precoz. El desarrollo de estas unidades ha mostrado una reducción significativa de la mortalidad, la morbilidad, la estancia hospitalaria y los costes económicos en distintos países (91–95). En nuestro medio encontramos resultados similares, con un mejor pronóstico de los pacientes con un ictus grave respecto al de la hospitalización convencional (96).

El metaanálisis del Stroke Unit Trialist Collaboration (97) demostró que su utilización causa una reducción del 18% del riesgo relativo en términos de mortalidad, morbilidad y discapacidad, mientras que el beneficio fue igual para todos los tipos de ictus y para todas las edades.

### **3.2. CÓDIGO ICTUS.**

Para conseguir una atención integral al paciente con un ictus agudo es necesaria la implantación del llamado Código Ictus. Éste es un procedimiento de actuación y coordinación multidisciplinar, prehospitalaria (servicios de emergencias extrahospitalarios y médicos de atención primaria) y hospitalaria (neurología, neuroradiología intervencionista, cuidados intensivos, emergencias, radiología...), basado en el reconocimiento precoz de los síntomas y signos de un ictus de posible naturaleza isquémica. Esto permite la consiguiente priorización de cuidados y traslado inmediato a un centro hospitalario, capacitado con terapias recanalizadoras, de aquellos pacientes candidatos a beneficiarse de una terapia de reperusión y de cuidados especiales en una Unidad de Ictus (98) .

Principalmente con la implantación del código ictus se intenta conseguir:

1. Disminuir el tiempo entre el inicio del ictus y el acceso a un diagnóstico y tratamiento especializado.
2. Incrementar el número de pacientes con ictus tratados en el momento agudo (trombolisis intravenosa y/o trombectomía mecánica).

3. Incrementar el número de pacientes que accedan a cuidados en una Unidad de Ictus.
4. Recibir una atención especializada realizada por neurólogos especialistas en enfermedades cerebrovasculares, mejorando así la evolución de los pacientes con ictus.
5. Reducir los costes del proceso.

La base del código ictus radica en que el tiempo para conseguir la reperusión de la arteria es directamente proporcional al daño cerebral, por lo que una actuación rápida es vital para el futuro del cerebro no perfundido.

#### **4. BASES TEÓRICAS DE UN PROTOCOLO DE TROMBECTOMÍA INTRAARTERIAL MECÁNICA EN 2009-2010.**

Ante la llegada de los nuevos tratamientos se impone la necesidad de desarrollar centros terciarios de ictus que dispongan de neurorradiología intervencionista, apoyados por una importante coordinación prehospitalaria y hospitalaria. A nivel nacional existen pocas comunidades que tengan acceso a tratamiento intervencionista que cubra toda la población durante 7 días a la semana, los 365 días al año.

En cuanto a las implicaciones éticas o de bioseguridad de la implementación de un nuevo tratamiento, en este caso de la TIAM, deben existir protocolos sobre el proceso asistencial del ictus isquémico agudo y específicamente sobre el tratamiento para asegurar una atención más o menos homogénea. En ellos se debe recoger las indicaciones, contraindicaciones y algoritmos de decisión según la ventana temporal y el nivel de oclusión arterial. Cuando estos protocolos se han elaborado y previamente a su aplicación, deben ser revisados y aprobados por la dirección del hospital y autoridades sanitarias correspondientes.

Es muy importante una buena coordinación prehospitalaria para seleccionar y trasladar al paciente, y en los centros terciarios en los que se puede llevar a cabo esta terapia, son necesarios profesionales con experiencia clínica en el tratamiento de pacientes con ictus agudo, tecnología avanzada, y un equipo multidisciplinar, para alcanzar el objetivo de forma adecuada.

Para llevar a cabo la terapia, el paciente seleccionado debe cumplir una serie de requisitos generales y es obligatorio realizar una cuidadosa selección de los pacientes de acuerdo con criterios temporales, clínicos, biológicos y de neuroimagen siguiendo las directrices marcadas en el protocolo.

#### 4.1. VENTANA TEMPORAL.

El *Plan de Asistencia Sanitaria al Ictus II* de 2010 de la Sociedad Española de Neurología (98), es una actualización al Plan de Atención Sanitaria al Ictus creado por el mismo grupo en 2006, que incorpora los avances producidos en el tratamiento agudo del ictus en ese periodo de tiempo. En este consenso se recoge que la trombectomía mecánica es “una intervención razonable para la extracción de trombos intraarteriales en pacientes seleccionados hasta 8 horas” (99). El límite temporal de las 8 horas para las oclusiones de circulación anterior se estableció en base a la selección de pacientes con esa ventana temporal en el ensayo clínico MultiMERCi sobre trombectomía mecánica, demostrando su seguridad en estos pacientes.

En el caso de que la oclusión se produzca en la circulación posterior, y en concreto en la arteria basilar, la ventana temporal es más amplia. Esta mayor margen temporal se establece en cuanto a la descripción de mejoría clínica con la recanalización de este vaso incluso hasta las 12-24 horas (99). Esto podría indicar una mayor tolerancia a la isquemia en este territorio. Además la trombosis de la arteria basilar puede cursar clínicamente de dos formas: con un inicio insidioso y progresivo con sintomatología inicial inespecífica en cuyo caso la ventana temporal podría ser de 24-48 h, o un inicio de los síntomas brusco en el que el tratamiento agudo se podría realizar hasta en 12 horas desde el inicio de los síntomas (100). El consenso europeo de Helsinborg (101) recomendó que la trombectomía mecánica podría ser útil en algunos subtipos de ictus por trombosis de la arteria basilar, aunque no haya sido comparada en ningún ensayo clínico, apareciendo como recomendación nivel III en la guía europea de ictus vigente en 2009-2010 (102).



### **4.2. SITUACIONES ESPECIALES.**

Para valorar la posibilidad de realizar tratamiento intraarterial mecánico en pacientes con otras contraindicaciones específicas para la trombolisis intravenosa, distinta de la ventana temporal, como pueden ser pacientes con antecedente de cirugía cardíaca o procedimientos endovasculares hay que apoyarse en los resultados existente en la literatura (103,104). Otra situación a considerar son los pacientes anticoagulados, en los que existe un mayor riesgo hemorrágico, aunque la literatura sobre este tema es muy limitada tiene buenos resultados (105,106), por lo que se podría considerar el tratamiento intraarterial mecánico en algunos casos.

### **4.3. EDAD MAYOR A 80 AÑOS.**

La edad mayor de 80 años para el tratamiento con trombectomía mecánica solo se consideraría en casos de situación basal excelente y previa firma de un consentimiento informado para uso compasivo. En la trombolisis intravenosa, también se podrían tratar estos pacientes en casos individualizados y tras la firma de un consentimiento especial. Esto se basa en la existencia de trabajos en los que este grupo de edad no presentaba mayor tasa de complicaciones si se comparaba con los de edad menor (107,108).

## **5. ORGANIZACIÓN DE LA ATENCIÓN AL ICTUS AGUDO EN LA REGIÓN DE MURCIA.**

### **5.1. ORGANIZACIÓN INICIAL.**

El Grupo de Estudio de Enfermedades Cerebrovasculares (GEECV) de la Sociedad Española de Neurología (SEN) publicó en el año 2006 un Plan de Atención Sanitaria del Ictus con el objetivo de elaborar un sistema organizado de atención al paciente que garantizara la equidad en la atención sanitaria del paciente con ictus independientemente del lugar y de la hora del día en la que ocurra el evento. En ese

mismo año, impulsado por la Dirección General de Asistencia Sanitaria del Servicio Murciano de Salud, se formó un grupo de trabajo formado por distintos especialistas con el objetivo principal de mejorar la asistencia sanitaria al ictus isquémico en la Región de Murcia.

En 2007 se creó la *unidad de ictus* del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca (HCUVA) y se realizó la primera trombolisis intravenosa en la región. El tratamiento trombolítico intravenoso, inicialmente, tenía una ventana temporal de 3 horas y que se amplió a las actuales 4 h y media para trombolisis intravenosa en 2009. La unidad de ictus del HCUVA actualmente dispone de 4 camas fijas con posibilidad de una quinta provisional en caso de emergencia, cada cama esta monitorizada y consta de un personal de enfermería y auxiliar de forma continua en la misma para la vigilancia del paciente.

Pero fue entre 2009-2011 cuando este grupo de trabajo creó el Plan de Atención al Ictus en la Región de Murcia. Dentro de las líneas estratégicas de este plan, además de crear guías para la prevención primaria y secundaria del ictus, rehabilitación posterior, entre otras, estaba la atención en la fase aguda del ictus y con ello la implantación de tratamientos.

En 2009 se creó un protocolo inicial de *código ictus* de la región para el tratamiento trombolítico intravenoso. Todos los pacientes eran registrados para su posterior análisis de resultados y establecer estrategia de mejora. Para poder llevarlo a cabo correctamente se realizaron jornadas de formación específicas a los sanitarios implicados en cualquiera de los pasos que conforman tanto el código ictus extrahospitalario como el intrahospitalario. Para realizarlo se siguieron las recomendaciones para el tratamiento del ictus isquémico agudo de la Sociedad Española de Neurología vigentes en el momento de su elaboración (109).

En 2012 se inauguró la segunda unidad de ictus en la Región de Murcia, en el Hospital General Universitario Santa Lucía y que dispone de 4 camas.

## 5.2. ORGANIZACIÓN POR ÁREAS DE SALUD.

Para poder entender el protocolo de código ictus es necesario saber cómo se distribuyen las áreas sanitarias en la Región de Murcia. La región situada al sureste de España, tiene una extensión de 11.313 km<sup>2</sup>. Su población es de 1.472.049 habitantes con fecha 1 de enero de 2013 según datos de Centro Regional de Estadística de Murcia y del Instituto Nacional de Estadística. Está dividida en nueve áreas sanitarias (figura 1.2). El Área I-Murcia Oeste donde está localizado el hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, único centro terciario con unidad de ictus en la Región en el periodo temporal analizado y donde se realiza el tratamiento con TIAM.



**Figura 1.2. Mapa con las áreas sanitarias de la Región de Murcia.**

El círculo rojo corresponde a la localización del centro terciario de referencia donde se realiza la TIAM.

En la primera fase el código ictus extrahospitalario, cuando solo se realizaba tratamiento con trombolisis intravenosa, éste solo se activaba si el paciente llevaba menos de 2 horas de evolución de los síntomas, y existían 2 hospitales fibrinolizadores:

el hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, que es centro de referencia para fibrinólisis intravenosa para las áreas de salud I, III, IV, V, VII y IX y el Hospital Virgen del Rosell en Cartagena (actualmente es el hospital Santa Lucía), que es centro de referencia para fibrinólisis intravenosa para las áreas II y VIII. En el primer centro la trombolisis se realizaba en la unidad de ictus de dicho centro y en el segundo en la unidad de cuidados intensivos ya que este no disponía de unidad de ictus. Por supuesto, previamente a la administración del tratamiento el paciente o su familia debía firmar un consentimiento informado específico para este tratamiento. Además existía un consentimiento especial para mayores de 80 años con buena situación basal y con menos de 4,5 horas de evolución de los síntomas (ver anexo).

En Abril de 2010 se implantó en nuestro hospital la trombectomía mecánica como tratamiento agudo complementario a todo lo que ya formaba parte del código ictus previamente. Por lo que el HCUVA se convirtió en el centro de referencia para tratamiento con trombectomía intraarterial mecánica en la Región de Murcia. Esta novedad en el tratamiento agudo permitió ampliar el código ictus, que ya estaba implantado, con nuevas medidas para que los pacientes se pudiesen beneficiar de este tratamiento y cubriendo toda la población de la Región.

## *II. JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS*

---



## **1. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO.**

A partir de 2009-2010 se fue estableciendo en los distintos centros hospitalarios de nuestro país, que por su tamaño y recursos atendían a gran cantidad de ictus agudos, un abordaje diferente del tratamiento agudo del ictus. Este abordaje incluía el tratamiento con fibrinólisis intravenosa y en casos seleccionados en los que ésta no funcionaba, la posibilidad de tratamiento con trombectomía mecánica según indicaban las guías del momento.

Actualmente, y sobre todo tras los ensayos clínicos de 2015, la indicación del TIAM no deja lugar a dudas, pero en el momento en el que este tratamiento se inició en nuestra región, eran los primeros años de experiencia con esta terapia a nivel nacional y existía una falta de consenso en cuanto a la selección del paciente más adecuado y su beneficio. Por ello el análisis de la seguridad y efectividad de este tratamiento nuevo en la práctica clínica habitual era indispensable en ese momento.

Para llevarlo a cabo en nuestro hospital se estableció, de acuerdo con el equipo de trabajo multidisciplinar, la necesidad de realizar un registro exhaustivo de todos los pacientes que se sometieran al tratamiento con TIAM. Este registro nos permitiría poder analizar el resultado obtenido e identificar los factores demográficos, clínicos, de neuroimagen o del procedimiento, que pudiesen influir en el mismo. Considerando todos los factores, se puede lograr mejorar la selección del paciente candidato a beneficiarse de esta terapia, ya esto es un elemento crítico para lograr el éxito del tratamiento endovascular, minimizando los riesgos. Sin embargo, nuestra comprensión actual de los factores que pueden influir en la selección de pacientes es limitada.

## **2. HIPÓTESIS.**

La TIAM con stents retrievers realizada en la práctica clínica habitual de nuestro hospital, y siguiendo un protocolo establecido, es un tratamiento seguro y efectivo para el tratamiento del ictus isquémico agudo.





*III. OBJETIVOS DE  
LA  
INVESTIGACIÓN*

---



## **1. OBJETIVO GENERAL.**

Describir y analizar las características del tratamiento del ictus agudo mediante trombectomía mecánica en la Región de Murcia, desde su inicio hasta 2013, según el protocolo establecido y evaluar las variables que influyen en nuestros resultados.

## **2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.**

1. Describir las características epidemiológicas y clínicas de nuestros pacientes.
2. Describir y analizar las variables de resultado, tanto del procedimiento como clínicas, y complicaciones en nuestra serie de pacientes.
3. Analizar que variables epidemiológicas, clínicas y de procedimiento influyen en el pronóstico funcional a los 3 meses.
4. Analizar que variables epidemiológicas, clínicas y de procedimiento influyen en la mortalidad a los 3 meses.
5. Analizar que variables epidemiológicas, clínicas y de procedimiento influyen en la NIHSS excelente precoz.
6. Analizar que variables epidemiológicas, clínicas y de procedimiento influyen en la aparición de HIC sintomática tras el procedimiento.
7. Describir la recanalización fútil en nuestros pacientes y analizar las variables que influyen en su aparición.
8. Describir y analizar el resultado del tratamiento con trombectomía mecánica en pacientes octogenarios.



## *IV. MATERIAL Y MÉTODOS*

---



## **1. DISEÑO DEL ESTUDIO.**

Se trata de un estudio observacional con registro de datos prospectivo y análisis retrospectivo de los mismos, ya que el estudio se planteó cuando se había iniciado este registro. Incluye los primeros pacientes con ictus isquémico agudo por obstrucción de gran vaso que se sometieron a tratamiento con TIAM en el Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca de Murcia.

Las variables recogidas en la base de datos hospitalaria sobre la TIAM se establecieron en base a un plan de trabajo en el que un equipo multidisciplinar, con representantes de los principales servicios que participan en la realización de la TIAM (neurología, neurorradiología intervencionista y cuidados intensivos). Dado que el registro se realizaba cuando había un paciente tratado con TIAM y que este ya había comenzado cuando se planteó este estudio, se llevó a cabo una planificación temporal en cuanto a la duración del periodo de registro que se iba a incluir en este trabajo. Se estableció un periodo de aproximadamente 3 años, con posterior análisis de los datos recogidos que debía llevarse a cabo a partir de ese momento.

### **1.1. PERIODO DE ESTUDIO.**

El registro comenzó en Abril de 2010, fecha en la que se llevó a cabo el primer tratamiento de este tipo en nuestra región, y finalizó en marzo de 2013 trascurrido el periodo de registro estipulado.

### **1.2. TAMAÑO MUESTRAL.**

El tamaño de la muestra estuvo condicionado por el número de sujetos que cumplieron los criterios de inclusión y no fueron excluidos durante el periodo de registro de pacientes. Debido a que se incluyeron todos los pacientes posibles desde que se inició el tratamiento en nuestro hospital, hasta el momento establecido para el análisis y finalización del registro, no se calculó el tamaño muestral a través de métodos estadísticos.

### **1.3. POBLACIÓN DE ESTUDIO.**

Los pacientes incluidos han sido todos aquellos con ictus isquémico agudo que llegaban a nuestro centro, cumplían criterios dentro del protocolo de código ictus regional y eran tratados con TIAM. Es decir, se trata de pacientes que estaban dentro de la ventana temporal terapéutica establecida para cada territorio arterial, con una oclusión arterial confirmada con neuroimagen, sin ninguna contraindicación para recibir el tratamiento y que fueron tratados con TIAM en el periodo descrito anteriormente. Los criterios de inclusión y exclusión para el tratamiento con TIAM y por lo tanto para nuestro estudio, aparecen descritos en el apartado de “*protocolo de código ictus para TIAM en la Región de Murcia*”.

### **1.4. GESTIÓN DE DATOS.**

Los datos de este estudio han sido adquiridos por al menos dos investigadores y las discrepancias en el análisis se han resuelto por consenso de los distintos miembros del equipo.

La información se ha obtenido de las historias clínicas de los pacientes, tanto en formato papel como electrónico a través del software SELENE, que es la estación clínica del Sistema de Información Hospitalario Corporativo del Servicio Murciano de Salud (SMS). Los datos de seguimiento a los 3 meses se recogían de lo reflejado en la historia clínica del paciente en la revisión ambulatoria en consultas externas llevada a cabo por el neurólogo que lo había valorado durante su ingreso u otro neurólogo especializado en enfermedades cerebrovasculares, y que siempre se programaba a los 3 meses de haberse realizado el tratamiento.

### **1.5. ANÁLISIS INTERMEDIO.**

En junio de 2012, por necesidad de llevar a cabo una mejor asistencia a los pacientes con ictus, y dado que en ese momento no estaba claramente establecido el límite superior de edad para que los pacientes con ictus isquémico pudiesen recibir tratamiento con TIAM en el momento agudo, se decidió realizar un análisis intermedio



para valorar si los resultados en pacientes mayores de 80 años eran favorables. El punto de corte fue de 80 años, ya que en los estudios existentes hasta ese momento la edad superior a 80 años era criterio de exclusión para este tratamiento. Este análisis se realizó con un total de 150 pacientes y los resultados obtenidos fueron publicados en 2014 (ver anexo).

## 2. PROTOCOLO DE CÓDIGO ICTUS PARA TIAM EN LA REGIÓN DE MURCIA.

### **2.1. CREACIÓN DEL PROTOCOLO.**

Desde Abril del 2010 el HCUVA es hospital de referencia a nivel regional para el tratamiento con TIAM, por contar con un equipo de neurorradiología intervencionista de guardia localizada durante 24h al día, 7 días a la semana, los 365 días del año.

A la hora de incluir la trombectomía mecánica como parte del tratamiento agudo del ictus, hubo que adaptar el código ictus regional existente. Esta nueva opción de tratamiento permitió ampliar el código ictus extrahospitalario hasta las 6 h del inicio de los síntomas para toda la región. Además de esta adaptación del código ictus, se estableció un protocolo específico para el tratamiento con TIAM. Éste se realizó, de forma consensuada por un equipo multidisciplinar, formado por los distintos servicios implicados: urgencias, análisis clínicos, radiología, neurorradiología intervencionista, anestesia, cuidados intensivos y neurología. Para su elaboración se utilizaron las bases teóricas que estaban vigentes en el momento de la creación del protocolo: guías clínicas, experiencia, estudios no controlados y los primeros ensayos clínicos sobre TIAM aunque con stent MERCI, ya que en el momento en el que comenzó esta terapia en nuestro centro no habían concluido aún los primeros ensayos clínicos con stents retrievers. Nuestro protocolo también se apoyó en el protocolo existente en Cataluña, creado por Dávalos et al en 2009 (110), para el tratamiento en el ictus isquémico agudo y que incluía el tratamiento intraarterial mecánico.

Este protocolo de actuación incluye todas las indicaciones del tratamiento, contraindicaciones y algoritmos de aplicación de los tratamientos considerando la

ventana terapéutica y la oclusión arterial. Se expone toda la información científica que justifica el tratamiento, incluyendo situaciones especiales. Aunque esta experiencia se considera suficiente para poder establecer las indicaciones de este tratamiento, es necesaria la obtención previa de un consentimiento informado del paciente o de sus familiares directos y la aplicación de unos criterios y metodología previamente definidos.

El protocolo fue revisado y aprobado por el Sistema Murciano de Salud, ya que el mismo afectaba a la población de toda la Región. También se creó un consentimiento informado específico (ver anexo) revisado y aprobado por la Dirección General de Asistencia Sanitaria del Servicio Murciano de Salud.

Para que el código ictus se pueda llevar a cabo de forma adecuada se requiere la organización de todos los servicios implicados en el proceso. Por ello, se realizaron jornadas de formación específicas a los sanitarios implicados en cualquiera de los pasos que conforman tanto el código ictus extrahospitalario como el intrahospitalario.

## **2.2. DESCRIPCIÓN DEL PROTOCOLO DE CÓDIGO ICTUS EXTRAHOSPITALARIO PARA TIAM.**

Por la distribución de las áreas de salud de la región y la presencia, en el periodo estudiado, de 2 hospitales en los que se realiza tratamiento agudo con trombolisis intravenosa, todo enfermo con clínica compatible con ictus de menos de 6 horas de evolución evaluado por los servicios de emergencias debe ser trasladado a su hospital de referencia, ya sea Hospital Santa Lucía o Virgen de la Arrixaca según corresponda, para valoración. Los servicios de emergencias que hacen la evaluación inicial pueden ser tanto extrahospitalarios: Servicios de Urgencias de Atención Primaria (SUAP), Unidades Medicalizadas de Emergencias (UME) o centros de salud; como servicios de urgencias de otros hospitales de la región distinto al hospital donde se realiza el tratamiento. Previamente al traslado se contacta con el neurólogo de guardia del centro trombolizador de referencia (figura 3.1) para activar código ictus si el paciente cumple criterios clínicos y de tiempo.

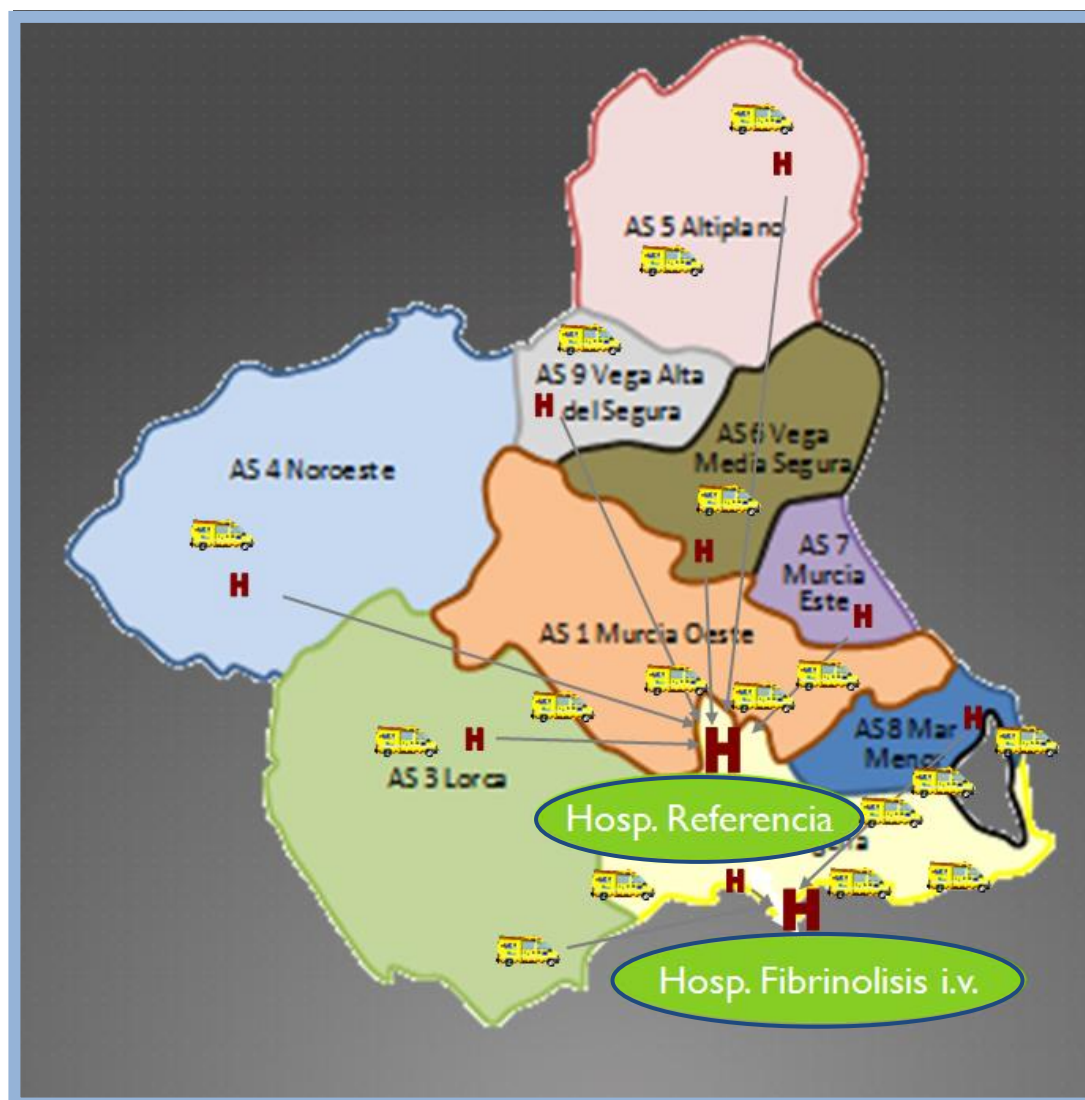


Figura 3.1. Mapa con hospitales trombolisadores de referencia en la Región de Murcia.

Si finalmente se activa el código ictus extrahospitalario el traslado se realizaría según el siguiente esquema (figura 3.2):

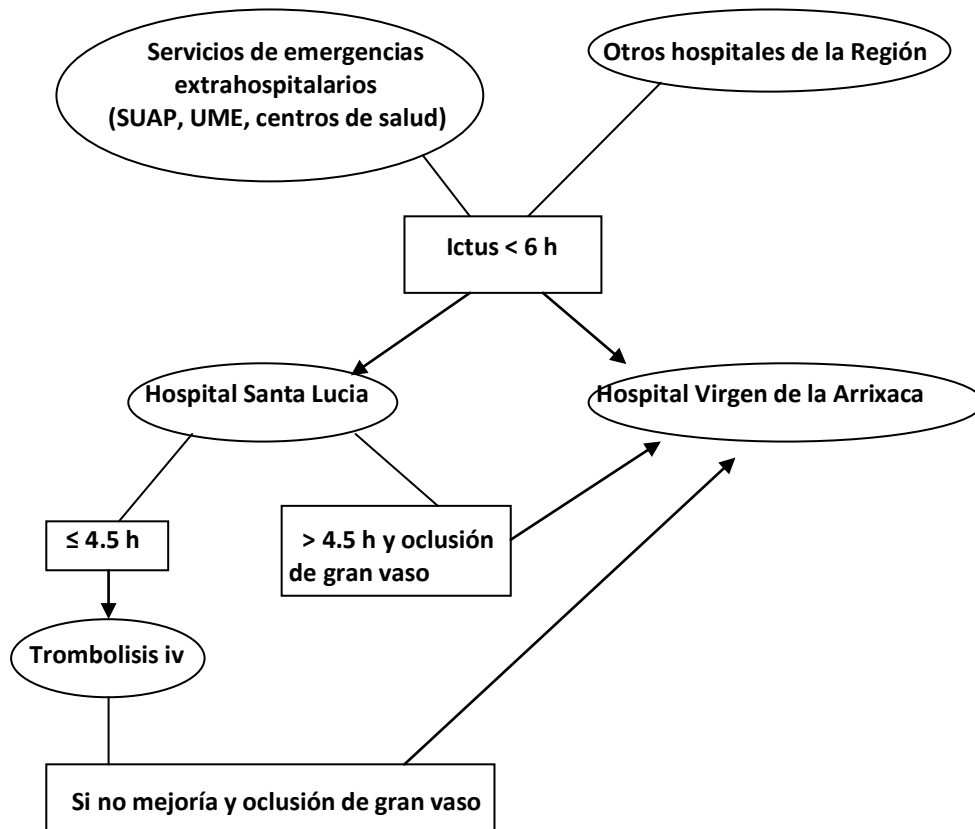


Figura 3.2. Esquema de activación de código ictus extrahospitalario.

Se decidió por consenso que el traslado desde servicios extrahospitalarios y otros hospitales se realizase si lleva menos de 6 horas de evolución de los síntomas para que el tratamiento con TIAM comenzase dentro de las 8 horas de inicio de los síntomas. Se calculó que se necesitaba al menos 2 horas para completar los pasos del código ictus intrahospitalario en el HCUVA previos a realizar la TIAM.

### 2.3. DESCRIPCIÓN DEL PROTOCOLO DE CÓDIGO ICTUS INTRAHOSPITALARIO PARA TIAM

Como hemos dicho anteriormente, la llegada del paciente como código ictus puede producirse bien remitido por los servicios de emergencias extrahospitalarios, a través de los servicios de urgencias de otro hospital de la región, o bien activarse a su llegada al hospital de referencia para código ictus tras la valoración del personal médico de

urgencias. Inicialmente el paciente es evaluado en el servicio de urgencias por el residente y/o adjunto de neurología. A su llegada se toman las constantes vitales, se extrae la analítica correspondiente (bioquímica general, hemograma y coagulación), se realiza un ECG y se hace una exploración física general y neurológica. La valoración clínica neurológica del ictus se hace con la puntuación en la escala NIHSS.

### 2.3.1. Criterios para activar el código ictus.

1. Paciente con síntomas y signos neurológicos compatibles con posible etiología vascular isquémica de los mismos.
2. Pacientes con evolución de los síntomas < 8 horas
3. Puntuación en la escala NIHSS  $\geq 4$  puntos o según criterio clínico de la gravedad de los síntomas.
4. Buena situación basal, con una puntuación en la escala mRS  $\leq 2$ .
5. En pacientes mayores de 80 años se debe realizar una valoración individualizada del riesgo según comorbilidad, situación basal medida con la escala mRS y hallazgos en neuroimagen. En el periodo temporal que incluye este estudio la edad superior a 80 años era criterio de exclusión para el tratamiento agudo. Pero ya que la edad no es un criterio absoluto de valoración del estado de salud de una persona, se acordó por consenso y así se incluyó en el protocolo, que podía plantearse la realización de tratamiento agudo, tanto de trombolisis intravenosa como TIAM, en este grupo de edad individualizando este criterio según las características del paciente en cuanto a calidad de vida (mRS  $\leq 2$ ) y a comorbilidad. Siempre antes de iniciar cualquier tratamiento hay que hablar con los familiares transmitiéndoles los riesgos y/o beneficios del tratamiento agudo en general y en especial en este grupo de pacientes, y deben firmar un consentimiento informado específico para este rango de edad.
6. La ausencia de contraindicaciones para la administración de al menos 1 de los tratamientos agudos (rtPA y/o trombectomía mecánica). Las contraindicaciones para ambos tratamientos aparecen en las tablas 3.1 y 3.2.

**Tabla 3.1. Contraindicaciones para el tratamiento fibrinolítico intravenoso.**

1. Edad menor de 18 y mayor de 80. Hoy en día se considera que se debe individualizar este criterio. En mayores de 80 años con buena calidad de vida previa se puede plantear en las primeras 3 horas.
2. Evolución de los síntomas más de 4 horas y media o desconocimiento de la hora de inicio.
3. Hemorragia intracraneal en la neuroimagen.
4. Síntomas indicativos de hemorragia subaracnoidea aunque la TC sea normal.
5. Síntomas menores o en mejoría franca antes del inicio de la infusión.
6. Ictus grave con NIHSS > 25 excepto en oclusión basilar (NIHSS >30).
7. Glucemia por debajo de 50 mg/dl o por encima de 400 mg/dl.
8. PAS > 185 mmHg, PAD > 110 mmHg o terapia intravenosa agresiva para su control (> 2 dosis i.v. o necesidad de infusión continua).
9. Ictus isquémico en los últimos 3 meses (si el tamaño del infarto es > 1/3 de la ACM, si no es así el límite temporal puede ser 24 horas).
10. Historia previa de hemorragia cerebral o HSA.
11. Lesión previa conocida en SNC (neoplasia, aneurisma, MAV, cirugía intracraneal o espinal/medular).
12. TCE en los últimos 3 meses.
13. Crisis comiciales al inicio del ictus excepto si se demuestra por RM ictus isquémico.
14. Retinopatía diabética hemorrágica.
15. Pancreatitis aguda, endocarditis bacteriana y pericarditis.
16. Enfermedad hepática grave ( hepatitis activa, cirrosis, hipertensión portal, varices esofágicas)
17. Aneurisma arterial o malformación arteriovenosa
18. Hemorragia sistémica grave reciente o manifiesta en el último mes.
19. Úlcera gastrointestinal documentada en las últimas 3 semanas.
20. Neoplasia con riesgo aumentado de sangrado
21. Cirugía mayor y traumatismo grave entre 30 y 90 días (falta de consenso en las guías)
22. Existencia de diátesis hemorrágica: Trombopenia < 100.000 plaquetas por mm<sup>3</sup>; heparina sódica en las 48 horas previas y TTPA elevado; tratamiento anticoagulante oral (algunas guías permiten trombolisis si INR < 1.4); heparinas de bajo peso molecular a dosis anticoagulantes en las últimas 24 horas, TTPA>39 segundos, ratio TTPA > 1.5, tiempo de protrombina > 15 segundos o INR > 1.4-1.7 por trastornos hereditarios o adquiridos de la coagulación.
23. Embarazo, individualizar el riesgo, falta de consenso.
24. Parto, punción arterial en lugar no compresible (yugular o subclavia), masaje cardiaco en los últimos 10 días. Punción lumbar en los últimos 7 días.
25. En caso de complicaciones del IAM agudo (pericarditis, trombo intracardiaco, aneurisma ventricular) no trombolisar. Atención: tras tratamiento con abciximab no se debe usar trombolíticos hasta las 72 horas según ficha técnica.

**Tabla 3.2. Contraindicaciones para el tratamiento intraarterial mecánico.**

1. NIHSS > 30 o coma, excepto en pacientes con oclusión basilar.
2. Ictus menor con rápida mejoría de los síntomas o ictus lacunar.
3. Crisis comiciales al inicio excepto si se demuestra ictus por RM
4. Hemorragia intracraneal
5. Síntomas sugestivos de HSA aunque el TC sea normal
6. Existencia de diátesis hemorrágica:
  - Trombopenia < 30000 plaquetas por mm<sup>3</sup>
  - Tratamiento anticoagulante oral con INR > 3
  - Heparina sódica en las 48 horas previas y TTPA > 2 veces el límite normal.
  - Heparinas de bajo peso molecular a dosis anticoagulantes en las últimas 12 horas.
  - TTPA >39 sg, ratio TTPA > 1.5, tiempo de protrombina > 15 sg, o INR > 1.4-1.7 por trastornos hereditarios o adquiridos de la coagulación
7. TA  $\geq$  185/105 o terapia agresiva para su control ( > 2dosis iv o necesidad de infusión iv)
8. Glucemia < 50 o > 400 mg /dl
9. TC con ASPECTS  $\leq$  7
10. No oclusión arterial
11. Estenosis > 50 % proximal al vaso ocluido (contraindicación relativa, se puede valorar la realización de angioplastia previa)

### 2.3.2. Protocolo de neuroimagen.

Si el paciente cumple los criterios clínicos para activar código ictus intrahospitalario, pasaría a realizarse el **protocolo de neuroimagen** consistente en la realización de una **TC-MULTIMODAL** de la siguiente forma:

- **TC craneal simple:**

Es siempre el primer parámetro del TC-multimodal que se realiza. Su objetivo es descartar lesiones hemorrágicas y valorar los signos precoces de infarto o lesiones isquémicas ya establecidas. Se obtienen imágenes de todo el cerebro mediante cortes secuenciales de 5 mm de grosor (o mediante técnica helicoidal) desde la base de cráneo hasta el vértex. Los parámetros 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.

Para valorar los signos de infarto agudo se utiliza la escala ASPECTS (89). Esta escala permite homogeneizar la detección de isquemia con la TC simple de cráneo.

- **Angiografía por Tomografía Computerizada (angioTC):**

La angioTC es el segundo parámetro de la TC-multimodal que se realiza en el protocolo. 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 (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. Se realiza el estudio 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 cayado aórtico. Los parámetros del escaneo 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.



- **TC perfusión (TCP):**

La TC perfusión es el tercer parámetro de la TC-multimodal que se realiza. 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. 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, 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. Los mapas de perfusión son generados de manera semiautomática usando algoritmos de deconvolución con un software específico. Los mapas más frecuentemente estudiados en nuestro centro son VSC, FSC y TTM.

La valoración de la neuroimagen la realiza inicialmente el residente de radiología de guardia supervisado por el radiólogo de guardia y finalmente la neuroimagen es valorada por el neurorradiólogo intervencionista de guardia antes de iniciar el procedimiento.

### 2.3.3. Algoritmos terapéuticos.

Con los resultados de neuroimagen obtenidos y tras descartar la presencia de contraindicaciones para el tratamiento agudo (tablas 3.1 y 3.2), se le explica a la familia y/o al paciente el tratamiento más adecuado, sus riesgos y beneficios y se procede a la firma del consentimiento informado correspondiente libremente y después de que el familiar o el paciente planteen sus dudas.

Según el algoritmo terapéutico establecido en el periodo de estudio, si el paciente llega con menos de 4,5 horas de evolución de los síntomas (figura 3.3) y no existe contraindicación, el tratamiento agudo de elección es la trombolisis intravenosa realizada con Actilyse® (Alteplasa). La dosis utilizada es de 0,9 mg/kg de peso (máximo 90 mg) y se administra en 2 fases: el 10 % del total se administra en bolo intravenoso en 1 minuto y tras un tiempo de espera de 3 a 5 minutos, se procede a la

infusión del 90 % restante de la dosis calculada durante 60 minutos empleando una bomba apropiada.

La TIAM se realiza en caso de oclusiones de grandes vasos objetivada en la angioTC. Si se trata de territorio anterior (arterias carótida y cerebral media: M1 y M2 proximal), el tratamiento mediante TIAM se puede realizar hasta las 8 horas de evolución de los síntomas. En cambio si el territorio ocluido es el posterior, arteria basilar, la ventana terapéutica es más amplia: si el inicio es brusco el periodo temporal hasta el que se realiza la TIAM es de 12 horas y si el inicio es fluctuante o progresivo hasta 24-48 horas (figura 3.4).

El tratamiento con TIAM puede ser:

a) **TIAM primaria.**

Se considera en 2 casos:

- Cuando el paciente lleva más de 4,5 horas de evolución de los síntomas, si se encuentra dentro de la ventana temporal según el territorio afectado, cumple los criterios establecidos y no existen contraindicaciones para la TIAM.
- Si llega en menos de 4,5 horas de evolución y existe contraindicación para el tratamiento trombolítico intravenoso.

b) **TIAM de rescate.**

Cuando tras trombolisis intravenosa no se consigue una mejoría clínica adecuada. Se considera como tal una puntuación en la NIHSS  $\leq 4$  tras la infusión del rTPA y/o valoración individual de las posibles secuelas de los síntomas que presenta se procede a la terapia intraarterial de rescate.

Para realizar la TIAM tiene que existir un mismatch de al menos un 20% en la neuroimagen y si existe hipodensidad en TC craneal la puntuación en la escala ASPECTS debe ser mayor a 7.

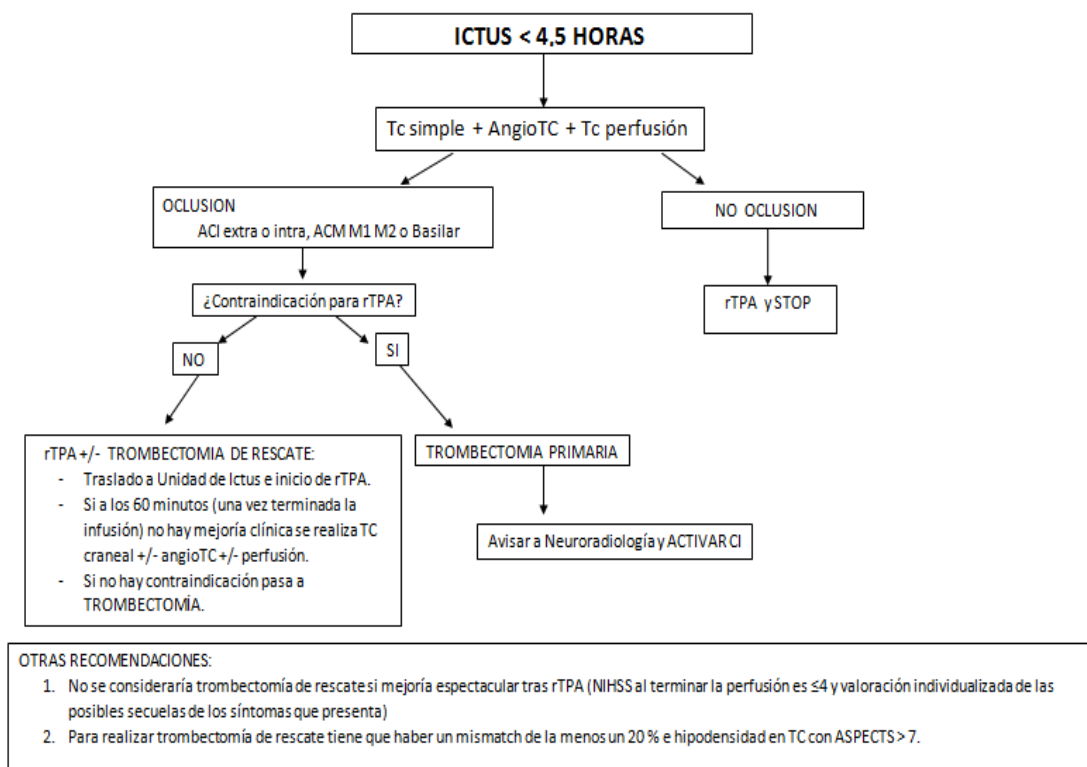


Figura 3.3. Algoritmo terapéutico para ictus con menos de 4,5 horas de evolución.

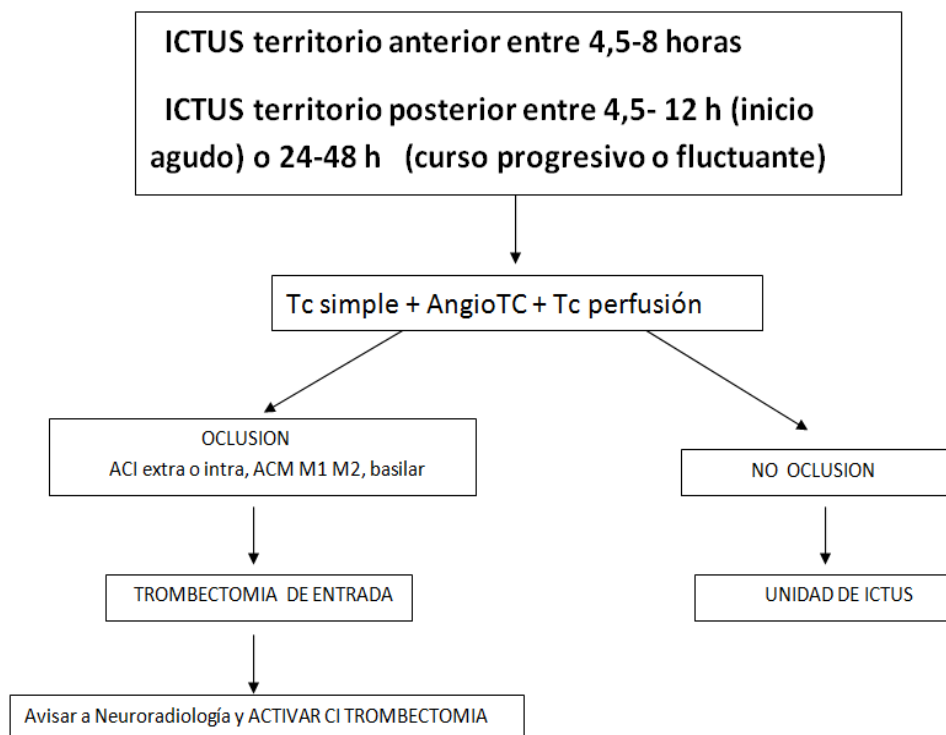


Figura 3.4. Algoritmo terapéutico para ictus de territorio anterior y posterior con más de 4,5 horas de evolución.

## **2.4. CUIDADOS POST-TRATAMIENTO.**

Una vez terminado el procedimiento de la TIAM, todos los pacientes ingresan en la unidad de cuidados intensivos (UCI) durante al menos 24 horas. Preferiblemente y si el estado del paciente lo permite, es desentubado tras el procedimiento en la sala de vascular antes de pasar a la UCI. A las 24 horas del tratamiento se realiza una TC de control para valorar la presencia de infarto establecido y descartar la presencia de complicaciones hemorrágicas.

Desde la UCI el paciente pasa a la unidad de ictus. A las 24 horas del tratamiento agudo y después de descartar la presencia de hemorragia sintomática con la TC craneal de control se inicia tratamiento antiagregante o anticoagulante según corresponda, como prevención secundaria. La elección del tratamiento preventivo depende de la sospecha etiológica del ictus. De este modo la anticoagulación inicial con heparina de bajo peso molecular de administración subcutánea y posteriormente paso a anticoagulación oral se utilizó para ictus de etiología cardioembólica, en su mayoría secundario a una fibrilación auricular, aunque este tratamiento suele demorarse al menos 7 días según el tamaño del ictus establecido, por el riesgo de hemorragia de la zona infartada; en el tiempo de demora se administra tratamiento antiagregante. El tratamiento antiagregante se realiza con Ácido Acetil Salicílico (AAS) 100 mg al día, o clopidogrel 75 mg al día, en el contexto de etiologías aterotrombóticas, y la elección de uno u otro depende de si ya lo tomaba previamente a que ocurriera el ictus y/o de los antecedentes médico-quirúrgicos del paciente.

En la unidad de ictus el paciente suele permanecer mínimo 24 horas. Allí se realiza un cuidado general según un protocolo establecido, junto con una vigilancia neurológica, monitorización cardíaca y de constantes vitales continua. Se controla la presión arterial, la aparición de fiebre, hiperglucemia, se valora el riesgo de broncoaspiración y se realiza una profilaxis de la trombosis venosa profunda, entre otras medidas según las necesidades de cada paciente, con el fin de disminuir la morbimortalidad y mejorar el pronóstico.

## **2.5. DESCRIPCIÓN DEL TRATAMIENTO ENDOVASCULAR.**

### **2.5.1. Arteriografía diagnóstica.**

El procedimiento se realiza con anestesia general. 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.

### **2.5.2. TIAM con stent retriever.**

La técnica de trombectomía puede variar en función del dispositivo que vaya a emplearse. Cuando se utiliza un *stent retriever*, 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 stent retriever, y una aspiración manual con jeringa de los posibles fragmentos de trombo que se suelten durante la extracción. La técnica de la trombectomía con este tipo de stent 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 stent retriever 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 *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 una inyección manual de contraste con jeringa de 1 ml 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 stent retriever por el interior del microcatéter hasta su extremo distal, dejándolo posicionado sobre el trombo gracias a la visión 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 stent retriever 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 stent retriever 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 llamado “pase” o “pasada”. Los stent retriever empleados durante el tiempo del estudio fueron Solitarie-FR (*Covidien-Medtronic, ev3, Irvine, California, USA*) en la mayoría de los casos y menos frecuentemente Trevo (*Stryker Neurovascular, Fremont, California, USA*). Los stent Capture (*Mindframe Inc California, USA*) y Revive (*Codman & Shurtleff Inc, Massachusetts, USA*) se utilizaron en muy pocos casos.

### **3. VARIABLES DEL ESTUDIO.**

Las variables recogidas se pueden dividir en epidemiológicas, clínicas, del procedimiento y de resultado.

#### **3.1. VARIABLES EPIDEMIOLÓGICAS.**

a) **Edad:** Variable cuantitativa discreta. Medida en años, sin decimales.

b) **Sexo:** Variable cualitativa nominal dicotómica: masculino o femenino.

### **3.2. VARIABLES CLÍNICAS.**

- a) *Factores de riesgo vascular (FRV):* **Hipertensión arterial, diabetes mellitus, dislipemia, tabaco y fibrilación auricular.** Cada uno de los factores de riesgo se consideró una variable cualitativa nominal dicotómica: si/no, según estuviese presente o no como antecedente médico en el paciente o con diagnóstico al ingreso.
- b) *Tratamiento previo al ictus:* **Antiagregante y/o anticoagulante.** Cada uno se consideró una variable cualitativa nominal dicotómica distinta y se valoró si/no según estuviese presente o no en el paciente previamente al ingreso.
- c) *Arteria ocluida:* Variable cualitativa nominal. Se clasificaron según la oclusión estuviese localizada en: *ACI* (incluyendo tanto la extra como la intracraneal), *oclusión en tándem* (cuando la oclusión del vaso se produce a nivel de ACI acompañada de otra oclusión en ACM), *ACM* o *territorio vertebrobasilar* (incluyendo oclusión a nivel de arteria basilar).
- d) *Etiología del ictus:* Variable cualitativa nominal. Se utilizó la clasificación TOAST pudiendo ser: *aterotrombótica, cardioembólica, disección arterial (causa inhabitual) o indeterminada.*

En nuestro estudio, aunque describimos esta variable en nuestros datos, hay que aclarar que nuestro hospital es un centro de referencia para el tratamiento del ictus isquémico agudo y muchos pacientes son trasladados a sus hospitales correspondientes sin completar el estudio etiológico, por lo cual al alta de nuestro centro quedan categorizados como etiología indeterminada, a pesar de lo cual al terminar el procedimiento diagnóstico probablemente muchos de ellos tengan una etiología definida. Por esta razón el número de pacientes con esta clasificación esta sesgado y no se puede considerar valorable.

- e) *Situación neurológica y gravedad del paciente:* Medida con la **puntuación en la escala NIHSS** (86) calculada tanto *previamente* al inicio del procedimiento intervencionista como *a las 24 horas* del mismo. Es una variable cuantitativa discreta.

### 3.3. VARIABLES DEL PROCEDIMIENTO.

- a) Tiempos: Son variables cuantitativas continuas y se miden en minutos.
- **Tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas hasta el inicio de la TIAM:** Se ha considerado el inicio de la TIAM el momento en el que se realiza la punción de la arteria femoral.
  - **Tiempo del procedimiento:** Desde que se inicia la TIAM con la punción femoral, hasta que se consigue la apertura del vaso.
  - **Tiempo de revascularización:** Es el que va desde el inicio de los síntomas hasta la apertura arterial completa, es decir, es el resultado de la suma de los dos tiempos anteriores.
- b) **Tratamiento fibrinolítico intravenoso previo:** Variable cualitativa nominal dicotómica: si /no, según lo haya recibido o no.
- c) Resultado de la *recanalización arterial* según la clasificación **TICI** (87). Variable cualitativa ordinal. Se considera recanalización completa cuando se produce un TICI 2b o 3. Es también una variable de resultado, en este caso del procedimiento.
- d) **Complicaciones.** Variable cualitativa nominal. Podían ser sistémicas o del procedimiento. Se consideraron complicaciones del procedimiento la rotura del vaso, definida como la salida del contraste angiográfico fuera de la luz vascular tras una maniobra terapéutica, y la disección arterial, definida como lesión de la íntima del vaso manifestada como presencia de contraste estancado en la pared vascular tras una maniobra terapéutica. A su vez cada una de estas 2 complicaciones del procedimiento se consideró una variable cualitativa nominal dicotómica distinta y se valoró si/no según ocurriese o no en el paciente.

### 3.4. VARIABLES DE RESULTADO.

- a) *Situación funcional* a los 3 meses (90 días) del tratamiento, medido mediante la escala **mRS90** (41). Se ha considerado un pronóstico favorable a los 3 meses



cuando la puntuación es  $\leq 2$ . La puntuación en la escala mRS fue evaluada por un neurólogo especialista en enfermedades cerebrovasculares en una revisión con el paciente y/o familiares, en la mayoría de los casos de forma presencial a los 3 meses del tratamiento con trombectomía mecánica. Cuando la visita presencial no era posible se realizó telefónicamente. Es una variable cualitativa ordinal.

- b) **Exitus a los 3 meses.** Es una variable cualitativa nominal dicotómica: si/no.
- c) **NIHSS excelente precoz.** Se define como una mejoría  $\geq 10$  puntos o una puntuación de 0 ó 1 en la NIHSS a las 24 horas (111). Variable cualitativa nominal dicotómica: si/no según estuviese presente o no en el paciente. Esta variable aporta información complementaria respecto al mRS, ya que depende exclusivamente de la situación neurológica del paciente, sin interferir, como sucede con la escala mRS otras funciones no relacionadas con el deterioro secundario al ictus (112).
- d) Resultado del **TC de control a las 24 h** del tratamiento endovascular: Clasificándolo según la aparición de infarto establecido, extravasación de contraste, hemorragia sintomática, infarto hemorrágico, y TC normal. Es una variable cualitativa nominal. Podemos definir estas variables como:
- **Infarto establecido:** Cuando se objetiva una hipodensidad en una parte o en todo el territorio de la arteria ocluida.
  - **Extravasación de contraste:** Aparición de hiperdensidad en la TC que no causa un deterioro clínico del paciente y que desaparece en las siguientes 24-48 horas.
  - **Hemorragia sintomática:** Hiperdensidad objetivada en la TC de control y que se asocia a un deterioro neurológico, definido como un incremento de  $\geq 4$  puntos en la puntuación NIHSS o a la muerte del paciente siempre y cuando esto no sea atribuible a otras causas (89). Aunque la HIC sintomática es una complicación se ha considerado dentro de las variables de resultado.

Las TC de control fueron valoradas por el mismo radiólogo previamente al registro en la base de datos, con el fin de conseguir un criterio uniforme de valoración. Las pacientes cuya TC de control no se pudo valorar de esta forma se excluyeron del análisis. Para este estudio solo se consideró la variable hemorragia sintomática.

Durante el proceso de recogida y registro de las variables se perdieron algunos datos de los tiempos del procedimiento, NIHSS a las 24 horas, TC control a las 24 horas y mRS90. Los pacientes con hora de inicio de los síntomas indeterminada se excluyeron del estudio.

### 3.5. COMPARACIÓN DE VARIABLES.

Además de la descripción de las características de nuestros pacientes, se han realizado varios análisis sobre la influencia de distintas variables clínicas y del procedimiento en cada una de las variables de resultado. Se han analizado:

1. La influencia de las variables clínicas y de procedimiento, variables independientes, en el mal pronóstico funcional. Se consideró el mal pronóstico funcional como variable dependiente o de resultado, con el fin de poder identificar a los pacientes que podrían no beneficiarse del tratamiento, de cara a mejorar la selección del paciente en la práctica clínica habitual. Inicialmente se ha construido una nueva variable cualitativa nominal dicotómica, el pronóstico **funcional**: *Buena* (definido por una puntuación en la mRS  $\leq 2$ ) o *mala* (definido por una puntuación en la mRS  $\geq 3$ ). Después se ha construido una nueva variable cualitativa nominal dicotómica con mal pronóstico funcional: si/no.
2. La influencia de las variables clínicas y de procedimiento, variables independientes, en la mortalidad (exitus a los 3 meses), que sería la variable dependiente o de resultado.
3. La influencia de las variables clínicas y de procedimiento, variables independientes, en la NIHSS excelente precoz que sería la variable dependiente o de resultado.
4. La influencia de las variables clínicas y de procedimiento, variables independientes, en la aparición de HIC sintomática, que sería la variable dependiente o de resultado.
5. La influencia de las variables clínicas y de procedimiento, variables independientes, en la aparición de recanalización fútil, que sería la variable dependiente o de resultado. Para ello se ha construido una nueva variable cualitativa nominal dicotómica, la **recanalización fútil**: si (TICI 2b-3 y puntuación en la mRS  $\geq 3$ ) o no (TICI 2b-3 y puntuación en la mRS  $\leq 2$ ).

6. Si hay diferencias significativas entre las distintas variables clínicas, del procedimiento y de resultado en los pacientes según tuviesen  $> 80$  años o  $\leq 80$  años de edad. Además se valoraron las diferencias en las causas de muerte (variable cualitativa nominal) entre ambos grupos de edad, clasificadas de la siguiente forma:

- *Progresión del ictus*: Definido como empeoramiento en la puntuación de la escala NIHSS  $\geq 4$  puntos (113).
- *HIC sintomática*.
- *Complicación sistémica*: Cualquier complicación a cualquier nivel distinto del SNC que produzca sintomatología en el paciente.
- *Rotura del vaso*.

#### 4. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Se ha realizado un estudio descriptivo, en el que para las variables cuantitativas se han calculado las frecuencias, que se han descrito como media  $\pm$  desviación estándar (DE) cuando las variables tienen una distribución normal. En el caso en que las variables numéricas tuviesen mucha dispersión en sus resultados, distribución no normal, éste se ha expresado mediante mediana y rango. Las variables cualitativas se han resumido como frecuencias absolutas y relativas (porcentajes), tanto para la población normal como por grupo de estudio. Los valores y el porcentaje se redondearon a un decimal.

En general para realizar el estudio de asociaciones entre variables se ha utilizado el modelo de regresión logística univariante. En algunos casos, para el estudio de asociaciones entre variables cualitativas hemos utilizado el test de Chi-cuadrado y el test de Fisher cuando era necesaria su aplicación en los casos en que el tamaño muestral no fuese el adecuado. Y para las variables cuantitativas se ha realizado en primer lugar el test de Kolmogorv-Smirnoff con el fin de contrastar la normalidad de la distribución y según el resultado usaremos el test paramétrico t-Student para muestras de distribución normal o el test no paramétrico U-Mann Whitney para el análisis de las variables que no tienen una distribución normal.

El efecto independiente de las variables clínicas y de procedimiento en las variables de resultado se calculó utilizando modelo de regresión logística multivariante, incorporando en el modelo para su evaluación sólo aquellos valores que mostraron una  $p < 0,05$  en el análisis univariante. Para el análisis multivariante se realizó un análisis de regresión logística binaria si la variable final era cualitativa o regresión lineal si la variable final es cuantitativa continua. Todos los resultados se consideraran significativos para un nivel  $\alpha < 0,05$ .

El análisis estadístico se ha realizado con el paquete de software estadístico SPSS (Statistical Package for the Social Sciences, versión 22.0; SPSS Inc., Chicago, Illinois).

## **5. ASPECTOS ÉTICOS Y LEGALES.**

Los pacientes que se incluyeron en el estudio fueron todos los candidatos a tratamiento con TIAM, que cumplían criterios para el mismo según el protocolo establecido para el código ictus en la región de Murcia. Este protocolo fue aprobado tanto por la dirección hospitalaria como por las autoridades sanitarias del Sistema Murciano de Salud. Los pacientes/familiares firmaron un consentimiento informado.

El uso de la información necesaria para la realización de este trabajo de investigación se encuentra sujeto al desarrollo legal contenido en la Ley Orgánica de Protección de Datos de Carácter Personal (Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal. BOE núm. 298 de 14 de Diciembre de 1999), que enmarca las condiciones y características de uso de la información de carácter personal para fines científicos por parte de investigadores e instituciones. Todos los procedimientos realizados durante este trabajo, registro y análisis de datos han sido manejados por los investigadores en el marco de la ley anterior. Así, se han anonimizado los datos de cada paciente asignándoles un número por orden consecutivo de registro en las base de datos electrónica y la correspondencia con el número de historia clínica del paciente quedaba depositado en hojas de recogida de datos en el centro hospitalario y solo eran accesibles a los componentes del grupo investigador.

El desarrollo del estudio se hizo de acuerdo a las normas de Buena Práctica Clínica vigentes en el momento de realización del estudio (114).

## *V. RESULTADOS*

---

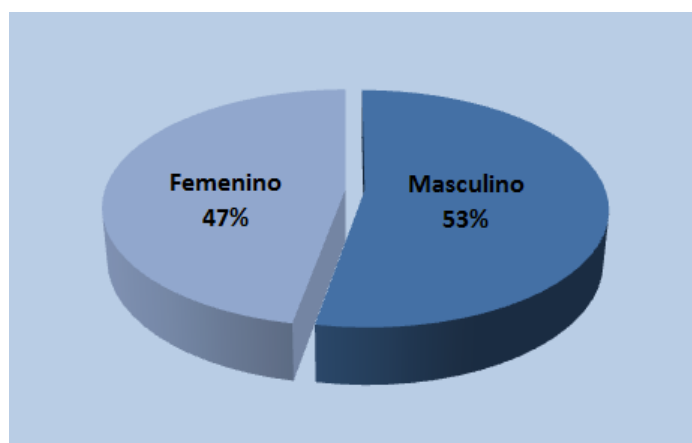


## 1. CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES.

### 1.1. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS Y CLÍNICAS.

En nuestro trabajo se han incluido un total de *200 pacientes* consecutivos que fueron tratados mediante TIAM durante el período de estudio, que incluye desde abril de 2010 a marzo de 2013.

Respecto a las características demográficas de los pacientes, la *edad media* es de 67,3 +/- 14 años, con la distribución por sexo bastante homogénea con un ligero predominio de *sexo masculino*: 106 hombres (53 %) y 94 mujeres (47 %) (Gráfico 5.1).



**Gráfico 5.1. Distribución de los pacientes por sexos.**

La distribución de los *factores de riesgo vascular* aparece recogida en la gráfico 5.2. El más frecuente fue la HTA, presente en un 67 %, seguida por la FA en un 47 % y la DLP en un 38 %.

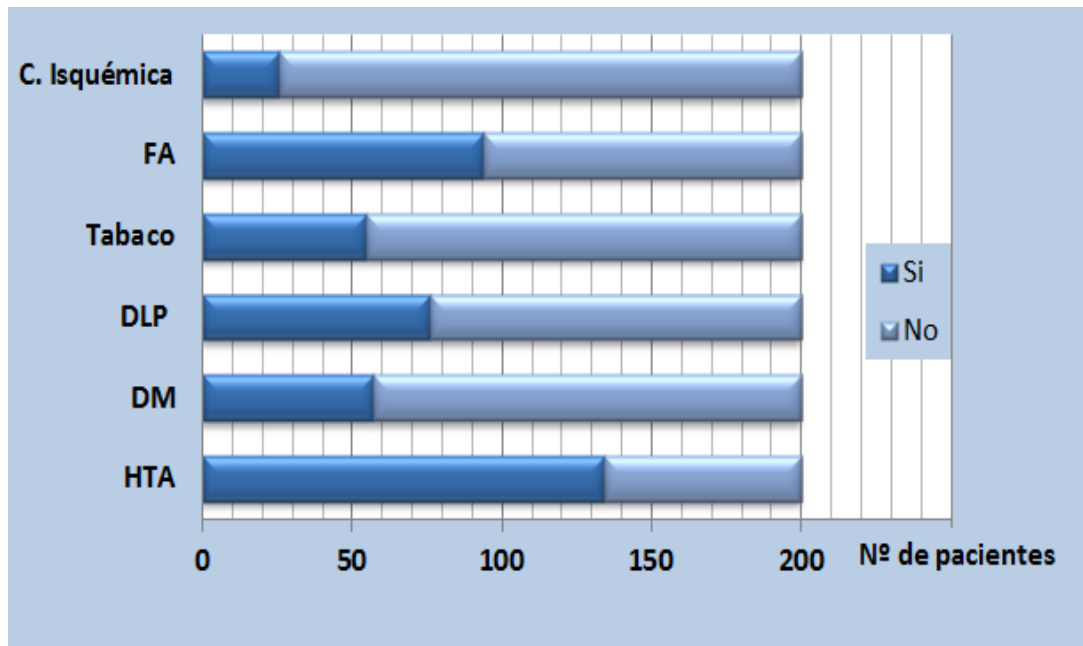


Gráfico 5.2. Distribución de los factores de riesgo vascular.

El 60,5 % de los pacientes recibían *tratamiento antiagregante o anticoagulante previamente* como prevención primaria o secundaria de un evento isquémico. Del total de pacientes de nuestra muestra, el 34,5 % estaban antiagregados con AAS y/o clopidogrel previamente al episodio actual y el 26 % anticoagulados. Por el periodo de tiempo en el que se realizó el tratamiento con TIAM de nuestros pacientes, todos lo que estaban anticoagulados previamente lo estaban con acenocumarol o warfarina, ninguno lo estaba con los nuevos anticoagulantes orales ya que en ese momento no estaban aprobados por la EMA (European Medicines Agency) con esta indicación.

En la *etiología del ictus* según la clasificación TOAST, no había ningún paciente con etiología lacunar, ya que por las características que definen este tipo de ictus no son pacientes candidatos a tratamiento con TIAM. Dentro de las causas poco habituales solo tuvimos pacientes con disección arterial. En nuestros pacientes las etiologías del ictus más frecuentes, en un porcentaje muy similar, fueron la cardioembólica en el 35,5 % y la aterotrombótica en el 35%. La distribución de las etiologías aparece en el grafico 5.3.



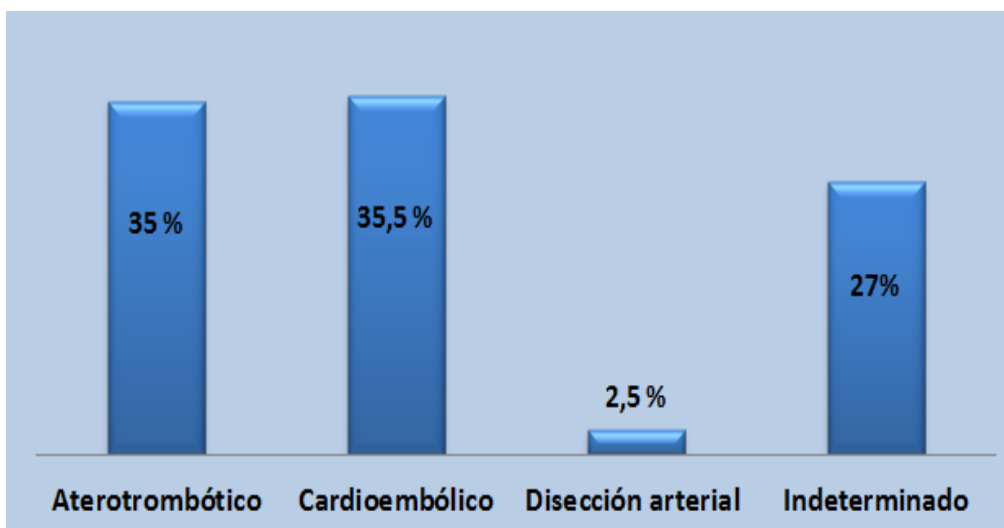


Gráfico 5.3. Distribución según la etiología del ictus.

La ACM fue el *vaso ocluido* más frecuentemente y ocurrió en casi la mitad de los casos (47 %) con importante diferencia respecto a los demás vasos. Así, el territorio anterior fue el afectado en el 85 % de los pacientes y de ellos el 55,3 % fueron de lateralidad izquierda. La distribución de los vasos ocluidos aparece en la gráfico 5.4.

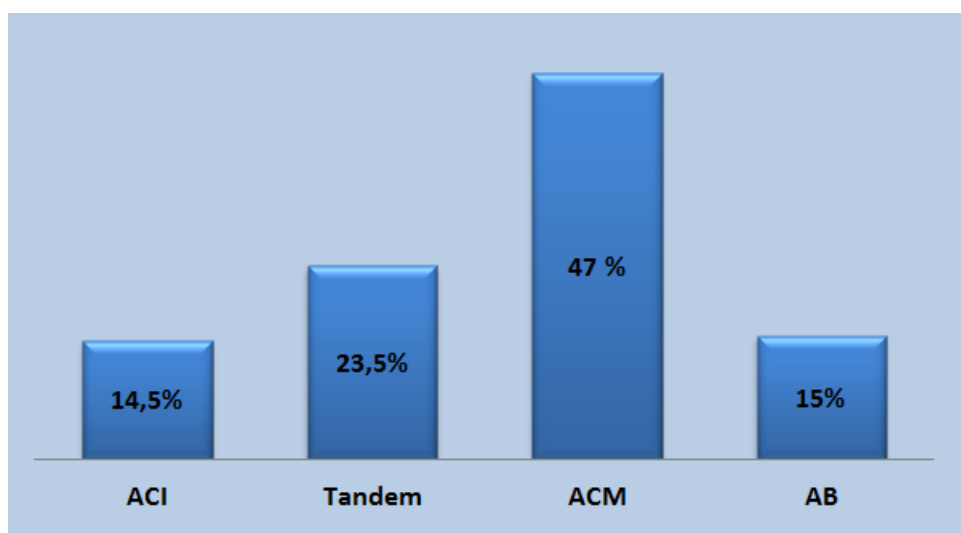


Gráfico 5.4. Distribución de las arterias ocluidas.

La puntuación media en la *NIHSS* calculada previamente al procedimiento fue de 17,5 +/- 6,1 puntos.

## 1.2. VARIABLES DEL PROCEDIMIENTO.

En 87 pacientes, lo que supone el 43,5 %, la TIAM se realizó de rescate tras haber recibido tratamiento trombolítico intravenoso con el que no se consiguió una respuesta clínica adecuada.

En cuanto a los datos de los *tiempos*, estos fueron calculados en una *n* menor de 200: 180 pacientes para el tiempo desde el inicio de los síntomas al inicio del procedimiento, 187 pacientes para tiempo de procedimiento y 176 para tiempo de revascularización. Los resultados se pueden ver en la tabla 5.1.

**Tabla 5.1. Tiempos de la TIAM.**

TIEMPOS (min)		Tiempo inicio síntomas-inicio procedimiento	Tiempo de procedimiento	Tiempo de revascularización
N		180	187	176
Media		326,5	79,7	406,4
Mediana		295	70	370
Desviación estándar		157,1	50,1	167,6
Percentiles	25	305,2	40	235
	50	370	70	295
	75	457,7	100	375
Rango		80-1105	15-250	130-1203

**1.3. VARIABLES DE RESULTADO.**

Las variables de resultado del tratamiento con TIAM son tanto clínicas como del procedimiento. Como resultado del procedimiento se consiguió una *recanalización completa* del vaso ocluido, considerando como tal un TICI 2b-3, en el 92,5 % de los casos. En la tabla 5.2 se recogen los resultados angiográficos según la clasificación TICI.

**Tabla 5.2. Recanalización del vaso según la clasificación TICI**

<u>Clasificación TICI</u>	Frecuencia	Porcentaje
<b>TICI 0</b>	8	4 %
<b>TICI 1</b>	3	1,5 %
<b>TICI 2 a</b>	4	2 %
<b>TICI 2 b</b>	42	21 %
<b>TICI 3</b>	143	71,5 %

En cuanto a los resultados clínicos, durante el seguimiento a los 3 meses se perdieron 35 pacientes. De los 165 en los que se pudo completar el seguimiento, el 43% de los pacientes tuvieron un buen pronóstico funcional a los 3 meses con una puntuación en la  $mRS \leq 2$ . Un total de 46 pacientes, el 27,9 %, *fallecieron*. En el gráfico 5.5 aparece la distribución según la puntuación en la escala mRS, incluyendo la puntuación 6 (pacientes fallecidos).

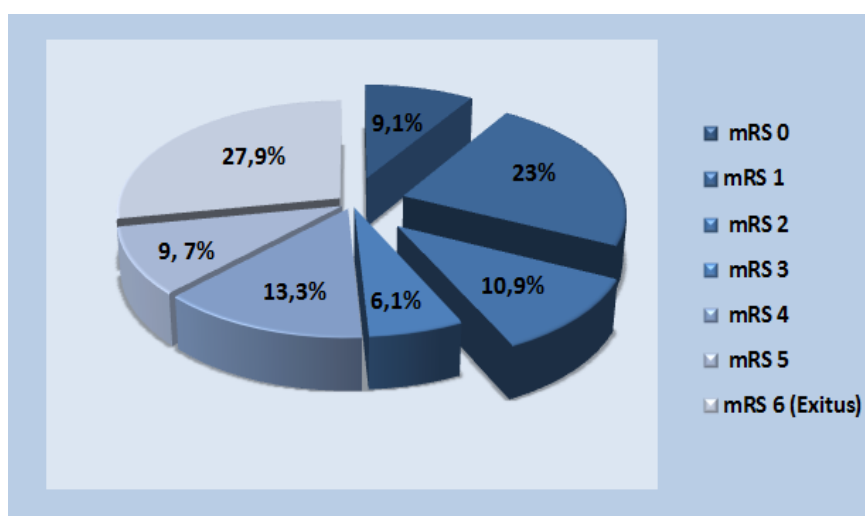


Gráfico 5.5. Distribución de las puntuaciones en la escala mRS a los 3 meses.

Otra variable de resultado considerada, la puntuación en la *NIHSS excelente precoz* se pudo calcular en 145 pacientes. De ellos el 46,9 % tuvieron *NIHSS excelente precoz*.

La *hemorragia HIC sintomática* apareció en 16 casos de los 191 en los que se pudo valorar, lo que supone un 8,4 %.

#### 1.4. COMPLICACIONES DE LA TIAM.

Las diferentes complicaciones que ocurrieron en nuestros pacientes se clasificaron según fuesen causadas directamente por el procedimiento endovascular o se tratase de complicaciones sistémicas. La *HIC sintomática* esta descrita en el apartado anterior.

a) *Del procedimiento*: Ocurrieron 2 roturas del vaso y 2 disecciones arteriales.

b) *Sistémicas*: Hubo dos pacientes con una insuficiencia renal aguda tras el procedimiento. No hubo otras complicaciones destacables con repercusión importante en la situación clínica del paciente que puedan atribuirse directamente al tratamiento con TIAM.

Todas las características de los pacientes descritas anteriormente aparecen en la tabla 5.3.

**Tabla 5.3. Tabla resumen de las características epidemiológicas, clínicas, del procedimiento y de resultado de los pacientes tratados con TIAM.**

<b>Características de los pacientes tratados con TIAM</b>	
Sexo masculino	106/200 (53 %)
Edad, media +/- DE	67,3 +/- 14
Hipertensión arterial	134/200 (67 %)
Diabetes mellitus	57/200 (28,5 %)
Dislipemia	76/200 (38 %)
Hábito tabáquico	55/200 (27,5 %)
Fibrilación auricular	94/200 (47 %)
Cardiopatía isquémica	26/200 (13 %)
Etiología	
<i>Aterotrombótico</i>	70/200 (35 %)
<i>Cardioembólico</i>	71/200 (35,5 %)
<i>Disección arterial</i>	5/200 (2,5 %)
<i>Indeterminado</i>	54/200 (27 %)
Vaso ocluido	
<i>ACI</i>	29/200 (14,5 %)
<i>Tandem</i>	47/200 (23,5 %)
<i>ACM</i>	94/200 (47 %)
<i>AB</i>	30/200 (15 %)
NIHSS preprocedimiento , media +/- DE	17,5 +/- 6
TLIV previa	87/200 (43,5 %)
Antiagregación previa	69/200 (34,5 %)
Anticoagulación previa	52/200 (26 %)
mRS 90	
<i>0</i>	15/165 (9,1 %)
<i>1</i>	23/165 (38 %)
<i>2</i>	18/165 (10,9 %)
<i>3</i>	10/165 (6,1 %)
<i>4</i>	22/165 (13,3 %)
<i>5</i>	16/165 (9,7 %)
Mortalidad	46/165 (27,9 %)
NIHSS excelente precoz	68/145 (46,9 %)

<b>Características de los pacientes tratados con TIAM. (Continúa)</b>	
Tiempo inicio síntomas-inicio procedimiento; mediana (rango)*	295 (80-1105)
Tiempo de procedimiento; mediana (rango)*	70 (15-250)
Tiempo de revascularización; mediana (rango)*	370 (130-1203)
TICI 2b-3	185/200 (92,5 %)
HIC sintomática	16/191 (8,4 %)
Complicaciones del procedimiento (rotura vaso o disección arterial)	4/200 (2 %)

\*Tiempos calculados sobre una muestra menor de 200 (180 para tiempo inicio síntomas inicio procedimiento, 187 para tiempo de procedimiento, 176 para tiempo hasta la revascularización. La NIHSS excelente precoz se calculó sobre 145 y la HIC sintomática en 191. TLIV: Trombolisis intravenosa.

## 2. INFLUENCIA DE LAS VARIABLES EPIDEMIOLÓGICAS, CLÍNICAS Y DEL PROCEDIMIENTO EN EL RESULTADO DE LA TIAM.

### 2.1. VARIABLES QUE INFLUYEN EN EL PRONÓSTICO.

Para valorar el pronóstico funcional como resultado de la TIAM, se ha clasificado a los pacientes según hayan tenido un buen pronóstico ( $mRS_{90} \leq 2$ ) o un mal pronóstico ( $mRS_{90} \geq 3$ ) a los 3 meses. En la tabla 5.4 aparecen las características epidemiológicas, clínicas y del procedimiento en los pacientes según el resultado funcional obtenido.

Se ha analizado que variables influyen en la aparición de un mal pronóstico funcional. En el análisis de regresión logística univariante se ha obtenido que las variables que influyen de forma estadísticamente significativa en que se produzca un mal resultado funcional son: la edad, el antecedente de hipertensión arterial, el antecedente de diabetes mellitus, la puntuación en la escala NIHSS preprocedimiento, el no tratamiento previo con fibrinólisis intravenosa y la hemorragia intracraneal sintomática. Tras realizar una regresión logística multivariante las únicas variables que mantiene significación estadística son: la *NIHSS preprocedimiento* (14,9 vs 19,5 puntos; OR 1,13, IC 95 % 1,06-1,21;  $p < 0,001$ ) y la *HIC sintomática* (1,4 % vs 16 %; OR 12,97, IC 95 % 1,57-107,57;  $p = 0,017$ ) (Tabla 5.5).

Tabla 5.4. Características de los pacientes según el pronóstico funcional.

Variable N=165	Buen pronóstico (n=71)	Mal pronóstico (n=94)
Edad (media +/-DE)	63,6 +/- 13	71,7 +/- 12,1
Sexo masculino	40 (56,3 %)	44 (46,8 %)
Hipertensión arterial	41 (57,7 %)	74 (78,7 %)
Diabetes mellitus	13 (18,3 %)	31 (33 %)
Dislipemia	25 (35,2 %)	36 (38,3 %)
Hábito tabáquico	23 (32,4 %)	18 (19,1 %)
Fibrilación auricular	29 (40,8 %)	50 (53,2 %)
Cardiopatía isquémica	6 (8,5 %)	13 (13,8 %)
Etiología		
<i>Aterotrombótico</i>	28 (39,5 %)	26 (27,6 %)
<i>Cardioembólico</i>	26 (36,6 %)	34 (36,2 %)
<i>Dissección arterial</i>	2 (2,8 %)	1 (1,1 %)
<i>Indeterminado</i>	15 (21,1 %)	33 (35,1 %)
Arteria ocluida		
<i>ACI</i>	6 (8,4 %)	18 (19,1 %)
<i>Tandem</i>	20 (28,2 %)	15 (16 %)
<i>ACM</i>	36 (50,7 %)	43 (45,8 %)
<i>AB</i>	9 (12,7 %)	18 (19,1 %)
NIHSS preproced.(media +/- DE)	14,9 +/- 5,8 puntos	19,5 +/- 5,8 puntos
Tratamiento previo con rTPA	36 (50,7 %)	32 (34 %)
Antiagregación previa	23 (32,4 %)	38 (40,4 %)
Anticoagulación previa	12 (16,9 %)	23 (24,5 %)
Tiempo (T) inicio síntomas-inicio procedimiento; mediana (rango)	292,5 (116-1105)	295 (95-1055)
T procedimiento; mediana (rango)	60 (15-250)	71 (19-205)
Tiempo de revascularización; mediana (rango)	349 (169-1132)	372 (130-1203)
HIC sintomática	1 (1,4 %)	15 (16 %)
TICI 2b-3	67 (94,4 %)	87 (92,6 %)

**Tabla 5.5. Variables que influyen en el mal resultado funcional.**

<b>mRS90 &gt; 2</b>				
<i>Variable</i>	<i>Análisis univariante</i>		<i>Análisis multivariante</i>	
	<i>OR (IC 95%)</i>	<i>p</i>	<i>OR (IC 95%)</i>	<i>p</i>
Edad	1,05 (1,02-1,08)	<0,001	1,02 (0,99-1,06)	0,176
Sexo	1,15 (0,78- 2,72)	0,226		
Hipertensión arterial	2,71 (1,37-5,36)	0,004	2,23 (0,86-5,79)	0,098
Diabetes mellitus	2,19 (1,05-4,60)	0,037	1,45 (0,60-3,47)	0,405
Dislipemia	1,14 ( 0,60-2,17)	0,684		
Hábito tabáquico	0,49 (0,24-1,0)	0,063		
Fibrilación auricular	1,68 (0,90-3,14)	0,102		
Cardiopatía isquémica	1,74 (0,63-4,83)	0,288		
Etiología	1,23 (0,99-1,70)	0,055		
Arteria ocluida	0,96 (0,69-1,35)	0,831		
<b>NIHSS preprocedimiento</b>	1,14 (1,08-1,21)	<0,001	1,13(1,06-1,21)	<0,001
TLIV previa	0,51 (0,27-0,96)	0,037	0,56 (0,26-1,19)	0,132
Antiagregación previa	1,44 (0,75-2,75)	0,267		
Anticoagulación previa	1,61 ( 0,74-3,52)	0,228		
Tiempo inicio síntomas- inicio procedimiento	1,00 (1,00-1,00)	0,732		
Tiempo de procedimiento	1,00 (1,00-1,01)	0,303		
Tiempo de revascularización	1,00 (1,00-1,00)	0,488		
<b>HIC sintomática</b>	14,58(1,88-113,37)	0,010	12,97 (1,57-107,57)	0,017
TICI 2b-3	0,74 (0,21-2,64)	0,645		



### 2.2. VARIABLES QUE INFLUYEN EN LA MORTALIDAD.

Las características epidemiológicas, clínicas y del procedimiento de los pacientes clasificados según se produjese la muerte o no del paciente aparecen descritas en la tabla 5.6.

En el análisis univariante se han obtenido que las variables estadísticamente significativas relacionadas con la mortalidad del paciente son: la edad, el antecedente de diabetes mellitus, la etiología del ictus, la arteria ocluida, la puntuación en la escala NIHSS preprocedimiento, la ausencia de tratamiento previo con rTPA intravenoso, el tiempo de procedimiento, la HIC sintomática y la recanalización completa.

De todas estas variables se han mantenido con significación estadística tras el análisis multivariante: *el antecedente de diabetes mellitus (43,5 % vs 20,2 %; OR 3,87, IC 95 % 1,43-10,47; p=0,008)*, *la etiología del ictus, la arteria ocluida (ACI 32,6 % vs 7,6%, OR 0,56, IC 95 % 0,32-0,97; p=0,037)*, *la puntuación en la escala NIHSS preprocedimiento ( 20 vs 16,5 puntos; OR 1,15, IC 95 % 1,05-1,25; p=0,003)*, *el tiempo de procedimiento (79 vs 60 min; OR 1,01; IC 95 % 1,00-1,02; p=0,013)* y *la HIC sintomática (21,7 % vs 5 %; OR 5,56; IC 95 % 1,41-22,04; p=0,004)*. Han perdido la significación la TLIV previa, la recanalización completa y la edad, aunque ésta mantiene una tendencia a la significación (74 vs 65,9 años; OR 1,04, IC 95 % 0,99-1,09; p=0,061).

En la tabla 5.7 aparecen los resultados de los análisis.

La significación de la etiología del ictus se produce por el alto porcentaje de etiología indeterminada que hay en el grupo que fallece. Pero dada la frecuencia de etiología indeterminada por estudio insuficiente en nuestro centro, ya que luego se trasladan a su centro de referencia donde se completa, globalmente en nuestra serie este resultado no es valorable.

**Tabla 5.6. Características de los pacientes según la mortalidad.**

Variable N=165	Muerte (n=46)	No muerte (n=119)
Edad (media +/- DE)	74 +/- 10,2	65,9 +/- 13,6
Sexo masculino	23 (50 %)	61 (51,3 %)
Hipertensión arterial	34 (73,9 %)	81 (68,1 %)
Diabetes mellitus	20(43,5 %)	24 (20,2 %)
Dislipemia	21(45,7 %)	40 (33,6 %)
Hábito tabáquico	12 (26,1 %)	29 (24,4 %)
Fibrilación auricular	27 (58,7 %)	52 (43,7 %)
Cardiopatía isquémica	8 (17,4 %)	11 (9,2%)
Etiología		
<i>Aterotrombótico</i>	7 (15,2 %)	47 (39,5 %)
<i>Cardioembólico</i>	12 (26,1 %)	48 (40,3 %)
<i>Disección arterial</i>	0	3 (2,5 %)
<i>Indeterminado</i>	27 (58,7 %)	21 (17,7 %)
Arteria ocluida		
<i>ACI</i>	15 (32,6 %)	9 (7,6 %)
<i>Tandem</i>	7 (15,2 %)	28 (23,5 %)
<i>ACM</i>	16 (34,8 %)	63 (52,9 %)
<i>AB</i>	8 (17,4 %)	19 (16 %)
NIHSS preprocedimiento (media +/- DE)	20 +/- 5,6 puntos	16,5 +/- 6,2 puntos
TLIV previa	13 (28,3 %)	55 (46,2 %)
Antiagregación previa	16 (34,8 %)	45 (37,8 %)
Anticoagulación previa	9 (19,6 %)	26 (21,8 %)
Tiempo inicio síntomas-inicio procedimiento; mediana, (rango)	267,5 (120-1055)	295 ( 95-1105)
Tiempo de procedimiento; mediana (rango)	79 (29-205)	60 (15-250)
Tiempo de revascularización; mediana (rango)	372 (195-1203)	355 (130-1132)
HIC sintomática	10 (21,7 %)	6 (5 %)
TICI 2b-3	40 (85,1 %)	114 (95,8 %)

**Tabla 5.7. Variables que influyen en la mortalidad.**

<b>Mortalidad</b>				
<i>Variable</i>	<i>Análisis univariante</i>		<i>Análisis multivariante</i>	
	<i>OR (IC 95 %)</i>	<i>p</i>	<i>OR (IC 95 %)</i>	<i>p</i>
Edad	1,06 (1,02-1,10)	0,001	1,04 (0,99-1,09)	0,061
Sexo	1,05 (0,53-2,08)	0,885		
Hipertensión arterial	1,33 (0,62-2,85)	0,465		
<b>Diabetes mellitus</b>	3,04 (1,16-6,35)	0,003	3,87(1,43-10,47)	0,008
Dislipemia	1,66 (0,83-3,32)	0,153		
Hábito tabáquico	1,09 (0,50-2,39)	0,819		
Fibrilación auricular	1,93 (0,96-3,88)	0,064		
Cardiopatía isquémica	2,07 (0,77-5,52)	0,148		
Etiología	2,07 (1,52-2,81)	<0,001		
<b>Arteria ocluida</b>	0,62 (0,43-0,91)	0,014	0,56 (0,32-0,97)	0,037
<b>NIHSS preprocedimiento</b>	1,10 (1,04-1,17)	0,002	1,15 (1,05-1,25)	0,003
TLIV previa	0,47 (0,23-0,99)	0,047	0,54 (0,19-1,45)	0,218
Antiagregación previa	0,91 (0,44-1,85)	0,789		
Anticoagulación previa	0,89 (0,38-2,09)	0,797		
Tiempo inicio síntomas- inicio procedimiento	1,00 (1,00-1,00)	0,716		
<b>Tiempo de procedimiento</b>	1,01 (1,00-1,02)	0,001	1,01 (1,00-1,02)	0,013
Tiempo de revascularización	1,00 (1,00-1,00)	0,494		
<b>HIC sintomática</b>	6,22 (2,09-18,49)	< 0,001	5,56 (1,41-22,04)	0,014
TICI 2b-3	0,29 (0,08- 1,01)	0,05	0,97 (0,83-11,31)	0,978

### 2.3. VARIABLES QUE INFLUYEN EN LA NIHSS EXCELENTE PRECOZ.

Las características epidemiológicas, clínicas y del procedimiento de los pacientes clasificados según se obtuviese una NIHSS excelente precoz o no, aparecen descritas en la tabla 5.8.

Los predictores de NIHSS excelente precoz se muestran en la tabla 5.9.

La NIHSS excelente precoz solo se pudo evaluar en 145 pacientes, dado que la NIHSS a las 24 horas no se pudo calcular en el resto de pacientes.

En el análisis univariante la HTA y el hábito tabáquico son las 2 variables que se relacionan con la NIHSS excelente precoz.

En el análisis multivariante desaparece la significación de estos dos factores, aunque sí se observa en la hipertensión arterial una tendencia a la significación. Si nos fijamos en el resultado de la HTA se trata de una relación inversa (54,4% vs 75,3%; OR 0,47, IC 95% 0,22-1,04; p=0,062), por lo que podemos afirmar que la ausencia de antecedente de HTA tiene una tendencia a la relación con la aparición de NIHSS excelente precoz.

**Tabla 5.8. Características de los pacientes según la NIHSS excelente precoz.**

Variable N=145	NIHSS excelente precoz (n= 68)	No NIHSS excelente precoz (n= 77)
Edad (media +/- DE)	62,9 +/- 15,3	66,4 +/- 15
Sexo masculino	33 (48,5 %)	44 (57,1 %)
Hipertensión arterial	37 (54,4 %)	58 (75,3 %)
Diabetes mellitus	13 (19,1 %)	21 (27,3 %)
Dislipemia	27 (39,7 %)	26 (33,8 %)
Hábito tabáquico	26 (38,2 %)	13 (16,9 %)
Fibrilación auricular	25 (36,8 %)	36 (46,8 %)
Cardiopatía isquémica	6 (8,8 %)	10 (13 %)

**Tabla 5.8. Características de los pacientes según la NIHSS excelente precoz.**  
(Continúa)

Variable N=145	NIHSS excelente precoz (n= 68)	No NIHSS excelente precoz (n= 77)
Arteria ocluida		
<i>Carótida</i>	6 (8,8 %)	5 (6,5 %)
<i>Tandem</i>	18 (26,5 %)	19 (24,7 %)
<i>ACM</i>	34 (50 %)	43 (55,8 %)
<i>AB</i>	10 (14,7 %)	10 (13 %)
TLIV previa	31 (45,6 %)	36 (46,8 %)
Antiagregación previa	20 (29,4 %)	30 (39 %)
Anticoagulación previa	16 (23,5 %)	24 (31,2 %)
Tiempo inicio síntomas-inicio procedimiento; mediana (rango)	271 (80-1025)	320 (130-825)
Tiempo de procedimiento; mediana (rango)	61,5 (15-227)	65 (20-250)
Tiempo de revascularización; mediana (rango)	340 (130-1002)	405 (180-863)
TICI 2b-3	68 (97,1 %)	77 (91,7 %)

En los pacientes con NIHSS excelente precoz el tiempo de procedimiento se pudo calcular en los 68 pacientes y tanto el tiempo inicio síntomas-inicio procedimiento como el tiempo de revascularización en 63 pacientes. En los pacientes sin NIHSS excelente precoz el tiempo de procedimiento se pudo calcular en 76 pacientes y tanto el tiempo inicio síntomas-inicio procedimiento y el de revascularización en 74 pacientes.

**Tabla 5.9. Variables que influyen en la NIHSS excelente precoz.**

Variable	Análisis univariante		Análisis multivariante	
	OR (95 % CI)	p	OR (95 % CI)	p
Edad	0,98 (0,96-1,00)	0,158		
Sexo	1,41 (0,73-2,72)	0,300		
<b>Hipertensión arterial</b>	0,40 (0,19-0,86)	0,017	0,47 (0,22-1,04)	0,062
Diabetes mellitus	0,63 (0,29-1,38)	0,249		
Dislipemia	1,29 (0,66-2,54)	0,459		
Hábito tabáquico	2,33 (1,07-5,10)	0,033	1,91 (0,84-4,31)	0,122
Fibrilación auricular	0,66 (0,34-1,29)	0,225		

**Tabla 5.9. Variables que influyen en la NIHSS excelente precoz. (Continúa)**

Variable	Análisis univariante		Análisis multivariante	
	OR (95 % CI)	p	OR (95 % CI)	p
Arteria ocluida	0,93 (0,62-1,41)	0,739		
TLIV previa	0,95 (0,50-1,84)	0,888		
Antiagregación previa	0,65 (0,33-1,31)	0,228		
Anticoagulación previa	0,68 (0,32-1,42)	0,306		
Tiempo inicio síntomas- inicio procedimiento	1,00 (1,00-1,00)	0,114		
Tiempo de procedimiento	1,00 (0,99-1,00)	0,328		
Tiempo de recanalización	1,00 (1,00-1,00)	0,065		
TICI 2b-3	2,65 (0,52- 13,6)	0,242		

## 2.4. VARIABLES QUE INFLUYEN EN LA APARICIÓN DE HEMORRAGIA INTRACRANEAL SINTOMÁTICA.

La HIC sintomática se pudo analizar 191 pacientes, se perdieron 9 pacientes por no poder acceder al TC de control a las 24 horas.

Las características de ambos grupos tanto los que no tuvieron hemorragia como aquellos que la presentaron aparecen en la tabla 5.10.

En el análisis univariante encontramos que las únicas variables que influyen en la aparición de HIC sintomática son la etiología del ictus y el *tiempo del procedimiento* que fue significativamente más largo en los pacientes en los que se produjo una HIC sintomática (102 min vs 65 min; OR 1,10, IC 95% 1,00-1,02; p=0,027). Los otros tiempos medidos no influyen en la aparición de HIC sintomática. Igual que ha pasado en algunos de los análisis previos, el mayor porcentaje de hemorragia corresponde a la etiología indeterminada, por lo que no es valorable (tabla 5.11).

Tabla 5.10. Características de los pacientes según tuvieran HIC sintomática o no.

Variable	HIC sintomática N=16	No HIC sintomática N=175
Edad (media +/- DE)	72,7 +/- 9,6	67,7 +/- 14,5
Sexo masculino	7 (43,9 %)	94 (53,7 %)
Hipertensión arterial	9 (56,3 %)	119 (68 %)
Diabetes mellitus	4 (25 %)	51 (29,1 %)
Dislipemia	3 (18,3 %)	69 (39,4 %)
Hábito tabáquico	2 (12,5 %)	48 (27,4 %)
Fibrilación auricular	8 (50 %)	83 (47,7 %)
Cardiopatía isquémica	1 (6,3 %)	22 (12,6 %)
Etiología		
<i>Aterotrombótico</i>	1 (6,2 %)	64 (36,6 %)
<i>Cardioembólico</i>	5 (31,3 %)	64 (36,6 %)
<i>Diseccción arterial</i>	0	5 (2,8 %)
<i>Indeterminado</i>	10 (62,5 %)	42 (24 %)
Arteria ocluida		
<i>Carótida</i>	0	25 (14,3 %)
<i>Tandem</i>	2 (12,5 %)	45 (25,7 %)
<i>ACM</i>	13 (81,3 %)	79 (45,1 %)
<i>AB</i>	1 (6,3 %)	26 (14,9 %)
NIHSS preprocedimiento (media +/- DE)	20 +/- 4,9 puntos	17 +/- 6,1 puntos
TLIV previa	9 (56,3 %)	77 (44 %)
Antiagregación previa	8 (50 %)	60 (34,3 %)
Anticoagulación previa	3 (18,8 %)	46 (26,3 %)
Tiempo inicio síntomas-inicio procedimiento; mediana (rango)	295(165-510) min	295 (95-1105) min
Tiempo de procedimiento; mediana (rango)	102 (20-205) min	65 (15-250) min
Tiempo de revascularización, mediana (rango)	403,5 (295-612) min	355 (130-1132) min
TICI 2b-3	15 (93,7 %)	164 (93,7 %)

**Tabla 5.11. Variables que influyen en la aparición de HIC sintomática.**

Variable	Análisis univariante	
	OR (IC 95%)	P
Edad	1,04 (0,99-1,09)	0,113
Sexo	1,49 (0,52-4,18)	0,447
Fibrilación auricular	1,10 (0,39-3,05)	0,860
Cardiopatía isquémica	0,46 (0,06-3,68)	0,467
Hipertensión arterial	0,60 (0,21-1,71)	0,343
Diabetes mellitus	0,81 (0,25-2,63)	0,727
Dislipemia	0,36 (0,10-1,29)	0,116
Hábito tabáquico	0,38 (0,83-1,72)	0,209
Etiología	2,09 (1,32-3,34)	0,002
Arteria ocluida	1,59 (0,84-3,00)	0,152
NIHSS preproced	1,09 (0,99-1,19)	0,070
Tratamiento previo con rTPA	1,62 (0,58-4,55)	0,360
Antiagregación previa	1,92 (0,68-5,36)	0,215
Anticoagulación previa	0,65 (0,17-1,37)	0,512
Tiempo inicio síntomas- inicio procedimiento	1,00 (1,00-1,00)	0,822
<b>Tiempo de procedimiento</b>	1,10 (1,00-1,02)	0,027
Tiempo de revascularización	1,00 (1,00-1,00)	0,507
TICI 2b-3	0,91 (0,11-7,63)	0,93

En la tabla 5.12 se resumen los factores que influyen en cada variable analizada.



**Tabla 5.12. Factores que influyen en cada variable evaluada.**

<b>Variable evaluada</b>	<b>Variable relacionada (<math>p \leq 0.05</math>)</b>
<b>Mal pronóstico funcional ( mRS <math>\geq 3</math>)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ NIHSS preprocedimiento</li> <li>✓ HIC sintomática</li> </ul>
<b>Mortalidad</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Edad (tendencia, <math>p= 0,06</math>)</li> <li>✓ DM</li> <li>✓ Arteria ocluida</li> <li>✓ NIHSS preprocedimiento</li> <li>✓ Tiempo procedimiento</li> <li>✓ HIC sintomática</li> </ul>
<b>NIHSS excelente precoz</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ La ausencia de HTA (tendencia, <math>p= 0,06</math>)</li> </ul>
<b>HIC sintomática</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Tiempo de procedimiento</li> </ul>

### **3. RECANALIZACIÓN FUTIL.**

#### **3.1. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS Y CLÍNICAS.**

De los 200 pacientes tratados con TIAM, en 185, un 92,5 %, se consiguió la recanalización completa del vaso ocluido. De los pacientes con recanalización completa el mRS90 pudo ser calculado en 154 pacientes, ya que se perdieron 31 durante el seguimiento a los 3 meses. De ellos, 87 pacientes (56,5%) tenían un mal pronóstico funcional con una puntuación  $mRS90 \geq 3$ .

En cuanto a las características de los paciente en los que se produjo una recanalización fútil, tenían una edad media de 71 +/- 12,3 años con un ligero predominio de sexo femenino (gráfico 5.6).

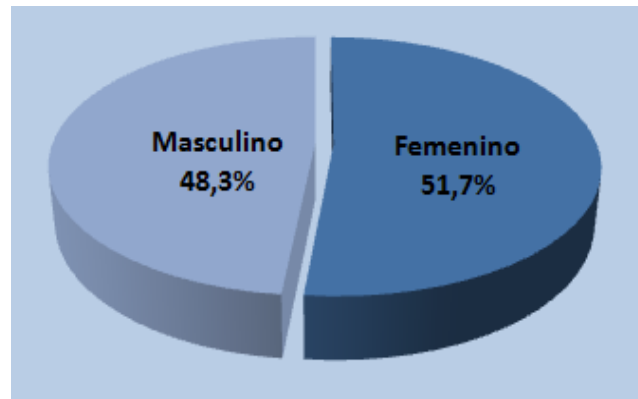


Gráfico 5.6. Distribución por sexos en pacientes con recanalización fútil.

El FRV más frecuente fue la HTA. La distribución de todos lo FRV aparece en el gráfico 5.7.

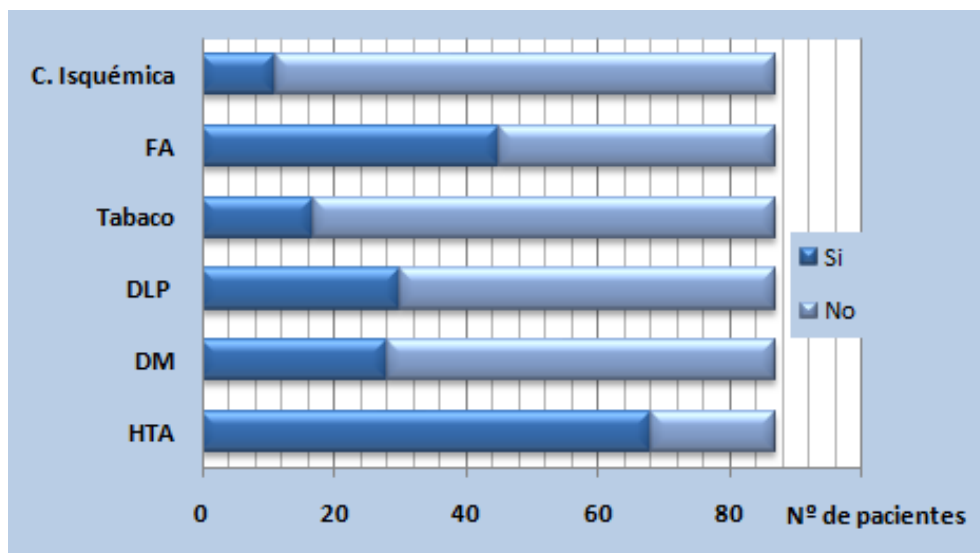


Gráfico 5.7. Distribución de los factores de riesgo vascular en los pacientes con recanalización fútil.

El 41,4 % estaban antiagregados previamente y un 23% anticoagulados.

La etiología del ictus más frecuente fue la cardioembólica (39,1 %) y el vaso ocluido con más frecuencia la ACM (47,1 %). La distribución de la etiología del ictus y del vaso ocluido aparece en los gráficos 5.8 y 5.9.

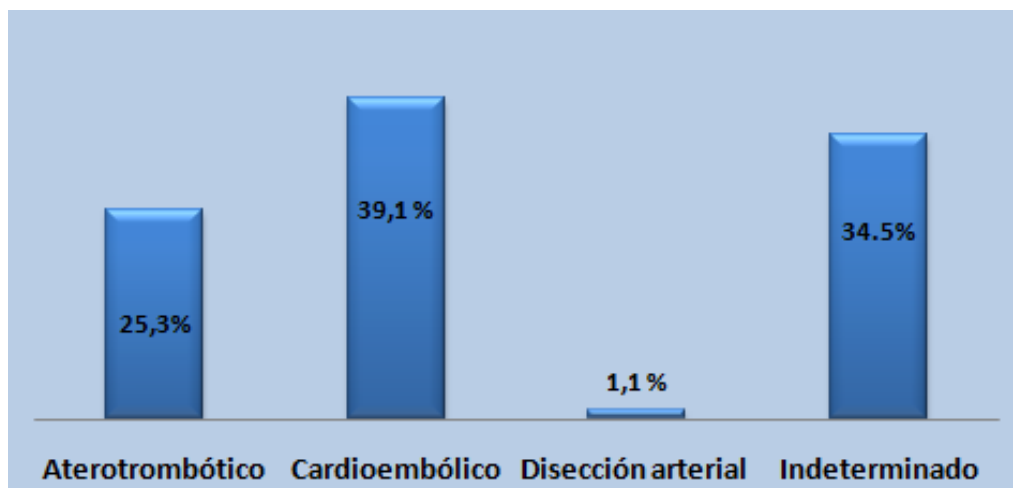


Gráfico 5.8. Distribución de la etiología del ictus en los pacientes con recanalización fútil.

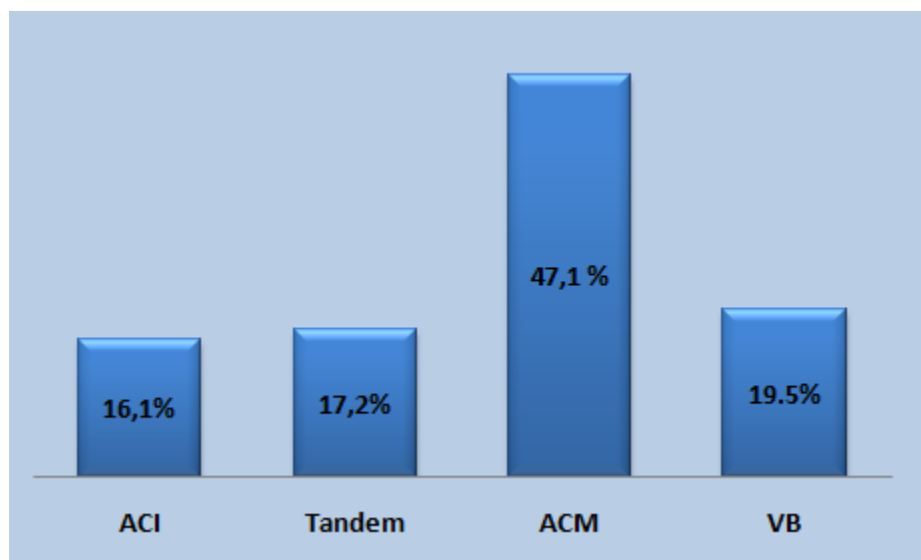


Gráfico 5.9. Distribución del vaso ocluido en los pacientes con recanalización fútil.

La puntuación media de la NIHSS preprocedimiento fue de 19,7 +/- 5,8 puntos.

En cuanto a las variables del procedimiento en los pacientes con recanalización fútil, los tiempos tuvieron una mediana de 70,5 minutos para el tiempo de procedimiento, 295 minutos para el tiempo entre el inicio de los síntomas y el inicio del procedimiento y de 370 minutos para el tiempo de revascularización.

Las características generales de los pacientes según tuviesen recanalización fútil o no descritas anteriormente aparecen en la tabla 5.13.

**Tabla 5.13. Características de los pacientes en función de la aparición o no de recanalización fútil.**

Variable	Recanalización fútil (n=87)	No recanalización fútil (n=67)
Edad (media +/- DE)	71 +/- 12,3	63,2 +/- 13,5
Sexo masculino	42 (48,3 %)	37 (55,2 %)
Hipertensión arterial	68 (78,2 %)	38 (56,7 %)
Diabetes mellitus	28 (32,2 %)	12 (17,9 %)
Dislipemia	30 (34,5 %)	23 (34,3 %)
Hábito tabáquico	17 (19,5 %)	20 (29,9 %)
Fibrilación auricular	45 (51,7 %)	28 (41,8 %)
Cardiopatía isquémica	11 (12,6 %)	6 (9 %)
Etiología		
<i>Aterotrombótico</i>	22 (25,3 %)	25 (37,3 %)
<i>Cardioembólico</i>	34 (39,1 %)	25 (37,3 %)
<i>Diseción arterial</i>	1 (1,1 %)	2 (3 %)
<i>Indeterminado</i>	30 (34,5 %)	15 (22,6 %)
Arteria ocluida		
<i>Carótida</i>	14 (16,1 %)	4 (6 %)
<i>Tandem</i>	15 (17,2 %)	19 (28,4 %)
<i>ACM</i>	41 (47,1 %)	35 (52,2 %)
<i>AB</i>	17 (19,5 %)	9 (13,4 %)
NIHSS preprocedimiento (media +/- DE)	19,7 +/- 5,8 puntos	15 +/- 5,8 puntos
TLIV previa	31 (35,6 %)	22 (47,8 %)
Antiagregación previa	36 (41,4 %)	20 (29,9 %)
Anticoagulación previa	20 (23 %)	12 (17,9 %)
*Tiempo inicio síntomas-inicio procedimiento; mediana ( rango)	295 (95-1055) min	295 (116-1105) min
*Tiempo de procedimiento; mediana (rango)	70,5 (19-205) min	60 (15-250) min
*Tiempo de revascularización; mediana (rango)	370 (130-1203) min	349 (169-1132) min

\*La recanalización fútil fue posible calcularla en 154 pacientes de los 185 con recanalización completa. En el grupo de recanalización fútil el tiempo de inicio síntomas-inicio procedimiento y el tiempo de revascularización se pudo calcular en 81 pacientes. En el grupo que no se produjo una recanalización fútil estos dos tiempos fueron calculados en 60 pacientes.

### 3.2 VARIABLES IMPLICADAS EN LA APARICIÓN DE RECANALIZACIÓN FÚTIL.

Los predictores de mal pronóstico funcional en estos pacientes en los que se había conseguido la apertura del vaso ocluido y por tanto predictores de recanalización fútil, se muestran en la tabla 5.14.

En el análisis univariante las variables que se asocian al mal pronóstico funcional han sido: la edad, la HTA, la DM y la puntuación en la NIHSS preprocedimiento.

Tras realizar el análisis multivariante las variables que han mantenido la asociación estadística han sido la *edad* (71 vs 63,2 años; OR 1,05, IC 95 % 1,02-1,08;  $p=0,001$ ) y la *NIHSS preprocedimiento* (19,7 vs 15 puntos; OR 1,14, IC 95 % 1,08-1,22;  $p<0,001$ ).

**Tabla 5.14. Variables que se relacionan con la recanalización fútil**

Variable	Análisis univariante		Análisis multivariante	
	OR (IC 95 %)	p	OR (IC 95 %)	p
<b>Edad</b>	1,05 (1,02-1,08)	0,001	1,03 (1,00-1,07)	0,036
Sexo	1,32 (0,70- 2,50)	0,393		
Hipertensión	2,73 (1,35-3,51)	0,005	1,72 (0,72-4,11)	0,220
Diabetes mellitus	2,18 (1,01-4,70)	0,048	1,44 (0,61-3,39)	0,403
Dislipemia	1,01 (0,52-1,97)	0,984		
Hábito tabáquico	0,57 (0,27-1,20)	0,140		
Fibrilación auricular	1,53 (0,80-2,91)	0,196		
Cardiopatía isquémica	1,47 (0,51-4,21)	0,471		
Etiología	1,29 (0,98-1,70)	0,073		
Occluded vessel	0,96 (0,67-1,38)	0,815		
<b>NIHSS preprocedimiento</b>	1,14 (1,08-1,22)	<0,001	1,15 (1,07-1,22)	<0,001
TLIV previa	0,62 (0,32-1,18)	0,145		
Antiagregación previa	1,66 (0,84-3,26)	0,142		
Anticoagulación previa	1,37 (0,62-3,04)	0,442		

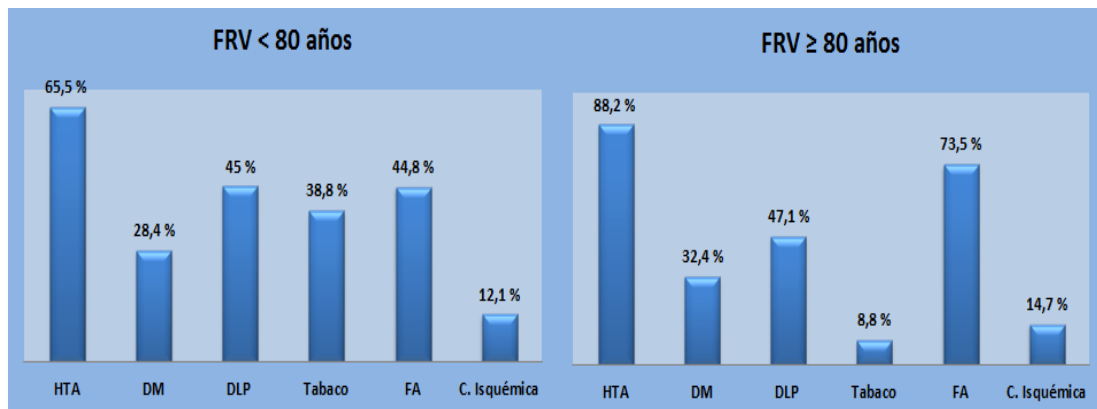
**Tabla 5.14. Variables que se relacionan con la recanalización fútil. (Continúa).**

Variable	Análisis univariante		Análisis multivariante	
	OR (IC 95 %)	p	OR (IC 95 %)	p
Tiempo inicio síntomas-inicio procedimiento	1,00 (1,00-1,00)	0,913		
Tiempo del procedimiento	1,00 (1,00-1,01)	0,457		
Tiempo de revascularización	1,00 (1,00-1,00)	0,753		

#### 4. EFECTIVIDAD Y SEGURIDAD DEL TRATAMIENTO CON TIAM EN PACIENTES MAYORES DE 80 AÑOS.

De los 150 primeros pacientes tratados con TIAM se realizaron dos grupos comparativos en función de que los pacientes fueran <80 años (n= 116) o ≥ 80 años (n= 34). Así, se presentan los resultados de una serie de pacientes ≥ 80 años con ictus isquémico agudo que fueron tratados con TIAM realizada con stent retriever y se comparan con un grupo control de pacientes más jóvenes.

El antecedente de HTA, FA y anticoagulación oral fueron estadísticamente más frecuentes en el grupo de octogenarios (88,2 % vs 65,5 %, p=0,001; 73,5 % vs 44,8 %, p=0,003 y 24,2 % vs 10,4 %, p=0,04 respectivamente), mientras que el hábito tabáquico fue más frecuente en el grupo de menor edad (32,8 % vs 8,8%, p=0,006) (gráfico 5.10). El resto de características basales no mostraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.



**Gráfico 5.10. Distribución de los FRV en los grupos de edad < o ≥ 80 años.**

En ambos grupos la etiología más frecuente fue la cardioembólica (37,9 % vs 41,2 %) y la arteria más frecuentemente ocluida fue la ACM (47,4 % vs 38,2 %).

Fue más frecuente el tratamiento intravenoso previo en los pacientes < 80 (48,3 % vs 32,4 %) aunque no alcanzó diferencias estadísticamente significativas (p=0,1). Tampoco hubo diferencias con respecto a la NIHSS preprocedimiento entre ambos grupos (16,8 % vs 18,1 %; p= 0,3).

Con respecto a las variables del procedimiento no hubo diferencias ni en los tiempos de procedimiento ni en los tiempos de revascularización. La recanalización completa (TICI 2b-3) se produjo del 93,9 % de los pacientes menores de 80 años y el 88,2 % en los mayores, sin diferencias estadísticamente significativas (p=0,3).

El porcentaje de HIC sintomática fue similar en ambos grupos (5,9 % vs 2,6 %, p=0,3). La puntuación en la mRS90 fue peor en los pacientes octogenarios (mRS90  $\geq$ 3: 73,1 % vs 37,1 %; p=0,01) (gráfico 5.11). La mortalidad fue mayor en los octogenarios de forma estadísticamente significativa (17,2 % vs 35,3 %, p= 0,02). Pero si excluimos en el análisis a los pacientes con mRS 6, es decir, los que han fallecido, los resultados del mRS90 dejan de tener significación estadística (19,8 % vs 38,2 %, p=0,1).

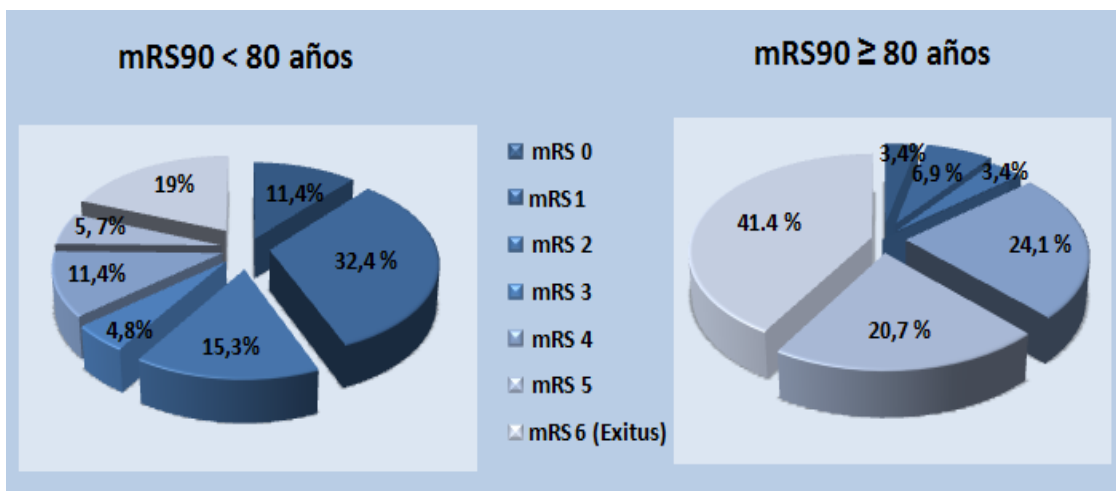


Gráfico 5.11. Distribución de la puntuación de la escala mRS en los grupos de edad < o ≥ 80 años.

Las causas de muerte en el grupo de octogenarios fueron: secundarias a la progresión del ictus en 8 casos (66,7 %), HIC sintomática en 2 casos, complicación

sistémica (neumonía) en 1 caso (8,3 %) y rotura del vaso en otro (8,3 %). En los pacientes < 80 años la progresión del ictus fue la causa de muerte en 40 casos (70 %), 4 por complicación sistémica (20 %) (1 por tromboembolismo pulmonar, otro por insuficiencia renal aguda, y 2 por sepsis de origen urinario y pulmonar), 2 pacientes fallecieron por HIC sintomática (10 %). No hay diferencias estadísticamente significativas entre las causas de muerte en los pacientes. La distribución de las causas de muerte en función de estos dos grupos de edad aparece en el gráfico 5.12.

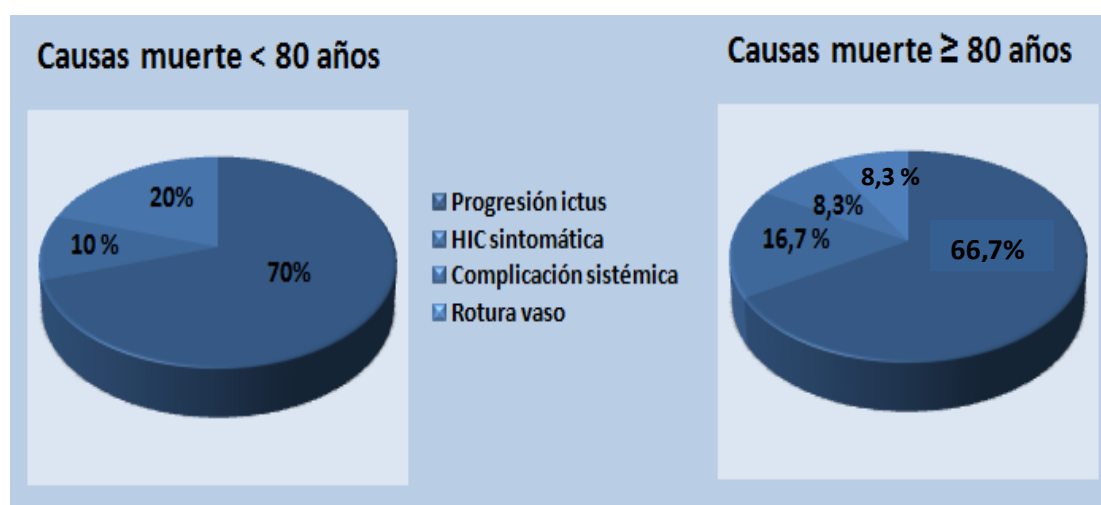


Gráfico 5.12. Causas de muerte en los grupos de edad < o ≥ 80 años.

Todos los datos comparativos entre ambos grupos aparecen en la tabla 5.15.

Tabla 5.15. Características de los pacientes en función de la edad < o ≥ 80 años.

Variables	< 80 años (n=116)	≥ 80 años (n=34)	p
Sexo masculino	62 (53,4 %)	12 (35,3 %)	0,08
<b>Hipertensión arterial</b>	76 (65,5 %)	30 (88,2 %)	0,01
Diabetes Mellitus	33 (28,4 %)	11 (32,4 %)	0,7
Dislipemia	45 (38,8 %)	16 (47,1 %)	0,4
<b>Hábito tabáquico</b>	38 (32,8 %)	3 (8,8 %)	0,006
<b>Fibrilación auricular</b>	52 (44,8 %)	25 (73,5 %)	0,003



<b>Tabla 5.15. Características de los pacientes en función de la edad &lt; o ≥ 80 años.</b> (Continúa).			
<b>Variables</b>	<b>&lt; 80 años (n=116)</b>	<b>≥ 80 años (n=34)</b>	<b>p</b>
Cardiopatía isquémica	14 (12,1 %)	5 (14,7 %)	0,7
Etiología			
Aterotrombótico	39 (33,6 %)	11 (32,4 %),	0,8
Cardioembólico	44 (37,9 %)	14 (41,2 %),	
Diseccción arterial	3 (2,6 %),	0	
Indeterminado	30 (25,9 %)	9 (26,5 %)	
Vaso ocluido			
ACI	29 (25 %)	12 (35,3 %)	0,7
Tandem	15 (12,9 %)	3 (8,8 %)	
ACM	55 (47,4 %)	13 (38,2 %)	
AB	17 (14,7 %)	6 (17,7 %)	
NIHSS preprocedimiento, media +/-DE	16,8+/- 6 puntos	18,1 +/-7 puntos	0,3
TLIV previa	56 (48,3 %)	11 (32,4 %)	0,1
Antiagregación previa	43 (37,1 %)	14 (41,2 %)	0,69
<b>Anticoagulación previa</b>	12 (10,3 %)	8 (23,5 %)	0,04
Tiempo inicio síntomas- inicio procedimiento; mediana (rango)	292,5 (80-1105)	301 (106-793)	0,83
Tiempo de procedimiento; mediana (rango)	63 (19-250)	74,5 (15-245)	0,2
Tiempo de revascularización; mediana (rango)	350 (143-1203)	380,5 (195-920)	0,4
HIC sintomática	3 (2,6 %)	2 (5,9 %)	0,3
TICI 2b/3	109 (93,9 %)	30 (88,2 %)	0,3
<b>mRS90 ≥ 3</b>	43/105 (41 %)	25/29 (86,2 %)	0,001
mRS 3-5	23/105 (22 %)	13/29 (44,8 %)	0,1
<b>Mortalidad</b>	20/105 (19 %)	12/ 29 (41,4 %)	<b>0,02</b>
Causas de muerte			
Progresión del ictus	14 (70 %)	8 (66 %)	0,08
HIC sintomática	2 (10 %)	2 (16,7 %)	
Complicación sistémica	4 (20 %)	1 (8,3 %)	
Rotura del vaso	0	1 (8,3 %)	

El mRS90 se calculó en 130 pacientes, ya que durante el seguimiento se perdieron 20 pacientes, 11 en el grupo < 80 años y 5 en el grupo ≥ 80 años. El tiempo de procedimiento se pudo calcular en un total de 142 pacientes, y los tiempos de inicio de los síntomas a inicio de la TIAM en 138 pacientes.



## ***VI. DISCUSIÓN***

---



Los resultados obtenidos en los primeros 200 pacientes tratados con TIAM utilizando stents retrievers en nuestra región, han demostrado que este tratamiento en nuestra práctica clínica y según un protocolo establecido es efectivo y seguro.

### 1. CARACTERÍSTICAS GENERALES.

Los datos obtenidos en nuestros pacientes, en cuanto a las características demográficas y clínicas principales como son la edad media, el sexo, la gravedad del ictus y la localización de la oclusión, son similares a otras **series de pacientes** tratados con TIAM en la práctica clínica habitual publicadas tanto durante el periodo de estudio como en el último año.

En la tabla 6.1 se comparan algunas de estas series de casos en cuyo tratamiento se han utilizado stents retrievers. En su mayoría el dispositivo extractor utilizado ha sido el stent Solitaire, al igual que en la mayoría de nuestros pacientes, excepto en la serie de Román et al (40) que solo utiliza el stent Trevo.

La mayoría de los estudios con los que se ha comparado son experiencias en un único centro, por lo que el número de pacientes incluidos no es muy grande. Nuestra serie, a pesar de ser un estudio unicéntrico, presenta mayor número de pacientes, similar a los trabajos multicéntricos de Dávalos et al (47) y de Pereira et al (48).

Nuestros datos con 67,3 años de edad media, 53% de hombres y una media de 17,5 puntos están dentro de la media de las otras series. La mayor diferencia aparece con la proporción de ACM como vaso ocluido, que aunque es la arteria más frecuentemente afectada en todas las series, comparándola con las que incluyen tanto circulación anterior como posterior el porcentaje es menor en nuestro centro, aunque similar a Machi et al (41). Los datos sobre FRV solo a parecen en 3 de los trabajos comparados (40,48,115). En la serie descrita por Jiang et al (115) solo se recoge el antecedente de DM, ya que no consideran los antecedentes de HTA o dislipemia sino el valor de TA y de colesterol en el momento de la valoración del paciente. El porcentaje de HTA de nuestra serie, en torno al 65 %, es similar (40,48), al igual que la DLP. El porcentaje de DM es parecido a la serie de Román (40) y superior a los otros dos trabajos

(48,115). La FA es más frecuente en nuestros pacientes (47% vs 33,3/38 %). Los datos sobre etiología del ictus no aparecen reflejados en estos trabajos.

**Tabla 6.1. Características demográficas y clínicas de las distintas series sobre TIAM.**

Autor, año	Pacientes (n)	Edad (media)	Sexo masculino	NIHSS (puntos)	Localización
*Castaño et al, 2010 (36)	20	65,5	50 %	19	60 % ACM
Park et al, 2011 (42)	8	76,4	50 %	18,3	62,5 % ACM
Machi et al, 2011 (41)	56	67	42,8 %	15,8	48,2 % ACM
*Cohen et al, 2012 (37)	17	64,3	64,7 %	20,5	94,1 % ACM
Menon et al, 2012 (43)	14	63,7	42,8 %	13,6	64,3 % ACM
Román et al, 2012 (40)	60	71,3	47 %	18	68,3 % ACM
Dorn et al, 2012 (49)	104	67,3	49 %	15,3	55,6 % ACM
Dávalos et al, 2012 (47)	141	66,3	66 %	18	59 % ACM
Raoult et al, 2013 (50)	45	58	66,7 %	17	66,7 % ACM
*Pereira et al, 2013 (48)	202	68,4	40%	17	81,5 % ACM
Jiang et al, 2016 (115)	83	63,3	60,2 %	19,1	68,7 % ACM
Nuestra serie	200	67,3	53 %	17,5	47 % ACM

\* Solo circulación anterior.

En la tabla 6.2 comparamos los mismos trabajos pero en lo referente a variables del procedimiento (t procedimiento y TLIV previa) y de resultados, incluyendo dentro de éstos la recanalización completa (TICI 2b-3), el buen pronóstico funcional (mRs  $\leq$  2), la mortalidad y la aparición de HIC sintomática.

Globalmente, nuestros datos sobre estas variables no difieren significativamente del global de pacientes. Si los comparamos con la serie más larga, la de Jiang et al (115), las variables de resultado son ligeramente mejores en nuestro centro, excepto en la mortalidad que es más alta en nuestros pacientes (TICI 2b-3: 92,5 % vs 67,5 %, mRS  $\leq$  2: 43 % vs 39,8 %, mortalidad: 27,9 % vs 24,1 %). Las complicaciones del

procedimiento son similares al trabajo de Dávalos et al (47) excepto en el vasoespasmó que en nuestra serie no se tuvo en cuenta como complicación al realizar el registro.

**Tabla 6.2. Series de casos. Procedimiento y resultados de las distintas series sobre TIAM.**

<b>Autor/Año</b>	<b>T proced. (media)</b>	<b>TLIV</b>	<b>HIC sintomática</b>	<b>TICI 2b-3</b>	<b>mRS<sub>≤2</sub></b>	<b>Mortalidad</b>
<b>*Castaño et al, 2010 (36)</b>	70 min	50 %	13,3 %	90 %	45 %	20 %
<b>Park et al, 2011 (42)</b>	40,9 min	50 %	0 %	100 %	50 %	0 %
<b>Machi et al, 2011 (47)</b>	37 min	30,3 %	1,8 %	89,3 %	46,4 %	7,1 %
<b>*Cohen et al, 2012 (43)</b>	45,2 min	64,7%	11,8 %	100 %	88,2 %	5,8 %
<b>Menon et al, 2012 (49)</b>	84 min	50 %	28,6 %	70,6 %	57,1 %	14,2 %
<b>Román et al, 2012 (40)</b>	80 min	55 %	11,7 %	73,3 %	45 %	28,3 %
<b>Dorn et al, 2012 (49)</b>	47 min	30,8 %	1,9 %	92,5 %	-	22,4 %
<b>Dávalos et al. 2012 (47)</b>	40 min	52,5 %	4 %	85 %	55 %	20 %
<b>Raoult et al, 2013 (50)</b>	-	44 %	15,5 %	93 %	53 %	18 %
<b>*Pereira et al, 2013 (48)</b>	29 min	59 %	1,5 %	88,1 %	57,9 %	6,9 %
<b>Jiang et al, 2016 (115)</b>	115 min	-	12 %	67,5 %	39,8 %	24,1 %
<b>Nuestra serie</b>	79,7 min	43,5 %	8,4 %	92,5 %	43 %	27,9 %

Si comparamos las características demográficas y clínicas de nuestra serie con los pacientes incluidos en el grupo tratado con TIAM dentro de los últimos **ensayos clínicos 2015** (tabla 6.3), vemos que son similares a las nuestras. Esta comparativa hay que interpretarla con cautela, ya que estos pacientes están en el contexto de una investigación, con unos criterios establecidos más limitantes que la práctica clínica habitual, al incluir solo pacientes de circulación anterior y en algunos excluyendo la oclusión de M2 como criterios de inclusión (56,57,59). No se compara el tiempo de procedimiento porque no se recoge en todos los trabajos. Tampoco la TLIV previa, ya que varía según los grupos de tratamiento establecidos en los criterios de cada estudio a diferencia de lo que ocurre en la práctica habitual.

**Tabla 6.3. Ensayos clínicos 2015. Características clínicas y demográficas, incluyendo nuestra serie.**

Estudio, año	Pacientes (n)	Edad (media)	Sexo masculino	NIHSS (puntos)
MR CLEAN, 2015	233	65,8	57,9 %	17
SWIFT PRIME, 2015	98	65	55,1 %	17
EXTEND-IA, 2015	35	68,6	49 %	17
ESCAPE, 2015	165	71	47,9 %	16
REVASCAT, 2015	103	65,7	53,4 %	17
Nuestra serie	200	67,3	53 %	17,5

En la comparativa de los resultados que aparece en la tabla 6.4, la tasa de recanalización completa es mayor en nuestro centro. El buen pronóstico funcional es similar al ensayo REVASCAT y mayor que el MR CLEAN, pero la proporción de HIC sintomática y la mortalidad son más altas. Como hemos dicho antes, salvando las distancias entre un ensayo clínico y la experiencia de un único centro.

**Tabla 6.4. Ensayos clínicos 2015. Resultados, incluyendo nuestra serie.**

Estudio, año	Hemorragia sintomática	TICI 2b-3	mRS ≤ 2	Mortalidad
MR CLEAN, 2015	7,7 %	58,7 %	32,6 %	21 %
SWIFT PRIME, 2015	0 %	-	60 %	9 %
EXTEND-IA, 2015	0 %	86,2 %	71 %	9 %
ESCAPE, 2015	3,6 %	72,4 %	53 %	10,4 %
REVASCAT, 2015	1,9 %	-	43,7 %	18,4 %
Nuestra serie	8,4 %	92,5 %	43 %	27,9 %



Así pues, después de comprobar que nuestros resultados son similares a la experiencia comunicada en otros centros, incluso a los ensayos clínicos 2015, con una tasa de mRS  $\leq 2$  del 43 %, 27,9 % de mortalidad y 8,4 % de HIC sintomática, podemos decir que la TIAM realizada en la práctica clínica diaria es un procedimiento seguro y efectivo. Su eficacia ya ha quedado reflejada en los resultados arrojados por los ensayos clínicos de 2015 (116).

## 2. PREDICTORES DE RESULTADO.

Conocer los factores que influyen en la aparición de un determinado resultado tras el tratamiento con TIAM es fundamental para poder realizar de forma adecuada la selección de los candidatos a esta terapia.

### **2.1. PREDICTORES DE PRONÓSTICO FUNCIONAL Y MORTALIDAD.**

Los predictores de resultados en el tratamiento agudo del ictus isquémico se han estudiado ampliamente en el tratamiento trombolítico intravenoso, en el intraarterial químico, y en series más pequeñas en la TIAM.

En todos los estudios de *trombolisis intravenosa*, las variables de edad y la gravedad del ictus, evaluada con la puntuación NIHSS pretratamiento, son los factores que más frecuentemente aparecen como predictores del **pronóstico funcional y mortalidad** (117,118). Aunque en metaanálisis más recientes, que incluyen una muestra mayor de pacientes, parece que la eficacia del rTPa no cambia en pacientes de mayor edad o con ictus más graves (119,120). En los pacientes sometidos a tratamiento *trombolítico intraarterial químico*, las variables que aparecen asociadas con el pronóstico son las mismas que con la trombolisis intravenosa, es decir, la edad y la puntuación en la NIHSS previa al tratamiento. Estos datos se han obtenido en su mayoría, de series largas y en muchos casos de los pacientes incluidos en los ensayos clínicos para este tratamiento (119,121,122).

Con respecto a la *trombectomía intraarterial mecánica con el dispositivo Merci*, Nogueira et al (123) determinaron los factores predictivos de resultado clínico y angiográfico en los 305 pacientes incluidos en los ensayos MERCI y Multi MERCI. Las variables de resultado analizadas fueron: buen resultado clínico ( $mRS \leq 2$ ), mortalidad y recanalización exitosa (TIMI 2-3). Después de sus resultados concluyen que la edad más temprana, la puntuación más baja de la NIHSS preprocedimiento y la revascularización del vaso fueron predictores de buenos resultados y también estaban inversamente asociados con la mortalidad. La oclusión de la arteria carótida interna también se asoció con una mayor tasa de mortalidad. Una baja presión arterial sistólica previa al procedimiento y la oclusión a nivel de M2 fueron predictores independientes de la revascularización.

La evaluación de los predictores de pronóstico en estudios publicados hasta la fecha sobre la *trombectomía intrarterial mecánica utilizando stents retrievers* se ha hecho solo en series de casos y por lo tanto con un número de pacientes menor que los publicados con los otros tratamientos. El trabajo realizado por Castaño et al (124) que incluye una n de 20 pacientes, también encuentra que un buen resultado funcional ( $mRS \leq 2$ ) a los 90 días se correlaciona con la edad, las puntuaciones más bajas NIHSS y el haber recibido tratamiento trombolítico intravenoso previo. En cuanto al pobre pronóstico funcional se ha encontrado que una mayor puntuación en la NIHSS inicial y la hiperglucemia objetivada a la llegada del paciente, se relacionaba con un pobre resultado clínico ( $mRS > 2$ ) (125). La edad y la NIHSS inicial como predictores de resultado en el tratamiento del ictus, al ser las variables que más frecuentemente aparecen en los estudios (126), ha propiciado que algunos autores como Almekhlafi et al (127) hayan propuesto un score con estas dos variables para poder determinar el riesgo de resultado clínico desfavorable, eso sí ajustándolo en función de la puntuación en la escala ASPECTS y del tiempo hasta el tratamiento.

También en nuestros pacientes una mayor puntuación en la NIHSS previamente al procedimiento aparece asociada a un mal resultado funcional a los 3 meses, además de la hemorragia intracraneal sintomática. Estas dos variables, mayor puntuación NIHSS preprocedimiento y la aparición de HIC sintomática, junto al antecedente de DM, la arteria ocluida y el mayor tiempo de procedimiento se asocian a una mayor mortalidad.

La edad también aparece en nuestros datos con una tendencia a la significación respecto a la mortalidad.

En nuestra serie, no encontramos una relación con el pronóstico funcional y/o la mortalidad, de algunos factores que a priori se espera que exista, como por ejemplo el tiempo desde el inicio de los síntomas hasta la revascularización del vaso. El único tiempo que ha resultado ser una variable relacionada con la mortalidad y la aparición de HIC sintomática ha sido el tiempo de procedimiento. Creemos que el hecho de que nuestros pacientes suelen llegar al procedimiento de forma tardía, con una media de evolución de los síntomas de 5 horas, podría hacer que no se obtuviesen resultados respecto al tiempo de revascularización.

A diferencia del tratamiento trombolítico intravenoso en el que el tiempo entre el inicio de los síntomas y la administración del bolo rtPA es un claro predictor independiente de un buen resultado clínico a los 3 meses (118), los estudios sobre TIAM son dispares. Algunos estudios sobre la TIAM con MERCI muestran una tendencia hacia una asociación entre el tiempo hasta la reperusión y el resultado clínico, pero sin que esto sea estadísticamente significativo. Nogueira et al (128), en su estudio sobre la influencia del tiempo de reperusión, sugieren que existe una fuerte tendencia hacia peores resultados a medida que avanza el tiempo, a pesar de que continuaron obteniendo buenos resultados funcionales en los pacientes tratados con más de 7 horas después del inicio de los síntomas. Por esta razón proponen que se preste más atención a la fisiopatología individuo y ser menos estrictos con las ventanas de tiempo. Los investigadores del IMS I e IMS II encontraron una relación entre el tiempo hasta la reperusión y un buen resultado clínico; en sus resultados la probabilidad de un buen resultado disminuyó a medida que el tiempo hasta la reperusión del vaso aumentaba, pero no consiguieron identificar un límite de tiempo específico después de lo cual la revascularización no obtendría un beneficio clínico (129). Los estudios con los nuevos stent retrievers, como el de Raoult et al (50), muestran que un tiempo más corto de recanalización es un predictor de buen resultado clínico a los 90 días. Otros estudios, al igual que el nuestro, no han demostrado que el tiempo de recanalización influya en el resultado clínico (125), por lo que proponen que la selección de pacientes de acuerdo con resultados de neuroimagen sin claros límites de tiempo ya que la zona de penumbra puede variar de forma individual independientemente del tiempo transcurrido y determinado por otras variables como la colateralidad. Este supuesto también se

propuso para el tratamiento intraarterial químico (130). Posteriormente a la publicación del ensayo clínico MR CLEAN , sus investigadores analizaron el tiempo hasta la recanalización del vaso y obtuvieron que por cada hora de retraso en la recanalización a partir de las 3 horas del inicio de los síntomas el beneficio de la TIAM disminuye, reduciéndose el riesgo absoluto de un buen resultado clínico en un 6% por cada hora de retraso ( 25,9 % a las 3 horas, 18,8 % a las 4 horas, 6,7 % a las 6 horas) de tal manera que el beneficio ya no era estadísticamente significativo si la recanalización se producía después de las 6 horas y 19 minutos (131). En el resto de ensayos clínicos como en el ESCAPE solo 49 pacientes (15,5%) fueron aleatorizados con  $\geq 6$  horas después inicio de los síntomas por lo que son muy pocos para evaluar la eficacia en la ventana de tiempo de tiempo superior a 6 horas. En el metaanálisis de Goyal et al (62) que incluye los 5 ensayos clínicos sobre TIAM 2015 y estudian el subgrupo de pacientes en los que se inicia el tratamiento con más de 300 minutos de evolución de los síntomas, encuentran una persistencia del beneficio para este subgrupo. Sería necesario un ensayo clínico para poder aclarar el tema de la ventana temporal en el tratamiento con TIAM.

Tampoco la recanalización completa (TICI 2b-3) del vaso ocluido ha sido una variable significativa para nuestros resultados, probablemente por la alta tasa de recanalización obtenida, un 92,5 %. En el trabajo de Soize et (132) sobre TIAM con el stent retriever Solitaire, si encuentran una relación entre la recanalización del vaso y un buen resultado clínico.

En cuanto a la localización de la oclusión, en nuestros resultados solo el tipo de arteria ocluida ha influido en el resultado de la mortalidad, siendo más frecuente la oclusión de la ACI en el grupo que fallece. En la bibliografía consultada no hemos encontrado que la localización del trombo modifique el resultado del tratamiento con TIAM.

## **2.2. PREDICTORES DE NIHSS EXCELENTE PRECOZ.**

La puntuación en la **NIHSS excelente precoz** no es frecuentemente usada como variable de resultado aunque si aparece en algunos trabajos. En la serie de Dávalos et al (47) el buen resultado neurológico precoz, utilizando la misma definición que la usada por nosotros, apareció en el 46,9 % de sus pacientes, aunque no estudiaron que variables

se relacionaban con su aparición. En el ensayo clínico EXTEND-IA hablan de la mejoría neurológica precoz y la definen como la reducción  $\geq 8$  puntos en la NIHSS o una puntuación de 0 o 1 al tercer día que fue significativamente mayor en el grupo de TIAM. Raoult et al (50) sí analizaron los factores de influencia en el resultado neurológico precoz, aunque éste lo consideraron al alta del paciente, y encontraron que un menor tiempo de recanalización es un predictor de mejoría neurológica clínica al alta hospitalaria, con un umbral de aproximadamente 6 horas desde el inicio de los síntomas.

En nuestros pacientes, de las variables analizadas de forma multivariante solo la ausencia de antecedente de hipertensión obtiene una tendencia a la significación, sin llegar a ser estadísticamente significativa.

### 2.3. PREDICTORES DE HIC SINTOMÁTICA.

La **hemorragia intracraneal** es uno de los efectos adversos, sino el efecto adverso, que más hay que tener en cuenta a la hora de llevar a cabo el tratamiento agudo del ictus isquémico, siendo el riesgo de sangrado una de las principales contraindicaciones del tratamiento. Esto se debe a que la HIC es uno de los efectos adversos más frecuente y que asocia mayor morbimortalidad. Según las guías de buena práctica, el indicador más importante para medir la seguridad del procedimiento no es la presencia en sí de la hemorragia sino la tasa de hemorragias sintomáticas.

En trabajos sobre trombectomía intraarterial química, la aparición de hemorragia se asociaba a NIHSS elevadas, mayor tiempo hasta la recanalización, bajo recuento de plaquetas e hiperglucemia (133). En la revisión de Sussman et al de los pacientes tratados con las distintas terapias de reperfusión, parece haber una tendencia a la asociación del mayor tiempo desde el inicio de los síntomas hasta la recanalización del vaso (134). Ya en la TIAM, en el estudio SWIFT (34) que compara los resultados del stent Solitaire frente al MERCI se objetiva una tendencia a una menor tasa de HIC sintomática con el stent Solitaire frente al Merci aunque sin llegar a ser esta diferencia estadísticamente significativa. En el trabajo de Soize et al (88) la puntuación en la escala ASPECTS fue predictora de aparición de HIC sintomática en las primeras 24 h.

En nuestra serie, se asocia la aparición de HIC sintomática a un mayor tiempo de procedimiento. Uno de los factores que podría influir en este resultado sería el mayor uso de heparina intraprocedimiento por el mayor tiempo para realizar el tratamiento y el mayor daño que se podría producir en el vaso al ser un procedimiento más largo. Nuestros resultados nos llevan a la necesidad de realizar una monitorización exhaustiva de los pacientes con mayor tiempo de procedimiento con el fin de prevenir o tratar precozmente las complicaciones, además también se debería plantear la necesidad de limitar el tiempo de procedimiento en base al riesgo de hemorragia y a la ausencia de conseguir la recanalización del vaso ocluido en un límite de tiempo determinado que quedaría por definir.

### **3. PREDICTORES DE RECANALIZACIÓN FÚTIL.**

Las excelentes tasas de recanalización completa (TICI 2b-3) de nuestro estudio en un porcentaje muy significativo de los pacientes, 92,5%, no se corresponde con la misma tasa de mejoría clínica, produciéndose un porcentaje de recanalización fútil del 56,5%. Aunque el resultado global sigue siendo positivo, este hecho refleja que el éxito del tratamiento no solo viene definido por la apertura exitosa del vaso ocluido como cabría esperar. Nuestro estudio muestra que un mal pronóstico a los tres meses en los pacientes con recanalización completa se asoció a la mayor puntuación en la NIHSS previa y a la edad avanzada.

En un estudio multicéntrico realizado por Hussein et al (135), en el que se incluyeron 270 pacientes que habían recibido tratamiento endovascular químico y/o mecánico obtuvieron una tasa de recanalización fútil del 49 %. También analizaron los predictores de recanalización fútil, observando que las variables asociadas a su aparición eran las mismas que en nuestro trabajo, es decir la edad avanzada y una mayor puntuación NIHSS, además de la oclusión de la arteria basilar.

En los estudios MERCI y multiMERCi la tasa de recanalización fútil fue del 34 y 36% respectivamente. En el IMS II en el 45 % de los pacientes en los que se logró la recanalización del vaso se obtuvo un pobre resultado funcional a los 90 días. En el trabajo de Molina et al (71) que hace un repaso sobre recanalización fútil en pacientes tratados con TIAM con el recuperador MERCI concluyen que ésta se asocia a la edad,

a una mayor puntuación NIHSS y a una tendencia a la asociación con la historia previa de HTA.

Globalmente nuestra tasa de recanalización fútil es algo mayor que en estos estudios descritos, podría ser porque en general los factores con los que se relaciona su aparición como la edad y la gravedad del ictus son mayores en nuestros pacientes, aunque si lo comparamos con el trabajo de Hussein et al no hay diferencias significativas en estas variables (edad media 65 vs 66,6 años; NIHSS 16 vs 18 puntos).

Nuestros resultados indican de nuevo, que el problema de la TIAM con stents retrievers no es de seguridad o de capacidad de recanalizar el vaso sino el alto porcentaje de recanalización fútil. La tasa de recanalización ha mejorado mucho con las nuevas técnicas y dispositivos extractores del trombo pero esta no siempre se acompaña de un buen resultado clínico. Esto desafía la teoría de que la recanalización del vaso ocluido es el único elemento necesario o al menos el elemento principal para producir una mejora en estos pacientes. El efecto beneficioso de la restauración precoz del flujo sanguíneo cerebral en el pronóstico del ictus isquémico puede verse obstaculizado en parte por factores clínicos tales como la edad del paciente, la gravedad del ictus, entre otros. Debemos tener en cuenta estos factores para poder seleccionar a los pacientes adecuadamente de acuerdo con el riesgo o beneficio que puede tener el TIAM.

Además de las variables clínicas estudiadas, en el trabajo realizado en nuestro hospital por Espinosa de Rueda et al (136) se ha evaluado la utilización de la TC multimodal (Tc simple, angioTC y Tc de perfusión) en los pacientes con recanalización fútil, valorándolo con la escala ASPECTS y la presencia de colaterales en la angioTC. La baja puntuación en la escala ASPECTS en la TC multimodal, junto con la presencia de pocas colaterales han sido más frecuentes en el grupo con recanalización fútil. El ASPECTS también fue predictor de recanalización fútil en otros trabajos como el de Kawiorski et al (137) y el de Tateishi (138) reafirmando el papel que tiene la neuroimagen en la selección del paciente candidato a tratamiento.

Después de estos resultados sería importante conjugar tanto factores clínicos como de neuroimagen a la hora de una mejor selección del paciente candidato a tratamiento con TIAM.

#### **4. TIAM EN MAYORES DE 80 AÑOS.**

Como hemos dicho anteriormente, la mayor edad es una variable que influye, tanto en la obtención de un peor pronóstico funcional de los pacientes tras una TIAM, como en la aparición de recanalización fútil. Pero dado que suele considerarse un límite superior de edad de 80 años como indicación para este tratamiento tanto en la práctica clínica habitual como en la mayoría de los primeros ensayos clínicos, es importante saber si pacientes con edad superior a ésta pueden beneficiarse de este tratamiento, por ser un grupo de edad que va a ir aumentando en las próximas décadas.

En los últimos años, varios estudios han probado el efecto de diferentes terapias para el ictus isquémico agudo en este grupo de población, obteniendo sólo los resultados discretos.

Mishra et al (139) comparan los 2235 pacientes que recibieron tratamiento trombolítico intravenoso y que estaban documentados en el registro SITS-ISTR (Safe Implementation of Treatment in Stroke-International Stroke Thrombolysis Registry), con 1237 pacientes del archivo VISTA (Virtual International Stroke Trials Archive) que no recibieron tratamiento trombolítico y separaron los pacientes mayores y menores de 80 años. Aunque la edad avanzada se asoció con un peor resultado funcional, si comparamos ambos grupos de edad, el beneficio en el resultado funcional del tratamiento trombolítico frente a no recibirlo se mantiene en las personas de edad muy avanzada, por lo que concluyen que la edad por sí sola no debe ser una barrera para este tratamiento, aunque el beneficio sea menor que en pacientes jóvenes. Kim et al (140) obtuvieron una tendencia a mayores tasas de mortalidad y peores resultados funcionales en el grupo de octogenarios en comparación con los pacientes más jóvenes tratados con trombolisis intraarterial química.

Loh et al (141) informaron mayores tasas de mortalidad, aunque no de morbilidad, en octogenarios con ictus agudo tratados con el dispositivo de trombectomía Merci. En el trabajo de Leonard et al (142) sobre tratamiento intraarterial (ya fuese químico, mecánico con diferentes tipos de dispositivo extractor o mixto) que compara el grupo de 55 a 79 años con el de  $\geq 80$  años, no objetivan diferencias en los resultados en cuanto a mortalidad, resultado funcional, mejoría en la NIHSS ni en la aparición de HIC sintomática. En cambio Chandra et al (143) que también estudia los resultados en este



grupo de edad con distintas modalidades de tratamiento intraarterial, y los compara con los de menor edad, si encuentra que los octogenarios tienen peor resultado funcional y mayores tasas de mortalidad. Y resultados parecidos aparecen en el metaanálisis de Duffis et al (144) también sobre terapia intraarterial, concluyendo que los pacientes mayores de 80 años tenían peor resultado funcional, mayor mortalidad y mayor tasa de HIC sintomática.

En el momento en que realizamos nuestro estudio en este grupo de edad, no había ningún trabajo publicado de pacientes mayores de 80 años tratados con TIAM realizada con stents retrievers. Posteriormente To et al (145) analizaron a los pacientes  $\geq 80$  años sometidos a TIAM con stents retrievers desde 2011 a 2014 en su sistema de salud y concluyeron que si bien este grupo de edad tienen una morbimortalidad alta, la TIAM debe seguir siendo una opción de tratamiento cuando se espera obtener una buena calidad de vida frente a un mal resultado funcional casi seguro si no se recibe tratamiento. Boussalis et al (146) en un trabajo reciente, realizan una comparativa de los pacientes tratados con TIAM según fuesen  $< 80$  años o  $\geq 80$  años obteniendo un peor resultado funcional (24 % vs 48 %) y una mayor tasa de mortalidad (36 % vs 12 %) en los pacientes de más edad a pesar de tasas similares de recanalización (68% vs 72%), concluyendo que la selección en este grupo de edad debe hacerse de forma cuidadosa.

Kurre et al (147) han analizado los predictores de resultado en los pacientes  $\geq 80$  años tratados mediante TIAM, en su mayoría con stents retrievers y han encontrado que la puntuación en las escala ASPECTS y en la NIHSS son predictores de resultado, pero este grupo de edad obtuvo una tasa baja de independencia funcional del 17,4 % a pesar de una recanalización exitosa del 87,9%.

En dos de los últimos ensayos clínicos sobre TIAM, MR CLEAN (58) y ESCAPE (59), hacen subanálisis de sus resultados en el subgrupo de mayores de 80 años frente a los de menor edad sin evidenciar diferencias en los resultados. Y en el metaanálisis de Goyal et al (62) que incluye los 5 ensayos clínicos y estudian este subgrupo de edad comparado con el tratamiento estándar concluyen que sigue habiendo beneficio de la TIAM en estos pacientes de más edad.

Nuestra serie indica que la trombectomía con stents retrievers en octogenarios logra buenas tasas de recanalización (88,2%), pero con una tasa de mortalidad significativa

(35,3%). Un peor pronóstico funcional en relación a una mayor tasa de mortalidad a los tres meses, fue estadísticamente superior en el grupo de octogenarios frente al grupo de menores de 80. Estos resultados son congruentes con los estudios de TIAM en mayores de 80 años (145,147) y con el estudio de Broussalis (146) en pacientes tratados con stent retrievers, y parece indicar que, sin tener en cuenta las altas tasas de recanalización alcanzadas, el ictus isquémico en los pacientes de este grupo de edad se asocia a un pronóstico grave. Este hecho puede ser debido, además de a la fragilidad de estos pacientes inherente a la edad, a otras razones, como la mayor incidencia de factores de riesgo (hipertensión arterial, fibrilación auricular y/o toma de anticoagulantes en nuestra serie). La FA también aparece como más frecuente en pacientes de este grupo de edad que tiene un ictus agudo en el trabajo de Forti et al (148) y también en trabajos específicos con distintas modalidades de tratamiento intraarterial (143,146).

Parece posible que una detección temprana, el estricto control y el tratamiento de estos factores descritos y una cuidadosa selección de los pacientes podrían conducir a mejores resultados. La decisión de TIAM mecánica como tratamiento en el ictus isquémico agudo, no puede estar basada únicamente en la edad del paciente, es necesario individualizar este criterio considerando la situación funcional previa y valorando el riesgo/beneficio en cada caso. Son necesarios ensayos clínicos que aclaren su papel en este grupo de edad.

## **5. LIMITACIONES DEL ESTUDIO.**

Las principales limitaciones de este estudio son:

- Se trata de un estudio observacional y retrospectivo con las limitaciones propias de este tipo de estudios.
- Representa la experiencia de un único centro por lo que los resultados no pueden generalizarse.
- La mayoría de las variables analizadas son clínicas, por lo que pueden existir otros factores modificadores de resultado que no han sido evaluados.
- Debido a la influencia de la subjetividad personal puede haber sesgos en la medición de algunas escalas.

- Se perdieron algunos datos clínicos y del procedimiento y durante el seguimiento a los 3 meses se perdieron pacientes.
- Hay que ser cauto a la hora de comparar nuestros resultados con la experiencia en otros centros y sobretodo con los ensayos clínicos, ya que éstos últimos tienen una metodología y diseño distintos.

Así, una vez demostrada la efectividad del tratamiento con TIAM en nuestra práctica clínica habitual, la mejora en este tratamiento pasa por la selección adecuada del paciente candidato tanto con factores clínicos como de neuroimagen, dependiente o no de una ventana temporal que queda por determinar.



## ***VII. CONCLUSIONES***

---



En nuestra población de estudio:

1. Las características epidemiológicas y clínicas de los pacientes son similares a las de otras series publicadas e incluso a las de los últimos ensayos clínicos.
2. Los resultados en cuanto a tasa de recanalización, pronóstico funcional, mortalidad, buen resultado neurológico precoz y HIC sintomática, son similares a los de otras series publicadas e incluso a los de los últimos ensayos clínicos.
3. Una mayor puntuación en la NIHSS previa al tratamiento y la presencia de HIC sintomática se han asociado a un peor pronóstico funcional a los 3 meses del tratamiento con TIAM.
4. El antecedente de DM, la arteria ocluida, una mayor puntuación en la NIHSS previa al tratamiento, el mayor tiempo de procedimiento y la presencia de HIC sintomática se asocian con la mortalidad a los 3 meses del tratamiento con TIAM. La edad mantiene una tendencia a la significación.
5. No se han encontrado variables que se relacionen con una NIHSS excelente precoz, solo una tendencia a la significación estadística de la ausencia de antecedente de HTA.
6. El mayor tiempo de procedimiento se asocia con la aparición de hemorragia intracraneal sintomática.
7. La recanalización fútil es un problema frecuente y se asocia con su aparición, la mayor edad del paciente y una puntuación más alta en la NIHSS previa al procedimiento.
8. El tratamiento con TIAM en pacientes mayores de 80 años se asocia a un peor pronóstico funcional, en base a una tasa de mortalidad más elevada, a pesar de conseguirse altas tasas de recanalización.

9. La TIAM con stents retrievers como tratamiento agudo del ictus isquémico, de acuerdo con protocolo establecido, es efectiva y segura en nuestra práctica clínica diaria. La existencia de variables predictoras de resultado hace que éstas deban tenerse en cuenta a la hora de seleccionar a los pacientes candidatos a este tratamiento.



## *VIII. BIBLIOGRAFÍA*

---



1. "Defunciones según la causa de muerte. Año 2013". Instituto Nacional de Estadística. 27 de Febrero de 2015.
2. Medrano MJ, Boix R, Cerrato E, Ramírez M. Incidencia y prevalencia de cardiopatía isquémica y enfermedad cerebrovascular en España: revisión sistemática de la literatura. *Rev Esp Salud Pública* 2006; 80: 5-15.
3. 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*. 1993 Jan; 24(1):35-41.
4. Ay H, Furie KL, Singhal A, Smith WS, Sorensen AG, Koroshetz WJ. An evidence-based causative classification system for acute ischemic stroke. *Ann Neurol*. 2005 Nov; 58(5):688-97.
5. Disorders TNI of N, Group S rt-PSS. Tissue Plasminogen Activator for Acute Ischemic Stroke. *N Engl J Med*. 1995 Dec; 333(24):1581-8.
6. 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; 274(13):1017-25.
7. 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; 352(9136):1245-51.
8. 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; 359(13):1317-29.
9. Lees KR, Bluhmki E, von Kummer R, Brott TG, Toni D, Grotta JC, et al. Time to treatment with intravenous alteplase and outcome in stroke: an updated pooled analysis of ECASS, ATLANTIS, NINDS, and EPITHET trials. *Lancet Lond Engl*. 2010 May; 375(9727):1695-703.
10. Saver JL, Fonarow GC, Smith EE, Reeves MJ, Grau-Sepulveda MV, Pan W, et al. Time to treatment with intravenous tissue plasminogen activator and outcome from acute ischemic stroke. *JAMA*. 2013 Jun; 309(23):2480-8.
11. Wardlaw JM, Murray V, Berge E, del Zoppo G, Sandercock P, Lindley RL, et al. Recombinant tissue plasminogen activator for acute ischaemic stroke: an updated systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2012 Jun; 379(9834):2364-72.
12. Emberson J, Lees KR, Lyden P, Blackwell L, Albers G, Bluhmki E, et al. Effect of treatment delay, age, and stroke severity on the effects of intravenous thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet Lond Engl*. 2014 Nov; 384(9958):1929-35.

13. Mar J, Begiristain JM, Arrazola A. Cost-effectiveness analysis of thrombolytic treatment for stroke. *Cerebrovasc Dis Basel Switz.* 2005; 20(3):193-200.
14. 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.* 2005 Jan; 36(1):66-73.
15. Liebeskind DS. Reversing Stroke in the 2010s Lessons From Desmoteplase In Acute ischemic Stroke-2 (DIAS-2). *Stroke.* 2009 Sep; 40(9):3156-8.
16. 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. *Stroke.* 1998 Jan; 29(1):4-11.
17. 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; 282(21):2003-11.
18. Investigators TIS. Combined Intravenous and Intra-Arterial Recanalization for Acute Ischemic Stroke: The Interventional Management of Stroke Study. *Stroke.* 2004 Apr; 35(4):904-11.
19. Investigators TIIT. The Interventional Management of Stroke (IMS) II Study. *Stroke.* 2007 Jul; 38(7):2127-35.
20. Wolpert SM, Bruckmann H, Greenlee R, Wechsler L, Pessin MS, del Zoppo GJ. Neuroradiologic evaluation of patients with acute stroke treated with recombinant tissue plasminogen activator. The rt-PA Acute Stroke Study Group. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1993 Feb; 14(1):3-13.
21. Bhatia R, Hill MD, Shobha N, Menon B, Bal S, Kochar P, et al. Low Rates of Acute Recanalization With Intravenous Recombinant Tissue Plasminogen Activator in Ischemic Stroke Real-World Experience and a Call for Action. *Stroke.* 2010 Oct; 41(10):2254-8.
22. Rha J-H, Saver JL. The Impact of Recanalization on Ischemic Stroke Outcome A Meta-Analysis. *Stroke.* 2007 Mar; 38(3):967-73.
23. US Food and Drug Administration. Summary basis of approval. Genentech, applicant: Activase for acute ischemic stroke. New Drug Application PLA96-0350.
24. 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.* 2005 Jul; 36(7):1432-8.
25. 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.* 2008 Apr; 39(4):1205-12.

26. Investigators TPPST. The Penumbra Pivotal Stroke Trial Safety and Effectiveness of a New Generation of Mechanical Devices for Clot Removal in Intracranial Large Vessel Occlusive Disease. *Stroke*. 2009 Aug; 40(8):2761-8.
27. Kulcsár Z, Bonvin C, Pereira VM, Altrichter S, Yilmaz H, Lövblad KO, et al. Penumbra System: A Novel Mechanical Thrombectomy Device for Large-Vessel Occlusions in Acute Stroke. *Am J Neuroradiol*. 2010 Apr; 31(4):628-33.
28. Jansen O, Macho JM, Killer-Oberpfalzer M, Liebeskind D, Wahlgren N, TREVO Study Group. Neurothrombectomy for the treatment of acute ischemic stroke: results from the TREVO study. *Cerebrovasc Dis Basel Switz*. 2013; 36(3):218-25.
29. 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*. 2012 Oct; 380(9849):1231-40.
30. 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; 380(9849):1241-9.
31. Roth C, Papanagiotou P, Behnke S, Walter S, Haass A, Becker C, et al. Stent-Assisted Mechanical Recanalization for Treatment of Acute Intracerebral Artery Occlusions. *Stroke*. 2010 Nov; 41(11):2559-67.
32. Wehrsuetz M, Wehrsuetz E, Augustin M, Niederkorn K, Deutschmann H, Ebner F. Early Single Center Experience with the Solitaire Thrombectomy Device for the Treatment of Acute Ischemic Stroke. *Interv Neuroradiol*. 2011 Jun; 17(2):235-40.
33. Broussalis E, Trinka E, Hitzl W, Wallner A, Chroust V, Killer-Oberpfalzer M. Comparison of Stent-Retriever Devices versus the Merci Retriever for Endovascular Treatment of Acute Stroke. *Am J Neuroradiol*. 2013 Feb; 34(2):366-72.
34. Brekenfeld C, Schroth G, Mordasini P, Fischer U, Mono M-L, Weck A, et al. Impact of Retrievable Stents on Acute Ischemic Stroke Treatment. *Am J Neuroradiol*. 2011 Aug; 32(7):1269-73.
35. 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.
36. Castaño C, Dorado L, Guerrero C, Millán M, Gomis M, Ossa NP de la, et al. Mechanical Thrombectomy With the Solitaire AB Device in Large Artery Occlusions of the Anterior Circulation A Pilot Study. *Stroke*. 2010 Aug; 41(8):1836-40.
37. Cohen JE, Gomori JM, Leker RR, Moscovici S, Ramirez-Denoriega F, Itshayek E. Recanalization with stent-based mechanical thrombectomy in anterior circulation major ischemic stroke. *J Clin Neurosci Off J Neurosurg Soc Australas*. 2012 Jan; 19(1):39-43.

38. Carneiro AAS, Rodrigues JTL, Pereira JPR, Alves JV, Xavier JAM. Mechanical thrombectomy in patients with acute basilar occlusion using stent retrievers. *Interv Neuroradiol J Peritherapeutic Neuroradiol Surg Proced Relat Neurosci*. 2015 Dec; 21(6):710-4.
39. Rueda ME de, Parrilla G, Zamarro J, García-Villalba B, Hernández F, Moreno A. Treatment of Acute Vertebrobasilar Occlusion Using Thrombectomy with Stent Retrievers: Initial Experience with 18 Patients. *Am J Neuroradiol*. 2013 May; 34(5):1044-8.
40. Román LS, 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*. 2012 Jun; 43(6):1657-9.
41. Machi P, Costalat V, Lobotesis K, Lima Maldonado I, Vendrell JF, Riquelme C, et al. Solitaire FR thrombectomy system: immediate results in 56 consecutive acute ischemic stroke patients. *J Neurointerventional Surg*. 2012 Jan; 4(1):62-6.
42. Park H, Hwang GJ, Jin S-C, Jung C-K, Bang JS, Han MK, et al. A retrieval thrombectomy technique with the Solitaire stent in a large cerebral artery occlusion. *Acta Neurochir (Wien)*. 2011 Aug; 153(8):1625-31.
43. Menon BK, Kochar P, Ah-Seng A, Almekhlafi MA, Modi J, Wong JH, et al. Initial experience with a self-expanding retrievable stent for recanalization of large vessel occlusions in acute ischemic stroke. *Neuroradiology*. 2012 Feb; 54(2):147-54.
44. Brekenfeld C, Schroth G, Mordasini P, Fischer U, Mono M-L, Weck A, et al. Impact of Retrievable Stents on Acute Ischemic Stroke Treatment. *Am J Neuroradiol*. 2011 Aug; 32(7):1269-73.
45. Miteff F, Faulder KC, Goh ACC, Steinfort BS, Sue C, Harrington TJ. Mechanical Thrombectomy with a Self-Expanding Retrievable Intracranial Stent (Solitaire AB): Experience in 26 Patients with Acute Cerebral Artery Occlusion. *Am J Neuroradiol*. 2011 Jun; 32(6):1078-81.
46. Koh JS, Lee SJ, Ryu C-W, Kim HS. Safety and Efficacy of Mechanical Thrombectomy with Solitaire Stent Retrieval for Acute Ischemic Stroke: A Systematic Review. *Neurointervention*. 2012 Feb; 7(1):1-9.
47. Dávalos A, Pereira VM, Chapot R, Bonafé A, Andersson T, Gralla J. Retrospective Multicenter Study of Solitaire FR for Revascularization in the Treatment of Acute Ischemic Stroke. *Stroke*. 2012 Oct; 43(10):2699-705.
48. Pereira VM, Gralla J, Davalos A, Bonafé A, Castaño C, Chapot R, et al. Prospective, Multicenter, Single-Arm Study of Mechanical Thrombectomy Using Solitaire Flow Restoration in Acute Ischemic Stroke. *Stroke*. 2013 Oct; 44(10):2802-7.
49. Dorn F, Stehle S, Lockau H, Zimmer C, Liebig T. Endovascular treatment of acute intracerebral artery occlusions with the solitaire stent: single-centre experience with 108 recanalization procedures. *Cerebrovasc Dis Basel Switz*. 2012; 34(1):70-7.

50. Raoult H, Eugène F, Ferré J-C, Gentric J-C, Ronzière T, Stamm A, et al. Prognostic factors for outcomes after mechanical thrombectomy with solitaire stent. *J Neuroradiol J Neuroradiol*. 2013 Oct; 40(4):252-9.
51. 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; 368(10):893-903.
52. 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; 368(10):904-13.
53. 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; 368(10):914-23.
54. Chimowitz MI. Endovascular treatment for acute ischemic stroke--still unproven. *N Engl J Med*. 2013 Mar; 368(10):952-5.
55. 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; 372(1):11-20.
56. 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; 372(11):1019-30.
57. 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; 372(24):2285-95.
58. 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; 372(11):1009-18.
59. 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; 372(24):2296-306.
60. 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; 314(17):1832-43.
61. Marmagkiolis K, Hakeem A, Cilingiroglu M, Gundogdu B, Iliescu C, Tsitlakidou D, et al. Safety and Efficacy of Stent Retrievers for the Management of Acute Ischemic Stroke: Comprehensive Review and Meta-Analysis. *JACC Cardiovasc Interv*. 2015 Nov; 8(13):1758-65.
62. 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 Apr; 387(10029):1723-31.

63. 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.
64. Cloft HJ, Jensen ME, Kallmes DF, Dion JE. Arterial Dissections Complicating Cerebral Angiography and Cerebrovascular Interventions. *Am J Neuroradiol.* 2000 Mar; 21(3):541-5.
65. Parrilla G, García-Villalba B, Rueda ME de, 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. *Am J Neuroradiol.* 2012 Oct; 33(9):1791-6.
66. Wintermark M, Flanders AE, Velthuis B, Meuli R, Leeuwen M van, Goldsher D, et al. Perfusion-CT Assessment of Infarct Core and Penumbra Receiver Operating Characteristic Curve Analysis in 130 Patients Suspected of Acute Hemispheric Stroke. *Stroke.* 2006 Apr; 37(4):979-85.
67. 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.
68. Eastwood JD, Lev MH, Provenzale JM. Perfusion CT with iodinated contrast material. *AJR Am J Roentgenol.* 2003 Jan; 180(1):3-12.
69. Saver JL. Time Is Brain—Quantified. *Stroke.* 2006 Jan; 37(1):263-6.
70. Jovin TG, Liebeskind DS, Gupta R, Rymer M, Rai A, Zaidat OO, et al. Imaging-Based Endovascular Therapy for Acute Ischemic Stroke due to Proximal Intracranial Anterior Circulation Occlusion Treated Beyond 8 Hours From Time Last Seen Well Retrospective Multicenter Analysis of 237 Consecutive Patients. *Stroke.* 2011 Aug; 42(8):2206-11.
71. Molina CA. Futile Recanalization in Mechanical Embolectomy Trials A Call to Improve Selection of Patients for Revascularization. *Stroke.* 2010 May; 41(5):842-3.
72. Dávalos A. 2009. Protocolos de Neurointervencionismo y de Tratamiento Trombolítico en Situaciones Especiales en el Ictus Isquémico Agudo.
73. Ergeletzis D, Kevorkian CG, Rintala D. Rehabilitation of the older stroke patient: functional outcome and comparison with younger patients. *Am J Phys Med Rehabil Assoc Acad Physiatr.* 2002 Dec; 81(12):881-9.
74. Bhalla A, Grieve R, Tilling K, Rudd AG, Wolfe CDA, BIOMED II European Study of Stroke Care. Older stroke patients in Europe: stroke care and determinants of outcome. *Age Ageing.* 2004 Nov; 33(6):618-24.



75. Sharma JC, Fletcher S, Vassallo M. Strokes in the elderly - higher acute and 3-month mortality - an explanation. *Cerebrovasc Dis Basel Switz*. 1999 Feb; 9(1):2-9.
76. Kammersgaard LP, Jørgensen HS, Reith J, Nakayama H, Pedersen PM, Olsen TS, et al. Short- and long-term prognosis for very old stroke patients. The Copenhagen Stroke Study. *Age Ageing*. 2004 Mar; 33(2):149-54.
77. Saposnik G, Cote R, Phillips S, Gubitz G, Bayer N, Minuk J, et al. Stroke Outcome in Those Over 80 A Multicenter Cohort Study Across Canada. *Stroke*. 2008 Aug; 39(8):2310-7.
78. Bagg S, Pombo AP, Hopman W. Effect of Age on Functional Outcomes After Stroke Rehabilitation. *Stroke*. 2002 Jan; 33(1):179-85.
79. Wardlaw JM, Murray V, Berge E, del Zoppo GJ. Thrombolysis for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Jul; 7: CD000213.
80. Zeevi N, Chhabra J, Silverman IE, Lee NS, McCullough LD. Acute stroke management in the elderly. *Cerebrovasc Dis Basel Switz*. 2007; 23(4):304-8.
81. Engelter ST, Bonati LH, Lyrer PA. Intravenous thrombolysis in stroke patients of  $\geq 80$  versus  $< 80$  years of age—a systematic review across cohort studies. *Age Ageing*. 2006 Nov; 35(6):572-80.
82. Mishra NK, Ahmed N, Andersen G, Egido JA, Lindsberg PJ, Ringleb PA, et al. Thrombolysis in very elderly people: controlled comparison of SITS International Stroke Thrombolysis Registry and Virtual International Stroke Trials Archive. *BMJ*. 2010 Nov; 341:c6046.
83. Ford GA, Ahmed N, Azevedo E, Grond M, Larrue V, Lindsberg PJ, et al. Intravenous Alteplase for Stroke in Those Older Than 80 Years Old. *Stroke*. 2010 Nov; 41(11):2568-74.
84. Hassan AE, Chaudhry SA, Grigoryan M, Tekle WG, Qureshi AI. National Trends in Utilization and Outcomes of Endovascular Treatment of Acute Ischemic Stroke Patients in the Mechanical Thrombectomy Era. *Stroke*. 2012 Nov; 43(11):3012-7.
85. Loh Y, Kim D, Shi Z-S, Tateshima S, Vespa PM, Gonzalez NR, et al. Higher Rates of Mortality but Not Morbidity Follow Intracranial Mechanical Thrombectomy in the Elderly. *Am J Neuroradiol*. 2010 Aug; 31(7):1181-5.
86. Montaner J, Alvarez-Sabín J. [NIH stroke scale and its adaptation to Spanish]. *Neurol Barc Spain*. 2006 May; 21(4):192-202.
87. Tomsick T. TIMI, TIBI, TICI: I Came, I Saw, I Got Confused. *Am J Neuroradiol*. 2007 Feb; 28(2):382-4.
88. Hong K-S, Saver JL. Quantifying the Value of Stroke Disability Outcomes WHO Global Burden of Disease Project Disability Weights for Each Level of the Modified Rankin Scale. *Stroke*. 2009 Dec; 40(12):3828-33.
89. 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; 355(9216):1670-4.
90. Alonso de Leciñana M, Egido JA, Casado I, Ribó M, Dávalos A, Masjuan J et al. Guía para el tratamiento del infarto cerebral agudo. *Neurología.* 2014; 29(2): 102-122.
  91. Strand T, Asplund K, Eriksson S, Hägg E, Lithner F, Wester PO. A non-intensive stroke unit reduces functional disability and the need for long-term hospitalization. *Stroke.* 1985 Jan; 16(1):29-34.
  92. Strand T, Asplund K, Eriksson S, Hägg E, Lithner F, Wester PO. Stroke unit care—who benefits? Comparisons with general medical care in relation to prognostic indicators on admission. *Stroke.* 1986 May; 17(3):377-81.
  93. Indredavik B, Bakke F, Solberg R, Rokseth R, Haaheim LL, Holme I. Benefit of a stroke unit: a randomized controlled trial. *Stroke.* 1991 Aug; 22(8):1026-31.
  94. Indredavik B, Fjærtøft H, Ekeberg G, Løge AD, Mørch B. Benefit of an Extended Stroke Unit Service With Early Supported Discharge A Randomized, Controlled Trial. *Stroke.* 2000 Dec; 31(12):2989-94.
  95. Langhorne P, Williams BO, Gilchrist W, Howie K. Do stroke units save lives? *Lancet Lond Engl.* 1993 Aug; 342(8868):395-8.
  96. Silva Y, Puigdemont M, Castellanos M, Serena J, Suñer RM, García MM, et al. Semi-intensive monitoring in acute stroke and long-term outcome. *Cerebrovasc Dis Basel Switz.* 2005; 19(1):23-30.
  97. Stroke Unit Trialists' Collaboration. Organised in patient (stroke unit) care for stroke. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013; 9:CD000197.
  98. Masjuan J, Alvarez-Sabín J, Arenillas J, Calleja S, Castillo J, Dávalos A, et al. Plan de asistencia sanitaria al ICTUS II 2010. *Neurología.* 2011; 26(7):383—396.
  99. Pagola J, Ribo M, Alvarez-Sabín J, Lange M, Rubiera M, Molina CA. Timing of Recanalization After Microbubble-Enhanced Intravenous Thrombolysis in Basilar Artery Occlusion. *Stroke.* 2007 Nov; 38(11):2931-4.
  100. Lindsberg PJ, Soenne L, Tatlisumak T, Roine RO, Kallela M, Häppölä O, et al. Long-term outcome after intravenous thrombolysis of basilar artery occlusion. *JAMA.* 2004 Oct; 292(15):1862-6.
  101. Kjellström T, Norrving B, Shatchkute A. Helsingborg Declaration 2006 on European stroke strategies. *Cerebrovasc Dis Basel Switz.* 2007; 23(2-3):231-41.
  102. 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.
  103. Chalela JA, Katzan I, Liebeskind DS, Rasmussen P, Zaidat O, Suarez JJ, et al. Safety of Intra-Arterial Thrombolysis in the Postoperative Period. *Stroke.* 2001 Jun; 32(6):1365-9.

104. Cronqvist M, Pierot L, Boulin A, Cognard C, Castaings L, Moret J. Local intraarterial fibrinolysis of thromboemboli occurring during endovascular treatment of intracerebral aneurysm: a comparison of anatomic results and clinical outcome. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1998 Jan; 19(1):157-65.
105. Linfante I, Reddy AS, Andreone V, Caplan LR, Selim M, Hirsch JA. Intra-arterial thrombolysis in patients treated with warfarin. *Cerebrovasc Dis Basel Switz.* 2005; 19(2):133-5.
106. Janjua N, Alkawi A, Georgiadis A, Suri MFK, Ibrahim MS, Kirmani JF, et al. Feasibility of IA thrombolysis for acute ischemic stroke among anticoagulated patients. *Neurocrit Care.* 2007; 7(2):152-5.
107. Tanne D, Gorman MJ, Bates VE, Kasner SE, Scott P, Verro P, et al. Intravenous Tissue Plasminogen Activator for Acute Ischemic Stroke in Patients Aged 80 Years and Older The tPA Stroke Survey Experience. *Stroke.* 2000 Feb; 31(2):370-5.
108. Berrouschot J, Röther J, Glahn J, Kucinski T, Fiehler J, Thomalla G. Outcome and Severe Hemorrhagic Complications of Intravenous Thrombolysis With Tissue Plasminogen Activator in Very Old ( $\geq 80$  Years) Stroke Patients. *Stroke.* 2005 Nov; 36(11):2421-5.
109. Álvarez Sabín J, Alonso de Leciñana M, Gállego J, Gil Peralta A, Casado I, Castillo J, et al. Plan de atención sanitaria al ictus. *Neurología.* 2006; 21:717—26.
110. Dávalos A. Protocolos de Neurointervencionismo y de Tratamiento Trombolítico en Situaciones Especiales en el Ictus Isquémico Agudo. Enero 2009.
111. Soize S, Barbe C, Kadziolka K, Estrade L, Serre I, Pierot L. Predictive factors of outcome and hemorrhage after acute ischemic stroke treated by mechanical thrombectomy with a stent-retriever. *Neuroradiology.* 2013; 55(8):977-87.
112. Kasner SE. Clinical interpretation and use of stroke scales. *Lancet Neurol.* 2006 Jul; 5(7):603-12.
113. Brott T, Adams HP, Olinger CP, Marler JR, Barsan WG, Biller J, et al. Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale. *Stroke.* 1989 Jul; 20(7):864-70.
114. World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA.* 2013 Nov; 310(20):2191-4.
115. Jiang S-W, Wang H-R, Peng Y, Sun H, Chen M, Fei A-H, et al. Mechanical thrombectomy by Solitaire stent for treating acute ischemic stroke: A prospective cohort study. *Int J Surg Lond Engl.* 2016 Feb; 28:2-7.
116. Campbell BC, Hill MD, Rubiera M, Menon BK, Demchuk A, Donnan GA et al. Safety and Efficacy of Solitaire Stent Thrombectomy: Individual Patient Data Meta-Analysis of Randomized Trials. *Stroke.* 2016 Mar; 47(3):798-806.
117. Group TN t-PSS. Generalized Efficacy of t-PA for Acute Stroke Subgroup Analysis of the NINDS t-PA Stroke Trial. *Stroke.* 1997 Nov; 28(11):2119-25.

118. Tsivgoulis G, Saqur M, Sharma VK, Lao AY, Hill MD, Alexandrov AV. Association of pretreatment blood pressure with tissue plasminogen activator-induced arterial recanalization in acute ischemic stroke. *Stroke*. 2007 Mar; 38(3):961-6.
119. Wardlaw JM, Murray V, Berge E, del Zoppo G, Sandercock P, Lindley RL, et al. Recombinant tissue plasminogen activator for acute ischaemic stroke: an updated systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2012 Jun; 379(9834):2364-72.
120. Emberson J, Lees KR, Lyden P, Blackwell L, Albers G, Bluhmki E, et al. Effect of treatment delay, age, and stroke severity on the effects of intravenous thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet Lond Engl*. 2014 Nov; 384(9958):1929-35.
121. Kent DM, Selker HP, Ruthazer R, Bluhmki E, Hacke W. The Stroke-Thrombolytic Predictive Instrument A Predictive Instrument for Intravenous Thrombolysis in Acute Ischemic Stroke. *Stroke*. 2006 Dec; 37(12):2957-62.
122. Hallevi H, Barreto AD, Liebeskind DS, Morales MM, Martin-Schild SB, Abraham AT, et al. Identifying Patients at High Risk for Poor Outcome After Intra-Arterial Therapy for Acute Ischemic Stroke. *Stroke*. 2009 May; 40(5):1780-5.
123. Nogueira RG, Liebeskind DS, Sung G, Duckwiler G, Smith WS, Meroni B, et al. Predictors of Good Clinical Outcomes, Mortality, and Successful Revascularization in Patients With Acute Ischemic Stroke Undergoing Thrombectomy Pooled Analysis of the Mechanical Embolus Removal in Cerebral Ischemia (MERCi) and Multi MERCi Trials. *Stroke*. 2009 Dec; 40(12):3777-83.
124. Castaño C, Dorado L, Guerrero C, Millán M, Gomis M, Ossa NP de la, et al. Mechanical Thrombectomy With the Solitaire AB Device in Large Artery Occlusions of the Anterior Circulation A Pilot Study. *Stroke*. 2010 Aug; 41(8):1836-40.
125. Costalat V, Lobotesis K, Machi P, Mourand I, Maldonado I, Heroum C, et al. Prognostic factors related to clinical outcome following thrombectomy in ischemic stroke (RECOSt study). 50 patients prospective study. *Eur J Radiol*. 2012 Dec; 81(12):4075-82.
126. Daou B, Chalouhi N, Starke RM, Dalyai R, Hentschel K, Jabbour P, et al. Predictors of Outcome, Complications, and Recanalization of the Solitaire Device: A Study of 89 Cases. *Neurosurgery*. 2015 Sep; 77(3):355-60; discussion 360-1.
127. Almekhlafi MA, Davalos A, Bonafe A, Chapot R, Gralla J, Pereira VM, et al. Impact of Age and Baseline NIHSS Scores on Clinical Outcomes in the Mechanical Thrombectomy Using Solitaire FR in Acute Ischemic Stroke Study. *Am J Neuroradiol*. 2014 Jul; 35(7):1337-40.
128. Nogueira RG, Smith WS, Sung G, Duckwiler G, Walker G, Roberts R, et al. Effect of Time to Reperfusion on Clinical Outcome of Anterior Circulation

- Strokes Treated With Thrombectomy Pooled Analysis of the MERCI and Multi MERCI Trials. *Stroke*. 2011 Nov; 42(11):3144-9.
129. Khatri P, Abruzzo T, Yeatts SD, Nichols C, Broderick JP, Tomsick TA. Good clinical outcome after ischemic stroke with successful revascularization is time-dependent. *Neurology*. 2009 Sep; 73(13):1066-72.
  130. Abou-Chebl A. Endovascular Treatment of Acute Ischemic Stroke May Be Safely Performed With No Time Window Limit in Appropriately Selected Patients. *Stroke*. 2010 Sep; 41(9):1996-2000.
  131. Fransen PSS, Berkhemer OA, Lingsma HF, Beumer D, van den Berg LA, Yoo AJ, et al. Time to Reperfusion and Treatment Effect for Acute Ischemic Stroke: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol*. 2016 Feb; 73(2):190-6.
  132. Soize S, Barbe C, Kadziolka K, Estrade L, Serre I, Pierot L. Predictive factors of outcome and hemorrhage after acute ischemic stroke treated by mechanical thrombectomy with a stent-retriever. *Neuroradiology*. 2013 Aug; 55(8):977-87.
  133. Kidwell CS, Saver JL, Carneado J, Sayre J, Starkman S, Duckwiler G, et al. Predictors of Hemorrhagic Transformation in Patients Receiving Intra-Arterial Thrombolysis. *Stroke*. 2002 Mar; 33(3):717-24.
  134. Sussman ES, Connolly ES. Hemorrhagic Transformation: A Review of the Rate of Hemorrhage in the Major Clinical Trials of Acute Ischemic Stroke. *Front Neurol*. 2013 Jun;4:69.
  135. 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. *Am J Neuroradiol*. 2010 Mar; 31(3):454-8.
  136. Espinosa de Rueda M, Parrilla G, Manzano-Fernández S, García-Villalba B, Zamarro J, Hernández-Fernández F, et al. Combined Multimodal Computed Tomography Score Correlates With Futile Recanalization After Thrombectomy in Patients With Acute Stroke. *Stroke J Cereb Circ*. 2015 Sep; 46(9):2517-22.
  137. Kawiorski MM, Martínez-Sánchez P, García-Pastor A, Calleja P, Fuentes B, Sanz-Cuesta BE, et al. Alberta Stroke Program Early CT Score applied to CT angiography source images is a strong predictor of futile recanalization in acute ischemic stroke. *Neuroradiology*. 2016 May;58(5):487-93.
  138. Tateishi Y, Wisco D, Aoki J, George P, Katzan I, Toth G, et al. Large Deep White Matter Lesions May Predict Futile Recanalization in Endovascular Therapy for Acute Ischemic Stroke. *Interv Neurol*. 2015 Jan; 3(1):48-55.
  139. Mishra NK, Ahmed N, Andersen G, Egido JA, Lindsberg PJ, Ringleb PA, et al. Thrombolysis in very elderly people: controlled comparison of SITS International Stroke Thrombolysis Registry and Virtual International Stroke Trials Archive. *BMJ*. 2010 Nov 23; 341:c6046.
  140. Kim D, Ford GA, Kidwell CS, Starkman S, Vinuela F, Duckwiler GR, et al. Intra-Arterial Thrombolysis for Acute Stroke in Patients 80 and Older: A Comparison

- of Results in Patients Younger than 80 Years. *Am J Neuroradiol.* 2007 Jan; 28(1):159-63.
141. Loh Y, Kim D, Shi Z-S, Tateshima S, Vespa PM, Gonzalez NR, et al. Higher Rates of Mortality but Not Morbidity Follow Intracranial Mechanical Thrombectomy in the Elderly. *Am J Neuroradiol.* 2010 Aug; 31(7):1181-5.
  142. Leonard J, Frei D, Salottolo K, Fanale CV, Wagner JC, Whaley M, et al. Age  $\geq$ 80 Years Is Not a Contraindication for Intra-Arterial Therapy after Ischemic Stroke. *Cerebrovasc Dis Basel Switz.* 2015; 40(3-4):121-8.
  143. Chandra RV, Leslie-Mazwi TM, Oh DC, Chaudhry ZA, Mehta BP, Rost NS, et al. Elderly Patients Are at Higher Risk for Poor Outcomes After Intra-Arterial Therapy. *Stroke.* 2012 Sep; 43(9):2356-61.
  144. Duffis EJ, He W, Prestigiacomo CJ, Gandhi CD. Endovascular treatment for acute ischemic stroke in octogenarians compared with younger patients: a meta-analysis. *Int J Stroke Off J Int Stroke Soc.* 2014 Apr; 9(3):308-12.
  145. To CY, Rajamand S, Mehra R, Falatko S, Badr Y, Richards B, et al. Outcome of mechanical thrombectomy in the very elderly for the treatment of acute ischemic stroke: the real world experience. *Acta Radiol Open.* 2015 Sep; 10; 4(9):2058460115599423.
  146. Broussalis E, Weymayr F, Hitzl W, Unterrainer AF, Trinkla E, Killer M. Endovascular mechanical recanalization of acute ischaemic stroke in octogenarians. *Eur Radiol.* 2016 Jun; 26(6):1742-50.
  147. Kurre W, Aguilar-Pérez M, Niehaus L, Fischer S, Schmid E, Bänzner H, et al. Predictors of outcome after mechanical thrombectomy for anterior circulation large vessel occlusion in patients aged  $\geq$ 80 years. *Cerebrovasc Dis Basel Switz.* 2013; 36(5-6):430-6.
  148. Forti P, Maioli F, Procaccianti G, Nativio V, Lega M-V, Coveri M, et al. Independent predictors of ischemic stroke in the elderly: prospective data from a stroke unit. *Neurology.* 2013 Jan; 80(1):29-38.

## ***III. ANEXOS***

---

**ANEXO 1. CONSENTIMIENTOS INFORMADOS GENERAL Y USO COMPASIVO, PARA TLIV Y TIAM**

**Consentimiento informado**

DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO  
2 copias (1 para el paciente y otra para la HC)

Yo,.....

- Paciente
- Testigo
- Representante Legal

Declaro bajo mi responsabilidad que.....  
(nombre del paciente)

He (ha) recibido y leído la hoja de información sobre el tratamiento.

He (ha) podido hacer preguntas sobre el tratamiento.

He (ha) recibido suficiente información sobre el tratamiento.

He (ha) sido informado por:.....  
(nombre completo del médico)

Comprendo que la aceptación de la administración de este tratamiento es voluntaria y que he (ha) expresado libremente mi (su) conformidad para recibir el mismo.

.....  
Firma:

- Paciente
- Testigo
- Representante legal

.....

Fecha

Certifico haber explicado al paciente (y/o a su representante legal) mas arriba mencionado la naturaleza, objetivo, método y posibles riesgos y beneficios de este tratamiento.

.....

Firma del médico

Fecha



**Consentimiento informado**

DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO (USO COMPASIVO)  
2 copias ( 1 para el paciente y otra para la HC)

Yo,.....

- Paciente
- Testigo
- Representante Legal

Declaro bajo mi responsabilidad que.....

(nombre del paciente)

He (ha) recibido y leído la hoja de información sobre el tratamiento.

He (ha) podido hacer preguntas sobre el tratamiento.

He (ha) recibido suficiente información sobre el tratamiento.

He (ha) sido informado por:.....

(nombre completo del médico)

Comprendo que la aceptación de la administración de este tratamiento es voluntaria y que he (ha) expresado libremente mi (su) conformidad para recibir el mismo.

.....  
Firma:

- Paciente
- Testigo
- Representante legal

.....  
Fecha

Certifico haber explicado al paciente (y/o a su representante legal) mas arriba mencionado la naturaleza, objetivo, método y posibles riesgos y beneficios de este tratamiento.

.....

Firma del médico

Fecha

**ANEXO 2. INFORMACIÓN PARA EL TRATAMIENTO CON TLIV GENERAL, TLIV EN MAYORES DE 80 AÑOS Y TIAM.**

**Información al paciente del tratamiento con fibrinólisis intravenosa**

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE  
(Tratamiento del infarto cerebral con rt-PA IV)

---

Como ya conoce, se ha confirmado que Usted ha sido víctima de un Ictus, También llamado Infarto cerebral o accidente vascular cerebral.

Este Ictus o Infarto cerebral se debe a que un coágulo de sangre ha bloqueado una de sus arterias cerebrales y puede ocasionar un daño irreparable en su cerebro si se mantiene esta situación durante un periodo de tiempo prolongado. Este bloqueo es el responsable de los signos y síntomas que se aprecian después del ictus.

Actualmente, se dispone de fármacos (llamados trombolíticos) capaces de disolver estos coágulos de sangre rápidamente. Dichos medicamentos se utilizan de forma rutinaria en los hospitales para el tratamiento, por ejemplo, del infarto agudo de miocardio, causado por la obstrucción de las arterias coronarias.

El rt-PA es uno de los fármacos que ha demostrado su eficacia para la disolución de coágulos en cientos de miles de pacientes, reduciendo así la lesión cardiaca tras el infarto de miocardio. Su administración es una práctica habitual en los hospitales hoy en día.

Recientemente ha sido demostrada la eficacia de los trombolíticos (rt-PA) ha sido utilizando en esta indicación en más de 2.000 pacientes en el marco de distintos ensayos clínicos realizados en Estado Unidos y Europa y ha sido aprobada su utilización por la FDA en Norteamérica y desde Abril de 2003 en nuestro país. Su aplicación debe ser realizada por médicos expertos en su manejo, requiriendo el consentimiento informado del paciente que puede beneficiarse con su administración.

**Procedimiento del tratamiento**

Usted va a recibir toda la medicación que se está administrando habitualmente en los pacientes con un Infarto cerebral. Adicionalmente se le administrará el tratamiento trombolítico (rt-PA).

**Información sobre las propiedades y acciones del tratamiento trombolítico (rt-PA).**

El rt-PA es una proteína obtenida de cultivos celulares. Esta proteína es muy similar a la que se encuentra en condiciones naturales dentro del organismo humano y que activa el plasminógeno (otra sustancia natural endógena necesaria para la disolución del coágulo).

El rt-PA actúa sobre el proceso de coagulación de la sangre, asegurando la disolución de coágulo que bloquea el vaso sanguíneo localizado en el cerebro.

El rt-PA ha sido investigado previamente y de forma exhaustiva dentro del área cerebral en experiencias animales. El uso de rt-PA está autorizado totalmente en el tratamiento del infarto agudo de miocardio y en el de la embolia pulmonar. Recientemente ha sido demostrada su efectividad en el Infarto cerebral y su utilización ha sido aprobada por la FDA en Norteamérica y por la Agencia Española del Medicamento del Ministerio de Sanidad desde Abril de 2003.

El tratamiento consistirá en una perfusión intravenosa única de rt-PA de una hora de duración.

Además, recibirá otros cuidados y medicamentos, los mismos que hubiese recibido en caso de no administrarse el tratamiento trombolítico. Entre estas medidas se incluyen todos los análisis rutinarios de sangre, orina, estudios tomográficos computarizados (TAC o RM) y otras determinaciones médicas.

Durante el tratamiento puede recibir otros medicamentos, siempre que sean considerados necesarios. Puede también proseguir la medicación con otros preparados que le habían sido prescritos para otras enfermedades. Por favor, comente con su médico cualquier otra medicación.

#### Beneficios esperados

El beneficio esperado con el tratamiento trombolítico es que, al administrar rt-PA, los síntomas de su enfermedad mejoren considerablemente. Como hemos dicho, estaremos eliminando la causa que ha originado todo el proceso, por lo que cabe esperar que las secuelas producidas por el ictus se verán muy reducidas. Obtenemos una curación mas por cada siete tratamientos que administramos

#### Incomodidades y acontecimiento adversos.

La experiencia recogida hasta la fecha demuestra que, por lo general, la tolerancia al rt-PA es buena.

A continuación se indican los acontecimientos adversos, detectados en alguna ocasión, que pueden aparecer durante el tratamiento con rt-PA.

- rt-PA sé perfunde en una vena del brazo. En el punto de inyección puede observarse un pequeño derrame sanguíneo ( hematoma, “cardenal”). Como ocurre con todas las perfusiones o extracciones de muestras de sangre, el punto de inyección puede molestar.
- Entre los efectos secundarios adversos pueden incluirse la hemorragia visible en el punto de inyección como ya hemos dicho, o debido a otras lesiones vasculares previas desconocidas (p.e. hemorragia nasal, etc...), ya que el rt-PA influye sobre la coagulación de la sangre.
- Muy raramente, se han producido también otros efectos secundarios: elevación pasajera de la temperatura corporal, náuseas, vómitos, descenso de la presión arterial, exantema y obstrucción de las vías respiratorias. Por el

momento no se han comunicado reacciones alérgicas después de la administración de rt-PA.

En cualquier caso, de presentarse algún acontecimiento adverso, se le aplicarán inmediatamente todas las medidas necesarias para minimizar al máximo sus consecuencias.

- Existe un pequeño riesgo de hemorragia cerebral de aproximadamente un 6-8%. Sin embargo ello no contrarresta el beneficio terapéutico sobre las secuelas de la enfermedad, y no aumenta la mortalidad causada por el propio infarto cerebral.

## **Información al paciente del tratamiento con fibrinólisis IV en mayores de 80 años**

### INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE (Tratamiento del infarto cerebral con rt-PA IV en > 80 años)

---

Como ya conoce, se ha confirmado que Usted ha sido víctima de un Ictus, También llamado Infarto cerebral o accidente vascular cerebral.

Este Ictus o Infarto cerebral se debe a que un coágulo de sangre ha bloqueado una de sus arterias cerebrales y puede ocasionar un daño irreparable en su cerebro si se mantiene esta situación durante un periodo de tiempo prolongado. Este bloqueo es el responsable de los signos y síntomas que se aprecian después del ictus.

Actualmente, se dispone de fármacos (llamados trombolíticos) capaces de disolver estos coágulos de sangre rápidamente. Dichos medicamentos se utilizan de forma rutinaria en los hospitales para el tratamiento, por ejemplo, del infarto agudo de miocardio, causado por la obstrucción de las arterias coronarias.

El rt-PA es uno de los fármacos que ha demostrado su eficacia para la disolución de coágulos en cientos de miles de pacientes, reduciendo así la lesión cardiaca tras el infarto de miocardio. Su administración es una práctica habitual en los hospitales hoy en día.

Recientemente ha sido demostrada la eficacia de los trombolíticos (rt-PA) ha sido utilizando en esta indicación en más de 2.000 pacientes en el marco de distintos ensayos clínicos realizados en Estado Unidos y Europa y ha sido aprobada su utilización por la FDA en Norteamérica y desde Abril de 2003 en nuestro país. Su aplicación debe ser realizada por médicos expertos en su manejo, requiriendo el consentimiento informado del paciente que puede beneficiarse con su administración.

En dichos ensayos se excluyó a los pacientes mayores de 80 años por considerar que era posible que estas personas por la edad tuvieran mayor riesgo de complicaciones (como el sangrado que se detalla más abajo). No obstante en algunos hospitales se utiliza en pacientes mayores de 80 años sin que se haya visto que hayan tenido mayor número de sangrados cerebrales, por lo que se ofrece este tratamiento a personas mayores de 80 años si su neurólogo considera que el beneficio que se obtiene es mayor que el riesgo.

#### Procedimiento del tratamiento

Usted va a recibir toda la medicación que se está administrando habitualmente en los pacientes con un Infarto cerebral. Adicionalmente se le administrará el tratamiento trombolítico (rt-PA).

#### Información sobre las propiedades y acciones del tratamiento trombolítico (rt-PA).

El rt-PA es una proteína obtenida de cultivos celulares. Esta proteína es muy similar a la que se encuentra en condiciones naturales dentro del organismo humano y que activa el plasminógeno (otra sustancia natural endógena necesaria para la disolución del coágulo).

El rt-PA actúa sobre el proceso de coagulación de la sangre, asegurando la disolución de coágulo que bloquea el vaso sanguíneo localizado en el cerebro.

El rt-PA ha sido investigado previamente y de forma exhaustiva dentro del área cerebral en experiencias animales. El uso de rt-PA está autorizado totalmente en el tratamiento del infarto agudo de miocardio y en el de la embolia pulmonar. Recientemente ha sido demostrada su efectividad en el Infarto cerebral y su utilización ha sido aprobada por la FDA en Norteamérica y por la Agencia Española del Medicamento del Ministerio de Sanidad desde Abril de 2003.

El tratamiento consistirá en una perfusión intravenosa única de rt-PA de una hora de duración.

Además, recibirá otros cuidados y medicamentos, los mismos que hubiese recibido en caso de no administrarse el tratamiento trombolítico. Entre estas medidas se incluyen todos los análisis rutinarios de sangre, orina, estudios tomográficos computarizados (TAC o RM) y otras determinaciones médicas.

Durante el tratamiento puede recibir otros medicamentos, siempre que sean considerados necesarios. Puede también proseguir la medicación con otros preparados que le habían sido prescritos para otras enfermedades. Por favor, comente con su médico cualquier otra medicación.

#### Beneficios esperados

El beneficio esperado con el tratamiento trombolítico es que, al administrar rt-PA, los síntomas de su enfermedad mejoren considerablemente. Como hemos dicho, estaremos eliminando la causa que ha originado todo el proceso, por lo que cabe esperar que las secuelas producidas por el ictus se verán muy reducidas. Obtenemos una curación mas por cada siete tratamientos que administramos

#### Incomodidades y acontecimiento adversos.

La experiencia recogida hasta la fecha demuestra que, por lo general, la tolerancia al rt-PA es buena.

A continuación se indican los acontecimientos adversos, detectados en alguna ocasión, que pueden aparecer durante el tratamiento con rt-PA.

- rt-PA sé perfunde en una vena del brazo. En el punto de inyección puede observarse un pequeño derrame sanguíneo ( hematoma, “cardenal”). Como ocurre con todas las perfusiones o extracciones de muestras de sangre, el punto de inyección puede molestar.
- Entre los efectos secundarios adversos pueden incluirse la hemorragia visible en el punto de inyección como ya hemos dicho, o debido a otras lesiones vasculares previas desconocidas (p.e. hemorragia nasal, etc...), ya que el rt-PA influye sobre la coagulación de la sangre.

- Muy raramente, se han producido también otros efectos secundarios: elevación pasajera de la temperatura corporal, náuseas, vómitos, descenso de la presión arterial, exantema y obstrucción de las vías respiratorias. Por el momento no se han comunicado reacciones alérgicas después de la administración de rt-PA.

En cualquier caso, de presentarse algún acontecimiento adverso, se le aplicarán inmediatamente todas las medidas necesarias para minimizar al máximo sus consecuencias.

- Existe un pequeño riesgo de hemorragia cerebral de aproximadamente un 6-8%. Sin embargo ello no contrarresta el beneficio terapéutico sobre las secuelas de la enfermedad, y no aumenta la mortalidad causada por el propio infarto cerebral.

## **Información al paciente del tratamiento con fibrinólisis IA**

### INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE (Tratamiento endovascular agudo del infarto cerebral )

---

Como ya conoce, se ha confirmado que Usted ha sido víctima de un Ictus, También llamado Infarto cerebral o accidente vascular cerebral.

Este Ictus o Infarto cerebral se debe a que un coágulo de sangre ha bloqueado una de sus arterias cerebrales y puede ocasionar un daño irreparable en su cerebro si se mantiene esta situación durante un periodo de tiempo prolongado. Este bloqueo es el responsable de los signos y síntomas que se aprecian después del ictus.

Actualmente, se dispone de fármacos (llamados fibrinolíticos) capaces de disolver estos coágulos de sangre rápidamente. Dichos medicamentos se utilizan de forma rutinaria en los hospitales para el tratamiento, por ejemplo, del infarto agudo de miocardio, causado por la obstrucción de las arterias coronarias.

El intervencionismo mediante tratamientos fibrinolíticos o dispositivos para conseguir la apertura de la arteria (angioplastias, stents etc) es un tratamiento que se usa desde hace tiempo tras los infartos cardiacos. También ha demostrado ser efectivo en el ictus agudo, sobre todo si el tratamiento se inicia en las seis primeras horas tras el comienzo de los síntomas. La fibrinólisis disuelve los coágulos sanguíneos y, mediante este mecanismo, la circulación sanguínea cerebral puede normalizarse en muchos pacientes. En otros casos en los que la fibrinólisis no consiga disolver el coágulo o cuando se aprecia que existe un riesgo alto de hemorragia, se emplearán dispositivos para abrir la arteria como stents o para extraer el coágulo como lazos o dispositivos en forma de sacacorchos. De esta manera se puede evitar o reducir la extensión de un infarto cerebral.

La fibrinólisis no siempre produce que los coágulos sanguíneos se disuelvan ya que estos pueden ser diferentes en tamaño y composición. El tratamiento con fibrinólisis puede causar sangrado en el cerebro que puede ser importante y ocasionar un deterioro clínico. También puede ocurrir que por la introducción del cateter y manipulación del trombo en raras ocasiones se produzca un ictus en otro lugar o que al manipularlo se pueda romper un vaso y ocasionar un sangrado cerebral. Sin embargo, la fibrinólisis es un tratamiento altamente eficiente que puede conseguir la desaparición o una mejoría sustancial de los síntomas durante el tratamiento o algunas horas tras el mismo.

El tratamiento se administra directamente en la arteria ocluida. Para llegar a ella se debe introducir un cateter por vía femoral. Ud será vigilado de cerca durante las primeras 24 horas. El hecho de recibir este tratamiento no impide que Ud sea tratado de la misma manera que el resto de los pacientes con ictus que no han recibido el tratamiento con fibrinólisis.

Ud puede rechazar la realización de este tratamiento. Si lo decide así, recibirá el tratamiento estándar suministrado a los pacientes con ictus en el hospital.



## ANEXO 3. PUBLICACIÓN DEL TRABAJO SOBRE TIAM EN MAYORES DE 80 AÑOS.

Cardiovasc Intervent Radiol (2015) 38:288–294  
DOI 10.1007/s00270-014-0920-3



CLINICAL INVESTIGATION

ARTERIAL INTERVENTIONS

## Recanalization and Mortality Rates of Thrombectomy With Stent-Retrievers in Octogenarian Patients with Acute Ischemic Stroke

G. Parrilla · E. Carreón · J. Zamarro · M. Espinosa de Rueda ·  
B. García-Villalba · F. Marín · F. Hernández-Fernández ·  
A. Morales · M. Fernández-Vivas · R. Núñez · A. Moreno

Received: 2 January 2014 / Accepted: 21 April 2014 / Published online: 13 June 2014  
© Springer Science+Business Media New York and the Cardiovascular and Interventional Radiological Society of Europe (CIRSE) 2014

### Abstract

**Background** Our objective was to evaluate the effect of treatment with stent-retrievers in octogenarians suffering an acute ischemic stroke.

**Methods** A total of 150 consecutive patients with acute stroke who were treated with stent-retrievers between April 2010 and June 2012 were retrospectively reviewed. Patients were divided into those <80 years old ( $n = 116$ ) and those  $\geq 80$  ( $n = 34$ ). Baseline characteristics, procedure data, and endpoints (postprocedural NIHSS, death, and mRS at 3 months) were compared.

**Results** High blood pressure, atrial fibrillation, and anticoagulation were more frequent in octogenarians ( $p = 0.01$ ,  $0.003$ , and  $0.04$  respectively). There were no differences between both groups regarding previous intravenous thrombolysis (32.4 vs. 48.3 %,  $p = 0.1$ ), preprocedural NIHSS (18.1 vs. 16.8,  $p = 0.3$ ), procedure time (74.5 (40–114) min vs. 63 (38–92) min,  $p = 0.2$ ), revascularization time (380.5 (298–526.3) min vs. 350 (296.3–452.8),

$p = 0.3$ ), TICI  $\geq 2B$  (88.2 vs. 93.9 %,  $p = 0.1$ ), and symptomatic haemorrhage (5.9 vs. 2.6 %,  $p = 0.3$ ). Discharge NIHSS was higher in octogenarians (9.7 vs. 6.5,  $p = 0.03$ ). Death and 3-month mRS  $\geq 3$  were more frequent in octogenarians (35.3 vs. 17.2 %,  $p = 0.02$  and 73.5 vs. 37.1 %,  $p = 0.02$ ). ICA-involvement and prolonged revascularization involved higher mortality (66.7 vs. 27.6 %,  $p = 0.03$ ) and worse mRS (50 vs. 24.4 %,  $p = 0.06$ ) in octogenarians.

**Conclusions** In our series, treatment with stent-retrievers in octogenarians with acute ischemic stroke achieved good rates of recanalization but with a high mortality rate. ICA involvement and revascularization times beyond 6 hours associated to a worse prognosis. These data might be of value in the design of prospective studies evaluating the clinical efficacy of the endovascular treatments in octogenarians.

**Keywords** Neurointerventions · Endovascular treatment · Stroke therapy · Thrombectomy · Brain/neurological/nervous system · Stroke

G. Parrilla (✉) · J. Zamarro · M. Espinosa de Rueda ·  
B. García-Villalba · F. Hernández-Fernández · A. Moreno  
Service of Interventional Neuroradiology, Hospital Clínico  
Universitario Virgen de la Arrixaca, Carretera Madrid-Cartagena  
S/N, 30120 Murcia, Spain  
e-mail: gpr1972@gmail.com

E. Carreón · A. Morales  
Service of Neurology Hospital Clínico Universitario Virgen de la  
Arrixaca, Murcia, Spain

F. Marín  
Department of Cardiology, Hospital Clínico Universitario  
Virgen de la Arrixaca, Murcia, Spain

M. Fernández-Vivas · R. Núñez  
Intensive Care Unit, Hospital Clínico Universitario Virgen de la  
Arrixaca, Murcia, Spain

### Introduction

During the past years, there has been a significant increase in the proportion of acute ischemic stroke patients receiving revascularization by endovascular treatment, with patients aged  $\geq 80$  years having the lowest rate of utilization [1]. This tendency might be partly explained by the results of previous studies, which show that the mortality rate after different treatments (intravenous thrombolysis, intra-arterial thrombolysis, mechanical thrombectomy with classic retrievers) is higher in octogenarians than in younger patients, conveying increased age a higher rate of

stroke-related death [2–4]. In the past years, stent-retrievers seem to have opened a new window in the field of mechanical thrombectomy, achieving better angiographic and clinical outcomes than classic retrievers [5, 6], but their effect and security in the older patients have scarcely been reported [7]. We present the results of a series of octogenarians patients who were treated with stent-retrievers, compare them with a control group, and discuss the topic of endovascular treatment of acute stroke in octogenarians.

## Patients and Methods

### General Design of the Study

All patients with acute stroke that were treated with mechanical thrombectomy using stent retrievers between April 2010 and June 2012 were retrospectively reviewed from our centre's stroke database. For the purpose of this study, patients were divided into those <80 and those  $\geq$ 80 years old. Baseline characteristics (age, high blood pressure, diabetes mellitus, dyslipemia, atrial fibrillation, smoking habit, anticoagulant treatment), stroke parameters (stroke subtype, occluded vessel, previous intravenous thrombolysis, preprocedural National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS), procedure and revascularization times, and outcome (NIHSS at discharge, modified Rankin Scale at 3 months, and death) were subsequently compared.

Stroke subtype was established according to the aetiology into atherothrombotic, cardioembolic, arterial dissection, or undetermined (when no aetiology for the stroke could be found or when two or more possible etiologists were found). Location of the occluded vessel was established by catheter angiography and divided into extracranial internal carotid (ECA), intracranial internal carotid (ICA), middle cerebral artery (MCA), vertebrobasilar (VB), or tandem occlusion (TO). Procedural time was defined as the time between the groin puncture and angiographic revascularization of the vessel correspondent to TICI  $\geq$  2B. Revascularization time was the time between symptom onset and an angiographic revascularization TICI  $\geq$  2B.

### End Points

The end point of the study was to determine whether there were differences in the clinical outcome between both groups of patients. Clinical outcome was defined by post-procedural NIHSS, death, and modified Rankin scale 3 months postprocedure. Patients were followed up by neurologists in external consultation 3 months after discharge. In those cases which in-person follow-up was not possible (patient refusal, great disability), consultation was made by phone.

### Patient Transferral

Our hospital is the only endovascular stroke centre in the region, covering an area of 11,313 square kilometres and a population of approximately 1,470,000 people. It is situated in south of the region, and the patients to be considered for mechanical treatment who do not come directly to our emergency room are transferred to our centre either from the mobile emergency units that operate through the region or from the emergency rooms of the other six hospitals in the area. In one of these centres a neurologist on call evaluates the stroke patient, and in the other five centres and mobile emergency units the initial neurologic evaluation is performed by the emergency physicians. Each case considered subsidiary of mechanical thrombectomy is communicated by phone to the staff neurologist and neurointerventionist on call at our centre, and a decision to transfer the patient or not is made. The same vehicles then transfer those selected patients that had been initially attended by mobile units to our centre, and the nearest ambulance transfers those who have been attended in the emergency units of other hospitals.

### Stroke Protocol and Selection Criteria

Once in our centre, patients are selected for mechanical thrombectomy after an imaging and clinical protocol that is performed in all stroke patients who are considered candidates for intravenous thrombolysis and/or mechanical thrombectomy and includes urgent nonenhanced CT, CT angiography, and CT perfusion. Candidates for intravenous thrombolysis are selected according to the National Institute of Neurological Disorders [8] and Stroke and the Third European Cooperative Acute Stroke Study criteria [9, 10]. Indications for mechanical thrombectomy include 1) rescue therapy, performed in those patients in whom intravenous thrombolysis is not accompanied by a clinical response (improvement in NIHSS score  $\geq$  4) in the first 60 minutes after treatment, and 2) direct thrombectomy, which is performed in those patients in whom intravenous thrombolysis is contraindicated and in those with large vessel stroke that arrive at our hospital between 4.5 and 8 hours after symptom onset [11–15].

Exclusion criteria for mechanical thrombectomy included: presence of cerebral haemorrhage, an ASPECTS score of less than 7 in anterior circulation strokes or evidence of established large cerebellar and brain stem infarction in posterior circulation strokes in the nonenhanced CT, absence of large vessel vascular occlusion in the CT angiography, or any medical conditions that preclude a general anaesthesia. For those strokes beyond 6 hours since symptom onset, a CT perfusion mismatch greater than 50 % was also requested.

## Procedure

Before angiography and mechanical thrombectomy, all patients or relatives gave informed consent. All of the procedures were performed under general anaesthesia. Angiography was performed via a femoral approach using a 9F sheath and a diagnostic catheter, generally a JB 4F (Cordis, Miami Lakes, FL). Once the location of the clot was identified, the diagnostic catheter was removed and an 8F balloon guide catheter (Concentric Medical, Mountain View, CA) was advanced and placed in the internal carotid artery (anterior circulation strokes) or in the vertebral artery (posterior circulation strokes). For those cases in which the placement of an 8F catheter was not possible due to the diameter of the vertebral artery, a Neuron6F (Penumbra Inc., Alameda, CA) was placed instead. A Rebar-18 microcatheter (ev3 Neurovascular, Irvine, CA) with a 0.014-inch Traxcess guidewire (MicroVention, Tustin, CA) was then advanced distally to the clot. The microwire was then removed and a stent-retriever Solitaire AB 4 or 6 mm, FR 4 or 6 mm (ev3 Neurovascular), Trevo4 mm, Trevo Pro 4 mm (Concentric Medical), or Capture 3 or 4 mm (MindFrame, Irvine, CA) was used to engage and snare the clot. Once the clot was captured, the balloon guide catheter was inflated to temporarily arrest forward flow while the clot was being withdrawn. The clot was first pulled into the catheter guide and then completely out of the body while aspirating with a 50-mL syringe. The balloon was then deflated, and the flow was restored. Recanalization was assessed on the control angiogram following TICI classification [16].

## Postprocedure Management

Once the procedure was finished, the patients were admitted to the intensive care unit for 24 hours and then to the stroke unit. Antiplatelet or anticoagulation therapy was initiated after the initial postprocedural scan had ruled out symptomatic haemorrhage. The choice of therapy depended on the suspected aetiology of the stroke. Initial anticoagulation with intravenous heparin and a posterior switch to acenocoumarol was used for inferred cardioembolism in the setting of atrial fibrillation, whereas antiplatelet therapy (aspirin, 200 mg/day, or clopidogrel, 75 mg/day) was preferred in the setting of atherothrombotic aetiologies. Control of blood pressure, fever, hyperglycaemia, aspiration risk, deep venous thrombosis prophylaxis, and all other essential aspects in acute stroke management were performed following current stroke guidelines [17].

## Statistical Analyses

Continuous variables were tested for normality by the Kolmogorov-Smirnov test. Continuous variables are presented

as a mean  $\pm$  standard deviation (SD) or median (25th and 75th percentiles), as appropriate, and categorical variables as a percentage. Univariate analyses were performed, including the Student (or Mann-Whitney *U* test if appropriate) for the continuous variables and the Chi-square test for the categorical variables. We explored the influence of different variables on prognosis, in particular hypertension, internal carotid involvement, revascularization time beyond 6 hours, oral anticoagulation, and presence of atrial fibrillation. For determining the differences between the octogenarians group and those younger than 80 years, all variables with a  $p < 0.1$  on the univariate level were included into a multiple binomial regression analysis ( $p$  to enter = 0.05,  $p$  to leave = 0.1). Logistic regression models were used for dichotomous outcomes (e.g., mRS  $\geq 3$  and death). A value of  $p < 0.05$  was considered significant. Statistical analyses were performed using a statistical software package (Statistical Package for the Social Sciences, Version 17.0; SPSS, Chicago, IL).

## Results

### Baseline Characteristics

In Table 1, we show the clinical characteristics of the present cohort, comparing between octogenarians and younger patients. Hypertension, atrial fibrillation, and oral anticoagulation were more frequent in the octogenarian patients than in those patients younger than 80 years (88.2 vs. 65.5 %,  $p = 0.01$ ; 73.5 vs. 44.8 %,  $p = 0.003$ ; and 23.5 vs. 10.3 %,  $p = 0.04$ , respectively). Smoking habit was more frequent in the younger patients (32.8 vs. 8.8 %,  $p = 0.005$ ). Diabetes mellitus, coronary disease, and dyslipidemia showed no statistical differences between both groups. No differences were either detected regarding stroke subtype ( $p = 0.8$ ), location of the occluded vessel ( $p = 0.7$ ), previous intravenous thrombolysis (32.4 vs. 48.3 %,  $p = 0.1$ ), and preprocedural NIHSS (18.1 vs. 16.8 %,  $p = 0.3$ )

### Procedure Data

In Table 2, procedure and clinical outcome data are shown. There were no differences in the procedure times between both groups (63 (38–92) minutes in those younger than 80 years and 74.5 (40–114) minutes in the octogenarian patients,  $p = 0.2$ ). Revascularization times also showed no difference between both groups (350 (296.3–452.8) minutes and 380.5 (298–526.3) minutes, respectively,  $p = 0.3$ ). Time from symptom onset to groin puncture was 280 (235–365) minutes in patients younger than 80 years and 298 (247.5–421.3) minutes in octogenarians ( $p = 0.2$ ). Postprocedure TICI score  $\geq 2B$  was reached in 93.9 % of the patients younger than 80, and 88.2 % of the octogenarians,

**Table 1** Baseline characteristics of octogenarians and younger patients

	<80 years (n, %)	≥80 years (n, %)	p value
Male sex	66 (56.9)	12 (35.3)	0.03
High blood pressure	76 (65.5)	30 (88.2)	0.01
Diabetes mellitus	33 (28.4)	11 (32.4)	0.7
Coronary disease	14 (12.1)	5 (14.7)	0.7
Atrial fibrillation	52 (44.8)	25 (73.5)	0.003
Dyslipemia	45 (38.8)	16 (47.1)	0.4
Smoking	38 (32.8)	3 (8.8)	0.005
Anticoagulants	12 (10.3)	8 (23.5)	0.04
Occluded vessel	EICA 8 (6.9) IICA 21 (18.1) MCA 55 (47.4) TO 15 (12.9) VB 17 (14.7)	EICA 4 (11.8) IICA 8 (23.5) MCA 13 (38.2) TO 3 (8.8) VB 6 (17.7)	0.7
Stroke subtype	AT 39 (33.6) CE 44 (37.9) AD 3 (2.6) UN 30 (25.9)	AT 11 (32.4) CE 14 (41.2) AD 0 UN 9 (26.5)	0.8
Previous IV thrombolysis	56 (48.3)	11 (32.4)	0.1
Preprocedure NIHSS	16.8	18.1	0.3

EICA extracranial internal carotid artery, IICA intracranial internal carotid artery, MCA middle cerebral artery, TO tandem occlusion, VB vertebrobasilar, ATS atherothrombotic, CE cardioembolic, AD arterial dissection, UN undetermined, NIHSS National Institute of Health Stroke Scale

**Table 2** Procedure data and clinical outcome

	<80 years (n, %)	≥80 years (n, %)	p value
NIHSS at discharge	6.5	9.7	0.03
Time of procedure	63 (38–92)	74.5 (40–114)	0.2
Time of revascularization	350 (296.3–452.8)	380.5 (298–526.3)	0.3
Time from symptoms onset to groin puncture	280 (235–365)	298 (247.5–421.3)	0.2
Postprocedure TICI ≥ 2B	109 (93.9)	30 (88.2)	0.1
Symptomatic haemorrhage	3 (2.6)	2 (5.9)	0.3
mRS ≥ 3	44/102 (43.1)	25/29 (86.2)	<0.0001
mRS 3–5	23/102 (22.5)	13/29 (44.8)	0.03
Death	20/150 (17.2)	12/150 (35.3)	0.02
Causes of death	SP 14 (70) VR 0 SH 2 (10) SC 4 (20)	SP8 (66) VR 1 (8.3) SH 2 (16.7) SC 1 (8.3)	0.08

NIHSS National Institute of Health Stroke Scale, mRS modified Rankin Scale, TICI thrombolysis in cerebral infarction

without statistical difference between both groups ( $p = 0.1$ ). The percentage of symptomatic haemorrhage after thrombectomy was similar in both groups (5.9 and 2.6 %,  $p = 0.3$ ). There were no differences in the distribution of any of the stent-retrievers between older and younger patients (Solitaire 4:  $p = 0.4$ , Solitaire 6:  $p = 0.09$ , Trevo:  $p = 0.4$ , Capture:  $p = 0.5$ ).

**End Points**

Postprocedural NIHSS was statistically higher in the octogenarians group than in younger patients (9.7 and 6.5,  $p = 0.03$ ). Death rate was more frequent in the

octogenarians patients than in the younger group (35.3 vs. 17.2 %,  $p = 0.02$ ). In the octogenarians patients group, deaths were secondary to stroke progression (defined as a worsening of NIHSS  $\geq 4$ –15) in eight cases (66.7 %), symptomatic haemorrhage in two (16.7 %), and systemic complication (pneumonia) and vessel rupture in one case each (8.3 %). In those patients younger than 80, deaths were caused by stroke progression in 14 cases (70 %), systemic complications in 4 (20 %, corresponding to 1 pulmonary thromboembolism, 1 acute renal failure, and 2 sepsis of urinary and pulmonary origin), and 2 symptomatic haemorrhages (10 %). There were no statistically significant differences between both groups ( $p = 0.08$ ).

**Table 3** Multivariate analysis for mRS and death

	<i>p</i>	Odds ratio (95 % CI)		<i>p</i>	Odds ratio (95 % CI)
mRS 3–5 AT 3 months			Death		
Male sex	0.9	0.92 (0.4–2.2)	Male sex	0.4	1.45 (0.6–3.5)
High blood pressure	0.01	5.05 (1.4–18.4)	High blood pressure	0.3	1.73 (0.6–4.8)
Atrial fibrillation	0.6	0.8 (0.3–19.3)	Atrial fibrillation	0.3	1.54 (0.6–3.8)
Smoking	0.06	0.31 (0.1–1.1)	Smoking	0.8	1.18 (0.4–3.5)
Oral anticoagulation	0.7	0.82 (0.3–2.7)	Oral anticoagulation	0.3	1.73 (0.6–4.9)

*NIHSS* National Institute of Health Stroke Scale, *mRS* modified Rankin Scale, *SH* symptomatic haemorrhage, *SP* stroke progression, *SC* systemic complication, *TICI* thrombolysis in cerebral infarction, *VR* vessel rupture

**Table 4** Subgroup analysis by occluded vessel and time of revascularization

	<80 years old	≥80 years old	<i>p</i>
Occluded vessel			
ICA (extra or intracranial)	29	12	0.23
Other vessels	87	22	
Carotid occlusion			
mRS ≥3	2/22 (9.1)	2/10 (20.0)	0.56
Death	8/29 (27.6)	8/12 (66.7)	0.03
Other vessels			
mRS ≥3	21/78 (26.9)	11/19 (57.8)	0.01
Death	12/87 (13.8)	4/22 (18.2)	0.6
Time of revascularization			
<6 hours	56	10	0.21
>6 hours	48	20	
<6 hours			
mRS ≥3	13/50 (26.0)	5/9 (55.6)	0.12
Death	9/56 (16.1)	2/11 (18.2)	1.00
>6 hours			
mRS ≥3	10/41 (24.4)	8/16 (50.0)	0.06
Death	9/48 (18.6)	6/19 (31.6)	0.25

*ICA* internal carotid artery, *mRS* modified Rankin Scale

A modified Rankin Scale at 3 months  $\geq 3$  was significantly more frequent in the octogenarians group than in those younger than 80 years of age (86.2 vs. 43.1 %,  $p < 0.0001$ ). The effect of thrombectomy on survivors also was studied by performing a new analysis in which those patients with modified Rankin Scale = 6 (death) were excluded. In those patients with a 3-month modified Rankin Scale = 3–5, a statistical difference between octogenarians and younger patients also was found ( $p = 0.03$ ).

All variables with a  $p < 0.1$  on the univariate level (high blood pressure, atrial fibrillation, oral anticoagulation, and smoking) were included into a multiple logistic regression analysis (Table 3). A previous history of hypertension independently associated to a modified Rankin Scale 3–5 at 3 months ( $p = 0.01$ ).

As shown in Table 4, no differences in the distribution of ICA/other vessels were found between both groups ( $p = 0.23$ ). However, ICA occlusion was associated with higher mortality in octogenarians than in younger patients ( $p = 0.03$ ), without differences in the 3-month mRS ( $p = 0.56$ ). Regarding the time of revascularization, no differences in the distribution below or beyond 6 hours were found between both groups ( $p = 0.21$ ). A trend to a worse mRS at 3 months was observed in those octogenarians treated beyond 6 hours, but it did not reach statistical significance ( $p = 0.06$ ). There was no difference in mortality ( $p = 0.25$ ).

## Discussion

The purpose of our study was to test the effect of mechanical thrombectomy with stent-retrievers in octogenarians with acute ischemic stroke. Our results indicate that the use of these devices achieve good rates of recanalization in elderly patients (88.2 %) but still with a remarkably high mortality rate (35.3 %) and poor clinical prognosis (NIHSS at discharge, 3 months mRS) compared with younger patients.

Previous studies have already shown that poor outcomes after ischemic stroke are more frequent in octogenarians than in younger patients and that age  $\geq 80$  years is a predictor of higher mortality and poorer functional outcome compared with younger patients after intravenous thrombolysis [2]. In the field of the endovascular therapy prior to stent-retrievers (Table 5), Kim et al. [3] obtained a recanalization rate of 68 % by using intraarterial thrombolysis with urokinase or tPA, with a mortality of 43 % and a tendency to higher mortality rates and lower functional outcomes in the octogenarians group compared with younger patients. Loh et al. [4] reported recanalization rates of 81 % and a mortality of 48 % in acute stroke octogenarians treated with the Merci thrombectomy device. Mono et al. [18] treated 53 patients with intra-arterial thrombolytics plus optional mechanical therapy with aspiration, clot retrieval, angioplasty, and/or stenting, with

**Table 5** Endovascular treatment of acute stroke in octogenarians. Most relevant previous studies and current series

Type of endovascular therapy	Number of patients $\geq 80$	TICI $\geq 2B$	Symptomatic Hemorrhage	mRS $\geq 3$	Mortality
UK, rTPA (3)	33	68 %	7 %	73 %	43 %
UK, rTPA, AS- AP- ST (18)	53	65 %	6 %	72 %	40 %
Classic retrievers: Merci (4)	31	81 %	11 %	79 %	48 %
Classic retrievers: Merci, Penumbra (19)	34	71 %	4 %	97 %	58 %
Stent-retrievers: Solitaire FR (7)	50	74 %	14 %	89 %	44 %
Stent-retrievers: Solitaire FR, Trevo, Capture (our center)	34	88 %	5 %	73 %	35 %

TICI thrombolysis in cerebral infarction; mRS modified Rankin Scale; UK urokinase; rTPA recombinant tissue plasminogen activator MR mechanical recanalization; AS clot aspiration; AP angioplasty' ST stenting

similar results, and Chandra et al. [19] reviewed 34 patients treated with the Merci retriever or the Penumbra aspiration device, finding a mortality of 58 % and mRS  $\geq 3$  at 3 months of 97 %. Previous studies with stent retrievers in patients older than 80 years include Gratz et al. [7], who studied 50 octogenarian patients with anterior circulation strokes treated exclusively with Solitaire FR, with a recanalization rate of 74 %, mRS  $\geq 3$  at 3 months of 89 %, and mortality of 44 %. Other articles analyzed the general impact of age in the clinical response to mechanical thrombectomy [20–22], but these papers did not focus on the subgroup of octogenarians and included other mechanical therapies different to stent-retrievers.

Our series differ from Gratz's in that both patients with anterior and posterior circulation strokes have been included and up to four different stent-retrievers (not only Solitaire FR) could be chosen for treatment by the neuro-interventionist in charge. However, the similar results obtained seem to confirm that, despite the high rates of recanalization, thrombectomy with stent retrievers in octogenarians are still associated with high mortality and morbidity rates. This bad clinical evolution is probably due to the vascular fragility of these patients, which is favoured by age and the higher incidence of related risk factors, but some modifiable factors also might be influencing.

In this sense, our results suggest that three main factors may influence the worst prognosis observed in the group of octogenarians: (1) higher incidence of risk factors, such as high blood pressure ( $p = 0.01$ ), atrial fibrillation ( $p = 0.003$ ), or anticoagulants intake ( $p = 0.04$ ), (2) the location of the occluded vessel (ICA occlusion associate to higher mortality in octogenarians than in younger patients ( $p = 0.034$ ), and (3) the revascularization time, which shows an association trend with worst 3-month mRS in those octogenarians treated beyond 6 hours (Table 3). This seems to indicate that these three conditions (associated cardiovascular risk factors, ICA involvement, and revascularization time  $> 6$  hours) are especially harmful for the elderly patients and could be taken into account to adapt selection

criteria and procedural and postprocedural management approaches and avoid futile recanalization in this group of age.

The main drawbacks of our study are related with the prolonged revascularization times, which are due to the big area/population covered by our centre and an inefficient patient transfer system, which is currently being improved with measures, such as a bigger mobile unit's fleet or a 24-hour stroke ambulance located in each of the six big main hospitals of the region. These prolonged times are observed in both arms of the study (octogenarians and younger patients,  $p = 0.4$ ), which makes the differences found in mortality and clinical outcome still of value.

Also of interest, our procedure times seem to be slightly beyond what is considered optimal. At our centre, stroke thrombectomies are performed under general anaesthesia, a situation that allows us to work in a more controlled situation but may carry a longer preparation of the patient. Our current results seem to indicate that sedation might be a better option to save critical time in the elderly patients. Prospective studies are needed to test this and the previous aspects suggested by our results.

## Conclusions

In our series, treatment with stent-retrievers in octogenarians with acute ischemic stroke achieved good rates of recanalization but worse clinical outcome than younger patients. A higher incidence of risk factors, ICA involvement, and revascularization times beyond 6 hours were associated to a worse prognosis. These data might be of value in the design of prospective studies evaluating the clinical efficacy of the endovascular treatments in octogenarians.

**Conflict of interest** All authors declare that they have no conflict of interest.

**Sources of funding** None.

## References

- Hassan AE, Chaudry SA, Grigoryan M et al (2012) National trends in utilization and outcomes of endovascular treatment of acute ischemic stroke patients in the mechanical thrombectomy era. *Stroke* 43:3012–3017
- Mishra NK, Ahmed N, Andersen G et al (2010) Thrombolysis in very octogenarians people: controlled comparison of SITS International Stroke Thrombolysis Registry and Virtual International Stroke Trials Archive. *BMJ* 341:c6046. doi:10.1136/bmj.c6046
- Kim D, Ford GA, Kidwell CS et al (2007) Intra-arterial thrombolysis for acute stroke in patients 80 and older: a comparison of results in patients younger than 80 years. *Am J Neuroradiol* 28:159–163
- Loh Y, Kim D, Shi ZS et al (2010) Higher rates of mortality but not morbidity follow intracranial mechanical thrombectomy in the octogenarians. *Am J Neuroradiol* 31:1181–1185
- Novakovic RL, Toth G, Narayanan S et al (2012) Retrievable stents, “stentriever,” for endovascular acute ischemic stroke therapy. *Neurology* 79(13 Suppl 1):S148–S157
- Saver JL, Jahan R, Levy EI et al (2012) Solitaire flow restoration device versus the Merci Retriever in patients with acute ischemic stroke (SWIFT): a randomised, parallel-group, non-inferiority trial. *Lancet* 380:1241–1249
- Gratz PP, Jung S, Schroth G et al (2013) Outcome of standard and high risk patients with acute anterior circulation stroke after stent retriever thrombectomy. *Stroke* Nov 21 (Epub ahead of print)
- (1995) Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke: the National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. *N Engl J Med* 333:1581–1587
- Wahlgren N, Ahmed N, Davalos A et al (2008) Thrombolysis with alteplase 3–4.5 h after acute ischaemic stroke (SITS-ISTR): an observational study. *Lancet* 372:1303–1309
- Hacke W, Kaste M, Bluhmki E et al (2008) Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *New Engl J Med* 359:1317–1329
- Smith WS, Sung G, Starkman S et al (2005) Safety and efficacy of mechanical embolectomy in acute ischemic stroke: results of the MERCI trial. *Stroke* 36:1432–1438
- Smith WS, Sung G, Saver J et al (2008) Mechanical thrombectomy for acute ischemic stroke: final results of the Multi MERCI trial. *Stroke* 39:1205–1212
- Castaño C, Dorado L, Guerrero C et al (2010) Mechanical thrombectomy with the Solitaire AB device in large artery occlusions of the anterior circulation: a pilot study. *Stroke* 41:1836–1840
- Wehrschaetz M, Wehrschaetz E, Augustin M et al (2011) Early single-center experience with the Solitaire thrombectomy device for the treatment of acute ischemic stroke. *Interv Neuroradiol* 17:235–240
- Kan PT, Orion D, Yashar P et al (2011) Intra-arterial thrombolysis and thrombectomy for acute ischemic stroke: technique and results. *J Neurosurg Sci* 55:151–160
- Higashida RT, Furlan AJ, Roberts H et al (2003) Trial design and reporting standards for intraarterial cerebral thrombolysis for acute ischemic stroke. *Stroke* 34:109–137
- Adams HP, del Zoppo G, Alberts HJ et al (2007) Guidelines for the early management of adults with ischemic stroke. *Circulation* 115:478–534
- Mono ML, Romagna L, Jung S et al (2012) Intra-arterial thrombolysis for acute ischemic stroke in octogenarians. *Cerebrovasc Dis* 33:116–122
- Chandra R, Leslie-Mazwi TM, Oh D et al (2012) Elderly patients are at higher risk for poor outcomes after intra-arterial therapy. *Stroke* 43:2356–2361
- Raouf H, Eugene F, Ferre JC et al (2013) Prognostic factors for outcomes after mechanical thrombectomy with Solitaire stent. *J Neuroradiol* 40:252–259
- Kurre W, Aguilar-Perez M, Niehaus L et al (2013) Predictors of outcome after mechanical thrombectomy for anterior circulation large vessel occlusion in patients aged over 80 years. *Cerebrovasc Dis* 36:430–436
- Singer OC, Haring HP, Trenkler J et al (2013) Age dependency of successful recanalization in anterior circulation stroke: The EN-DOSTROKE study. *Cerebrovasc Dis* 36:437–455

