



Universitat Autònoma de Barcelona

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi doctoral i la seva utilització ha de respectar els drets de la persona autora. Pot ser utilitzada per a consulta o estudi personal, així com en activitats o materials d'investigació i docència en els termes establerts a l'art. 32 del Text Refós de la Llei de Propietat Intel·lectual (RDL 1/1996). Per altres utilitzacions es requereix l'autorització prèvia i expressa de la persona autora. En qualsevol cas, en la utilització dels seus continguts caldrà indicar de forma clara el nom i cognoms de la persona autora i el títol de la tesi doctoral. No s'autoritza la seva reproducció o altres formes d'explotació efectuades amb finalitats de lucre ni la seva comunicació pública des d'un lloc aliè al servei TDX. Tampoc s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant als continguts de la tesi com als seus resums i índexs.

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis doctoral y su utilización debe respetar los derechos de la persona autora. Puede ser utilizada para consulta o estudio personal, así como en actividades o materiales de investigación y docencia en los términos establecidos en el art. 32 del Texto Refundido de la Ley de Propiedad Intelectual (RDL 1/1996). Para otros usos se requiere la autorización previa y expresa de la persona autora. En cualquier caso, en la utilización de sus contenidos se deberá indicar de forma clara el nombre y apellidos de la persona autora y el título de la tesis doctoral. No se autoriza su reproducción u otras formas de explotación efectuadas con fines lucrativos ni su comunicación pública desde un sitio ajeno al servicio TDR. Tampoco se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al contenido de la tesis como a sus resúmenes e índices.

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis and its use must respect the rights of the author. It can be used for reference or private study, as well as research and learning activities or materials in the terms established by the 32nd article of the Spanish Consolidated Copyright Act (RDL 1/1996). Express and previous authorization of the author is required for any other uses. In any case, when using its content, full name of the author and title of the thesis must be clearly indicated. Reproduction or other forms of for profit use or public communication from outside TDX service is not allowed. Presentation of its content in a window or frame external to TDX (framing) is not authorized either. These rights affect both the content of the thesis and its abstracts and indexes.

TESIS DOCTORAL

**MONOTORIZACIÓN
NEUROFISIOLÓGICA
INTRAOPERATORIA DURANTE EL
TRATAMIENTO ENDOVASCULAR
DEL ICTUS ISQUÉMICO AGUDO
ESTUDIO IOMIS**

Tesis presentada para optar al grado de Doctor

Doctoranda:

Alicia Martínez Piñeiro

Director:

Dr. Antonio Dávalos Errando

Tutor:

Dr. Antonio Dávalos Errando



Universitat Autònoma
de Barcelona

UNIVERSITAT AUTÒNOMA DE BARCELONA

Programa de Doctorado en Medicina
Departamento de Medicina

BARCELONA 2022

No dejaríamos de dar “gracias”, si fuéramos verdaderamente conscientes de todas las “bendiciones” que recibimos cada día. Dar “gracias” es un ejercicio necesario de Humanidad y humildad que nos acerca a la realidad de que no podemos hacer nada por nosotros mismos. Por ello, no puedo dejar de hacerlo con ocasión de haber completado este proyecto de tesis doctoral. Han sido 9 años de esfuerzo y dedicación que no podrían haber llegado a buen puerto sin la ayuda de muchas personas.

En lo profesional, quiero agradecer en primer lugar a mis directores, los Drs. Antoni Dávalos y Jaume Coll toda la confianza que me han brindado desde el momento que inicié la residencia de Neurología. Es un gusto y un privilegio haber podido acceder a sus enseñanzas, experiencia y continuar haciéndolo en los nuevos proyectos que han surgido a partir de esta tesis doctoral. Toni, gracias por haberme apoyado en todas las etapas que he pasado desde que me recibiste cálidamente en abril de 2006: como residente, adjunto y responsable de la Unidad de Enfermedades Neuromusculares has apostado y creído en mis capacidades y en las de mis compañeros/as.

Jaume, quiero darte las “gracias” por tu tiempo y paciencia, por haber sido mi mentor y por haberme enseñado no sólo “l’ofici”, sino por haberme hecho crecer como persona. Gracias por haberme escuchado, defendido y acompañado en lo profesional y en todo lo que ha ido aconteciendo durante los 16 años que hemos compartido.

Gracias a mis compañeros/as de la Unidad de Enfermedades Neuromusculares: Giuseppe, Alba, Miriam, Andrea, Eduard, Roberto y Vicky. Su calidad extraordinaria como personas y profesionales hace que siempre hayan estado dispuestos a tender su mano y su ayuda ha sido fundamental para que este proyecto de tesis doctoral haya sido una realidad. También quiero agradecer muy especialmente a todo el Grupo de Investigación de Enfermedades Neuromusculares y Neuropediátricas su incansable dedicación y disponibilidad, especialmente a Gisela, de la que he aprendido muchísimo en lo personal y profesional.

Gracias a todos mis compañeros/as del Servicio de Neurología. Especialmente, quiero agradecer a Juan Luis y a Manolo todo el tiempo que han invertido en enseñarme Neurología y, con su ejemplo, a intentar ser mejor persona cada día. Quiero agradecer a Mónica su respaldo, comprensión, paciencia, empatía y su apoyo al crecimiento y desarrollo de la Unidad. Gracias Meri, por estar siempre dispuesta a escuchar con una sonrisa y tu compañía en los cafés matinales. Aunque su camino se haya alejado del hospital, quiere trasladar mi gratitud y cariño a Carlos, Josevi y Tamara, grandes profesionales y personas.

No quiero perder la oportunidad de agradecer a todas las personas que me han formado y me han hecho crecer desde todos los puntos de vista. Isabel, Enrica y Sedat, gracias por haberme transmitido gratuitamente vuestra pasión por la monitorización intraoperatoria y por el trabajo bien hecho. Juan, me impactó tu capacidad y manera de pensar y tu necesidad de mejorar la atención a los pacientes mediante la investigación.

Elena y Ana Clara, habéis sido mucho más que mis "Rs-mayores": soy muy afortunada de haber contado y seguir contando con vosotras. Espero que compartamos camino durante mucho tiempo más.

Marc, Olivier, Ángel y Raúl, gracias por haber hecho que este proyecto no finalice aquí y tenga continuidad y perspectivas de futuro.

En lo personal, no podré llegar a agradecer suficientemente "TODO" lo que mi familia ha hecho por mí. Gracias a mi padre a mi madre por su amor y sacrificio para que nunca nos faltara de nada y pudiéramos labrarnos nuestro propio futuro. De ellos, he aprendido la virtud del trabajo y del sacrificio, la perseverancia y el respeto. Sólo espero que con esta tesis pueda devolverles una pequeña parte de todo ello en forma de alegría y orgullo. Gracias a mi hermana Silvia por acompañarme cuando lo he necesitado, sin juzgarme ni esperar nada a cambio, con inmenso cariño y comprensión. Soy tremendamente afortunada por contar con tres maravillosos cuñados/as: Blas, Silvia y Marc y con mis sobrinos/as: Blai, Bianca y Marc,

tesoros que derrochan ternura, alegría y bondad. Gracias, Ana y Jordi, por vuestra disponibilidad y ayuda incondicional en todo momento.

Nunca habría pensado que recibiría el mejor de los regalos: una familia “propia”. Gracias Irina, mi pareja, compañera y mejor amiga. Gracias por tu inmensa paciencia, por quererme tal como soy y darme la libertad necesaria para afrontar todas mis inquietudes profesionales, aunque ello signifique poder compartir menos tiempo juntas. Gran parte de esta tesis doctoral es tuya por todas las madrugadas interrumpidas, por saber dar siempre el consejo justo y pragmático. No puedo imaginarme compartiendo este momento ni todo lo que ha de venir con otra persona. Gracias por haber hecho que Aina llegara a nuestras vidas. Gracias, Aina porque una sonrisa, un abrazo tuyo hacen que desaparezca todo lo negativo que pueda haber a nuestro alrededor.

Por último, quisiera agradecer la amistad de personas muy especiales para mí, que, con su compañía, alegran el alma: Luisa, Laura, Gemma, Lorena, Eu, Olga, Ruth, Amalia, Joan, Ángel, Lita, Mónica, Jordi, Nuria, Pedro, Jordi y Laia.

A

ACI: Arteria carótida interna

ACM: Arteria cerebral media

ADC: *Apparent Diffusion Coefficient* (coeficiente de difusión aparente)

AIS: *Acute Ischemic Stroke* (ictus isquémico agudo)

ASPECTS: *Alberta Stroke Program Early Computed Tomographic Score*

AUC: *Area under the curve* (área bajo la curva)

C

CBF: *Cerebral Blood Flow* (flujo sanguíneo cerebral)

rCBF: *Relative Cerebral Blood Flow* (flujo sanguíneo cerebral relativo)

CBV: *Cerebral blood volume* (volumen sanguíneo cerebral)

CMRO2: *Cerebral metabolic rate of oxygen consumption* (tasa metabólica de utilización de oxígeno)

CoPEM: Potencial evocado motor corticobulbar

CTA: *Computed Tomography Angiography* (angio-TC)

CTI: Centro Terciario de Ictus

CTP: *Computed Tomography Perfusion* (TC-perfusión)

D

DE: Desviación estándar

DCS: *Direct Cortical Stimulation* (estimulación directa cortical)

dMRA: *Dynamic postcontrast MR angiography* (angio-RM dinámica)

DSA: *Digital Subtraction Angiography* (angiografía de substracción digital)

DSC: *Dynamic Susceptibility Contrast* (contraste de susceptibilidad dinámica)

DT: *Delay Time* (tiempo de retraso)

DWI: *Diffusion-Weighted Imaging* (imagen potenciada en difusión)

E

EEG: Electroencefalografía

EPSPs: *Excitatory postsynaptic potentials* (potenciales evocados postsinápticos excitatorios)

FLAIR: *Fluid-attenuated inversion recovery*

F

GP: *Groin Puncture* (punción femoral)

G

HIR: *Hypoperfusion Intensity Ratio* (índice de intensidad de hipoperfusión)

H

I

IC: Intervalo de confianza

IIA: Ictus isquémico agudo

M

IOM: *Intraoperative Monitoring* (monitorización neurofisiológica intraoperatoria)

MMT: *Mean Transient Time* (tiempo de tránsito medio)

MRA: *Magnetic Resonance Angiography* (angio-RM)

mRS: *Modified Rankin Scale* (escala modificada de Rankin)

MT: *Mechanical Thrombectomy* (trombectomía mecánica)

N

NCCT: *Non contrast Computed Tomography* (TC simple)

O

NIHSS: *National Health Institute Stroke Score* (escala NIHSS)

OMI: *Oxygen Metabolic Index* (Índice Metabólico de Oxígeno)

OR: *Odds Ratio*

P

PEAT: Potencial evocado auditivo de tronco

PEMs: Potenciales evocados motores

PES: Potenciales evocados somatosensoriales

PET: *Position Emission Tomography* (tomografía de emisión de positrones)

PEV: Potencial evocado visual

PWI: *Perfusion-Weighted Imaging* (imágenes potenciadas en perfusión)

R

RM: Resonancia Magnética

ROC: *Receiver Operating Characteristic* (Característica Operativa del Receptor)

ROS: Radicales libres

S

SEG: Segundos

SEP: *Somatosensory Evoked Potentials*

SI: *Source imaging* (imagen fuente)

T

SICH: *Symptomatic intracerebral hemorrhage* (hemorragia intracraneal sintomática)

tTPA: *Recombinant tissue plasminogen activator* (activador tisular del plasminógeno)

TEV: Tratamiento endovascular

TICA: *Terminal Internal Carotid Artery* (arteria carótida interna terminal)

TICI: *Thrombolysis In Cerebral Infarction score*

TIV: Trombólisis intravenosa

TIVA: *Total Intravenous Anesthesia* (anestesia intravenosa total)

TM: Trombectomía mecánica

TMax: *Time-to-Maximum* (tiempo hasta el máximo)

TOF: *Time-of-flight*

TTP: *Time to peak* (Tiempo al pico)

P

PES: Potenciales evocados somatosensoriales

U

UCI: Unidad de Cuidados Intensivos

UIA: Unidad de Ictus Agudos

V

VPN: Valor predictivo negativo

VPP: Valor predictivo positivo

AGRADECIMIENTOS	3
ABREVIATURAS	6
RESUMEN	10
ABSTRACT	12
1. INTRODUCCIÓN	15
1.1. CONCEPTO DE ICTUS O ENFERMEDAD CEREBROVASCULAR	17
1.2. ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS E IMPACTO SOCIOSANITARIO DEL ICTUS	17
1.3. MEDICINA BASADA EN LA EVIDENCIA: UNIDADES DE ICTUS Y TROMBÓLISIS SISTÉMICA	18
1.3.1. Unidades de ictus	18
1.3.2. Trombólisis sistémica	20
1.3.3. Limitaciones de la trombólisis sistémica	22
1.3.4. Características del trombo y recanalización arterial. Tratamiento endovascular	22
1.4. BASES FISIOPATOLÓGICAS DEL INFARTO ISQUÉMICO CEREBRAL QUE SUSTENTAN LA PRESENTE INVESTIGACIÓN	24
1.4.1. Cascada isquémica cerebral	24
1.4.2. Penumbra isquémica	28
1.4.2.1. Diagnóstico de penumbra isquémica mediante técnicas de neuroimagen	30
1.4.2.2. Papel de la circulación colateral en la penumbra isquémica	43
1.4.2.3. Diagnóstico bioquímico de la penumbra isquémica	45
1.5. MONITORIZACIÓN INTROOPERATORIA DE POTENCIALES EVOCADOS	47
1.5.1. Concepto	47
1.5.2. Técnicas neurofisiológicas	49
1.5.3. Potenciales evocados somatosensoriales	49
1.5.4. Aplicaciones de los potenciales evocados en patología vascular del sistema nervioso central	53
1.5.4.1. Monitorización de potenciales evocados e ictus isquémico agudo	56
2. HIPÓTESIS	59
3. OBJETIVOS	65
4. METODOLOGÍA	69
4.1. DISEÑO DEL ESTUDIO	71
4.2. PACIENTES	71
4.3. TRATAMIENTO MÉDICO Y TROMBECTOMÍA MECÁNICA	72
4.4. VARIABLES CLÍNICAS Y DE NEUROIMAGEN	73
4.4.1. Protocolo de imagen	74
4.4.2. Postproceso y variables radiológicas	75
4.5. MONITORIZACIÓN INTRAOPERATORIA DE POTENCIALES EVOCADOS SOMATOSENSORIALES	77
4.6. RÉGIMEN ANESTÉSICO	79
4.7. VARIABLES DE RESULTADO	80
4.8. VARIABLES DE SEGURIDAD	80
4.9. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	81
5. RESULTADOS	85
5.1. VARIABLES CLÍNICAS	89
5.1.1. Características basales de la muestra	89
5.1.2. Variables neurofisiológicas	89
5.1.3. Variables resultado primarias y secundarias en la población con intención de testar	91
5.2. CAPACIDAD PREDICTIVA DE LA RESPUESTA N20 EVALUADA ANTES DE LA TROMBECTOMÍA MECÁNICA SOBRE EL BUEN PRONÓSTICO FUNCIONAL	91
5.2.1. Variables basales asociadas al buen pronóstico funcional (mRS \leq 2) a los 7 días	91

5.2.2. Capacidad predictiva de la respuesta N20 previa a la TM sobre el buen pronóstico funcional (mRS \leq 2) a los 7 días.....	93
5.2.3. Capacidad predictiva de la respuesta N20 previa a la TM sobre el rango de capacidad funcional a los 7 días del ictus	98
5.2.4. Capacidad predictiva de la respuesta N20 previa a la TM sobre el buen pronóstico funcional (mRS \leq 2) a los 90 días del ictus	100
5.2.5. Capacidad predictiva de la respuesta N20 previa a la TM sobre el rango de capacidad funcional a los 90 días del ictus	107
5.2.6. Respuesta N20 previa a la TM y mejoría neurológica a las 24 horas del ictus	109
5.2.7. Respuesta N20 previa a la TM y mejoría dramática a las 24 horas del ictus	110
5.2.8. Respuesta N20 basal y pruebas de neuroimagen en fase aguda	111
5.2.8.1. Respuesta N20 basal y puntuación de la escala ASPECTS	111
5.2.8.2. Respuesta N20 basal y core de la lesión isquémica	113
5.2.8.3. Respuesta N20 basal y volumen de tejido isquémico	113
5.2.8.4. Respuesta N20 basal y estado de la circulación colateral	114
5.2.9. Comparación entre la capacidad predictiva de la respuesta N20 y de las pruebas de neuroimagen previas a la TM sobre el buen pronóstico funcional (mRS \leq 2) a los 7 días	116
5.2.10. Variables de tiempo y registro de respuesta N20 previo a la TM.....	118
5.3. CAPACIDAD PREDICTIVA DE LA RESPUESTA N20 EVALUADA TRAS LA TROMBECTOMÍA MECÁNICA SOBRE EL BUEN PRONÓSTICO FUNCIONAL.....	118
5.3.1. Capacidad predictiva de la respuesta N20 tras la la TM sobre el buen pronóstico funcional (mRS \leq 2) a los 7 días del ictus	118
5.3.2. Capacidad predictiva de la respuesta N20 tras la TM sobre el rango de capacidad funcional a los 7 días del ictus	123
5.3.3. Capacidad predictiva de la respuesta N20 tras la la TM sobre el buen pronóstico funcional (mRS \leq 2) a los 90 días del ictus	124
5.3.4. Capacidad predictiva de la respuesta N20 tras la TM sobre el rango de discapacidad funcional a los 90 días del ictus	128
5.3.5. Capacidad predictiva de la respuesta N20 tras la TM sobre la mejoría neurológica a las 24 horas del ictus	130
5.3.6. Capacidad predictiva de la respuesta N20 tras la TM sobre la mejoría dramática a las 24 horas del ictus	131
5.4. RELACIÓN DE LA N20 CON LAS VARIABLES EVOLUTIVAS SECUNDARIAS Y DE SEGURIDAD	132
5.4.1. Volumen de infarto imagen control 24 horas.....	132
5.4.2. Transformación hemorrágica sintomática en la imagen de control 24 horas.....	132
5.4.3. Mortalidad.....	133
6. DISCUSIÓN	135
6.1. ASPECTOS GENERALES	137
6.2. MONITORIZACIÓN NEUROFISIOLÓGICA DURANTE EL ICTUS ISQUÉMICO AGUDO	137
6.3. CAPACIDAD PREDICTIVA DE N20 PREVIA A LA TM SOBRE EL PRONÓSTICO FUNCIONAL	138
6.4. CAPACIDAD PREDICTIVA DE N20 TRAS LA TM SOBRE EL PRONÓSTICO FUNCIONAL	139
6.5. RESPUESTA N20 Y HALLAZGOS EN LA NEUROIMAGEN MULTIMODAL ANTES DE LA TM.....	140
6.6. LIMITACIONES.....	141
7. CONCLUSIONES	145
8. APLICABILIDAD DE LOS RESULTADOS Y LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN FUTURAS	149
8.1. LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN FUTURAS.....	152
9. BIBLIOGRAFÍA	155
10. ANEXOS.....	169
10.1. FINANCIACIÓN	171

RESUMEN

Introducción

El tratamiento endovascular (TEV) en pacientes afectados por un ictus isquémico agudo (IIA) no siempre comporta una recuperación clínica y funcional satisfactoria, aunque se consiga una recanalización arterial óptima. La probabilidad de dependencia funcional significativa a los 3 meses del ictus oscila entre el 14 y el 31%. Existe evidencia experimental y clínica respecto a que los potenciales evocados somatosensoriales (PES) son indicadores del flujo sanguíneo cerebral. Por tanto, podrían añadir capacidad predictiva substancial a la de las variables clínicas utilizadas actualmente, tanto en un entorno pre- como intrahospitalario.

Objetivos

Estudiar la respuesta N20 de los PES en el hemisferio cerebral afecto por un IIA en pacientes con una oclusión de gran vaso de circulación anterior tratados con trombectomía mecánica (TM). El objetivo primario es determinar la capacidad de N20 previa a la TM como predictor de independencia funcional a los 7 días y 3 meses tras el ictus. Secundariamente, se estudiará si los PES pueden ser marcadores neurofisiológicos de tejido en penumbra isquémica y de circulación colateral óptima.

Material y Métodos

N20 se registró en la sala de angiografía antes y continuamente durante la TM en pacientes con un IIA y una oclusión arterial de gran vaso. Se ha analizado el valor predictivo ajustado de N20 respecto a la independencia funcional (puntuación en la escala modificada de Rankin ≤ 2) tras las TM mediante regresión logística binaria y su valor predictivo respecto a todos los grados de discapacidad por regresión logística ordinal, a los 7 días y 3 meses del ictus. Se ha determinado la potencia de N20 como factor predictivo independiente de pronóstico funcional óptimo después de la TM mediante diferentes modelos de regresión logística con otras variables clínicas predictoras pre- e intrahospitalarias. Asimismo, se ha estudiado si N20 podría ser un marcador neurofisiológico de tejido en penumbra isquémica y circulación colateral óptima a través de su correlación con técnicas de neuroimagen multimodal.

Resultados

Se han estudiado 223 pacientes consecutivos (edad media, 70 años; puntuación media en la escala NIHSS, 18). Se han analizado los registros de PES de manera ciega, identificándose una respuesta N20 presente en 110 (49,3%) pacientes, ausente en 58 (26%) y no valorable en 55 pacientes debido a interferencias de radiofrecuencia. Previamente a la TM, la presencia de N20 predijo independencia funcional con una sensibilidad del 93% y del 90% a los 7 días y 3 meses del ictus, respectivamente. La OR ajustada (por edad, puntuación en la escala NIHSS y ASPECTS y glucemia) para independencia funcional a los 7 días del ictus fue de 9,9 (IC 95%, 3,1-44,6) y 6,41 (IC 95%, 2,98-14,29) en todos los grados de discapacidad. En el análisis mediante curvas ROC (*Receiving Operating Characteristics*), la amplitud de N20 transformada logarítmicamente mostró una AUC superior que la de los modelos que incluían las variables clínicas habitualmente utilizadas, tanto a los 7 días como a los 3 meses del inicio del ictus. La sensibilidad de N20 se incrementó hasta el 100% (IC 95% 0,85-1) al finalizar la TM. Se dispuso de estudio con TC perfusión (CTP) y RM multimodal en un subgrupo de 116 pacientes. N20 pre-TM se asoció tanto a la escala ASPECTS (OR 2,17; [1,16-4,09]; $p=0,017$) como al estado de la circulación colateral (OR 2,55; [1,24-5,33]; $p=0,011$) en la neuroimagen basal. La respuesta N20 pre-TM mostró una capacidad predictiva de buen pronóstico funcional superior ($n=168$, AUC 0,71) a la observada con el volumen del core de la lesión isquémica ($n=127$, AUC 0,66), el volumen de tejido isquémico ($T_{max}>6$) ($n=116$, AUC 0,54) y el estado de la circulación colateral ($n=191$, AUC 0,61).

Conclusiones

La monitorización de PES es una técnica no invasiva, que puede realizarse en la cabecera del paciente y optimizar la selección de pacientes afectados por un IIA candidatos a la TM tanto en un entorno pre- como intrahospitalario y predecir su recuperación funcional.

ABSTRACT**Introduction**

Endovascular treatment in patients with acute ischemic stroke (AIS) due to large vessel occlusion does not always lead to good clinical and functional outcome, despite achieving complete arterial recanalization. The rate of significant functional disability or death after three months of an acute ischemic stroke still ranges from 14% to 31%. There is experimental and clinical evidence that somatosensory evoked potentials (SEPs) are good indicators of cerebral blood flow, so that they may add substantial prognostic value in AIS and be implemented in prehospital setting.

Objectives

We aimed to study N20 SEP component of ischemic hemisphere in anterior AIS patients undergoing Mechanical Thrombectomy (MT). The primary objective of this study is to determine the ability of N20 response of SEPs prior to MT as a predictor of functional independence at 7 and 90 days after endovascular treatment. Secondly, we will study whether SEPs may be neurophysiological markers of brain tissue in ischemic penumbra and optimal collateral circulation.

Material and Methods

N20 was measured in the angio-room before and continuously during MT in patients with AIS and anterior large vessel occlusion. Its adjusted predictive value for functional independence (modified Rankin score ≤ 2) and across the full range of disability at day 7 and 90 was analysed by binary and ordinal logistic regression. We constructed different regression models with other clinical predictors available at the prehospital setting and with those determined after hospital admission to determine the independent predictive power of the N20 response for a potential treatment decision-making. We also studied whether N20 could be neurophysiological marker of ischemic penumbra tissue and optimal collateral circulation through its correlation with multimodal neuroimaging techniques.

Results

Two hundred-twenty three consecutive patients were studied (mean age, 70y; median NIHSS, 18). Blinded reading of SEP recordings identified presence of N20 in 110 (49,3%), absence in 58 (26%) and not assessable in 55 patients due to radiofrequency interferences. Prior to MT, presence of N20 predicted functional independence with sensitivity of 93% and 90% at day 7 and 90, respectively. The adjusted (by age, NIHSS, ASPECTS score and serum glucose) OR for functional independence was 9,9 (95%CI, 3,1-44,6) and 6,41 (95%CI, 2,98-14,29) across the full range of disability. In ROC analysis, log-transformed N20 amplitude showed higher AUC than models including current clinical and imaging factors both after 7 and 90 days after AIS onset. Sensitivity increased to 100% (95%CI, 0,85-1) at the end of MT. Perfusion CT or MR was available in a subgroup of 116 patients. N20 correlated with baseline ASPECTS score (OR 2,17; [1,16-4,09]; $p=0,017$) and the status of collateral circulation (OR 2,55; [1,24-5,33]; $p=0,011$). Baseline N20 showed a higher capacity to predict good functional outcome ($n=168$, AUC 0,71) compared with ischemic core volume ($n=127$, AUC 0,66), ischemic tissue volume ($T_{max}>6$) ($n=116$, AUC 0,54) and collateral circulation status ($n=191$, AUC 0,61).

Conclusions

SEP monitoring is a non-invasive and bedside technique that could help eligibility of AIS patients for MT both in pre-hospital and in-hospital setting, and predict functional recovery.

Introducción

1.1. CONCEPTO DE ICTUS O ENFERMEDAD CEREBROVASCULAR

Las enfermedades cerebrovasculares o ictus están causadas por un trastorno circulatorio cerebral que ocasiona una alteración transitoria o definitiva del funcionamiento de una o varias partes del encéfalo. Pueden dividirse en función de la naturaleza de la lesión en isquemia y hemorragia cerebral, con una proporción del 85 y 15%, respectivamente ^{1,2}. En esta tesis, hemos utilizado la nomenclatura propuesta por el Grupo de Estudio de Enfermedades Cerebrovasculares de la Sociedad Española de Neurología ³ (*Figura 1*).

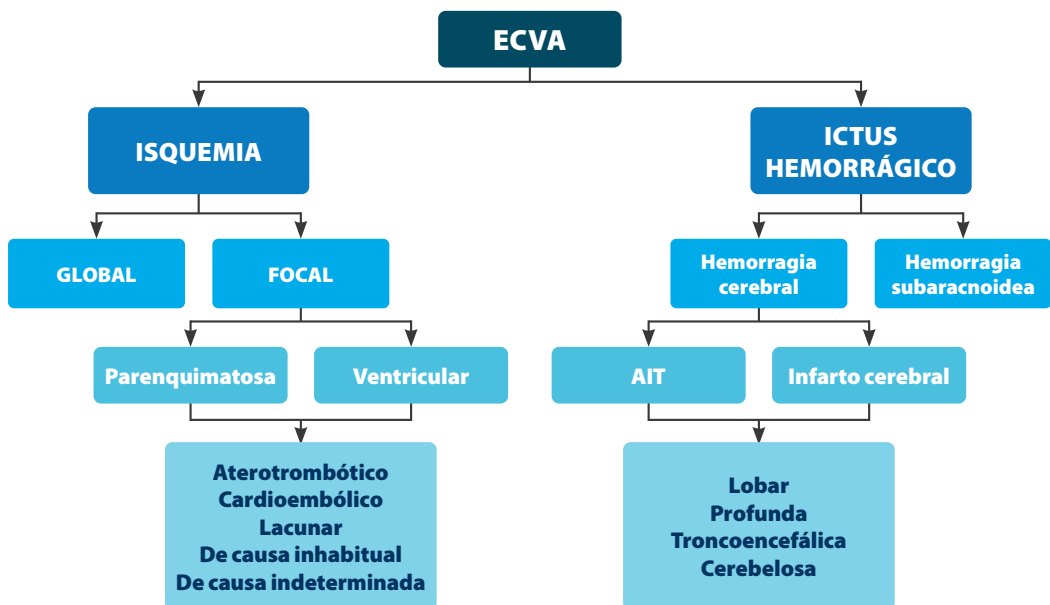


Figura 1: Clasificación de las enfermedades cerebrovasculares.

ECVA: enfermedades cerebrovasculares; **AIT:** accidente isquémico transitorio.

Tomado de: "Clasificación de las enfermedades cerebrovasculares. Sociedad Iberoamericana de enfermedades cerebrovasculares. E. Díez-Tejedor, O. Del Brutto, J. Álvarez-Sabín, M. Muñoz, G. Abusi. Rev Neurol 2001; 33 (5): 455-464"

1.2. ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS E IMPACTO SOCIOSANITARIO DEL ICTUS

Según datos del *Global Burden Disease Study* de 2016, el ictus fue la segunda causa de mortalidad (5,5 millones [95% UI 5,3–5,7]), tan sólo superada por la cardiopatía isquémica. El ictus fue también la segunda causa global de años de vida ajustados por discapacidad (AVAD

o *DALYs* en inglés) (116,4 millones [11,4-121,4]). En 2016, se registraron a nivel mundial 80,1 millones de ictus (74,1-86,3), un 84,4% de ellos isquémicos, y 13,7 millones de nuevos casos⁴.

Según datos publicados por la *American Heart Association*, la tasa de mortalidad del ictus es del 21,2%⁵. En España, el estudio IBERICTUS cifró la incidencia de ictus en 187 nuevos casos por cada 100000 habitantes y año, representando la segunda causa de muerte en la población general (la primera en las mujeres) y la primera causa de discapacidad adquirida en la vida adulta⁶.

Se estima que el número de ictus en Europa pase de 1,1 millones en 2000 a 1,5 millones anuales en 2025, en relación, mayoritariamente, al envejecimiento de la población^{7,8}.

Además de su impacto epidemiológico, se ha estimado que en Estados Unidos el coste total de ictus asciende a 45 billones de euros⁴. En la Unión Europea, se estima que el coste anual del ictus es de 27 billones de euros: 18,5 billones (68,5%) por costes directos y 8,5 billones (31,5%) por indirectos. Habría que añadir, además, 11,1 billones a cargo del importe de los cuidados médicos habituales⁹. El coste hospitalario de la enfermedad cerebrovascular en España durante el año 2004 fue de 1.526 millones de euros¹⁰. La suma de los costes indirectos por pérdidas laborales y otros costes directos no sanitarios genera estimaciones de alrededor de 6.000 millones de euros anuales¹¹. Más difícil resulta cuantificar y cifrar el devastador impacto social del ictus y sus efectos en la vida personal, profesional y en el seno de las familias de los pacientes afectados.

1.3. MEDICINA BASADA EN LA EVIDENCIA: UNIDADES DE ICTUS Y TROMBÓLISIS SISTÉMICA

1.3.1. Unidades de ictus

Hasta inicios de la década de los 90, la única estrategia terapéutica existente para intentar reducir el enorme impacto demográfico del ictus y su repercusión sobre el pronóstico funcional de los pacientes era la prevención primaria y secundaria. En 1993, *Langhorne et al.* llevaron a cabo un análisis estadístico de ensayos clínicos aleatorizados controlados publicados entre 1962 y 1993 en los que se comparó el manejo de pacientes con ictus en

unidades específicas especializadas respecto a salas generales¹². La odds ratio (OR) (unidad de ictus vs sala general) para la mortalidad en los primeros 4 meses tras el ictus fue de 0,72 (intervalo de confianza (IC) 95% 0,56-0,92), consistente con una reducción en la mortalidad del 28% (2p<0,01), que persistía también durante los primeros 12 meses (OR 0,79, IC 95% 0,63-0,99, 2p<0,05) (**Figura 2**). Aunque el resultado fue alentador, se desconocía si las unidades de ictus agudos modificaban la discapacidad.

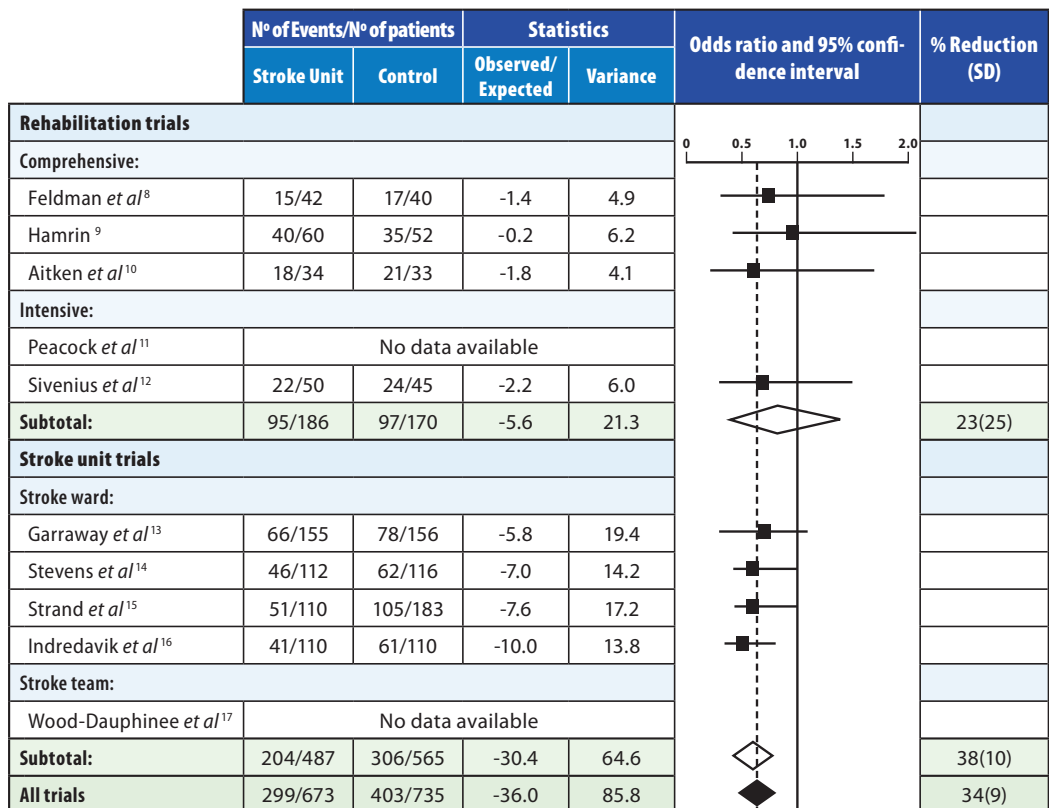


Figura 2: Resultados del análisis estadístico de ensayos clínicos aleatorizados que comparan el pronóstico de pacientes tratados en unidades de ictus especializadas y en salas generales de hospitalización (control). OR es la odds de sobrevivir o fallecer en una institución con una mediana de 12 meses tras el ictus en pacientes tratados en una unidad de ictus dividida por la misma odds en pacientes ingresados en un sala médica general. Una odds ratio <1.0 indica que el pronóstico es mejor en una unidad de ictus. La longitud de las líneas horizontales o el ancho de los diamantes indica el intervalo de confianza del 95% estimado por la OR.

Tomado de: "Peter Langhorne, Brian O Williams, William Gilchrist, Kate Howie. Do stroke units save lives? *Lancet* 1993;342:395-398".

En 1997, el mismo grupo concluyó en el análisis de 19 ensayos clínicos aleatorizados que la reducción en la odds de mortalidad fue evidente para todas las causas de muerte, especialmente, para aquellas consideradas como secundarias a inmovilidad. Aunque de manera no significativa, el ingreso en una unidad de ictus también se asoció a un incremento del número de pacientes que recuperaron independencia desde el punto de vista funcional, reduciendo la necesidad de institucionalización¹³. Posteriormente, un metanálisis de 23 ensayos con 5.855 pacientes ingresados en salas generales respecto a unidades ictus mostró una reducción de mortalidad (OR 0,86%; IC 95% 0,71 a 0,94; p=0,005); de mortalidad o de necesidad de institucionalización (0,80; IC 95% 0,71 a 0,90; p=0,0002) y de mortalidad o dependencia (0,78; 0,68 a 0,89; p=0,0003) a los 12 meses del periodo de seguimiento¹⁴.

1.3.2. Trombólisis sistémica

En junio de 1998, la FDA en Estados Unidos y en 1999 en Canadá, aprobaron el uso del activador tisular del plasminógeno (rTPA) como el primer tratamiento para el IIA. En Europa, la Agencia Europea del Medicamento exigió la realización de un estudio fase IV de seguridad que se inició en diciembre de 2002 y se dio por concluido el 30 de abril de 2006¹⁵. Los resultados del estudio SITS-MOST (*Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study*) demostraron la seguridad del tratamiento con rTPA y confirmaron la eficacia del mismo en la práctica clínica habitual, superior incluso a los resultados obtenidos en los ensayos clínicos originales (NINDS, ECASS I y II y ATLANTIS)¹⁶⁻²⁰, si el tratamiento del ictus era realizado por neurólogos expertos en patología vascular.

El metaanálisis de datos individuales de pacientes incluidos en seis ensayos clínicos con alteplase demostró que el beneficio clínico dependía del tiempo hasta la administración del tratamiento. Así, el número necesario de pacientes tratados para conseguir una respuesta favorable era de dos en los primeros 90 minutos, siete en las primeras 3 horas y catorce entre 3 y 4,5 horas²¹. Estos resultados favorables fueron confirmados en el ensayo clínico ECASS III, en que se administraba alteplase en la ventana entre 3 y 4,5 horas después del inicio de los síntomas

(mediana de 3 horas y 59 minutos)²². La tasa de evolución favorable (mRS 0,1) fue del 52,4% (219/418) en el grupo que recibió alteplase y del 45,2% (182/403) en el grupo placebo (OR, 1,34; IC 95%, 1,02-1,76). La frecuencia de hemorragias intracraneales sintomáticas fue significativamente mayor en el grupo alteplase que en el placebo (2,4% vs 0,2%) y la de edema con deterioro neurológico fue similar. La mortalidad fue 7,7% y 8,4%, respectivamente. La eficacia y seguridad del alteplase en la ventana entre 3 y 4,5 horas fue comparable a la de la ventana aprobada de 3 horas cuando el fármaco se administraba en la práctica clínica rutinaria. En el registro SITS-ISTR, que incluyó pacientes en la ventana hasta 4,5 horas, la probabilidad de recuperación funcional, hemorragia intracraneal sintomática y mortalidad no fue diferente en los 664 pacientes tratados entre 3 y 4,5 horas y en los 11.865 tratados en las primeras 3 horas²³. La frecuencia de hemorragia intracraneal según la clasificación NINDS (cualquier hemorragia con deterioro neurológico) fue del 8% en la ventana 3-4,5 horas y del 8,5% en la ventana de <3 horas, una vez ajustada por los factores pronósticos de los ensayos clínicos; en los ensayos clínicos en pacientes tratados en <3 horas fue del 8,6%²⁴. Así pues, los resultados del estudio ECASS III y del registro SIST-ISTR confirmaron las conclusiones de los metaanálisis de los ensayos con alteplase: el alteplase intravenoso administrado hasta 4,5 horas después del inicio del ictus es eficaz y, aunque incrementa el riesgo de hemorragia intracraneal en comparación al placebo, este tratamiento es tan seguro en la ventana de 3-4,5 horas como en la ventana aprobada de menos de 3 horas.

Posteriormente, un nuevo metaanálisis de 6.756 pacientes procedentes de 9 ensayos clínicos aleatorizados demostró el beneficio de alteplase independientemente de la edad y de la gravedad del ictus, siendo éste mayor de forma directamente proporcional a una administración más temprana del fármaco²⁵. Los estudios EXTEND²⁶, ECASS-4²⁷ y WAKE-UP²⁸ indicaron que alteplase podría ser eficaz en la ventana de 6-9 horas desde el inicio de los síntomas o en los ictus de cronología incierta cuando los pacientes son seleccionados por neuroimagen avanzada que permite delimitar la presencia de tejido cerebral isquémico pero salvable si se produce la recanalización arterial.

1.3.3. Limitaciones de la trombólisis sistémica

Pese a los resultados prometedores de los estudios mencionados, el tratamiento del IIA con rTPA presenta importantes limitaciones. Además de las inherentes a la propia administración del fármaco, la recanalización arterial completa y la independencia funcional se consiguen en el 44% en el segmento distal y 30% en el segmento proximal de la arteria cerebral media (ACM), tan sólo en el 6% en la arteria carótida interna terminal (TICA) y en un 4% en la arteria basilar²⁹. Por otro lado, el rígido intervalo de tiempo para su administración desde el inicio de los síntomas excluye a priori a numerosos pacientes que podrían beneficiarse del tratamiento trombolítico.

La efectividad del alteplase intravenoso se ha relacionado con las características del trombo^{30,31}. Así, la mayor densidad y el tamaño del trombo igual o superior a 8 mm tienen una probabilidad de recanalización baja (<1%) con el uso de rTPA intravenoso^{32,33}. Pese a recibir tratamiento con rTPA, más del 80% de los pacientes no vuelven a ser funcionalmente independientes (puntuación en la escala modificada de Rankin, mRS,>2) tras el ictus³⁴.

1.3.4. Características del trombo y recanalización arterial. Tratamiento endovascular

Durante la pasada década, se han desarrollado nuevas alternativas terapéuticas cuyo objetivo es mejorar la efectividad de la recanalización de las oclusiones de gran vaso intracraneales, respecto a la ofrecida por el rTPA intravenoso. El TEV utiliza dispositivos mecánicos aplicados mediante un cateterismo guiado por angiografía para recanalizar las arterias intracraneales ocluidas por trombos. Inicialmente, el TEV mostró resultados prometedores con mejoría tanto de las tasas de recanalización como del pronóstico funcional^{35,36}. Sin embargo, en 2013, tres estudios prospectivos controlados y aleatorizados (*Interventional Management of Stroke*, IMS-III; *the Mechanical Retrieval and Recanalization of Stroke Clots using Embolectomy*, MR RESCUE; y el *SYNTHESIS Expansion trial*) no demostraron beneficio añadido del TEV con respecto a la trombólisis intravenosa (TIV) o el mejor tratamiento médico en pacientes con un IIA y oclusión de gran vaso^{37,38,39}. Los resultados negativos de estos estudios se atribuyeron fundamentalmente al tipo de dispositivos utilizados y al reclutamiento de pacientes sin oclusión intracraneal de gran vaso en el brazo de tratamiento intraarterial o sin tejido cerebral salvable⁴⁰.

El desarrollo de nuevos dispositivos tanto para técnicas de TM como mecanoaspiración⁴¹ permitieron a los neurointervencionistas reducir drásticamente la duración de los procedimientos, mejorar las tasas de recanalización y el pronóstico clínico. Son varios los ensayos que demostraron la superioridad de estos nuevos dispositivos con tasas de recanalización superiores al 68% y reducción del tiempo hasta la recanalización, cuando se han comparado con los considerados como “de primera generación”^{42,43}.

En el año 2015, 5 ensayos clínicos pivotaes demostraron la seguridad y eficacia de TEV frente al mejor tratamiento médico, que incluía alteplase intravenoso, en los pacientes con un IIA y oclusión de un gran vaso de la circulación anterior. Estos estudios fueron: *Randomized Clinical Trial of Endovascular Treatment for Acute Ischemic Stroke in the Netherlands* (MR CLEAN)³⁴, *Endovascular Treatment for Small Core and Anterior Circulation Proximal Occlusion With Emphasis on Minimizing CT to Recanalization Times* (ESCAPE)⁴⁴, *Extending the Time for Thrombolysis in Emergency Neurological Deficits-Intra- Arterial* (EXTEND-IA)⁴⁵, *Solitaire With the Intention for Thrombectomy as Primary Endovascular Treatment* (SWIFT PRIME)⁴⁶ y *Randomized Trial of Revascularization with Solitaire FR Device versus Best Medical Therapy in the Treatment of Acute Stroke Due to Anterior Circulation Large Vessel Occlusion Presenting within Eight Hours of Symptom Onset* (REVASCAT)⁴⁷. Sus principales características y resultados se detallan en la **Tabla 1**.

Ensayo	N	Edad media (años)	Mediana NIHSS	Tiempo medio inicio de síntomas groin puncture (minutos)	TICI* 2B-3 (%)	Pronóstico favorable mRS ^a 0-2 (%) ^b	Hemorragia intracraneal sintomática (%) ^b	Mortalidad (%) ^b
MR CLEAN	500	65	17	260	58,7	32,6 vs 19,1	7,7 vs 6,4	21 vs 22
ESCAPE	316	71	16	N/A	72,4	51,6 vs 23,1	3,6 vs 2,7	10 vs 19
EXTEND-IA	70	70	17	210	86	71 vs 40	0 vs 6	9 vs 20
REVASCAT	206	66	17	269	65,7	43,7 vs 28,2	1,9 vs 1,9	18,4 vs 15,5
SWIFT PRIME	113	65	17	224	88	60 vs 35	0 vs 3	9 vs 12

Tabla 1: Principales ensayos de TEV en el IIA.

*TICI (Thrombolysis In Cerebral Infarction score) al finalizar el TEV. ^amRS: Modified Rankin Scale;

^bPorcentajes en el brazo de TEV respecto al de tratamiento médico estándar.

1.4. BASES FISIOPATOLÓGICAS DEL INFARTO ISQUÉMICO CEREBRAL QUE SUSTENTAN LA PRESENTE INVESTIGACIÓN

Cuando un IIA acontece, básicamente son dos los procesos fisiopatológicos involucrados: disminución o cese de suministro de oxígeno y glucosa secundario a la oclusión vascular, cambios en el metabolismo celular debidos al colapso de varias rutas de producción de energía y alteraciones en los mecanismos de señalización intracelular cerebrales en condiciones de isquemia que acelerarían el fallo del metabolismo energético y la muerte celular isquémica mediante la producción de radicales libres (ROS), activación de enzimas catabólicas, alteración de membranas, apoptosis e inflamación⁴⁸. Por otro lado, la respuesta inmune que se genera tras la isquemia cerebral aguda es otro factor a tener en cuenta en la fisiopatología y el pronóstico del IIA. Una vez que éste se produce, se inicia una respuesta inmune a nivel local a partir de la activación de leucocitos intravasculares y la liberación de mediadores proinflamatorios procedentes del endotelio y el parénquima cerebral isquémico que se propagan por todo el organismo provocando, en primer lugar, una respuesta sistémica inflamatoria, seguida de un estado de inmunosupresión, cuyo objetivo es atenuar dicho estado proinflamatorio potencialmente lesivo⁴⁹.

Desde el punto de vista terapéutico, es de gran relevancia que algunos de estos procesos celulares que desembocan en la muerte neuronal pueden ser reversibles si se interviene de manera precoz, tanto por restablecimiento del flujo sanguíneo, previniendo el influjo de calcio hacia el interior celular o por interrupción de procesos intermediarios implicados en la muerte neuronal.

1.4.1. Cascada isquémica cerebral

El cerebro es particularmente vulnerable a la isquemia. La completa interrupción del flujo sanguíneo cerebral (CBF) por tan sólo 5 minutos comporta la muerte o vulnerabilidad neuronal en múltiples áreas cerebrales; por el contrario, se requiere entre 20 y 40 minutos de isquemia para conseguir la muerte de miocitos miocárdicos o células renales. Gran parte de esta susceptibilidad del tejido cerebral a la isquemia se debe a su alto grado de metabolismo.

A pesar de que el cerebro humano representa alrededor de un 2,5% del peso corporal, da cuenta del 25% del metabolismo basal, una tasa metabólica 3,5 veces superior incluso a la de otras especies de primates. Además, las neuronas cerebrales tienen una dependencia casi exclusiva de la glucosa como sustrato energético y la capacidad cerebral de almacenaje de ésta en forma de glucógeno es limitada. Así, la interrupción completa del CBF comporta que se desencadenen de manera sucesiva toda una serie de eventos en la actividad eléctrica celular, en el metabolismo energético y en los procesos de señalización intracelular, tal y como se ha expuesto en el apartado anterior. Ya al inicio de la década de los 80, *Astrup et al.*⁵⁰ determinan umbrales bien establecidos para la disfunción eléctrica neuronal y el fallo en los mecanismos iónicos y energéticos durante la isquemia cerebral (*Figura 3*).

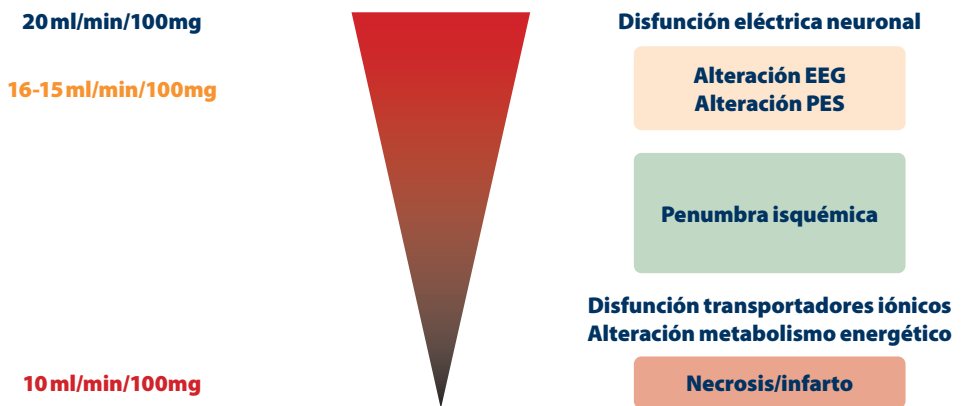


Figura 3: Cascada isquémica cerebral.

Umbral de CBF para la disfunción eléctrica neuronal (*naranja*) con repercusión sobre trazado EEG y PES y para disfunción de transportadores iónicos y alteración de metabolismo energético (*rojo*), según el modelo propuesto por *Astrup et al.* *EEG*: electroencefalograma; *PES*: potenciales evocados somatosensoriales.

Flujo sanguíneo cerebral y disfunción eléctrica neuronal. En el ser humano, el aplastamiento del trazado de electroencefalografía (EEG) ocurre inmediatamente si el flujo sanguíneo hemisférico disminuye por debajo de 0,16-0,17 ml/g·min, tal y como se ha evidenciado durante el clampaje de la arteria carótida durante endarterectomías⁵¹. La relación entre la actividad eléctrica y el CBF sugerida por estudios clínicos similares ha sido ampliamente corroborada por estudios experimentales. *Symon and Branston y col.*⁵² demostraron

que los potenciales evocados somatosensoriales (PES) registrados en el córtex de primates (babuínos) desaparecían completamente con un CBF de 0,15 mg/g·min. Este umbral podría ser considerado como crítico ya que inmediatamente por debajo desaparece completamente la actividad eléctrica cerebral, pero se mantiene con flujos inmediatamente superiores. Se considera pues, como el umbral para la disfunción eléctrica en el córtex cerebral. *Matsuyima et al.*⁵³ también aportaron evidencia experimental sobre la existencia de una correlación consistente entre el CBF y actividad eléctrica neuronal a través modelos animales de isquemia transitoria mediante oclusión de la ACM aislada o simultánea a oclusión de la ACI ipsi- y bilateral. En todos ellos, hallaron una disminución de la amplitud del PES contralateral superior al 20% respecto a los controles. Asimismo, 120 minutos tras la reperfusión, se objetivó recuperación de la amplitud del PES en todos los grupos, siendo menor en el de oclusión de ACM simultánea con el de ambas ACIs. Además, el grado de recuperación de los PES correlacionó con el flujo sanguíneo cerebral residual en el territorio de la ACM y en la sustancia blanca durante la isquemia. Estudios más recientes continúan corroborando la utilidad de los PES para determinar el acoplamiento neurovascular en situaciones fisiológicas y durante diferentes grados de isquemia cerebral, así como su correlación con el flujo sanguíneo cerebral. Así, *Baker et al.*⁵⁴ determinan el flujo sanguíneo y oxigenación cerebral así como la respuesta eléctrica a la estimulación funcional mediante PES en ratas sometidas a oclusión de la ACI unilateral, bilateral, bilateral junto con arteria subclavia derecha u oclusión de ambas ACIs y arteria subclavia con presión negativa sobre el hemicuerpo inferior. De esta manera, demuestran que el grado de la respuesta funcional metabólica cerebral permanece estrechamente acoplado a la amplitud de los PES en todos los niveles de isquemia focal testados (**Figura 4**).

No obstante, si el nivel de isquemia es global e intenso, el CBF se atenúa de manera más marcada que la respuesta eléctrica, sugiriendo que la isquemia global podría asociarse con un desacoplamiento entre el CBF funcional y las respuestas eléctricas.

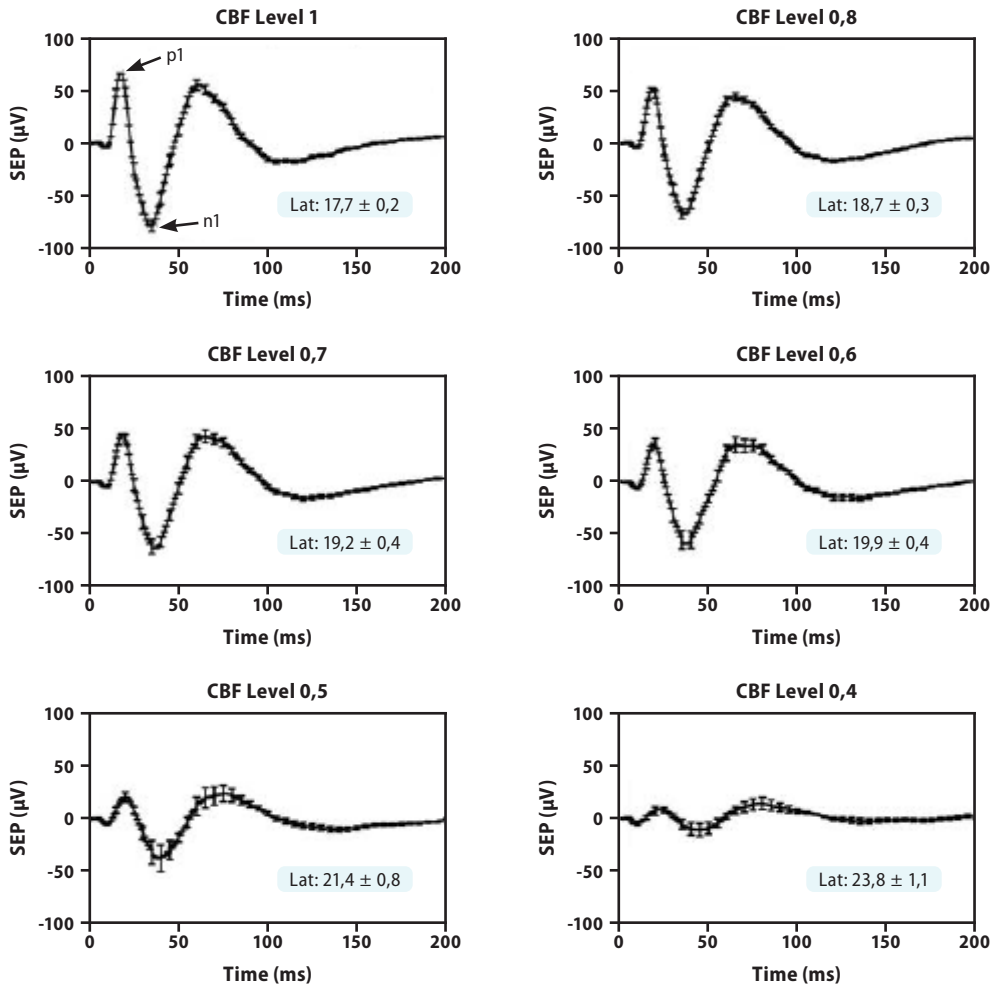


Figura 4: PES promedio de la muestra para cada grado de CBF.

El CBF se muestra en la parte central y superior de cada gráfica. Las latencias se muestran en los cuadros de la parte inferior de cada gráfica. La latencia es el tiempo desde el estímulo hasta la respuesta p1. Las latencias de los PES se asocian significativamente con el nivel de CBF.

CBF: flujo sanguíneo cerebral; **Lat:** latencia; **SEP:** potencial evocado somatosensorial.

Flujo cerebral, metabolismo energético y homeostasis iónica. Inicialmente, se desconocía si en el umbral para la disfunción eléctrica neuronal también se veía afectado el metabolismo energético y la homeostasis iónica. Estudios experimentales realizados en babuínos mostraron que la concentración extracelular de potasio en el córtex permanecía normal o tan sólo discretamente incrementada en el umbral para disfunción eléctrica neuronal⁵⁰.

El aumento de la concentración de potasio extracelular, indicativo de fallo en los canales iónicos, no se produce si el CBF disminuye por debajo de dicho umbral. Varios estudios realizados en primates a los que se les practicó una oclusión de la ACM, establecieron un umbral crítico de isquemia cerebral de 0,10 ml/g-min, por debajo del cual la concentración extracelular de potasio se incrementaba masivamente debido a la salida de éste desde las células⁵². Estudios posteriores en ratas con estatus comicial generalizado continuo inducido por bicuculina confirmaron esta cifra⁵⁵. En ellos, se indujo una isquemia cerebral progresiva mediante hipotensión controlada, permitiendo establecer una correlación entre los eventos eléctricos (EEG), la concentración de potasio extracelular y el metabolismo energético cerebral. La disfunción eléctrica se identificó al producirse un cese completo de las descargas epileptiformes mientras que la concentración de potasio extracelular permanecía dentro de la normalidad o mínimamente incrementada. Aunque los depósitos energéticos cerebrales se mantuvieron cercanos a la normalidad en el umbral de disfunción eléctrica, el bombeo iónico se afectó incluso más tempranamente, como se evidenció por la reducción en el porcentaje de aclaramiento de potasio durante los períodos interictales⁵⁶, reflejando un fallo en el suministro de oxígeno y una disminución en la producción de ATP. Las reducciones de presión arterial acontecidas por debajo del umbral para disfunción eléctrica ocasionaron un incremento masivo del potasio extracelular, indicando compromiso de bombeo iónico. Estudios metabólicos también mostraron depleción de ATP en este punto. No permitieron la determinación de flujo sanguíneo, pero la diferencia significativa de presión arterial que separaba los umbrales de disfunción eléctrica y metabólica (46 y 32 mmHg, respectivamente), sugerían una isquemia progresiva y no meramente el curso natural de una isquemia severa.

1.4.2. Penumbra isquémica

Clásicamente, la penumbra isquémica se ha definido como el tejido hipoperfundido que rodea al core isquémico, en el que el CBF es inferior al requerido para mantener la actividad eléctrica, pero suficiente para preservar el funcionamiento de los canales iónicos. En el centro del cerebro isquémico, se encuentra la zona de infarto. Los márgenes de ésta se encuentran

hiperémicos, nutridos por colaterales meníngeas, siendo el daño parenquimatoso mínimo o inexistente. En esta zona, la perfusión residual proporciona oxígeno suficiente para mantener la concentración de ATP prácticamente normal. Debido a que las concentraciones de fosfocreatina y lactato se encuentran disminuidas e incrementadas, respectivamente, y como las concentraciones de ADP y AMP están aumentadas moderadamente, se considera que existe cierto grado de fallo energético. Hay evidencia experimental, no obstante, de que este desbalance energético moderado no comporta daño neuronal⁵⁷.

La introducción del concepto clásico de penumbra isquémica por *Astrup et al.*⁵⁰ en 1977 basado en criterios hemodinámicos y electrofisiológicos significó una revolución en el abordaje terapéutico del IIA. Casi tres décadas después desde su aparición, el concepto de penumbra isquémica ha evolucionado adquiriendo un perfil multifactorial, que incluye aspectos bioquímicos, metabólicos, de plasticidad neuronal, neuroprotección y neuroreparación. Su diagnóstico certero y preciso es uno de los retos a los que ha de enfrentarse la Neurología vascular ya que la aplicación de la mayor parte de las nuevas estrategias terapéuticas depende de la existencia de un porcentaje concreto de penumbra isquémica.

Hoy día, la definición de penumbra isquémica se basa fundamentalmente en técnicas de neuroimagen. No obstante, éstas no están exentas de limitaciones, por lo que se han descrito otras alternativas diagnósticas. La hipoxia tisular puede ser determinada por Resonancia Magnética (RM)-espectroscopia; técnicas basadas en la evaluación del nivel de oxigenación cerebral permiten la detección de áreas de extracción incrementada de oxígeno, la despolarización anóxica puede ser evaluada por RM con realce mediante manganeso y la acidosis tisular es mostrada por la RM ponderada por pH, entre otras. No obstante, ninguna de estas metodologías es capaz de establecer unos valores o umbrales definidos para diferenciar entre el core isquémico, la penumbra y el tejido cerebral intacto circundante. Por ello, recientemente, se promulga un enfoque multimodal o multifactorial para la determinación de la penumbra isquémica. Además, la disminución de flujo detectada en secuencias de perfusión (PWI) tan sólo es patológicamente relevante cuando interfiere en el aporte

adecuado de oxígeno tisular. Así, el *mismatch* perfusión/difusión (DWI) no tan sólo incluye el área de penumbra, sino también el tejido intacto circundante⁵⁸.

1.4.2.1. Diagnóstico de penumbra isquémica mediante técnicas de neuroimagen

Aunque la tomografía de emisión de positrones (PET) ha sido considerada como el *gold standard* para definir el core del infarto cerebral, la penumbra y las áreas de oligoemia benigna, no es una técnica de fácil implementación en el abordaje clínico habitual del ictus isquémico agudo⁵⁹. Por este motivo, la atención se ha centrado en el papel de la RM y TC-multimodal para la definición del core y la penumbra.

Información fisiopatológica aportada por la RM multiparamétrica. Detección del tejido cerebral en riesgo de infarto. La razón de ser del tratamiento del IIA se basa en la premisa de que existe tejido en penumbra isquémica durante varias horas tras el inicio de los síntomas y que éste es potencialmente recuperable tras el restablecimiento del flujo sanguíneo o la aplicación de terapias neuroprotectoras efectivas⁶⁰.

Las diferentes secuencias de la RM multiparamétrica permiten identificar la penumbra isquémica durante un IIA. No obstante, la distinción precisa de ésta respecto al core del infarto (tejido dañado irreversiblemente, aunque se consiga restablecer el flujo sanguíneo) y al tejido en situación de oligoemia benigna (reducciones leves de la perfusión sin riesgo para la viabilidad del tejido cerebral) también resulta crucial para la óptima selección de pacientes candidatos a tratamientos de reperfusión, especialmente, cuando la ventana horaria excede las 4,5 horas de evolución desde el inicio de los síntomas.

La introducción de las secuencias de RM de DWI y PWI en el abordaje clínico del ictus en la década de los 90 revolucionó la neuroimagen en el campo del IIA. Clásicamente, se consideró que las secuencias de DWI y PWI proporcionaban una medida del tejido bioenergética y hemodinámicamente comprometido, respectivamente. Por otro lado, se consideraba que el tejido cerebral hipoperfundido, identificado mediante secuencias de PWI, pero no

incluido en el core de la lesión, determinado por DWI, indicaba un tejido cerebral potencialmente salvable, esto es, en penumbra isquémica. Según este modelo, la hiperintensidad de la señal en DWI representaría el core del infarto (**Figura 5**). Esta teoría se desarrolló a partir de observaciones de la historia natural de pacientes con ictus isquémicos no tratados, en los que las hiperintensidades en DWI que aparecían de manera precoz crecían de manera progresiva hasta alcanzar el área inicial de alteración en la perfusión⁶¹.

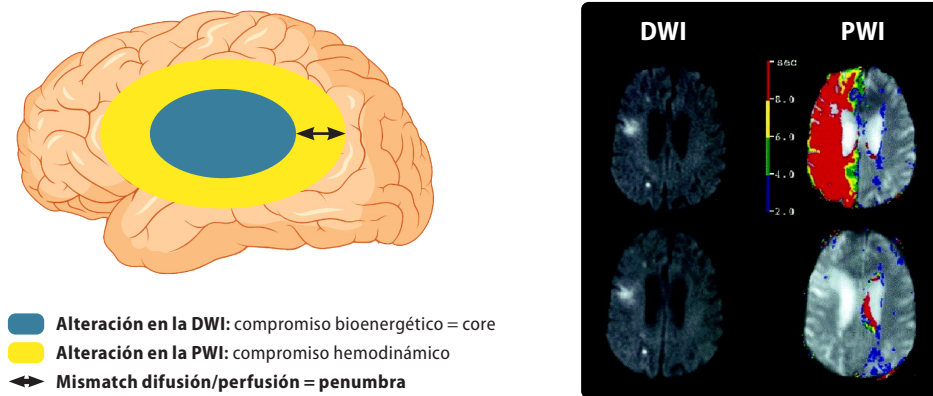


Figura 5: RM multiparamétrica en el diagnóstico de la penumbra isquémica.

Izquierda: Esquema del modelo de *mismatch* para definir la penumbra isquémica.

Derecha: RM que muestra un marcado *mismatch* con una lesión de tamaño reducido en la secuencia de DWI y un déficit de perfusión hemisférico en los mapas de perfusión Tmax.

DWI: secuencias de difusión; **PWI:** secuencias de perfusión; **Tmax:** Time-to-maximum.

Tomado de Kidwell CS *et al*, 2003. y adaptado de BioRender.com

Sin embargo, este modelo de *mismatch* ha mostrado tener ciertas limitaciones. En primer lugar, no diferencia entre la verdadera penumbra y el tejido que se encuentra en oligoemia benigna. En este sentido, varios estudios han demostrado que las alteraciones de la PWI suelen sobreestimar el volumen final de infarto y, por tanto, la cantidad de tejido verdaderamente en riesgo⁶². Por otro lado, considera que la hiperintensidad de la señal en secuencias de DWI se corresponde con el núcleo o core del infarto cerebral, es decir, está lesionado de forma irreversible. Mediciones cuantitativas de los coeficientes de difusión han revelado que, durante la isquemia, el coeficiente de difusión decae aparentemente antes de que se produzca un fallo metabólico, indicando que un incremento en la señal DWI no se restringiría exactamente con el core del infarto⁶³. Así pues, la discriminación

entre penumbra y core del infarto no es completamente exacta utilizando secuencias de DWI, ya que se produce un incremento de la señal en ambos casos⁶⁴. Además, varios estudios han demostrado que tanto en humanos como en modelos animales de ictus isquémico, las lesiones en DWI pueden ser reversibles si el flujo sanguíneo se reestablece de manera precoz^{65,66}. Teniendo en cuenta estas consideraciones, se propone un segundo modelo de penumbra modificado, en el que la penumbra incluye la región de *mismatch* difusión-perfusión (menos la región de oligoemia benigna) así como el área con alteración inicial de la DWI (**Figura 6**). Una implicación importante de esta nueva percepción es que pacientes sin criterios de *mismatch* difusión-perfusión aún podrían beneficiarse de terapias de reperfusión.

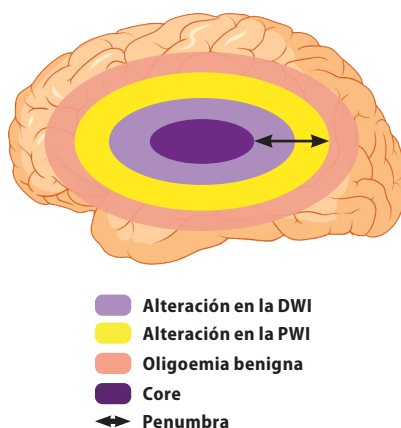


Figura 6: Modelo modificado de penumbra isquémica definido por RM.

El área de penumbra no incluye tan sólo regiones con *mismatch* sino también una porción del área con alteración en la difusión. Tomado de Kidwell CS et al, 2003 y adaptado de BioRender.com.

En definitiva, la capacidad de la RM de obtener información sobre la fisiopatología del infarto cerebral en tiempo real la convierte a priori en un instrumento de diagnóstico ideal para seleccionar a los pacientes para el tratamiento de reperfusión.

Evidencia acumulada de la utilidad de la RM craneal en la selección de pacientes para tratamiento de reperusión (trombólisis sistémica y trombectomía mecánica)

a) Estudios observacionales retrospectivos

Varios estudios clínicos han apoyado la utilidad de la RM multimodal en la selección de pacientes para TIV en ventanas de >3 horas. Sus principales hallazgos han sido: **(1)** la RM permite seleccionar con seguridad pacientes para TIV más allá de las 3 horas^{67,68} **(2)** los pacientes con *mismatch* PWI-DWI tratados con alteplase parecen tener más posibilidades de recanalización, menor volumen de infarto, mayor porcentaje de penumbra isquémica salvada y mejor evolución clínica que los pacientes sin *mismatch*^{69,70} **(3)** la recanalización precoz de la arteria cerebral ocluida y la mejoría precoz de la perfusión cerebral medida en el mapa de PWI-Tiempo de Tránsito Medio (MTT) producida por la recanalización son los factores más determinantes del volumen final del infarto y del pronóstico de los pacientes tratados con alteplase, por encima de los parámetros basales de RM como el volumen del *mismatch*⁷¹. En los estudios observacionales, los pacientes tratados con alteplase endovenoso entre 0 y 6 horas siguiendo criterios de RM parecen tener igual o mayor respuesta favorable que los pacientes tratados en los ensayos clínicos y en la práctica de rutina en menos de 3 horas por criterios de TC⁷⁰⁻⁷².

b) Ensayos clínicos controlados con trombolíticos y trombectomía mecánica frente a placebo en pacientes con penumbra isquémica

Hasta 2018, ningún estudio controlado pudo demostrar el beneficio de la TIV más allá de las 4,5 horas desde el inicio de los síntomas mediante el uso de técnicas avanzadas de imagen que permitieran seleccionar pacientes con probabilidad de beneficiarse del tratamiento.

El estudio **EPITHET**⁷³ (*Echoplanar Imaging Thrombolysis Evaluation Trial*) fue un ensayo clínico randomizado, doble ciego, con dos grupos de estudio (placebo y control) para demostrar que alteplase administrado en pacientes con *mismatch* entre 3-6 horas tras el inicio de los síntomas aumentaba la reperusión y disminuía el crecimiento del infarto. Los pacientes se seleccionaron con criterios de TC, se aleatorizaron a brazo activo o placebo, y posteriormente

se les realizó una RM (que no se utilizó para seleccionar a los pacientes). El ensayo fue negativo para la variable primaria de eficacia (reducción del crecimiento geométrico relativo del volumen del infarto), pero varios análisis secundarios mostraron diferencias significativas a favor de alteplase (menor frecuencia de crecimiento de infarto, reducción en el crecimiento geométrico en pacientes con lesión en DWI > 5 ml, mayor frecuencia de reperfusión en pacientes con *mismatch*). La evolución clínica favorable fue mayor en el grupo tratado (36% vs 21%), pero no significativa.

Afortunadamente, a partir de 2018, irrumpen 4 ensayos clínicos que proporcionan evidencia respecto al efecto beneficioso de los tratamientos de reperfusión con TM (**DAWN** y **DEFUSE-3**)^{74,75} o alteplase intravenoso (**WAKE-UP** y **EXTEND**)^{28,26} administrados en una ventana temporal extendida de hasta 24 horas tras el inicio de los síntomas o en ictus con una cronología incierta en pacientes seleccionados mediante criterios de imagen utilizando TC multimodal o RM⁷⁶.

El ensayo clínico **DAWN**⁷⁴ (*Clinical Mismatch in the Triage of Wake Up and Late Presenting Strokes Undergoing Neurointervention With Trevo*) utilizó el concepto de "mismatch clínico-radiológico" para seleccionar pacientes con oclusión de la ACI o del segmento M1 de la ACM para TM entre 6-24 horas desde la última vez que el paciente fue visto asintomático, incluyendo pacientes con cronología incierta de los síntomas. Se definió como "mismatch clínico-imagen" al *mismatch* entre la gravedad de los síntomas del ictus en el examen clínico, medida a través de la escala NIHSS y el volumen del infarto medido tanto con CTP como por secuencias de DWI de la RM. Se establecieron dos variables resultado co-primarias basadas en la recuperación funcional de los pacientes medida por la *modified Rankin Scale* (mRS) a los 90 días del inicio de los síntomas: la puntuación media en la escala transformada a partir de la mRS, la *utility-weighted* mRS (UW-mRS) o una puntuación entre 0-2 en la escala mRS. Se incluyeron un total de 206 pacientes (107 asignados a tratamiento con TM y 99 al mejor tratamiento médico). El ensayo demostró un beneficio significativo en el pronóstico funcional a los 90 días del ictus en el grupo de TM para ambas variables co-primarias. La

puntuación media en la escala UW-mRS a los 90 días fue de 5,5 comparada con 3,4 en el grupo control con una diferencia ajustada de 2 puntos (IC 95% 1,1-3; probabilidad posterior de superioridad >0,999). El porcentaje de independencia funcional a los 90 días (mRS 0-2) fue del 49% en el grupo de TM vs 13% en el grupo control y un porcentaje de diferencia ajustada de 33 puntos (IC 95% 24-44; probabilidad posterior de superioridad >0,999). No hubo diferencias estadísticamente significativas en el porcentaje de hemorragias intracra-neales sintomáticas (SICH) entre ambos grupos (6 vs 3% en el grupo de TM y control, respectivamente; $p \geq 0,50$). La mortalidad a los 90 días también fue comparable (19 vs 18%; $p > 1$)⁷⁴.

El ensayo clínico **DEFUSE-3**⁷⁵ (*Diffusion and perfusion imaging evaluation for understanding stroke evolution*) se basa en el concepto de imagen de penumbra, definido como la diferencia entre el déficit agudo de perfusión y el volumen de tejido dañado presumiblemente irreversible. La variable resultado primaria fue la puntuación ordinal en la escala mRS a los 90 días del ictus (*shift analysis*). Se aleatorizaron un total de 182 pacientes (92 asignados a TM y 90 a tratamiento médico). De manera similar al estudio DAWN, la mayor parte de pacientes sufrieron un ictus de cronología incierta (64%) y el tipo de prueba de imagen utilizada fue CTP en 133 pacientes y RM en 49. El TEV se asoció a una desviación favorable en la distribución del pronóstico funcional en la escala mRS a los 90 días con una OR de 2,77 (IC 95% 1,62-4,70; $p < 0,001$). El porcentaje de pacientes que alcanzaron la independencia funcional (mRS 0-2) fue significativamente mayor en el grupo de TM (45 vs 17%; $p < 0,001$). La mortalidad a los 90 días fue ligeramente inferior en el grupo de TM (14 vs 26%, $p = 0,05$), mientras que no hubo diferencias significativas en la frecuencia de SICH entre ambos grupos (7 vs 4%, $p = 0,75$).

En el ensayo clínico **WAKE UP**²⁸, se aleatorizaron pacientes con ictus de cronología incierta para recibir tratamiento con alteplase intravenoso o placebo usando la RM para identificar lesiones isquémicas agudas más allá de las 4,5 horas del inicio de los síntomas a partir del mismatch DWI-FLAIR (*Fluid-attenuated inversion recovery*). Se consideraron pacientes candidatos para randomización si presentaban un patrón de mismatch DWI-FLAIR, ausencia de signos de infarto extenso (lesión en DWI < 70 ml) y cumplimiento de todos los criterios de

inclusión para TIV exceptuando la cronología incierta del inicio de los síntomas. Se excluyeron los pacientes en los que se había planeado TEV. La variable resultado primaria fue un pronóstico funcional favorable definido como una puntuación en la escala mRS de 0-1 a los 90 días del ictus. Se aleatorizaron 503 pacientes (254 recibieron alteplase y 249 placebo). La puntuación mediana en la escala NIHSS fue de 6 en ambos grupos. Sólo se constató oclusión de gran vaso en la angio-RM (MRA) en un 34% de pacientes en ambos grupos. El porcentaje de pacientes con pronóstico funcional favorable fue superior en el grupo de alteplase (53%) comparado con el grupo placebo (42%) con una diferencia absoluta del 11,5% y una OR ajustada de 1,61 (IC 95% 1,09-2,36; p 1/4 0,02). El tratamiento con alteplase también se asoció de manera estadísticamente significativa a un mejor pronóstico funcional en el análisis ordinal de la escala mRS a los 90 días (*shift analysis*) con una OR común ajustada de 1,62 (IC 95% 1,17-2,23; p 1/4 0,003). Hubo una tendencia no significativa a un porcentaje superior de mortalidad en el grupo de alteplase (4,1 vs 1,2%; p = 0,07). El porcentaje de SICH fue numéricamente superior en los pacientes tratados con alteplase (2,0 vs 0,4%; p = 0,15).

El ensayo clínico **EXTEND**²⁶ (*The Extending the time for Thrombolysis in Emergency Neurological Deficits*) y **ECASS-4**²⁷ (*European Cooperative Acute Stroke Study-4*) aleatorizaron pacientes con un IIA de hasta 9 horas de evolución desde el inicio de los síntomas o de cronología incierta a tratamiento con alteplase intravenoso o placebo si presentaban un patrón de penumbra en RM o CTP similar a las definiciones utilizadas en el estudio DEFUSE-3⁷⁵. Se aleatorizaron 225 pacientes (113 asignados a alteplase y 112 a placebo). La puntuación en la escala NIHSS fue de 12 en el grupo de alteplase y de 10 en el placebo. Globalmente, un 71% de pacientes presentaron una oclusión de gran vaso. El estudio demostró un beneficio estadísticamente significativo en el grupo de tratamiento con alteplase. La variable resultado primaria se dio en 40 pacientes (35,4%) en el grupo de alteplase y en 33 pacientes (29,5%) en el grupo placebo, traduciendo una ratio de riesgo ajustada de 1,44 (IC 95% 1,01-2,06; p = 0,04). El análisis secundario de la escala mRS ordinal a los 90 días del ictus mostró una tendencia no estadísticamente significativa a un mayor beneficio (OR 1,55 (IC 95% 0,96-2,49).

A continuación, se muestran las aplicaciones de la RM en varios ensayos clínicos en IIA (**Tabla 2**).

Aplicaciones RM	Estudio
Uso de la RM como medida auxiliar o secundaria de pronóstico clínico	Artist RM RM images CLEAR ROSIE
Validación de modelos de penumbra	DEFUSE EPITHET MR RESCUE
Selección para reclutamiento de pacientes	DIAS/DEDAS ROSIE DIAS 2-3 DAWN DEFUSE-3 WAKE-UP EXTEND

Tabla 2: Aplicaciones de la RM en ensayos clínicos en el IIA.

Artist RM: AMPA Receptor Antagonist Treatment in Ischemic Stroke; **RM IMAGES:** Magnetic resonance Intravenous Magnesium Efficacy in Stroke; **CLEAR:** Combination Approach to Lysis Using Eptifibatid and rTPA; **ROSIE:** ReoPro Retavase Reperfusion of Stroke Safety Study-Imaging Evaluation; **DEFUSE:** Dwi Evolution For Understanding Sroke Etiology; **EPITHET,** Echoplanar Imaging Thrombolysis Evaluation Trial; **MR RESCUE:** MR and REcanalization of Stroke/Dose Escalation of Desmoteplase; **DIAS:** The Desmoteplase in Acute Ischemic Stroke Trial; **DEDAS:** Dose Escalation of Desmoteplase for Acute Ischemic Stroke: evidence of safety and efficacy 3 to 9 hours after stroke onset. **DAWN:** Clinical Mismatch in the Triage of Wake Up and Late Presenting Strokes Undergoing Neurointervention With Trevo; **DEFUSE-3:** Diffusion and perfusion imaging evaluation for understanding stroke evolution; **EXTEND:** The EXtending the time for Thrombolysis in Emergency Neurological Deficits. Tomado y modificado de Kidwell CS *et al*, 2003

Existen modalidades de RM que, aunque no son factibles en el estudio de la fase aguda del IIA en la práctica clínica, comparten como objetivo primario con la RM convencional el diagnóstico preciso de tejido en penumbra isquémica y el core del infarto. El índice metabólico de oxígeno (*OMI: oxygen metabolic index*), íntimamente relacionado con la tasa metabólica de utilización de oxígeno (CMRO₂) de la PET, permite determinar dos umbrales: **(1)** uno de daño irreversible que distingue el core isquémico de la penumbra y **(2)** uno de daño reversible que diferencia la penumbra del tejido sin riesgo para desarrollar un infarto. Los autores establecen unos umbrales isquémicos de *OMI* de 0,28 y 0,42 de los valores de normalidad en el hemisferio contralateral, respectivamente. Usando un método de validación cruzada, las probabilidades de desarrollar un infarto fueron del 90,6% para el volumen de core, 89,7%

para el de penumbra no reperfundida, 9,95% para la reperfundida y 6,28% para el tejido sin riesgo. De esta manera, los umbrales definidos por este parámetro parecen determinar el área en penumbra isquémica con un alto valor predictivo⁷⁷.

A nivel experimental, se ha utilizado la $^1\text{H}^{23}\text{Na-RM}$ para tratar de diferenciar entre el core lesional y la región adyacente hipoperfundida, pero aún viable (penumbra isquémica). La base racional para ello es que, tras un IIA, la concentración tisular de sodio se incrementa en el tejido irreversiblemente dañado (core). *Wetterling et al.*⁷⁸ realizaron una $^1\text{H}^{23}\text{Na-RM}$ y una secuencia de ADC en un modelo animal de rata a las que practicaron una oclusión de ACM. Las áreas de penumbra y tejido dañado irreversible se definieron tanto por neuroimagen como histológicamente. Se produjo un incremento lineal en el tiempo de la hiperintensidad de la señal de sodio en el core, mientras que la señal en la secuencia ADC disminuyó en un 30% en los primeros 20 minutos tras el inicio del ictus, para mantenerse estable en las horas siguientes. Por otro lado, la señal de sodio en el área de penumbra disminuyó en el momento en que se iniciaba el incremento de éste en el core ($88 \pm 6\%$, $p=0,0008$), mientras que no hubo cambios significativos en las secuencias ADC en el área de penumbra ($92 \pm 18\%$, $p=0,2$) respecto a la misma región en el hemisferio contralateral. Todo ello apunta a que una hipointensidad en la $^1\text{H}^{23}\text{Na-RM}$ pudiera servir como marcador de penumbra, complementándose con secuencias de DWI y PWI en una valoración independiente de la variable tiempo de pacientes con un IIA.

Papel de TC perfusión en el diagnóstico de la penumbra isquémica y del core del infarto

La CTP también es de utilidad para identificar el *mismatch* indicando el tejido cerebral potencialmente salvable y presenta ventajas sobre la RM respecto a su mayor accesibilidad y rapidez en el área de urgencias^{79,80}. La CTP consiste en una secuencia temporal de imágenes obtenidas entre lavado y lavado tras la administración intravenosa de contraste yodado. Después de la adquisición de datos, las imágenes de origen se transfieren a una estación de trabajo de postprocesamiento donde un *software* dedicado permite la creación de mapas paramétricos para su interpretación clínica. Para cada píxel de un mapa CTP, se calculan los parámetros hemodinámicos basados en las curvas de densidad de tiempo creadas a partir

del lavado y el desvanecimiento del material de contraste en dicho píxel⁸¹. Los principales parámetros hemodinámicos a valorar en un estudio CTP son:

Tiempo hasta el máximo (*Tmax or delay time*). Representa el tiempo desde el inicio del scan hasta que la máxima intensidad del bolus de contraste llega a cada voxel. Se trata de un valor absoluto expresado en segundos.

Tiempo de tránsito medio (*MMT*). Designa el tiempo medio que requiere un bolus de contraste para travesar el voxel y su medida en segundos. El MMT es inversamente proporcional a la presión de perfusión cerebral y típicamente oscila entre los 4-5 segundos en el tejido normal⁸².

Flujo sanguíneo cerebral (*CBF*). Se refiere al volumen sanguíneo por unidad de masa cerebral durante una unidad de tiempo, medido en ml/100 g/min. En condiciones de normalidad, la sustancia gris cerebral tiene un CBF de 80 ml/100 g/min y la blanca de aproximadamente 20 mg/100 g/min⁸².

Volumen sanguíneo cerebral (*CBV*). Se refiere al volumen sanguíneo cerebral, equivalente a la fracción de un voxel que contiene vasos sanguíneos, expresado en ml/100 g⁸².

Desde hace más de una década, se ha trabajado intensamente para establecer los umbrales que puedan cuantificar el core isquémico y la penumbra de manera precisa y, entonces, automatizar su evaluación mediante CTP. Las ventajas obvias de una cuantificación automática y objetiva son conseguir un flujo de trabajo rápido y optimizado y reducir la variabilidad secundaria a una inspección subjetiva del observador⁸³. Se ha discutido ampliamente sobre cuáles son los umbrales óptimos para discriminar entre el core isquémico y la penumbra. Se han publicado trabajos con múltiples definiciones para core, penumbra y *mismatch*. Inicialmente, se determinó un valor absoluto de CBV de <2ml/100g para definir el core isquémico y un MTT relativo >145% para definir penumbra^{79,84-86}. No obstante, posteriormente, se optó por

utilizar el CBF relativo (rCBF) para valorar el core. Los umbrales para definir el core isquémico han oscilado entre el 30-45% del valor del hemisferio sano, dependiendo del *software* de postprocesamiento utilizado⁸⁷⁻⁸⁹. De manera similar, también se ha substituido el uso del MTT por el Tmax y el tiempo de retraso (DT) para valorar la penumbra. El umbral de Tmax>6 segundos se ha establecido como un predictor aceptable de tejido destinado a infartarse ante la ausencia de reperfusión (penumbra), mientras que el umbral de DT de >3 segundos se ha usado para estimar el volumen de lesión de perfusión⁹⁰⁻⁹³. Los umbrales específicos (rCBF<30% y Tmax>6 segundos) para seleccionar pacientes que podrían beneficiarse de un TEV diferido en el tiempo en los estudios clínicos como DAWN y DEFUSE-3 se determinaron mediante el *software* automático *RAPID*. Otros paquetes de *software*, como MIStar y Olea, promulgan definiciones ligeramente distintas (rCBF<30% y DT>3 segundos). El grado de variabilidad entre los diferentes *softwares* y su significación clínica sigue sin estar determinada. Los umbrales óptimos para la selección de pacientes podrían ser específicos para las diferentes plataformas de *software* de perfusión, o incluso versiones de cada *software*, parámetros de adquisición utilizados para cada scanner CTP, características de pacientes y tiempo y tipo de método de revascularización. Incluso pese a utilizar las definiciones establecidas para una adecuada selección de pacientes para TEV de los estudios DAWN y DEFUSE 3, ha de considerarse que existen errores significativos en la práctica clínica diaria. Éstos son de tipo técnico y clínico. Entre los primeros, destacan el movimiento del paciente, aspectos relacionados con la dosis de contraste y de radiación administradas. Respecto a los clínicos, han de tenerse en cuenta los errores en la medida del core y de la penumbra isquémica (hipoperfusión) en pacientes con estenosis carotídeas significativas, insuficiencia cardiaca, arritmias, anomalías microvasculares en la leucaraiosis y los errores debidos a los denominados *stroke mimics*, como las crisis comiciales, migrañas, encefalopatías hipertensivas, también pueden precipitar una cuantificación errónea de la penumbra isquémica. Finalmente, destacar errores en casos de IIA de circulación posterior y lacunares.

Respecto a la cuestión de si RM y CTP son equiparables en la valoración del core y penumbra isquémica durante la selección de pacientes candidatos a tratamiento de reperfusión,

varios trabajos han apuntado en esta dirección. En 2010, *Wang et al.*⁹⁴ aportan evidencia preliminar de que el modelo de *mismatch* de la fase arterial y venosa del CTP podría ser aplicado para determinar el área de penumbra isquémica y el core lesional en pacientes con IIA por oclusión de la ACM de <9 horas de evolución. *Campbell et al.*, dieron un paso adelante hacia la equiparación del CTP y RM (DWI y PWI) a la hora de definir la penumbra, demostrando que el *mismatch* cuantitativo utilizando el rCBF y el Tmax es similar al establecido por DWI y PWI en RM en pacientes con IIA entre 3 y 6 horas de evolución⁹⁵. *Kidwell et al.* propusieron modelos multiparamétricos basados en voxels tanto en RM como en TC craneal que permitieran definir la extensión del core del infarto y el estado global del área en penumbra isquémica en pacientes con un IIA candidatos a terapias de reperfusión tardías⁹⁶. *Bivard et al.*⁹⁷ utilizaron *whole brain* CTP para describir y validar los umbrales de tejido en penumbra, definido por un TTP (*Time to peak*) > 5 seg (área bajo la curva 0,79, IC 95% 0,74-0,83) y de core isquémico por un CBF < 50% (área bajo la curva 0,73, IC 95% 0,69-0,77). También establecieron un modelo probabilístico que detectaba con mayor precisión el core isquémico y la penumbra que los umbrales únicos.

*Campbell et al.*⁹⁸ compararon la eficacia y accesibilidad de CTP y las secuencias de DWI y PWI de la RM. Para ello, obtuvieron imágenes de CTP de 776 pacientes incluidos de manera prospectiva como parte de los ensayos multicéntricos y aleatorizados EXTEND (rTPA/placebo 4,5-9 horas post-ictus) y EXTEND-IA (rTPA < 4,5 horas ± TM). Se calcularon las tasas de fallos técnicos de errores en la clasificación del *mismatch*. También se calculó el tiempo "extra" debido a la adquisición y post-procesamiento del CTP vs. la realización del TC simple sin contraste (NCCT). Además, se utilizaron datos procedentes del ensayo EXTEND para comparar el tiempo "puerta-aguja" (rTPA/placebo) en pacientes randomizados en base a RM vs CTP. La tasa de fallos técnicos en la adquisición y procesamiento del CTP (mapas no interpretables) fue del 3,4% (26/776, IC 95% 2,2-4,9%). La clasificación del *mismatch* tuvo que ser reevaluada adicionalmente por un experto en un 9% (70/776, IC 95% 7,1-11,3%) por lesiones asumidas como alteraciones en la perfusión y debidas a artefactos. En 154 pacientes consecutivos, el tiempo adicional medio para adquirir el CTP tras el NCCT fue de 6,5 minutos y el subsiguiente

procesamiento (*RAPID*) varió entre 3 y 10 minutos entre 20 centros implicados (media de 5 minutos 20 segundos). En el ensayo EXTEND, el tiempo medio puerta-aguja en los pacientes aleatorizados por CTP (n=47) fue de 78 minutos inferior a los seleccionados por RM (n=16) ($p<0,001$). Se concluyó que el diagnóstico de *mismatch* por CTP es rápido, factible en la práctica clínica habitual y asociado con la toma de una decisión terapéutica más rápida respecto a la RM, abriendo la puerta a una extensión del uso de técnicas avanzadas de imagen más allá de centros académicos altamente especializados. No obstante, otros autores promulgan ventajas de la evaluación basada en RM respecto a la realizada con CTP respecto a la detección del core isquémico, en el caso de infartos lacunares e isquemia de circulación posterior, dada la alta sensibilidad y especificidad de las secuencias de DWI⁸³.

La comparación entre ambas metodologías es aún una cuestión abierta. Prueba de ello es que se están llevando a cabo ensayos clínicos para tratar de dar una respuesta. Destacamos el ensayo clínico unicéntrico, randomizado 1:1 *IMAGECAT* (NCT03745391), cuyo objetivo principal es valorar la factibilidad y utilidad de la RM multimodal comparada con el CTP para seleccionar pacientes con un IIA y un pronóstico clínico favorable tras la TM. También hay que remarcar que la falta de estandarización entre los proveedores de *software* y técnicas de postprocesamiento puede llevar a variaciones y heterogeneidad en el cálculo del core y el *mismatch*⁹⁹. Aunque estos sistemas han reducido la variabilidad inherente al observador humano en el post-procesado del CTP, otros aspectos relacionados con la adquisición y el procesamiento de datos también pueden conducir a resultados variables, incluso cuando se evalúa el mismo set de datos crudos CTP¹⁰⁰. La estandarización ideal debería dar lugar a dos pacientes similares diagnosticados con volúmenes de core de infarto y penumbra similares de manera que la misma decisión terapéutica se tomara de manera independiente al tipo de prueba de imagen realizada, tipo de equipo o de *software* de postprocesamiento. En cualquier caso, estudios recientes sugieren que un NCCT puede ser la neuroimagen óptima en casos de IIA de menos de 6 horas de evolución desde el inicio de los síntomas¹⁰¹.

1.4.2.2. Papel de la circulación colateral en la penumbra isquémica

La circulación cerebral colateral está constituida por una red secundaria de canales vasculares que trata de estabilizar el flujo sanguíneo cerebral cuando los vasos principales no son capaces de proveer el flujo sanguíneo adecuado para garantizar una correcta perfusión cerebral. La insuficiencia arterial producida por un tromboembolismo, un compromiso hemodinámico o ambos puede comportar el reclutamiento de colaterales. El reclutamiento de dichas conexiones anastomóticas potenciales se observa frecuentemente en ciertas condiciones de isquemia, aunque aún permanecen por responder muchos interrogantes para alcanzar la comprensión de su fisiopatología. El tejido isquémico cerebral depende del flujo sanguíneo proveniente de colaterales para sobrevivir hasta que se produzca la recanalización de la arteria ocluida. La circulación colateral es extremadamente variable e influye de manera crucial en el grado de progresión del infarto¹⁰². De hecho, la presencia o ausencia de una circulación colateral robusta y óptima se reconoce como un importante factor pronóstico del ictus¹⁰³. La variabilidad de la circulación colateral a nivel individual es uno de los factores más importantes en la predicción del volumen de infarto y el éxito de las terapias de reperfusión, independientemente de la ventana terapéutica^{104,105}. La técnica más frecuentemente utilizada para valorar de manera directa el flujo dependiente de la circulación colateral (estado de la circulación colateral) es la angiografía por tomografía computarizada (CTA). La CTA dinámica es capaz de evaluar el tiempo de repleción retrógrada y de visualizar las ramas distales del árbol arterial cerebral¹⁰⁶. La circulación colateral también puede valorarse en cierta manera mediante CTA estática¹⁰⁷. Estos métodos son comparables con la angiografía de sustracción digital (DSA), considerada como *gold standard*, aunque invasiva, por su valoración trifásica de la circulación arterial, venosa y capilar. La CTA dinámica es capaz de valorar toda la red de circulación colateral. Un método a tener muy en cuenta para evaluar de manera indirecta el estado de la circulación colateral es la CTP, ya que identifica las áreas hipoperfundidas y proporciona información sobre el core isquémico y la penumbra isquémica, a través de la evaluación del CBV, MTT y CBF. El *mismatch* entre el core y la penumbra es una medida indirecta del flujo sanguíneo colateral. La secuencia TOF (*Time-of-flight*) de la RM puede también proporcionar imágenes de la circulación arterial proximal intracraneal particularmente detalladas tras administrar gadolinio.

En los últimos años, se han definido diferentes escalas para la valoración de la circulación colateral. *Tan et al.*¹⁰⁷ desarrolló la escala *Collateral Score* y la *Clot Burden Score* para CTA y demostró su correlación con variables pronósticas clínicas y radiográficas. La puntuación oscila entre 0 y 3 puntos, según la repleción de la circulación colateral, que puede ser ausente, menos del 50%, más del 50% o el 100%, respectivamente. La escala de *Christoforidis* para la arteriografía puntúa de 1 a 5¹⁰⁸. La escala de Miteff¹⁰⁹ para CTA valora si la repleción a través de circulación colateral es visible sólo en la porción distal de ramas superficiales o se extiende hasta el lugar de la oclusión. Las escalas de la *American Society of Interventional and Therapeutic Neuroradiology* y de la *Society of Interventional Radiology of the Society of NeuroInterventional Surgery*, basadas en la arteriografía y con una versión modificada para CTA dinámica y la escala *ASPECTS-oncollaterals* (Alberta Stroke Program Early CT Score) correlacionan de manera óptima con el core isquémico y el volumen de *mismatch*¹¹⁰. Recientemente, *Vivancos et al.* proponen una nueva escala, *PATHS* (*Perfusion Acquisition for Thrombectomy Scale*) para la valoración de la circulación colateral leptomenígea, demostrando su valor pronóstico para una recuperación funcional óptima a los 3 meses del ictus y, por otro lado, superior al del resto de escalas testadas¹¹¹. Aunque existe cierta controversia respecto al papel de la circulación colateral en el pronóstico de los tratamientos de reperfusión y, en general, en el del ictus, una circulación colateral óptima se correlaciona con cores isquémicos menores y los déficits neurológicos pre-trombectomía dependen del aporte procedente de la circulación colateral¹¹². El grupo de estudio *INSPIRE* también ha publicado recientemente datos que apuntan a que la circulación colateral es un factor determinante en el crecimiento del core isquémico¹¹³. El pronóstico clínico de los pacientes tratados con TIV y TM también está íntimamente relacionado con el estado de la circulación colateral¹¹⁴. El análisis post-hoc de 195 pacientes del estudio MR CLEAN concluyó que se sólo se produjo un pronóstico clínico satisfactorio en los pacientes tratados con TM y con un grado de circulación colateral medio-alto¹¹⁵, pero dichos resultados no se replicaron en el metanálisis del grupo HERMES¹¹⁶. *Arenillas et al.*¹¹⁷ realizaron un análisis post-hoc de 156 pacientes del ensayo clínico SWIFT-PRIME, concluyendo que un CBV alto en las regiones hipoperfundidas y un *HIR* (*hypoperfusion index ratio*) bajo predecían un crecimiento inferior del infarto en los pacientes reperfundidos

con éxito (TIV y TM) y, por tanto, pueden utilizarse como biomarcadores de una circulación colateral óptima en pacientes con un IIA antes del TEV.

Los pacientes con una circulación colateral óptima tienen mayor tejido en penumbra y responden mejor ¹¹⁸ tanto a la TIV como a los TEV ^{119,120} y tienen una mejor tasa de recanalización tras un tratamiento de reperusión endovascular ^{121,122}, mientras que colaterales disminuidas o ausentes se asocian con un incremento de la gravedad del ictus, del riesgo de empeoramiento clínico y un peor pronóstico clínico ¹²³⁻¹²⁵.

1.4.2.3. Diagnóstico bioquímico de la penumbra isquémica

En un intento de salvar las limitaciones que puede ofrecer el diagnóstico de penumbra isquémica exclusivamente mediante técnicas de neuroimagen, podría considerarse su identificación en base a criterios bioquímicos. Concretamente, basado en la cascada de eventos moleculares que reclutan tejido en penumbra y, por tanto, potencialmente salvable, y lo conducen hacia el core isquémico de la lesión ¹²⁶.

El factor determinante que condiciona cuál será la evolución de la penumbra isquémica es el estado del CBF local. Su disminución reduce la adenosina-5-trifosfato y produce un fallo en el bombeo iónico Na^+/K^+ , incrementado la concentración de glutamato extracelular y activando canales dependientes de éste (NMDA). Ello comporta un aumento del calcio intracelular, que participa en la formación de ROS a través de la activación de la óxido nítrico sintetasa, que promueve la formación de óxido nítrico y la consecuente formación de radicales peroxinitrito, que resultan altamente tóxicos ¹²⁷. Así, la propagación de glutamato desde el core isquémico hacia la periferia es un mecanismo que induce daño tisular irreversible (**Figura 7**). El glutamato actúa como un mediador de despolarizaciones que se producen en la región peri-infarto, que dan lugar a una alteración marcada de la homeostasis iónica, causan acidosis e incrementan la demanda energética y de flujos de neurotransmisores, comenzando desde el core y propagándose a través de su periferia, incrementado el volumen del infarto ^{128,129}.

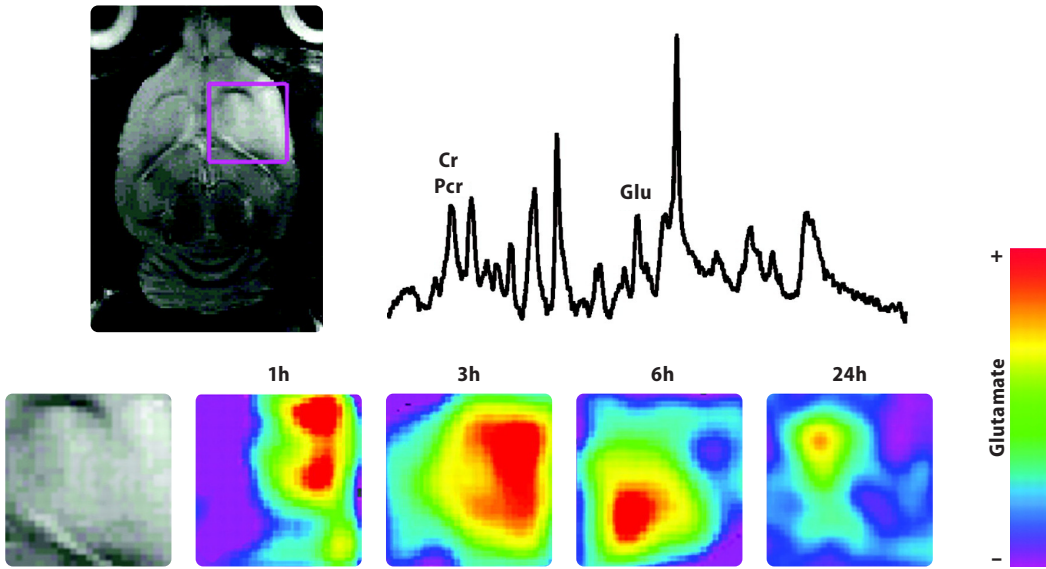


Figura 7: Distribución de glutamato en un modelo animal de ischemia cerebral (rata).

Margen superior izquierdo: secuencias T2 (el tejido isquémico es hiperintenso 6 horas después de la cirugía). El recuadro lila señala la región estudiada mediante espectroscopia.

Margen superior derecho: espectroscopia cerebral mostrando los picos de glutamato (Glu) y creatina (Cr-Pcr, usada como referencia). **Inferior:** Mapas de la espectroscopia para el glutamato a la 1, 3, 6 y 24 horas. Inicialmente, se incrementa en el foco cortical de la lesión y se propaga por el córtex y el estriado. A las 24 horas, los niveles de glutamato disminuyen de manera importante en la lesión, mientras que se mantienen regulares en la periferia. Experimentos realizados con un scanner 9.4-Tesla. Adaptado de "Ramos-Cabrer P, Campos F, Sobrino T, Castillo J. Targeting the Ischemic Penumbra. *Stroke*. 2011;42[suppl 1]:S7-S11.

Otros procesos deletéreos que se propagan desde el core hacia el área de penumbra pueden inducir lesiones adicionales, contribuyendo a la evolución de la lesión isquémica. Incluyen estrés oxidativo, sobreproducción de óxido nítrico, liberación de citocinas inflamatorias (factor de necrosis tumoral e interleukina-6), expresión de moléculas de adhesión (moléculas de adhesión intercelular 1 y vascular celular) y producción de metaloproteasas de matriz extracelular¹³⁰. También se ha considerado la síntesis de proteínas y la apoptosis como procesos con un papel activo sobre el tejido en penumbra isquémica. Concretamente, la disminución en la síntesis de proteínas es una de las consecuencias metabólicas más precoces y sensibles tras la isquemia, aunque algunas proteínas de estrés como la *Heat Shock Protein 70* están sobrerreguladas. De hecho, se han hallado correlaciones entre las regiones de expresión de las *Heat Shock Proteins* y el área de penumbra, definida como la región donde

existe una supresión en la síntesis de proteínas con preservación de los niveles de adenosina 5'-trifosfato¹³¹. La apoptosis también contribuye al reclutamiento de tejido en penumbra isquémica al core de la lesión. De hecho, la apoptosis se considera el prototipo de muerte celular en el tejido en penumbra. Todos estos acontecimientos demuestran que, desde un punto de vista molecular la penumbra isquémica se encuentra claramente definida respecto al core lesional y el tejido sano. Por tanto, ésta podría considerarse como el tejido peri-infarto afectado por los procesos moleculares previamente expuestos y determinada por sus marcadores moleculares. Este concepto, muy útil para el desarrollo de terapias de neuroprotección, es difícil de aplicar y el “concepto clásico de penumbra” es el considerado como estándar en la práctica clínica diaria.

1.5. MONITORIZACIÓN INTROOPERATORIA DE POTENCIALES EVOCADOS

1.5.1. Concepto

“El mejor tratamiento de una paraplejia es la prevención de su desarrollo”. Desde sus inicios hace cuatro décadas hasta la actualidad, la monitorización neurofisiológica intraoperatoria (IOM) se ha consolidado como una disciplina con entidad propia en el ámbito de las neurociencias. Consiste en la evaluación en tiempo real y de manera continua del estado funcional del sistema nervioso central y periférico en un paciente bajo anestesia general, permitiendo la detección de daño neurológico de manera precoz, idealmente cuando aún es reversible¹³².

Su objetivo primordial es, pues, la prevención de daño neurológico. De manera secundaria, los objetivos de la IOM son **1)** aportar información sobre el pronóstico clínico y funcional posterior a un procedimiento quirúrgico y/o intervencionista, **2)** guiar la estrategia quirúrgica y **3)** documentar el daño neurológico, ya que el registro gráfico de todas las incidencias durante el procedimiento permite su análisis retrospectivo con el objetivo de determinar los mecanismos fisiopatológicos subyacentes si se han producido déficits neurológicos y mejorar la estrategia tanto quirúrgica/intervencionista como neurofisiológica de cara a casos futuros similares.

La gran potencialidad y versatilidad de esta técnica radica en su capacidad para valorar la integridad funcional del sistema nervioso central y periférico. Su aplicación, por tanto, no se restringe a la Neurocirugía, sino que se hace extensiva a cualquier procedimiento en que una estructura nerviosa pueda estar en riesgo. Así, la IOM también se aplica de manera habitual en otras disciplinas como la Cirugía Ortopédica y Traumatología, Otorrinolaringología¹³³, Neuroradiología intervencionista, cirugía vascular (endarterectomías¹³⁴ y reparación quirúrgica de aneurismas de arteria aorta toraco-abdominal) y cardio-torácica (preservación de la integridad funcional del nervio frénico)¹³⁵.

Técnicas electrofisiológicas de monitorización y mapeo
Potenciales evocados somatosensoriales (PES) con registro transcraneal y cortical
Potenciales evocados motores con estimulación eléctrica transcraneal (tcPEM)
Potencial evocado motor con registro epidural (onda "D" medular)
Potenciales evocados motores corticobulbares (CoPEMs)
Potenciales evocados auditivos de tronco (PEAT)
Potenciales evocados visuales (flash-PEV) con registro transcraneal y cortical
Reflejo de parpadeo
Reflejo bulbo-cavernoso
Reflejo laríngeo aferente (LAR)
Estimulación directa cortical (DCS) (mapeo motor y/o del lenguaje cortical)
Estimulación directa subcortical (mapeo motor y/o del lenguaje subcortical)
Potenciales evocados motores con estimulación directa cortical (DCSPEMs)
Mapeo del córtex sensitivo-motor. Técnica de la fase reversa (RP)
Estimulación directa/mapeo de raíces espinales y nervios craneales
Estimulación directa/ mapeo de nervios periféricos
Registro muscular (CMAP)
Registro nervio periférico (NAP, conducción nervio-nervio)
Estimulación de tornillos pediculares
Test provocativos en Neuroradiología intervencionista
Registro EMG de barrido libre
Registro EEG de superficie y electrocorticografía (ECoG)

Tabla 3: Técnicas neurofisiológicas de monitorización y mapeo.

Las técnicas de mapeo se muestran en negrita. **tcPEM:** potencial evocado motor con estimulación eléctrica transcraneal; **CoPEMs:** potenciales evocados motores corticobulbares; **PEAT:** potenciales evocados auditivos de tronco; **flash-PEV:** potenciales evocados visuales con estimulación tipo flash; **LAR:** Reflejo laríngeo aferente; **DCS:** *Direct Cortical Stimulation* (estimulación directa cortical); **RP:** Reversal phase; **CMAP:** potencial de acción compuesto muscular; **NAP:** potencial de acción de nervio; **EMG:** electromiograma; **EEG:** electroencefalograma; **ECoG:** electrocorticografía.

1.5.2. Técnicas neurofisiológicas

La aparición de nuevas tecnologías en las últimas décadas ha permitido un rápido desarrollo de técnicas para monitorizar vías y sistemas neurológicos, reconocidas por la comunidad neurocientífica¹³⁶. Hoy día, este proceso de expansión sigue vigente, incorporando nuevas tecnologías tanto para la mejora de técnicas ya implementadas como para la creación de nuevas.

Se distingue entre técnicas de “monitorización”, es decir, que permiten la valoración continua del estado funcional de una vía del sistema nervioso central o periférico y técnicas de “mapeo”, que permiten la identificación de estructuras del sistema nervioso (*Tabla 3*).

1.5.3. Potenciales evocados somatosensoriales

Nos centraremos en la definición de la técnica de los PES, concretamente en los de las extremidades superiores, ya que son los que utilizaremos en la presente investigación.

Recuerdo anatómico y generadores

Los PES fueron uno de los primeros métodos neurofisiológicos aplicados durante la IOM de la integridad funcional de la médula espinal y, por tanto, de una vía del sistema nervioso. La Traumatología fue la primera especialidad en que esta técnica se aplicó, concretamente en la década de los 70 y en cirugías de escoliosis^{137,138}.

A grandes rasgos, el registro de los PES consiste en estimular un nervio periférico sensitivo o mixto y recoger la respuesta mediante electrodos colocados específicamente en la calota. Los PES obtenidos de esta manera se generan por la excitación sucesiva de estructuras neurales localizadas a lo largo de tractos sensitivos ascendentes somatosensoriales, concretamente, la vía del cordón posterior. En primer lugar, debe aplicarse un estímulo capaz de despolarizar receptores que suelen responder a diferentes formas de estimulación mecánica (tacto, vibración, estiramiento tendinoso...) que, en el caso de la IOM, se consigue con estimulación eléctrica. La primera neurona de esta vía es pseudomonopolar y se halla en el ganglio raquídeo posterior o dorsal. Sus fibras reciben la información procedente de

los receptores somatosensoriales y entran directamente en el fascículo posterior ipsilateral, ascendiendo verticalmente hacia los centros superiores. En la cara dorsal de la médula, un surco longitudinal, el colateral posterior, parece separar este fascículo posterior en dos porciones: la parte medial o fascículo de Goll, que recibe información sensitiva procedente del tronco y del miembro inferior ipsilateral y la parte lateral, fascículo cuneiforme o de Burdach, que lleva información sensitiva del miembro superior y región cervical ipsilateral. La segunda neurona se encuentra en los núcleos de Goll y Burdach, emiten axones que se cruzan en el bulbo raquídeo y que forman el lemnisco medial, atraviesan la protuberancia, y se unen a las fibras del haz espinotalámico anterior. La tercera neurona está en el núcleo ventroposterolateral del tálamo y la cuarta neurona, en la corteza sensitiva, a nivel de la circunvolución poscentral (**Figura 8**).

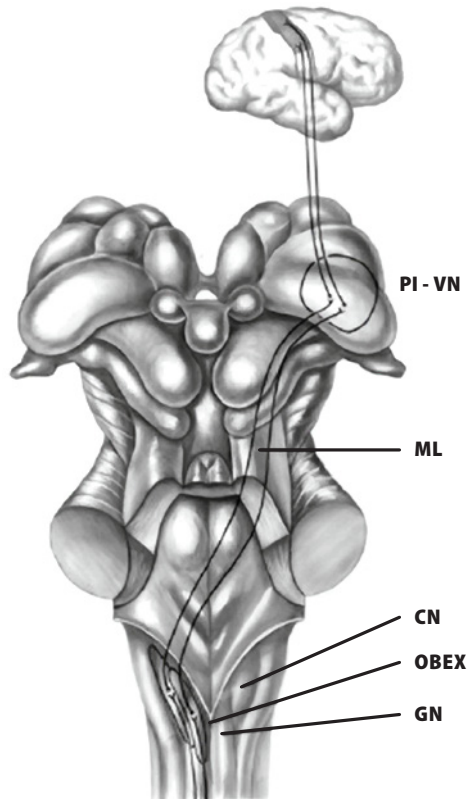


Figura 8: Diagrama esquemático de la vía del cordón posterior.

GN: núcleo gracilis; **CN:** núcleo cuneado; **ML:** lemnisco medial; **PI-VN:** núcleo ventral posterolateral del tálamo. Tomado de Hume et al, 1978.

PES de extremidades superiores

Los PES registrados a nivel transcraneal a partir de la estimulación eléctrica del nervio mediano o cubital en la muñeca tienen una morfología típica en forma de picos y valles. Los picos negativos se designan con una "N" seguida por el valor normal de latencia expresado en milisegundos. Los picos positivos (o valles), contrariamente, se designan con una "P" seguida de un número que expresa la latencia normal de la respuesta en milisegundos. Los potenciales de corta latencia evocados tras el estímulo del nervio mediano se generan por los nervios periféricos, la médula espinal (las fibras de los cordones posteriores) y posiblemente el lemnisco medial, mientras que los núcleos de los cordones posteriores parecen producir potenciales de campo lejano de amplitud disminuida. Los PES registrados a nivel transcraneal en el hemisferio contralateral al lugar de la estimulación, en un paciente alerta o ligeramente anestesiado, se propagan a través de los cordones posteriores y se fundamentan en potenciales originados en el córtex somatosensorial primario. Tienen una latencia aproximada de 20 ms (N20), pero también se han identificado potenciales con latencias inferiores. Su morfología y amplitud depende de la localización de los electrodos de registro. Estos picos negativos se preceden por una serie de picos positivos (P9, P11, P14, P16) cuyo registro es óptimo con electrodos ubicados a nivel cervical con una referencia no cefálica (por ejemplo, el hombro). También pueden obtenerse registrando a nivel parietal contralateral y cervical alto. Este montaje puede ser conveniente en la monitorización intraoperatoria de PES ya que proporciona una representación clara de los picos P14-16 así como N18 y N20 (**Figura 9**). El pico P9 representa la volea neural que entra en la médula espinal procedente del plexo braquial, aproximadamente a nivel de C7. Por otro lado, existe evidencia respecto a que P11 se genera en el cordón posterior por estructuras nerviosas que no forman parte del sistema ascendente somatosensorial. El origen de P14-16 no está completamente claro. Algunos investigadores asumen que se genera en el lemnisco medial, mientras que otros describen el complejo P13-16, asumiendo que el primer componente aparece 1 ms antes. *Lueders et al.* identificaron como P13 lo que realmente había sido definido por otros investigadores como P14¹³⁹. Estudios que han comparado las respuestas evocadas a nivel de los núcleos de Goll y Burdach respecto a las registradas a nivel cortical

tras estímulo del nervio mediano y transcraneal han indicado que P14 se genera con mayor probabilidad en las fibras próximas al núcleo cuneado¹⁴⁰. Los principales picos negativos, N18 y N20, se siguen de una deflexión positiva (P22), un gran pico negativo (N30) y otra deflexión positiva (P45), que es mayor que P22. Los picos N20, P22 y P45 se localizan en la región parietal contralateral (3 cm por detrás de C3 o C4) mientras que los componentes N18 y P14-16 pueden registrarse desde un área craneal más extensa, incluida la contralateral. Si se substraen los registros desde la parte contralateral e ipsilateral, las respuestas que se identifican más claramente son N20, P22 y P45.

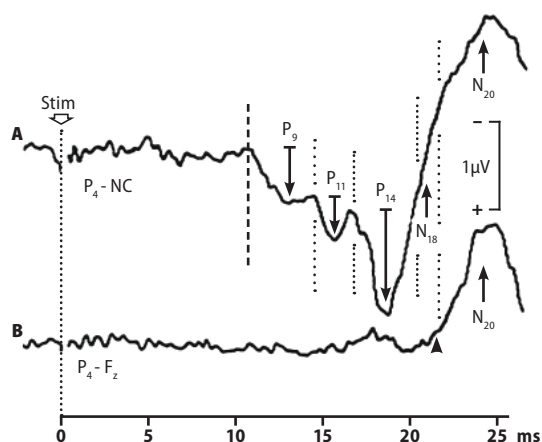


Figura 9: PES registrados tras estímulo del nervio mediano en la muñeca. **A:** Referencia no cefálica; **B:** Referencia frontal; **NC:** no cefálica; **P4 y Fz** (sistema internacional 10-20). Tomado de Desmedt *et al*, 1980.

N18 se genera a nivel del tronco del encéfalo. Se asume que puede ser el resultado de la suma de potenciales postsinápticos excitatorios procedentes de varios núcleos que reciben aferencias del lemnisco medial, como el colículo superior. N20 tan sólo puede registrarse en una pequeña área a nivel parietal contralateral al sitio de la estimulación. Parece originarse en el córtex somatosensorial primario, donde representaría la respuesta evocada precoz a las aferencias procedentes del tálamo. Los generadores de los componentes (picos positivos y negativos) que siguen a N20 (P22, N30, P45) no se conocen con detalle, pero se cree que debieran ser estructuras corticales que reciben aferencias del córtex somatosensorial primario, como el córtex somatosensorial secundario y áreas corticales asociativas.

En el córtex sensitivo primario, se procesan gran cantidad de información somatosensorial que puede contribuir a la génesis de algunos componentes de los PES con latencias superiores a 20 ms. Dichos picos tienen una variabilidad individual mayor y son más sensibles al efecto de la anestesia que los componentes más precoces ya que se encuentran involucradas un mayor número de sinapsis.

Aplicaciones

La monitorización intraoperatoria de PES forma parte del montaje básico estándar de la mayor parte de procedimientos quirúrgicos o intervencionistas. Al reflejar la integridad funcional de la vía cordonal posterior, cambios patológicamente significativos durante su registro, ponen de manifiesto una alteración somatosensorial, que puede tener un impacto significativo en el pronóstico funcional de los pacientes. Tienen un papel fundamental en procedimientos donde la médula espinal se halle en riesgo: cirugías de raquis (mielopatía cervical, artrodesis e instrumentaciones lumbares abiertas y mínimamente invasivas como la *X-LIF*, osteotomías transpediculares, escoliosis) y lesiones infiltrativas o vasculares tanto intracomo extramedulares. También se utilizan durante el tratamiento quirúrgico de lesiones cerebrales cercanas al córtex sensitivo o a un componente de la vía del cordón posterior en cualquiera de sus niveles topográficos. Además, los PES se aplican durante la monitorización intraoperatoria del nervio periférico: estudios de conducción nervio-nervio a través de neuomas, cirugías de reparación de plexo braquial o monitorización intraoperatoria de plexo lumbosacro durante colocación de prótesis de cadera.

1.5.4. Aplicaciones de los potenciales evocados en patología vascular del sistema nervioso central

En apartados previos, ya se descrito evidencia experimental acumulada respecto a la existencia de un acoplamiento neurovascular, esto es, a la íntima relación entre el CBF y la actividad eléctrica neuronal, representada por medio tanto del EEG como de los PES. Esta es la base sobre la que se fundamenta la utilidad de la monitorización de los PES para la valoración de la perfusión cerebral y, por tanto, en la detección precoz de la isquemia durante el tratamiento quirúrgico

y endovascular de patología vascular del sistema nervioso central. Los potenciales evocados motores (PEMs) también son indicadores de la isquemia cerebral. De hecho, varias series apuntan a que los PEMs podrían ser más sensibles en la detección precoz de un déficit motor secundario a isquemia que los PES¹⁴¹⁻¹⁴³. Tan sólo nos vamos referir a las aplicaciones de la monitorización de potenciales evocados en patología vascular cerebral, obviando la medular, por el diseño y los objetivos de nuestro estudio. *Symon et al.* publicaron estudios en los que mostraban una relación directa entre el tiempo en que se producía la desaparición de la respuesta N20 tras la oclusión de una rama de la ACM en cirugías de clipajes de aneurismas y la instauración de un déficit neurológico persistente¹⁴⁴. El tiempo requerido para la completa desaparición de los PES tras la oclusión arterial era crucial en el pronóstico post-operatorio: cuanto menor era, mayor era el riesgo de déficits neurológicos postoperatorios, especialmente, si éste era inferior a 2 minutos. En los pacientes en que la desaparición de los PES se producía alrededor de 4 minutos o más desde la oclusión arterial, se podía tolerar 20 minutos de ausencia de N20. Si el tiempo era inferior a 4 minutos, la tolerancia estimada era de unos 10 minutos¹⁴⁵. Existe abundante evidencia clínica de la íntima correlación existente entre PES y PEM y perfusión cortical y subcortical, respectivamente^{146,147}.

Actualmente, la monitorización no tan sólo de PESs, sino también de PEMs se aplica de manera estandarizada en procedimientos quirúrgicos y endovasculares de patología vascular cerebral (**Figura 10**).

No resulta difícil deducir que las endarterectomías son procedimientos susceptibles a que se produzcan complicaciones neurológicas secundarias a isquemia cerebral, tanto intra- como periprocedimiento. Paradójicamente, el ictus es una de ellas. Se han descrito tasas de entre el 2 y el 7,5% en diversas series y en relación con la pericia del equipo quirúrgico¹⁴⁸. Intraoperatoriamente, dos mecanismos fisiopatológicos están involucrados; embolismo, por desprendimiento de fragmentos de la placa durante la manipulación, y alteraciones hemodinámicas secundarias a la hipotensión arterial o al clampaje de la arteria carótida. Aunque más del 85% de los pacientes toleran un periodo de 30 minutos de clampaje sin déficits neurológicos,

la susceptibilidad individual al clampaje carotídeo o a una hipotensión arterial es altamente variable y depende del grado de estenosis ipsi- y contralateral, el estado de polígono de Willis, el grado general de aterosclerosis, el estado de autoregulación cerebral, entre otros. Ello hace prácticamente imposible predecir con variables preoperatorias la necesidad o no de *shunt* o de mantener la presión arterial por encima de un nivel predeterminado. Por tanto, se requiere de una metodología que permita determinar el estado de la perfusión cerebral intraoperatoriamente a tiempo real. Tanto la monitorización del EEG como de los PES durante las endarterectomías se han demostrado eficaces en la detección precoz de isquemia cerebral ¹⁴⁹. Además, muestran una correlación óptima con la aparición de eventos intraoperatorios y permiten determinar la necesidad de colocación o no de un *shunt* ¹⁵⁰. Más recientemente, un estudio multicéntrico que incluye 600 pacientes sometidos a endarterectomías, ha puesto de manifiesto el valor añadido de IOM, mejorando el pronóstico post-quirúrgico, especialmente en casos de corrección precoz de la isquemia cerebral ¹³⁴.

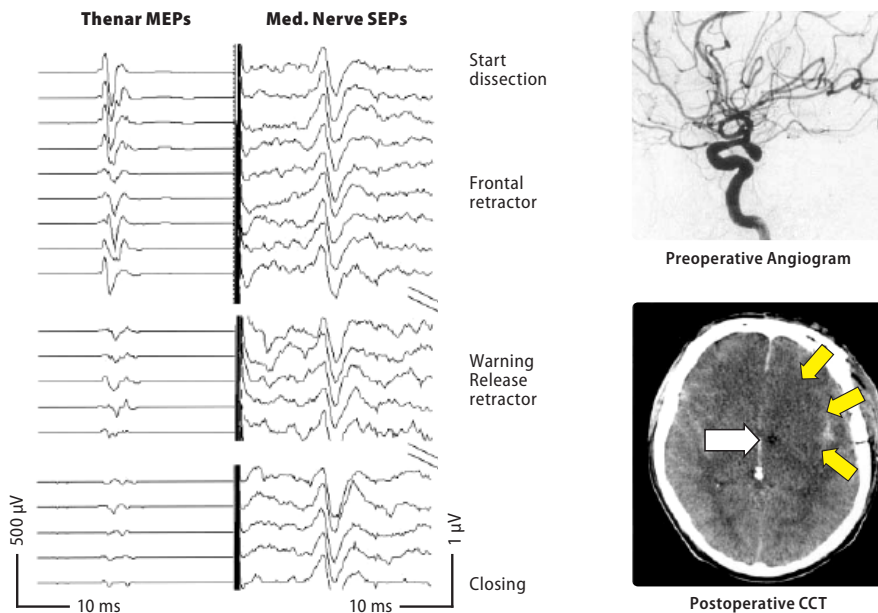


Figura 10: *Izquierda:* Registro del deterioro de los PEMs con PES estables obtenidos durante la disección y el clipaje de una aneurisma de la arteria coroidea posterior. Se produjo una hemiparesia leve transitoria en el post-operatorio inmediato. *Derecha:* La TC tras la intervención demostró una lesión en la rodilla de la cápsula interna (*flecha blanca*). Además, el paciente padeció un trastorno del lenguaje transitorio y psicosis orgánica, que se corresponde a la hipodensidad unilateral difusa en los ganglios basales (*flechas amarillas*). Tomado de Neuloh *et al.*, 2004

La mayor parte de procedimientos en Neuroradiología intervencionista, como la oclusión de aneurismas o la embolización de malformaciones arteriovenosas, comportan riesgos potenciales de complicaciones isquémicas (inyección de agentes embolizantes, disecciones arteriales, estenosis pseudoclusivas secundarias a sistemas de microcatéteres triaxiales). La mayoría de ellos se realizan bajo anestesia general. Bajo estas condiciones, la IOM es la única metodología capaz de valorar la integridad funcional de las vías sensitivas y motoras. Además, su aplicación durante la realización de test provocativos mediante la inyección de sustancias como el amobarbital sódico o la lidocaína, permite determinar si el vaso que ha de ser embolizado nutre áreas cerebrales elocuentes o no. El uso combinado de PES y PEMs reduce de manera muy significativa el riesgo de morbilidad post-procedimiento ¹⁵¹. Además de PES y PEMs, se ha propuesto una metodología multimodal acorde a la topografía lesional que incluya potenciales evocados motores corticobulbares (CoPEMs), visuales (PEV) y evocados auditivos de tronco (PEAT) ¹⁵⁵.

1.5.4.1. Monitorización de potenciales evocados e ictus isquémico agudo

Son escasas las referencias bibliográficas relacionadas con el uso de la IOM durante los tratamientos de reperfusión en el IIA. Hacke et al. describieron dos tipos de cambios en los PEAT en oclusiones del tercio medio de la arteria basilar. Para corroborar la fiabilidad de estos hallazgos, es de interés resaltar que, normalmente, en las oclusiones del top de la arteria basilar no se detectan anomalías en los PEAT, incluso ante la presencia de signos de disfunción mesencefálica ¹⁵³. Ello puede ser debido a que los generadores de las ondas I-IV se encuentran caudales al mesencéfalo. Este grupo también reportó la monitorización de PES durante la TIV de oclusiones de la ACM. Aunque basalmente no se registraron PES a nivel cortical, éstos aparecieron de manera reproducible minutos después de la recanalización arterial ¹⁵⁴. Se podría deducir, pues, que la IOM durante el tratamiento de reperfusión podría ser útil de cara a identificar el grado de disfunción en diferentes áreas y tractos del sistema nervioso central así como demostrar la eficacia de dichos procedimientos de manera precoz, especialmente cuando el tratamiento se lleva a cabo bajo anestesia o coma inducido ¹⁵⁵. No obstante, tras una revisión exhaustiva de la literatura, tan sólo se ha identificado un trabajo en el que se evalúa el valor predictivo de la monitorización de los PEM y PES durante el TEV del IIA ¹⁵⁶.

Hipótesis

Actualmente, ya se han descrito múltiples factores predictivos de respuesta al tratamiento de reperfusión. Entre las variables clínicas, se incluye la edad, la puntuación en la escala NIHSS basal, la presión arterial sistólica y la hiperglucemia ¹⁵⁷. Entre los parámetros radiológicos relacionados con el pronóstico clínico, cabría destacar la extensión de los signos incipientes de isquemia valorados por la escala ASPECTS, la localización de la oclusión, parámetros de perfusión indicativos del core del infarto así como de la penumbra, la extensión de la oclusión arterial valorada por la *clot burden score* así como el estado de la circulación colateral. Sin embargo y pese a los recientes avances en el TEV del IIA, la probabilidad de dependencia funcional significativa o muerte a los 3 meses desde el ictus se cifra entre el 14-31% según los resultados de los 5 grandes ensayos clínicos que demostraron la eficacia y seguridad de la TM ¹⁵⁸. La ventana horaria estricta y restringida a un intervalo de tiempo determinado limita tanto la administración de TIV como TEV. Una mejor estratificación de los pacientes podría ser de gran utilidad para determinar a priori aquéllos que pudieran beneficiarse con mayor probabilidad de un tratamiento de aquéllos en los que probablemente éste sería futil.

La identificación de nuevos biomarcadores predictivos de pacientes con un IIA por oclusión arterial de gran vaso que puedan ser potenciales “respondedores” al TEV puede ser útil para determinar a priori cuáles de ellos pueden ser trasladados directamente a un Centro Terciario de Ictus (CTI) o incluso a la sala de angiografía para la realización de una TM, acelerando su acceso a dicho tratamiento y en cuáles ésta puede ser futil. Nuestra hipótesis es que un biomarcador neurofisiológico de tejido cerebral rescatable, la respuesta N20 de los PES, puede añadir valor predictivo adicional substancial a aquél proporcionado por las variables clínicas y de neuroimagen actuales. Este abordaje también puede optimizar la selección de pacientes, beneficiándose aquéllos que puedan encontrarse fuera de las ventanas terapéuticas establecidas.

En este estudio, investigaremos el papel de los PES durante el algoritmo diagnóstico y terapéutico del IIA. El registro de los PES es una técnica rápida, no invasiva y reproducible que

puede realizarse en la cabecera del paciente y proporciona datos en tiempo real sobre el estado funcional y la perfusión de tractos y áreas cerebrales. Podría predecir el pronóstico a corto y medio plazo en pacientes con un IIA tratados con TM y su continua monitorización durante dicho TEV podría guiar la estrategia del médico especialista conforme a los datos obtenidos, incluso cuando los pacientes se encuentren anestesiados o en coma inducido.

Objetivos

El objetivo primario de esta tesis doctoral es estudiar si la presencia del componente N20 de los PES y su amplitud se asocian a la recuperación funcional independiente a los 7 días en pacientes con un IIA y una oclusión de gran vaso de circulación anterior tratados con TM.

Los objetivos secundarios son:

- ▶ Estudiar el mejor modelo predictivo independiente de la respuesta N20 junto con otras variables clínicas para la recuperación funcional tras el IIA.
- ▶ Investigar si N20 se asocia con el volumen de tejido en penumbra isquémica y el estado de la circulación colateral basal y con el volumen de infarto tras la reperfusión, estudiados mediante técnicas de neuroimagen multimodal como la RM multiparamétrica o la CTP.
- ▶ Evaluar la capacidad predictiva de la respuesta N20 en comparación a las técnicas de imagen multimodal que se utilizan en los protocolos clínicos de rutina del IIA.

Metodología

4.1. DISEÑO DEL ESTUDIO

Se trata de un estudio prospectivo observacional, realizado íntegramente en el Hospital Universitari Germans Trias i Pujol (HUGTP) y dedicado a la monitorización de PES con una evaluación ciega de variables clínicas y de neuroimagen en una cohorte de pacientes con un IIA tratados con TM. El estudio se ha llevado a cabo conforme los protocolos clínicos de rutina elaborados a partir de las guías de práctica clínica de la ESO (*European Stroke Organization*) y la ASA (*American Stroke Association*). Sus características principales se registraron en un dominio público (ClinicalTrials.gov: NCT04099615). Todos los pacientes, o sus representantes legales, dieron su consentimiento informado por escrito para utilizar sus datos clínicos con fines de investigación. El estudio se diseñó para confirmar en una cohorte más extensa la hipótesis diagnóstica previamente testada en un estudio académico piloto. La invención, como solución a un problema tecnológico específico, innovación, utilidad y no-obviedad, fue protegida con la solicitud de una patente con fecha de prioridad 17 de febrero de 2017: WO2018149973-*Prediction of the outcome of endovascular treatment in Acute Ischemic Stroke patients*, que actualmente se encuentra en fases nacionales (Europa, Estados Unidos y Canadá).

El estudio piloto fue financiado por nuestra institución académica (HUGTP) y el Institut d'Investigació en Ciències de la Salut Germans Trias i Pujol (IGTP). Este estudio confirmatorio tiene como objetivo validar la presencia de la respuesta N20 durante la monitorización de los PES previamente y durante la TM como un biomarcador útil y no invasivo de recuperación funcional tras la TM (Beca de la Fundació Marató TV3, ID: 201708.10).

4.2. PACIENTES

Se reclutaron pacientes con un IIA de manera consecutiva desde marzo 2017 hasta abril de 2020. Los criterios de inclusión fueron edad entre 18 y 90 años, oclusión de gran vaso de la circulación anterior (M1 o segmento M2 de la ACM con o sin una estenosis significativa u oclusión de la ACI ipsilateral) diagnosticada por CTA o MRA, TEV durante las primeras 8 horas tras el inicio de los síntomas o tras la última hora vistos asintomáticos en pacientes con un ictus del despertar o de cronología incierta, independencia funcional previa al ictus,

medida por una puntuación en la escala mRS inferior o igual a 2 (rango desde 0 [no síntomas] a 6 [muerte]) y con una puntuación basal en la escala NIHSS igual o superior a 6, cuyo rango oscila entre 0 a 42 (a mayor puntuación, mayor gravedad del ictus). El principal criterio de exclusión por imagen fue la evidencia de un core isquémico extenso, definido por una puntuación igual o inferior a 5 en la escala ASPECTS en la NCCT or inferior o igual a 4 en la secuencia de DWI de la RM. La puntuación de la escala ASPECTS va de 0 a 10, donde los valores superiores indican una menor extensión de la isquemia. Estos puntos de corte del core isquémico para la exclusión del TEV se han seleccionado conforme a los resultados del meta-análisis del grupo colaborativo HERMES¹⁵⁹. También se ha excluido pacientes con historia bien documentada de enfermedades neuromusculares, ictus o tumores del sistema nervioso que pudieran interferir en la valoración de los PES.

4.3. TRATAMIENTO MÉDICO Y TROMBECTOMÍA MECÁNICA

El HUGTP es un CTI con un área de población de referencia de más de 800.000 personas. Recibe más de 500 activaciones de códigos ictus, realiza más de 100 TM anualmente y cuenta con neurólogos vasculares y neurointervencionistas experimentados las 24 horas de los 7 días de la semana. La TIV se administra durante las primeras 4,5 horas desde el inicio del ictus en los pacientes elegibles siguiendo un modelo *mother ship* o *drip and ship* con un tiempo media puerta aguja inferior a 35 minutos. El objetivo de tiempo entre la llegada del paciente al CTI y la punción femoral es de 80 minutos o inferior y desde el estudio de neuroimagen basal a la primera reperusión de 90 minutos o inferior. Se recomiendan estos tiempos para enfatizar una rápida adquisición e interpretación de imágenes y el traslado de los pacientes a la sala de angiografía. La TM se realiza con *stent retrievers*, o sistemas de aspiración de trombos. El uso de anestesia general o sedación superficial se dejó a la elección del neurointervencionista, pero según la evidencia acumulada en la actualidad, se optó preferentemente por la sedación respecto a la intubación orotraqueal¹⁶⁰⁻¹⁶². La presión arterial y otras constantes vitales (frecuencia cardiaca y saturación de oxígeno) fueron continuamente monitorizadas durante el procedimiento. Posteriormente, los pacientes se ingresaron en la Unidad de Ictus Agudos (UIA) o la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) y tratados según las guías de práctica clínica de la ESO y la ASA.

4.4. VARIABLES CLÍNICAS Y DE NEUROIMAGEN

Se evaluaron variables demográficas, antecedentes patológicos, variables de laboratorio y de gravedad del ictus mediante la puntuación en la escala NIHSS en el momento de su ingreso. También se registraron las variables de tiempo desde el inicio del ictus hasta las diferentes intervenciones diagnósticas y de tratamiento durante la fase aguda del ictus (*Tablas 4 y 5*).

Variables clínicas	
Edad	
Sexo	
Factores de riesgo cardiovascular	
Tipo y lateralidad de la oclusión	
Glucemia capilar (pre-TM y en ayunas)	
Presión arterial sistólica y diastólica (pre- y durante TM)	
Tipo de tratamiento	
TIV+TM vs TM primaria	
NIHSS (0-42)	
Basal, 24 horas, 7 días, 3 meses	
Escala mRS (0-6)	
Basal, 24 horas, 7 días, 3 meses	
Complicaciones TM ^a	
Complicaciones médicas (neurológicas ^b y sistémicas ^c) y mortalidad	
Antes y después de 3 días del inicio del ictus	
Tipo de anestesia	

Tabla 4: Variables clínicas.

- ^a Ruptura arterial con extravasación de contraste, disección arterial, embolismo distal, hemorragia subaracnoidea, vasoespasmos que requiere tratamiento, complicaciones hemodinámicas (hipertensión, hipotensión, bradicardia), rotura del dispositivo, reoclusión, trombosis femoral.
- ^b Ictus progresivo, infarto maligno, recurrencia ictus, crisis comicial, transformación hemorrágica IH1 e IH2 asintomática, hemorragia intracraneal sintomática, síndrome hiperperfusión, coma.
- ^c hemorragia sistémica, fibrilación auricular, crisis hipertensiva, hipotensión, dolor torácico, otras complicaciones cardiovasculares, neumonía aspirativa, infección sistémica, parada cardiorrespiratoria, infección respiratoria, embolia periférica, retención aguda orina, anemia, complicaciones hematológicas, angioedema, agitación.

Variables de tiempo	
Tiempo desde el inicio del ictus hasta GP	
Tiempo desde el inicio del ictus hasta la recanalización	
Tiempo desde GP hasta la recanalización	
Tiempo desde el inicio del ictus al primer registro de N2O	

Tabla 5: Variables de tiempo.

GP: Groin Puncture (punción femoral).

4.4.1. Protocolo de imagen

La neuroimagen basal se adquirió de acuerdo a la práctica clínica habitual del centro. Así, se realizó una TC o una RM a criterio del neurólogo evaluador.

Cuando se adquirió en TC, se utilizó un scanner de 64 detectores (*APV General Electrics, GE Medical Systems; Milwaukee, Wisconsin, USA*) o un scanner de 16 detectores (*Philips Brilliance scanner; Philips Healthcare, Best, The Netherlands*). El protocolo incluyó una NCCT y un CTA. Además, se añadió un CTP en todos aquellos casos en los que habían transcurrido más de 4,5 horas desde el inicio de los síntomas y en otras situaciones a criterio del equipo clínico. La CTP sólo se realizó cuando el scanner utilizado fue de 64 detectores.

El protocolo técnico de perfusión utilizado fue el aportado por el fabricante con 80Kv y 475mA, con una dosis media CTDI (*CT Dose Index*) de 285mGy y DLP (*Dose Length Product*) de 1189mGy.cm con un tiempo de rotación de 0,4 segundos, centrado en silla turca con dos adquisiciones contiguas de 5mm y 8 cortes con una cobertura total de 80mm. Se administraron 2 dosis de contraste (1 por cada adquisición), cada una de 50ml de contraste yodado iomeprol (*Iomeron® de Bracco*) 300 mg/ml administrado mediante bomba de inyección a un flujo de 4 ml/seg.

Cuando la imagen de elección fue una RM, la adquisición se realizó en Unidad de Resonancia Magnética-IDI (*Institut de Diagnòstic per la Imatge*) del HUGTP con un equipo 3T (*Magnetom Verio, Siemens AG, Erlangen, Germany*) de acuerdo con el siguiente protocolo:

1. **T2***: TR 866, TE 19,90, cortes 21, grosor 4 mm, GAP 40%, tamaño de voxel 1,2x1x4mm.
2. **DWI**: dos valores de b0 y 1000s / mm². TR 8000, TE 100, cortes 20, grosor 5 mm, GAP 20%, tamaño de voxel 1,3x1,3x5 mm.
3. **FLAIR**: TR 9000, TE 71, cortes 20, grosor 5 mm, GAP 20%, voxel 1,2x1x5 mm.
4. **TOF**: TR 21, TE 3,47, cortes 32x4 bloques, grosor 0,6 mm, GAP -19%, grosor de voxel 0,6x0,5x0,6 mm.
5. **SWI**: TR 28, TE 20, cortes 36, grosor 3 mm, GAP 20%, tamaño de voxel 1,1x0,8x3 mm.

6. **AngioRM dinámica:** 3,15, TE 1,17, cortes 40, grosor 2,5 mm, No GAP, tamaño de voxel 1x0,9x2,5 mm.
7. **PWI:** TR 1500, TE 30, cortes 20, grosor 4 mm, GAP 30%, tamaño de voxel 2x2x4 mm.

Para la realización de las secuencias 6 y 7 (secuencias dinámicas) se administró un bolo de ácido gadotérico calculando una dosis de 0,1 mg/kg de peso. El bolo se divide de forma que se aplica un 50% antes de la angioRM dinámica y el otro 50% antes de la secuencia PWI. El tiempo total de adquisición del protocolo es de unos 11 minutos. A las 24 horas se realizó un NCCT en uno de los dos scanners previamente mencionados para determinar el volumen del infarto y para descartar que se hubiera producido una hemorragia intracraneal o edema maligno.

4.4.2. Postproceso y variables radiológicas

Todas las imágenes fueron de-identificadas mediante la sustitución de los identificadores directos por un código de referencia antes de su postproceso y evaluación. Los evaluadores de las imágenes fueron ciegos tanto a los datos clínicos como al resultado de la monitorización de PES.

Tanto el cálculo del ADC y de los mapas de perfusión como el postproceso y la medición de volúmenes tanto en RM como en TC perfusión se realizó mediante el uso del programa *RAPID*. Para el postproceso de la perfusión se seleccionó una función de llegada arterial (AIF) automática. Registramos el volumen de tejido hipoperfundido utilizando umbrales de TMax de más de 2, 4, 6 y 10 segundos.

Las variables recogidas en la imagen pre- intervencionismo fueron:

- ▶ ASPECTS (valor total) en NCCT o en DWI
- ▶ Core del infarto: se calculó de forma automática mediante el establecimiento de un valor umbral de $ADC < 620 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$ en RM y mediante un valor umbral de $rCBF < 30\%$ en CTP.
- ▶ Tejido en riesgo, considerando un umbral de $TMax > 6s$.
- ▶ Ratio de intensidad de la hipoperfusión, como la proporción de volumen con un retraso en $TMax > 6s$ que además tiene un retraso en $TMax > 10s$ ($Tmax10/Tmax6$). Dicha ratio se considera una variable subrogada de la calidad de la colateralidad arterial¹⁶³.

- ▶ Localización de la oclusión.
- ▶ Colateralidad leptomenígea. En CTA fue evaluada conforme a la *Arterial Collateral Grading Scale* (ACG). La puntuación en la ACG fue posteriormente dicotomizada como “mala” (ausencia y <50%) y óptima (>50%, igual y superior al contralateral). Cuando la imagen adquirida fue una RM, evaluamos la colateralidad en la angioRM dinámica a través del uso de la escala ASITN/SIR¹⁶³. La puntuación en la ASITN/SIR fue posteriormente dicotomizada como llenado colateral incompleto (colateralidad mala) (grados 0 a 2) y llenado colateral completo (colateralidad óptima) (grados 3 y 4).

Las variables analizadas en las neuroimágenes de control fueron el volumen y la localización de la lesión isquémica y la presencia de transformación hemorrágica sintomática, definida como aquella que comporta un empeoramiento igual o superior a 4 puntos en la escala NIHSS.

En la angiografía convencional se valoró la localización de la oclusión arterial y el grado de recanalización según los criterios TICl expandidos o eTICl¹⁶⁴, que definen recanalización completa como TICl 2b, 2c y 3. Se recogió el momento de la punción femoral (GP), el número de pases de *stentriever* necesarios para conseguir la revascularización y el momento de la recanalización arterial. También se registró la tensión arterial y la glucemia basal y, posteriormente, la tensión arterial de manera periódica (cada 5 minutos hasta la finalización del procedimiento) (*Tabla 6*).

Variables neuroimagen
ASPECTS (CT/RM-DWI)
Core (CTP/RM)
Estado circulación colateral
MRA (ASINT/SIR)
CTA: (ACG): No, <50%, >50%, igual, >contralateral
Volumen de tejido en isquemia: Tmax>6, HIR (Tmax10/Tmax6)
Volumen de infarto (24 h)
Transformación hemorrágica (24 h)
Escala eTICl basal y final (0, 1, 2a, 2b, 2c, 3)

Tabla 6: Variables neuroimagen.

ASINT/SIR; **ACG:** Arterial Collateral Grading Scale; **HIR:** Hypoperfusion Intensity Ratio; **Escala eTICl:** Thrombolysis In Cerebral Infarction

4.5. MONITORIZACIÓN INTRAOPERATORIA DE POTENCIALES EVOCADOS SOMATOSENSORIALES

La monitorización de PES se realizó utilizando un equipo electromiográfico de 10 canales *Medelec Synergy™* (*Vyasys Healthcare*) y el equipo de registro intraoperatorio de potenciales evocados ISIS (*Inomed Medizintechnik GmbH*). Los examinadores fueron un equipo de médicos especialistas en Neurología y Neurofisiología clínica con experiencia previa en pruebas neurofisiológicas, que estuvieron localizables 24h/7d con la finalidad de estudiar a todos los pacientes candidatos. El registro de PES se inició en el área de urgencias o en la sala de angiografía antes del GP y el TEV y continuamente durante el procedimiento. Debido a que también puede producirse daño neurológico durante la reperfusión ¹⁶⁵, la monitorización de los PES se extendió hasta que el paciente se trasladó de la sala de angiografía a la Unidad de Ictus Agudos o a la Unidad de Cuidados Intensivos.

Se registraron los PES de ambos nervios medianos. El PES del nervio mediano ipsilateral al hemisferio cerebral afecto se utilizó como control. No se registraron los PES de ambos nervios tibiales debido a que el umbral de estímulo eléctrico supramáximo es significativamente superior al de los PES de los nervios medianos, por lo que resulta doloroso y comporta artefacto de movimiento que dificulta el registro de los PES así como el propio TEV.

El estímulo se ha aplicado utilizando electrodos circulares adhesivos de superficie (*Ambu® Neuroline 715*) en la cara anterior de ambos carpos con una separación entre el centro de ambos de 2 cm (**Figura 11**).

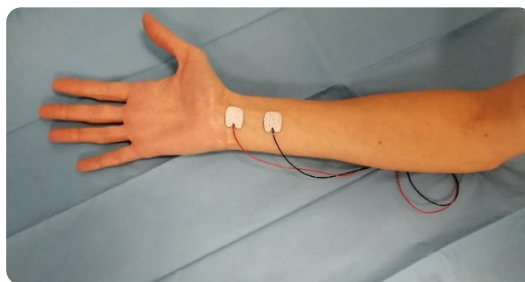


Figura 11: Colocación de los electrodos de estimulación en el carpo,

La intensidad de estímulo se ha considerado supramáxima cuando provocó movimiento del dedo pulgar de la mano estimulada visualmente perceptible. Se emplearon pulsos cuadrangulares de 0,2 ms de duración a una frecuencia de 5,7 Hz y con un mínimo de 30 y un máximo de 150 promedios, dependiendo de la razón ruido-síñal. El registro se realizó transcraneal con electrodos de aguja subdérmicos (*Ambu® Neuroline subdermal*) en pacientes conscientes. Se siguió un sistema monoreferencial desde las posiciones C3' (estimulación de nervio mediano derecho) y C4' (estimulación de nervio mediano izquierdo), referenciados a Cz', según el Sistema Internacional 10-20 modificado (C3', C4' y Cz' se ubican dos centímetros posterior a Cz, C3 y C4, respectivamente). Se aplicaron filtros de baja y alta frecuencia de 5 Hz y 200 Hz, respectivamente. La variable diana fue la presencia de respuesta N20 ipsilateral al hemisferio cerebral afecto por el ictus. Se define como respuesta N20 "presente" la aparición de un pico negativo con una latencia +/- 5 ms respecto a la del PES esperado, con una amplitud superior a 0,1 μV y que sea reproducible durante un mínimo de 2 registros sucesivos (**Figura 12**).

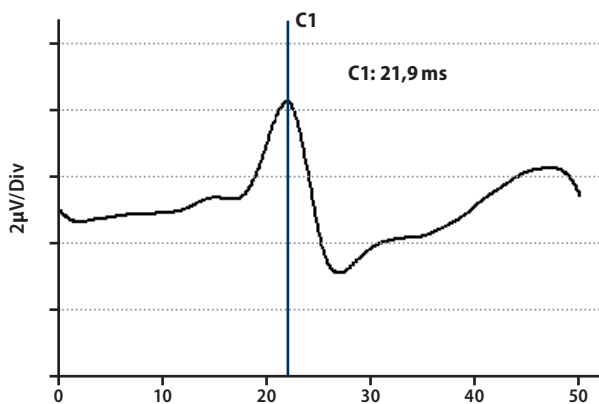


Figura 12: Respuesta N20. El cursor vertical muestra el pico negativo a una latencia de 21,9 ms.

Secundariamente, también analizamos la amplitud (μV) y latencia (ms) de N20 tanto ipsilateral como contralateral al lado del ictus así como la razón entre la amplitud y la latencia entre del lado patológico y el sano. En el caso de la latencia, para obviar el efecto de los valores "0" cuando la respuesta N20 estuvo ausente, se creó la variable artificial "latencia discriminante" (latencia "discr") calculada como la diferencia en valor absoluto con respecto a la latencia normal de la respuesta N20 (20 ± 5 ms). En el caso de la variable "latencia N20"

en el hemisferio cerebral patológico, no se incluyó el valor "0" cuando N20 estaba ausente ya que una alteración de los PES comporta, fisiológicamente, un incremento de latencia. Por el contrario, la ausencia de respuesta N20 computó amplitud de "0", ya que ésta disminuye o desaparece en caso de alteración de los PES. En la variable "amplitud logN20", como el logaritmo de "0" no está definido, se le añadió un valor ínfimo (+0,1) a valor de N20 y posteriormente se calculó su logaritmo. Por tanto, el valor "0" también se incluyó en el análisis.

Los PES se interpretaron en el momento de su registro por los examinadores y se almacenaron para su interpretación posterior por investigadores ciegos a los resultados de la monitorización de los PES en la fase aguda de la enfermedad, a las pruebas de neuroimagen, a la evolución clínica y a la recuperación funcional. Pese a que inicialmente, se planificó llevar a cabo la monitorización tanto de PES como de PEM, el protocolo asistencial del IIA de nuestro centro, en base a la evidencia acumulada en el momento actual, realiza el TEV con el paciente vigil o sedoanalgesiado. Bajo este régimen anestésico, no es posible el registro de PEMs con estimulación eléctrica transcraneal ya que es doloroso y, por tanto, no permitiría que el paciente colaborara adecuadamente durante el TEV, en el que se precisa que éste se encuentre en estricto reposo.

4.6. RÉGIMEN ANESTÉSICO

Se registró si el procedimiento se realizó bajo intubación orotraqueal (IOT) y anestesia general o bien bajo sedoanalgesia con ventilación espontánea. En nuestro centro, se opta por ésta última debido a la evidencia acumulada al respecto en el momento actual¹⁶⁰⁻¹⁶². Se reserva la IOT y la anestesia general para casos en los que el paciente presenta una agitación psicomotriz suficientemente importante como para dificultar el procedimiento y si el estado clínico del paciente así lo requiere (disminución de nivel de consciencia, riesgo de broncoaspiración, inestabilidad hemodinámica, insuficiencia respiratoria, etc). En caso de haberse realizado anestesia general, el regimen escogido fue TIVA (*Total Intravenous Anesthesia*). Para la inducción se utilizó propofol (TCI 4 mcg/ml) y remifentanilo (TCI 4 ng/ml o 0,03-0,015 ng/kg/x') y el mantenimiento se efectuó con una infusión continua de propofol (TCI 2-3 mg/ml) y remifentanilo (TCI 3-7 ng/ml). No se emplearon relajantes musculares

durante todo el procedimiento, salvo para la IOT (0,5 mg/kg de rocuronio). Ninguno de estos fármacos alteran ni modifican el registro de los PES.

4.7. VARIABLES DE RESULTADO

Primaria. La variable de resultado primaria fue la independencia funcional a los 7 días del ictus o en el momento del alta, definida por una puntuación en la mRS de 0-2. Este corte temporal más accesible y precoz ha demostrado una gran correlación con la independencia funcional a los 90 días¹⁶⁶. Evaluadores locales certificados ciegos al resultado de la monitorización de los PES valoraron esta variable pronóstica en cada paciente a través de entrevistas estructuradas presenciales o telefónicamente.

Secundarias.

- ▶ Independencia funcional a los 90 días valorada por una puntuación en la escala mRS de 0-2.
- ▶ Gravedad de la discapacidad a los 7 y 90 días conforme a la distribución de las puntuaciones de la escala mRS (*shift analysis*). La discapacidad grave (puntuación de 5 en la mRS) o muerte (puntuación de 6) se combinaron en una única categoría.
- ▶ Mejoría neurológica dramática, definida como una disminución igual o superior a 10 puntos en la escala NIHSS o puntuación de 0-1 a las 24 horas del ictus.
- ▶ Mejoría neurológica, definida como una disminución igual o superior a 4 puntos en la escala NIHSS respecto a la basal en las primeras 24 horas desde el inicio del ictus.
- ▶ Revascularización óptima, definida por una puntuación en la escala eTICI post-procedimiento de 2b, 2c o 3, indicando reperusión de más del 50% del territorio afecto.
- ▶ Volumen del infarto en la NCCT de control a las 24 horas del ictus.
- ▶ Variables de imagen multimodal en la CTP o en la RM previas a la TM: core del infarto evaluado de manera automatizada por el *software RAPID*, volumen de tejido isquémico (TMax>6s y/o HIR) y estado de la circulación colateral.

4.8. VARIABLES DE SEGURIDAD

Las variables de seguridad fueron las tasas de mortalidad a las 72 horas, 7 días y 3 meses del ictus y la transformación hemorrágica sintomática a las 24 horas del ictus, confirmada

por neuroimagen (NCCT o RM) y evaluada por investigadores ciegos, conforme a la definición utilizada en el estudio *SITS-MOST*. Los evaluadores también aplicaron la definición de hemorragia intracraneal sintomática utilizada en el estudio ECASS II (*Second European-Australasian Acute Stroke Study*). Un investigador independiente identificó las complicaciones relacionadas con el TEV y las complicaciones médicas (neurológicas y/o sistémicas) antes o después de las primeras 72 horas tras el ictus.

4.9. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Todos los análisis se han realizado en el total de pacientes monitorizados (análisis de factibilidad). El cálculo del tamaño muestral se realizó conforme a la sensibilidad y especificidad no ajustada (y sus intervalos de confianza del 95%) de la respuesta N20 de los PES previa a la TM para predecir la independencia funcional a los 7 días del ictus o en el momento del alta hospitalaria, si se produjera antes, obtenidas en un estudio previo de pacientes con un IIA por oclusión de gran vaso de circulación anterior. Así, se estimó una tasa de detección de verdaderos positivos (independencia funcional) superior al 92% (sensibilidad), reteniendo una tasa de detección de verdaderos negativos o detección negativa (dependencia funcional) >90% (valor predictivo negativo). Para mantener los intervalos de confianza del 95% inferiores por encima del 85% en ambas proporciones, y considerando una tasa de detección negativa del 28,6%, se requerían 228 pacientes, 65 con ausencia de respuesta N20 y 163 con presencia. El valor predictivo ajustado de N20 como biomarcador de independencia funcional tras la TM se analizó mediante regresión logística binaria y su valor predictivo en todos los grados de discapacidad (*shift analysis*) con regresión logística ordinal. Se construyeron diferentes modelos de regresión logística y sus correspondientes curvas ROC (*Receiving Operating Characteristic*) con otros predictores clínicos disponibles en el ámbito prehospitalario y con aquéllos que se obtuvieron tras el ingreso hospitalario, incluyendo variables clínicas y de imagen. Este análisis proporcionó el poder predictivo independiente de la respuesta N20 para determinar una potencial decisión terapéutica. También se ha evaluado el efecto predictivo binario de N20 en función del tiempo desde el inicio de los síntomas al primer registro de PES y como una función del tiempo entre el inicio de los

síntomas a la revascularización. Los análisis secundarios han incluido la asociación no ajustada de la respuesta N20 con variables pronósticas clínicas y de neuroimagen secundarias y con variables de seguridad.

Resultados

El periodo de reclutamiento se extendió desde agosto de 2010 hasta abril de 2020. Esto se debe a que incluyó tanto el reclutamiento de pacientes durante el estudio académico piloto (n=42) (2010-marzo de 2016) como durante la fase de extensión iniciada en febrero de 2018 (n=186). Se seleccionaron los pacientes de manera consecutiva de entre todos los pacientes con IIA que ingresaron en el hospital durante el período de estudio. Se evaluaron un total de 228 pacientes y se excluyeron 5 pacientes, 3 por la imposibilidad para recuperar los registros de los PES para su análisis ciego y 2 por presentar ictus previos en el estudio de neuroimagen que podían interferir en el resultado de los PESs. Se ha contado, por tanto, con un población por intención de testar de 223 pacientes (*Figura 13*).

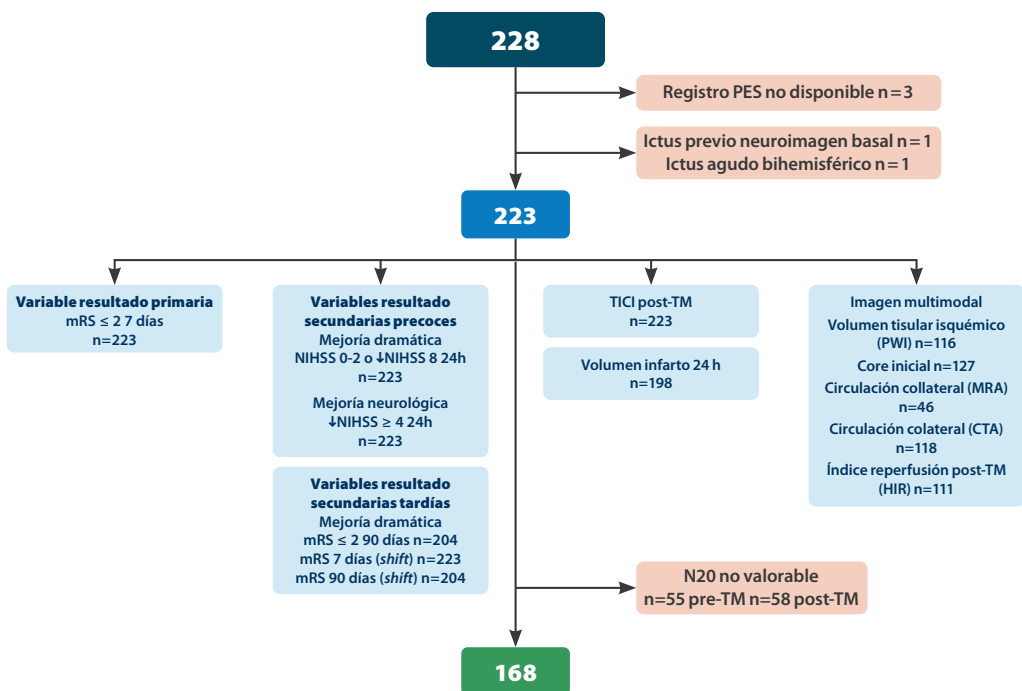


Figura 13: Diagrama de flujo de los pacientes incluidos y excluidos del estudio.

Se dispone de la variable mRS a los 90 días en 204 pacientes (no pudo obtenerse en 10 pacientes por imposibilidad para realizar seguimiento al residir en el extranjero y en 9 porque no se disponía del valor en el momento del análisis). No se dispone del volumen de infarto en la neuroimagen de control de las 24 horas en 25 pacientes por imposibilidad de acceso en el caso de aquéllos trasladados a otros centros hospitalarios dentro de este periodo.

Se dispuso de la variable pronóstico primaria, mRS a los 7 días, en todos los pacientes (N=223). Un total de 19 pacientes se perdieron en el seguimiento, por lo que la variable

pronóstico secundaria mRS a los 90 días, se obtuvo en 204 pacientes. No se dispone del volumen de infarto en la neuroimagen de control de las 24 horas en 25 pacientes por imposibilidad de acceso en el caso de aquéllos trasladados a otros centros hospitalarios dentro de este periodo.

Variables demográficas, clínicas y de flujos de tiempo	N=223 (intención de testar) N (%) o media (DE) o mediana [cuartiles]	N=168 (N20 valorable) N (%) o media (DE) o mediana [cuartiles]	p
Total pacientes (N)	223	168	
Mujeres, n (%)	93 (41,7)	70 (41,7)	0,984
Edad, media (DE)	69,9 (13,7)	70,7 (12,3)	0,147
Lateralidad ictus izquierda, n (%)	128 (57,4)	95 (56,5)	0,981
Topografía oclusión arterial, n (%)			
ACI	43 (19,3)	31 (18,5)	0,921
Tándem ACI-ACM	44 (19,7)	34 (20,3)	
M1	107 (48)	82 (48,8)	
M2	29 (13)	21 (12,5)	
Glucemia, mg/dl, media (DE)	n=215 124,8 (43,5)	n=162 126,5 (44,8)	0,309
Presión arterial sistólica, media (DE)	152,1 (27,7)	150,6 (27,2)	0,309
Presión arterial diastólica, media (DE)	80,3 (16,3)	79,5 (15,6)	0,177
NIHSS			
Media (DE)	17 (5,3)	17 (5,3)	0,683 ^a
Mediana [cuartiles]	18 [12-22]	18 [12-22]	0,600 ^b
TIV pre-TM, n (%)	114 (51,1)	85 (50,6)	0,311
ASPECTS			
Media (DE)	8 (1,6)	8 (1,7)	0,188 ^a
Mediana [cuartiles]	8 [7-9]	8 [7-9]	0,287 ^b
Tiempo inicio-reperusión, min*			
Media (DE)	431,8 (284)	444,3 (294,8)	0,252
Mediana [cuartiles]	340 [240-522]	344 [250-525]	0,294 ^b

Tabla 7: Características basales de la muestra.

DE: Desviación estándar; *Tiempo de inicio (o última hora visto asintomático)-reperusión.

En la población por intención de testar, 26 casos perdidos (23 por ausencia de recanalización y 3 por cronología incierta). En la población con respuesta N20 valorable, 6 casos perdidos (4 por ausencia de recanalización y 2 por cronología incierta). ^aU-Mann Whitney; ^bPrueba no paramétrica para comparación de medianas.

5.1. VARIABLES CLÍNICAS

5.1.1. Características basales de la muestra

Las características basales de la muestra se exponen en la **tabla 7**. La media de edad fue de 70 años (DE 13,7) y el 41,7% fueron mujeres. Todos los pacientes tenían independencia funcional previamente al ictus (puntuación igual o inferior a 2 en la escala mRS), exceptuando 4 con una puntuación de 3 en la mRS y que se consideraron para TEV según el criterio clínico del neurólogo vascular. Todos ellos presentaban una comorbilidad previa que repercutía sobre su autonomía para las actividades habituales pero no básicas de la vida diaria, no relacionada con patología vascular cerebral previa (retraso mental leve secundario a meningitis, disminución de agudeza visual por degeneración macular, ansiedad y vértigos periféricos que condicionaban necesidad de supervisión para salir de domicilio).

La mediana de la puntuación NIHSS en el momento de la llegada al centro hospitalario fue de 18 puntos [12-22]. El tipo de ictus por oclusión del segmento M1 de la arteria cerebral media fue el más frecuente (48%). Respecto al tipo de tratamiento, 113 pacientes (51,1%) recibieron un TEV de rescate tras TIV y 108 (48,9%) un TEV primario. La puntuación media y mediana en la escala ASPECTS de la neuroimagen previa a la TM fue 8. El tiempo medio desde el inicio de los síntomas hasta la recanalización arterial fue de 432 minutos (mediana de 340 [240-522]). No se pudo disponer de esta variable en 26 pacientes: 23 por ausencia de recanalización y 3 por una cronología incierta de los síntomas.

5.1.2. Variables neurofisiológicas

La variable neurofisiológica diana fue la respuesta N20 de los PES, definida de manera cualitativa (presente/ausente/no valorable) y cuantitativa (latencia y amplitud, expresadas en ms y μV , respectivamente). El tiempo medio desde el inicio de los síntomas hasta el registro basal de N20 fue de 299,03 minutos (DE 267,6) (mediana de 252 [150-364]). Ciento diez pacientes tuvieron presencia de N20 en el hemisferio cerebral afecto mientras que estuvo ausente en 58. En el hemisferio cerebral sano, ningún paciente tuvo respuesta N20 ausente. La respuesta N20 no fue valorable en el hemisferio afecto por artefactos de radiofrecuencia ambiental

en 55 (25%) pacientes. Las características clínicas basales de los pacientes con N20 valorable fueron similares a las de la totalidad de la muestra (**Tabla 7**). La media y mediana de la amplitud de N20 fue inferior en el hemisferio cerebral afecto mientras que la latencia fue similar entre ambos hemisferios. En el caso de la variable "latencia N20" en el hemisferio cerebral patológico, no se incluyó el valor "0" cuando N20 estaba ausente ya que una alteración de los PES comporta, fisiológicamente, un incremento de latencia. Por el contrario, la ausencia de respuesta N20 computó amplitud de 0, ya que ésta disminuye o desaparece en caso de alteración de los PES (**Tabla 8**).

Estudio neurofisiológico basal	Hemisferio cerebral afecto	Hemisferio cerebral sano
N20 n (%)		
Presente	110 (49,3)	162 (72,6)
Ausente	58 (26)	0
No valorable	55 (24,7)	61 (27,4)
N20 amplitud, μV (n=110)		
Media (DE)	1,7 (2,5)	2,4 (7,4)
Mediana (cuartiles)	0,85 (0-2,3)	1,3 (0,7-2,4)
N20 latencia, ms (n=110)		
Media (DE)	21,1 (2,5)	20,05 (3,5)
Mediana (cuartiles)	20,9 (19,2-22,7)	19,9 (18,6-21,6)

Tabla 8: Variables neurofisiológicas basales (población con intención de testar).
 μV : microvoltios; ms : milisegundos. En el caso de la variable "latencia N20" en el hemisferio cerebral patológico, no se ha incluido el valor "0" cuando N20 estaba ausente.

5.1.3. Variables resultado primarias y secundarias en la población con intención de testar

Analizamos las variables resultado primaria y secundarias en la población con intención de testar (N=223). Respecto a la variable resultado primaria, 77 pacientes (34,6%) tuvieron un buen pronóstico funcional, definido como una puntuación en la escala mRS ≤ 2 a los 7 días del ictus. Se observó un buen pronóstico funcional a los 3 meses en 98 pacientes (48%). Un total de 119 pacientes (53,4%) tenían dependencia grave (mRS >3) a los 7 días y 85 (41,7%) a los 90 días. Ciento treinta y tres pacientes (59,6%) presentaron mejoría neurológica y 79 (35,4%) mejoría neurológica dramática a las 24 horas del ictus (**Tabla 9**).

mRS ≤ 2 7 días (n=223)	mRS ordinal 7 días (n=223)	mRS ≤ 2 90 días (n=204)	mRS ordinal 90 días (n=204)	Mejoría dramática 24 h (n=223)	Mejoría nerológica 24 h (n=223)
77 (34,6%)	0: 20 (9%)	98 (48%)	0: 30 (13,5%)	79 (35,4%)	133 (59,6%)
	1: 29 (13%)		1: 20 (9%)		
	2: 28 (12,6%)		2: 48 (21,5%)		
	3: 27 (12,1%)		3: 21 (9,4%)		
	4: 41 (18,4%)		4: 32 (14,3%)		
	5: 63 (28,2%)		5: 13 (5,8%)		
	6: 15 (6,7%)		6: 40 (17,9%)		

Tabla 9: Variables resultado primaria y secundarias en la población con intención de testar.

5.2. CAPACIDAD PREDICTIVA DE LA RESPUESTA N20 EVALUADA ANTES DE LA TROMBECTOMÍA MECÁNICA SOBRE EL BUEN PRONÓSTICO FUNCIONAL

5.2.1. Variables basales asociadas al buen pronóstico funcional (mRS≤2) a los 7 días

Se ha evaluado la escala mRS a los 7 días del ictus en todos los pacientes incluidos (N=223). Los pacientes con buen pronóstico funcional eran más jóvenes, tenían niveles de glucemia y presión arterial diastólica basales inferiores, una menor gravedad inicial del ictus medida por la puntuación en la escala NIHSS así como menor extensión de tejido isquémico en la neuroimagen basal medida con la escala ASPECTS. También mostraron una tendencia no estadísticamente significativa a un tiempo inferior desde el inicio de los síntomas hasta el GP (*Tabla 10*).

La respuesta N20 en situación basal fue valorable en 168 pacientes. N20 fue no valorable en el 22,1 y el 26% de pacientes con buen y mal pronóstico clínico, respectivamente. Existieron diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes con N20 basal presente y ausente respecto a todas las variables resultado clínicas primarias y secundarias del estudio (*Tabla 11*).

Variables clínicas y de flujo de tiempo basales (N=223)	mRS ≤2 (n=77, 34,6%)	mRS >2 (n=146, 65,5%)	p
Mujeres, n (%)	35 (45,5)	58 (39,7)	0,4
Edad (años)			
Media (DE)	67,2 (14,9)	71,3 (12,9)	0,03
Lateralidad ictus izquierda, n (%)	41 (53,2)	87 (59,6)	0,36
Glucemia pre-TM (mg/dl) (n=215)			
Media (DE)	114,9 (25,1)	130,1 (50)	0,01
Presión arterial sistólica (mmHg)			
Media (DE)	149,7 (28,4)	153,4 (27,3)	0,34
Presión arterial diastólica (mmHg)			
Media (DE)	77,4 (14,9)	81,9 (16,8)	0,049
NIHSS			
Media (DE)	14,7 (5,8)	18,1 (4,6)	<0,001^a
Mediana (cuartiles)	14 (10-20,5)	19 (15-22)	0,001^b
TIV pre-TM, n (%)	42 (54,5)	72 (49,3)	0,42
ASPECTS ^c			
Media (DE)	8,6 (1,1)	7,7 (1,8)	0,001^a
Mediana (cuartiles)	9 (8-9)	8 (7-9)	0,018^b
Tipo oclusión arterial, n(%)			
ACI	13 (16,9)	30 (20,5)	0,798 ^d
Tándem ACI-ACM	15 (19,8)	29 (19,5)	
M1	36 (46,8)	71 (48,6)	
M2	13 (16,9)	16 (11)	
Tiempo inicio-punción femoral, min (n=220)			
Media (DE)	333,2 (209,4)	407,6 (297,8)	0,053

Tabla 10: Variables clínicas y de flujo de tiempo basales en pacientes con buen (mRS≤2) y mal (mRS>2) pronóstico funcional a los 7 días.

TIV: Trombólisis intravenosa; **TM:** Trombectomía mecánica; **ACI:** arteria carótida interna; **ACM:** arteria cerebral media; **M1:** segmento M1 de ACM; **M2:** segmento M2 de ACM. ^aU Mann-Whitney; ^bPrueba no paramétrica para comparación de medianas.

^cDisponemos del valor de la escala ASPECTS en 69 y 131 pacientes con buen (mRS≤2) y mal (mRS>2) pronóstico funcional, respectivamente. Se trata de pacientes con neuroimagen pre-TM realizada en otro centro y no disponible para su valoración. ^dChi-cuadrado.

	N20 presente (n=110)	N20 ausente (n=58)	p
Variable resultado primaria			
mRS ≤ 2 - 7 días, n (%)	56 (50,9)	4 (6,9)	<0,001
Variable resultado primaria			
mRS ≤ 2 - 90 días, n (%) ^a	73 (72,3)	8 (14,3)	<0,001
Mejoría dramática, n (%)	49 (44,5)	10 (17,2)	0,002
Mejoría neurológica, n (%)	77 (70)	20 (34,5)	<0,001

Tabla 11: Variables resultado clínicas primarias y secundarias en la población con respuesta N20 valorable. ^aLa variable mRS a los 90 días del ictus fue valorable en 101 y 56 de los pacientes con N20 presente y ausente, respectivamente.

5.2.2. Capacidad predictiva de la respuesta N20 previa a la TM sobre el buen pronóstico funcional (mRS≤2) a los 7 días

Al relacionar el pronóstico funcional a los 7 días con la respuesta N20 basal medida de manera categórica (presencia/ausencia), de los 58 pacientes con respuesta N20 basal ausente, 54 presentaron un mal pronóstico clínico (mRS>2). Sólo un 6,7% de los pacientes con N20 ausente presentaron independencia funcional a los 7 días. Por otro lado, de los 110 pacientes con una respuesta N20 basal presente, 56 tuvieron un buen pronóstico clínico (*Tabla 12*).

N20 pre-TM	mRS≤2 (n=60 - 34,6%)	mRS>2 (n=108 - 65,4%)	Total n=168
Presente, n (%)	56 (93,3)	54 (50)	110
Ausente, n (%)	4 (6,7)	54 (50)	58

Tabla 12: Variable de resultado primaria: capacidad predictiva de la respuesta N20 pre-TM sobre el pronóstico funcional a los 7 días del ictus. mRS: *modified Rankin Scale*.

Teniendo en cuenta estos resultados y habiéndose excluido los pacientes con N20 no valorable, la presencia de N20 basal tuvo una sensibilidad para predecir la independencia funcional a los 7 días del ictus del 93% y una especificidad del 50% con un valor predictivo positivo y negativo del 51% y 93%, respectivamente (*Tabla 13*).

Sensibilidad IC 95%	Especificidad IC 95%	VPP IC 95%	VPN IC 95%
0,93 (0,78-0,98)	0,5 (0,24-0,59)	0,51 (0,41-0,56)	0,93 (0,8-0,98)

Tabla 13: Precisión de la respuesta N20 pre-TM para predecir un pronóstico funcional óptimo ($mRS \leq 2$) a los 7 días del ictus.

VPP: valor predictivo positivo; *VPN*: valor predictivo negativo; *IC*: intervalo de confianza.

N20 pre-TM	mRS ≤ 2 - 7 días (n=60)	mRS > 2 - 7 días (n=108)	p
Amplitud N20 hemisferio cerebral patológico (μV)			
Media (DE)	2,7 (3,3)	1,1 (1,8)	<0,001^a
Mediana (cuartiles)	1,6 (0,9-3,2)	0 (0-1,8)	<0,001^b
Latencia N20 hemisferio cerebral patológico (ms)			
Media (DE)	20,9 (2,7)	21,4 (2,3)	0,175 ^c
Mediana (cuartiles)	20,4 (19-22,6)	21,2 (19,7-23)	
Latencia "discr" N20 hemisferio cerebral patológico (ms)			
Media (DE)	3,4 (5)	11,2 (9)	<0,001^a
Mediana (cuartiles)	1,8 (0,9-3,1)	20 (1,7-20)	<0,001^b
Amplitud N20 hemisferio cerebral sano (μV)			
Media (DE)	1,9 (1,7)	2,6 (9,3)	0,641 ^c
Mediana (cuartiles)	1,4 (0,8-2,3)	1,3 (0,7-2,3)	
Latencia N20 hemisferio cerebral sano (ms)			
Media (DE)	19,7 (3,9)	20,3 (2,9)	0,170 ^c
Mediana (cuartiles)	19,7 (18,4-21,5)	20 (18,8-22,2)	
Razón amplitud N20 lado patológico/lado sano-100			
Media (DE)	164,5 (170,4)	93,1 (157,6)	<0,001^a
Mediana (cuartiles)	111,8 (60-226,9)	0 (0-139,6)	<0,001^b

Tabla 14: Análisis post-hoc: amplitud y latencia de N20 basal según pronóstico funcional óptimo ($mRS \leq 2$) o no ($mRS > 2$) a los 7 días del ictus.

Latencia "discr": Latencia discriminante; ^aU Mann-Whitney; ^bPrueba no paramétrica para comparación de medianas; ^ct-Student. En el caso de la variable "latencia N20" en el hemisferio cerebral patológico, no se ha incluido el valor "0" cuando N20 estaba ausente. La variable "latencia discriminante" también se ha creado para obviar el efecto de los valores "0" cuando la respuesta N20 está ausente. Consiste en la diferencia en valor absoluto respecto a la latencia normal de la respuesta N20 (20 ± 5 ms). En la variable "amplitud N20 hemisferio cerebral patológico", se ha incluido el valor "0" cuando la respuesta N20 estaba ausente.

Al relacionar la respuesta N20 basal medida de manera cuantitativa, caracterizada por los valores de su latencia (ms) y amplitud (μV), con un buen o mal pronóstico funcional a los 7 días del IIA, comprobamos que los pacientes con buen pronóstico funcional tienen valores de amplitud significativamente mayores de N20 (2,7 vs 1,1, $p < 0,001$) en el hemisferio cerebral afecto. Sin embargo, no hubo diferencias estadísticamente significativas en el valor de la

latencia (20,9 vs 21,4, $p=0,322$). Al contrario, sí se observaron diferencias significativas entre ambos grupos pronósticos cuando se consideró la variable "latencia discriminante" (3,4 vs 11,2, $p<0,001$), creada de manera artificial para obviar el efecto de los valores "0" cuando la respuesta N20 está ausente (ver apartado de metodología). La razón de la amplitud de N20 entre el hemisferio patológico y sano no aportó mayor diferencia estadística que la observada entre los valores absolutos (**Tabla 14**).

Al comparar las variables clínicas basales consideradas en el estudio con las variables relacionadas con N20 se observó que estas últimas tenían mejor capacidad para predecir la independencia funcional a los 7 días del ictus. Así, el AUC de las escalas NIHSS o ASPECTS fue inferior al obtenido en el análisis de las características de la N20 (**Tabla 15**).

N20 pre-TM	OR cruda	IC 95%	AUC	p
Amplitud N20 ^a - (por unidad, μ V)	1,31	1,13 - 1,55	0,726	<0,001
Amplitud logN20 ^a	1,92	1,51 - 2,53	0,726	<0,001
Latencia N20 "discr" ^b - (por unidad, ms)	0,87	0,82 - 0,99	0,724	<0,001
Presencia N20 (sí)	14	5,29 - 48,57	0,713	<0,001
NIHSS	0,89	0,83 - 0,93	0,670	<0,001
ASPECTS	1,48	1,19 - 1,89	0,636	<0,001
Edad (años)	0,98	0,96 - 0,99	0,590	0,032
Presión arterial media (por unidad, mmHg)	0,98	0,97 - 1	0,573	0,079
Glucemia (por unidad, mg/dl)	0,99	0,98 - 1	0,553	0,009
Oclusión ACM-M1	1,17	0,55 - 2,58	0,541	0,635
Oclusión ACM-M2	1,88	0,70 - 5,06	0,541	0,635
Oclusión tándem (ACI-ACM o ACI-TICA)	1,2	0,49 - 2,97	0,541	0,635
Lateralidad izquierda (sí)	0,77	0,44 - 1,35	0,532	0,363
Sexo (mujer)	1,26	0,72 - 2,11	0,529	0,410
TIV pre-TM	1,19	0,68 - 2,08	0,521	0,544

Tabla 15: Análisis univariante. Capacidad predictiva de pronóstico funcional óptimo ($mRS \leq 2$) a los 7 días de las variables clínicas.

ACM-M1: Segmento M1 de la arteria cerebral media; **ACM-M2:** Segmento M2 de la arteria cerebral media. **ACI:** Arteria carótida interna; **TICA:** Arteria carótida interna intracraneal. Las variables se muestran ordenadas de mayor a menor según su capacidad predictiva expresada por el área bajo la curva (AUC). Todas las variables neurofisiológicas se refieren al hemisferio cerebral afecto por el ictus. ^aEn la variable "amplitud N20" y "amplitud logN20", se ha incluido el valor "0" cuando la respuesta N20 estaba ausente. ^bLatencia "discr": La variable "latencia discriminante" se ha creado para obviar el efecto de los valores "0" cuando la respuesta N20 está ausente. Consiste en la diferencia en valor absoluto respecto a la latencia normal de la respuesta N20 (20 ± 5 ms).

La capacidad predictiva independiente de la respuesta N20 se analizó en modelos multivariados que incluyeron todas las variables significativas en el análisis univariado con un valor de $p < 0,1$. En el modelo A, se incluyó la amplitud log-transformada de N20 y en el B la amplitud N20 categórica (presente/ausente). El análisis multivariado mostró que en ambos modelos la N20 se comportó como factor independiente asociado al buen pronóstico funcional a los 7 días. La presencia de N20 multiplicó por 10 las probabilidades de tener una evolución funcional satisfactoria (OR 1,83; [1,35-2,57]; $p < 0,001$ en el modelo A y OR 9,88 [3,08-44,58]; $p = 0,001$ en el modelo B) (*Tabla 16*).

	Modelo A		Modelo B	
	OR (IC 95%)	p	OR (IC 95%)	p
Edad	0,97 (0,94 - 1,00)	0,087	0,97 (0,95 - 1,00)	0,027
NIHSS	0,88 (0,81 - 0,95)	0,002	0,90 (0,84 - 0,96)	0,002
Glucemia (por unidad, mg/dl)	0,99 (0,98 - 1,01)	0,366	0,99 (0,98 - 1,01)	0,235
Presión arterial media (mmHg)	0,98 (0,96 - 1,01)	0,186	0,98 (0,96 - 1,01)	0,148
ASPECTS	1,37 (1,01 - 1,92)	0,055	1,34 (1,03 - 1,79)	0,036
Amplitud logN20 ^a	1,83 (1,35 - 2,57)	<0,001		
Presencia N20 (sí)			9,88 (3,08 - 44,58)	0,001

Tabla 16: Análisis multivariado: variables clínicas y pronóstico funcional óptimo ($mRS \leq 2$) a los 7 días del ictus. Todas las variables neurofisiológicas se refieren al hemisferio cerebral afecto. ^aEn la variable “amplitud logN20”, se ha incluido el valor “0” cuando la respuesta N20 estaba ausente.

La *figura 14* muestra las curvas ROC de los modelos A y B con valores de AUC de 0,834 y 0,817, respectivamente.

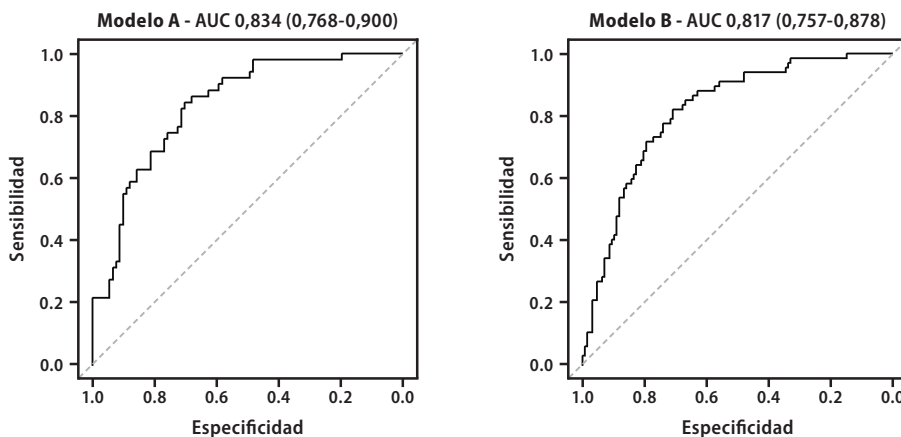


Figura 14: Curvas ROC de los modelos multivariados A y B y sus respectivas AUC e intervalos de confianza del 95%.

También se construyeron modelos de regresión logística para diferentes variables clínicas de interés aisladas o en combinación: variables clínicas basales (edad, sexo, glucemia, presión arterial media), NIHSS, ASPECTS y respuesta N20 (amplitud transformada logarítmicamente en el hemisferio cerebral patológico):

- ▶ Modelo 1: N20
- ▶ Modelo 2: NIHSS
- ▶ Modelo 3: ASPECTS
- ▶ Modelo 4 (pre-hospitalario): N20 y variables basales
- ▶ Modelo 5 (hospitalario inmediato): N20, variables basales y NIHSS
- ▶ Modelo 6 (hospitalario con neuroimagen): N20, variables basales, NIHSS y ASPECTS

Mostramos a continuación sus curvas ROC y las AUC correspondientes (**Figura 15**).

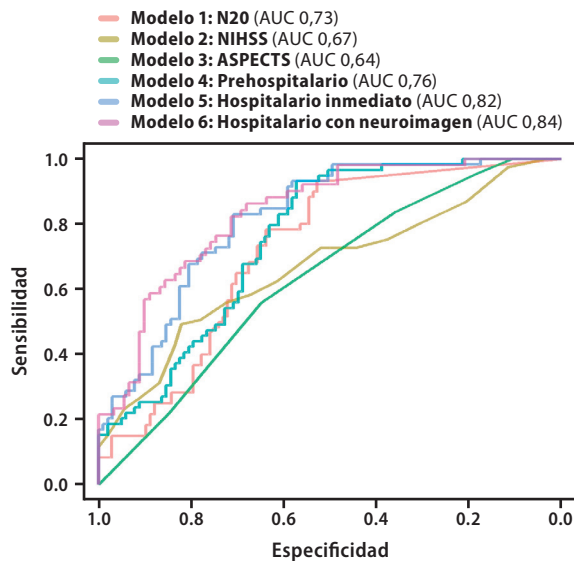


Figura 15: Curvas ROC de los modelos multivariados de diferentes variables clínicas basales aisladas y en combinación. La variable N20 se expresa en todos los casos como su valor de su amplitud transformado logarítmicamente. Las variables basales incluyen: edad, sexo, glucemia y presión arterial media.

La respuesta N20 por sí sola tuvo capacidad predictiva de buen pronóstico funcional a los 7 días del ictus superior a la de la escala NIHSS y ASPECTS (AUC 0,73 vs 0,67 y 0,64,

respectivamente) y también superior a la combinación de las escalas NIHSS y ASPECTS (AUC 0,719), las variables clínicas utilizadas actualmente para la selección de candidatos a TEV. A destacar que la escala ASPECTS requiere la realización de una prueba de imagen, ya sea NCCT o RM y, por tanto, se restringe a un entorno hospitalario. Por otro lado, diseñamos modelos que incluían combinaciones de variables clínicas utilizadas en un ámbito pre-hospitalario y en diferentes tipos de entornos hospitalarios junto con N20. En el modelo pre-hospitalario, las variables basales añadieron escaso valor predictivo al de la respuesta N20 y tuvieron una capacidad predictiva superior al de las variables escala NIHSS y ASPECTS aisladas o en combinación. En los modelos intrahospitalarios, la capacidad predictiva se incrementó al añadir la escala NIHSS y sólo de manera muy sutil al incorporar la escala ASPECTS (*Figura 15*).

5.2.3. Capacidad predictiva de la respuesta N20 previa a la TM sobre el rango de capacidad funcional a los 7 días del ictus

La *figura 16* muestra las diferencias respecto a todos los grados de discapacidad de la escala mRS a los 7 días del ictus entre los pacientes con respuesta N20 basal (previa a la TM) presente y ausente.

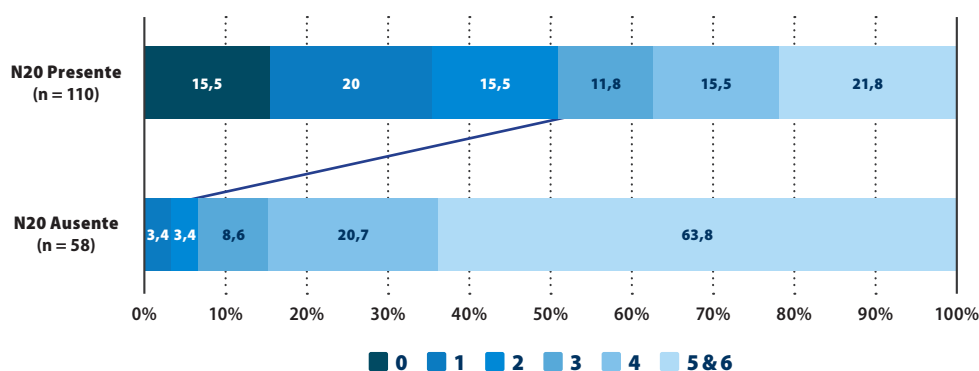


Figura 16: Pronóstico funcional a los 7 días según todos los grados de discapacidad de la escala mRS en los pacientes con respuesta N20 pre-TM presente y ausente.

Los pacientes con N20 presente tuvieron mejor pronóstico funcional globalmente en todas las categorías. Un 51% de los pacientes con respuesta N20 presente tuvieron una puntuación de 0 a 2 en la escala mRS a los 7 días de ictus, mientras que tan sólo fue del 6,8% en el grupo de pacientes con N20 basal ausente. A destacar que el porcentaje de pacientes con una gran

dependencia, es decir con puntuaciones en la escala mRS de 4 y 5-6 fusionadas en una única categoría fue claramente inferior en los pacientes con N20 presente (37,3% vs 84,5%).

Las variables relacionadas con N20 tuvieron mayor capacidad para predecir una mejor distribución de las puntuaciones de la mRS respecto a otras variables utilizadas en la práctica clínica habitual como las escalas NIHSS o ASPECTS (*Tabla 17*).

Variables clínicas	OR cruda	IC 95%	Brier	p
Latencia N20 "discr" ^a (por unidad, ms)	0,89	0,86-0,93	0,190	<0,001
Amplitud logN20 ^b	1,77	1,46-2,16	0,192	<0,001
Presencia N20 (sí)	8,28	1,94-4,40	0,193	<0,001
NIHSS	0,89	0,85-0,94	0,204	<0,001
Amplitud N20 ^b (por unidad, μ V)	1,24	1,10-1,40	0,211	<0,001
ASPECTS	1,43	1,20-1,70	0,212	<0,001
Edad	0,98	0,96-0,99	0,222	0,009
Glucemia (por unidad, mg/dl)	0,99	0,98-0,99	0,222	<0,001
Presión arterial media (por unidad, mmHg)	0,99	0,98-1,00	0,223	0,140
TIV pre-TM	1,33	0,83-2,13	0,225	0,241
Lateralidad izquierda (sí)	0,95	0,58-1,53	0,226	0,820
Sexo (mujer)	1,06	0,66-1,71	0,226	0,798
Oclusión ACM-M1	1,29	0,68-0,58	0,226	0,563
Oclusión ACM-M2	1,39	0,68-0,58	0,226	0,563
Oclusión tándem (ACI-ACM o ACI-TICA)	0,87	0,68-0,58	0,226	0,563

Tabla 17: Análisis univariante. Capacidad predictiva de pronóstico funcional a los 7 días de las variables clínicas.

ACM-M1: Segmento M1 de la arteria cerebral media; **ACM-M2:** Segmento M2 de la arteria cerebral media; **ACI:** Arteria carótida interna; **TICA:** Arteria carótida interna intracraneal. Todas las variables neurofisiológicas se refieren al hemisferio cerebral afecto por el ictus. Se muestran las OR y el coeficiente Brier (valores bajos indican mejor capacidad predictiva) para las variables clínicas del estudio. Las variables se muestran ordenadas de mayor a menor según su capacidad predictiva expresada por el coeficiente Brier. ^aLatencia "discr": La variable "latencia discriminante" se ha creado para obviar el efecto de los valores "0" cuando la respuesta N20 está ausente.

Consiste en la diferencia en valor absoluto respecto a la latencia normal de la respuesta N20 (20 ± 5 ms). ^bEn el caso de la variable "amplitud N20" y "amplitud logN20" en el hemisferio cerebral patológico, se ha incluido el valor "0" cuando la respuesta N20 estaba ausente.

La capacidad predictiva independiente de la respuesta N20 sobre la distribución de las puntuaciones de la mRS al día 7 se analizó por regresión logística ordinal. En el modelo A,

se incluyó la amplitud log-transformada de N20 y en el B la amplitud N20 categórica (presente/ausente). Las variables basales asociadas fueron la edad (a más edad, peor evolución), el NIHSS basal (a mayor gravedad basal, peor evolución), la glucemia (a valores mayores, peor evolución), ASPECTS (valores altos asociados a una mejor evolución) y la amplitud basal o presencia de la respuesta N20 (los valores presentes se asocian a una mejor evolución que en el caso de los ausentes) (**Tabla 18**).

	Modelo A		Modelo B	
	OR (IC 95%)	p	OR (IC 95%)	p
Edad	0,97 (0,94 - 0,99)	0,015	0,98 (0,96 - 0,99)	0,009
NIHSS	0,92 (0,87 - 0,98)	0,009	0,93 (0,88 - 0,98)	0,007
Glucemia (por unidad, mg/dl)	0,99 (0,98 - 1,00)	0,048	0,99 (0,98 - 1,00)	0,004
ASPECTS	1,40 (1,12 - 1,77)	0,004	1,31 (1,08 - 1,60)	0,007
Amplitud logN20 ^a	1,65 (1,32 - 2,09)	<0,001		
Presencia N20 (sí)			6,41 (2,98 - 14,29)	0,001

Tabla 18: Análisis multivariado: variables clínicas y pronóstico funcional a los 7 días del ictus según todos los grados de discapacidad de la escala mRS.

Todas las variables neurofisiológicas se refieren al hemisferio cerebral afecto por el ictus. La amplitud basal sólo se ha incluido en una modalidad (continua, log-transformada y categorizada), según si proporcionaba un score Brier menor. ^aEn el caso de la variable "amplitud logN20" en el hemisferio cerebral patológico, se ha incluido el valor "0" cuando la respuesta N20 estaba ausente.

5.2.4. Capacidad predictiva de la respuesta N20 previa a la TM sobre el buen pronóstico funcional ($mRS \leq 2$) a los 90 días del ictus

Un total de 98 (48%) pacientes sobre 204 evaluados presentaron buen pronóstico funcional ($mRS \leq 2$) a los 90 días. Los pacientes con buen pronóstico funcional ($mRS \leq 2$) eran más jóvenes, tenían niveles de glucemia previos a la TM inferiores, una menor gravedad inicial del ictus medida por la puntuación en la escala NIHSS, menor extensión de tejido isquémico en la neuroimagen basal medida con la escala ASPECTS, así como un menor tiempo desde el inicio de los síntomas a la punción femoral (**Tabla 19**).

Variables clínicas y de flujo de tiempo basales (N=204)	mRS ≤2 (n=98, 48%)	mRS >2 (n=106, 52%)	p
Mujeres, n (%)	41 (41,8)	44 (41,5)	0,962
Edad (años)			
Media (DE)	67,6 (13,1)	74,5 (11,6)	<0,001
Lateralidad ictus izquierda, n (%)	53 (54,1)	60 (56,6)	0,412
Glucemia pre-TM (mg/dl) (n=215)			
Media (DE)	115 (25,1)	136,2 (50)	0,001
Presión arterial sistólica (mmHg)			
Media (DE)	152,04 (26,1)	153,3 (28,4)	0,750
Presión arterial diastólica (mmHg)			
Media (DE)	78,9 (14,9)	82 (16,7)	0,161
NIHSS			
Media (DE)	15,1(5,6)	18,6 (4,4)	<0,001 ^a
Mediana (cuartiles)	15 (10,7 - 20)	19 (15,7 - 22)	0,004 ^b
TIV pre-TM, n (%)	55 (56,1)	44 (41,5)	0,093
ASPECTS			
	n=90	n=94	
Media (DE)	8,3 (1,3)	7,6 (1,8)	0,009 ^a
Mediana (cuartiles)	8 (8 - 9)	8 (7 - 9)	0,058 ^b
Tipo oclusión arterial, n(%)			
ACI	15 (15,3)	25 (23,6)	0,130 ^c
Tándem ACI-ACM	23 (23,4)	15 (14,1)	
ACM-M1	45 (45,9)	54 (50,9)	
ACM-M2	15 (15,3)	12 (11,3)	
Tiempo inicio-punción femoral, min (n=220)			
Media (DE)	336,3 (221,2)	418 (303,4)	0,032

Tabla 19: Variables clínicas y de flujo de tiempo basales en pacientes con buen (mRS ≤2) y mal (mRS >2) pronóstico funcional a los 90 días.

TIV: Trombólisis intravenosa; *TM:* Trombectomía mecánica; *ACI:* arteria carótida interna;

ACM: arteria cerebral media; *M1:* segmento M1 de ACM; *M2:* segmento M2 de ACM.

^aU Mann-Whitney; ^aPrueba no paramétrica para comparación de medianas; ^cChi-cuadrado.

N20 fue no valorable en el 17,3 y el 28,3% de pacientes con buen y mal pronóstico clínico, respectivamente. De la misma manera que sucedía en la valoración de la variable resultado primaria (mRS ≤2 a los 7 días), al relacionar la respuesta N20 basal medida de manera cuantitativa, caracterizada por los valores de su latencia (ms) y amplitud (µV), con un buen o mal pronóstico funcional a los 7 días del ictus, comprobamos que los pacientes con buen pronóstico funcional tuvieron valores de amplitud significativamente mayores (2,4 vs 1,1, p<0,001) en el hemisferio cerebral afecto respecto a los de los pacientes con mal pronóstico funcional.

Sin embargo, no existieron diferencias estadísticamente significativas en los valores de latencia de la respuesta N20 (21,1 vs 21,3 ms, $p=0,72$). Al contrario, sí se obtuvieron diferencias al considerar la variable “latencia discriminante” (4,1 vs 13,6, $p<0,001$). La razón de la amplitud de N20 entre el hemisferio patológico y sano no aportó mayor significación estadística que la observada entre los valores absolutos (**Tabla 20**).

N20 pre-TM	mRS ≤ 2 - 90 días (n=81)	mRS > 2 - 90 días (n=76)	p
Amplitud N20 hemisferio cerebral patológico (μV)			
Media (DE)	2,4 (3,1)	1,1 (2)	<0,001^a
Mediana (cuartiles)	1,3 (0,7-3)	0 (0-1,1)	<0,001^b
Latencia N20 hemisferio cerebral patológico (ms)			
Media (DE)	21,1 (2,6)	21,3 (2,4)	0,724 ^c
Mediana (cuartiles)	20,4 (19,2-22,7)	21,2 (19,8-22,7)	
Latencia “discr” N20 hemisferio cerebral patológico (ms)			
Media (DE)	4,1 (5,9)	13,6 (8,7)	<0,001^a
Mediana (cuartiles)	2 (0,8-3,7)	20 (2,7-20)	<0,001^b
Amplitud N20 hemisferio cerebral sano (μV)			
Media (DE)	1,7 (1,5)	3,2 (11,1)	0,321 ^c
Mediana (cuartiles)	1,3 (0,8-1,9)	1,4 (0,8-2,7)	
Latencia N20 hemisferio cerebral sano (ms)			
Media (DE)	20,3 (2,8)	20,4 (2,9)	0,202 ^c
Mediana (cuartiles)	19,9 (18,6-21,5)	19,9 (18,9-22,4)	
Ratio amplitud lado patológico/lado sano-100			
Media (DE)	165,5 (181,6)	72 (143,1)	<0,001^a
Mediana (cuartiles)	108,6 (50,2-228,2)	0 (0-109,4)	<0,001^b

Tabla 20: Análisis post-hoc: amplitud y latencia de N20 basal según pronóstico funcional óptimo (mRS ≤ 2) o no (mRS > 2) a los 90 días del ictus.

Latencia “discr”: Latencia discriminante; ^aU Mann-Whitney; ^bPrueba no paramétrica para comparación de medianas; ^ct-Student. En el caso de la variable “latencia N20” en el hemisferio cerebral patológico, no se ha incluido el valor “0” cuando N20 estaba ausente. La variable “latencia discriminante” también se ha creado para obviar el efecto de los valores “0” cuando la respuesta N20 está ausente. Consiste en la diferencia en valor absoluto respecto a la latencia normal de la respuesta N20 (20 \pm 5 ms). En el caso de la variable “amplitud N20” en el hemisferio cerebral patológico, se ha incluido el valor “0” cuando la respuesta N20 estaba ausente.

Al relacionar el pronóstico funcional a los 90 días con la respuesta N20 basal medida de manera categórica (presencia/ausencia), de los 56 pacientes con respuesta N20 basal ausente, 48 presentaron un mal pronóstico funcional (mRS > 2). Por otro lado, de

los 101 pacientes con respuesta N20 basal presente, 73 tuvieron un buen pronóstico funcional (**Tabla 21**).

N20 basal	mRS ≤ 2 (n=81, 52%)	mRS > 2 (n=76, 48%)	Total (n=157)
Presente, n (%)	73 (90)	28 (36,8)	101
Ausente, n (%)	8 (10)	48 (63,2)	56

Tabla 21: Capacidad predictiva de la respuesta N20 pre-TM (categórica) del pronóstico funcional a los 90 días del ictus. *mRS*: *modified Rankin Scale*.

La presencia de N20 basal tuvo una sensibilidad para predecir un buen pronóstico funcional a los 90 días del ictus del 90% y una especificidad del 63% con un valor predictivo positivo y negativo del 86 y el 72%, respectivamente (**Tabla 22**).

Sensibilidad IC 95%	Especificidad IC 95%	VPP IC 95%	VPN IC 95%
0,901 (0,691-0,955)	0,632 (0,361-0,737)	0,723 (0,668-0,778)	0,857 (0,789-0,925)

Tabla 22: Precisión de la respuesta N20 pre-TM para predecir un pronóstico funcional óptimo ($mRS \leq 2$) a los 90 días del ictus.

VPN: valor predictivo negativo; *VPP*: valor predictivo positivo; *IC*: intervalo de confianza.

Al relacionar las variables clínicas consideradas en el estudio con un buen pronóstico funcional a los 90 días del ictus, se observó que las variables relacionadas con N20, especialmente la latencia y la amplitud de N20 dicotomizada, tuvieron mejor capacidad respecto a otras variables utilizadas en la práctica clínica habitual como las escalas NIHSS o ASPECTS (**Tabla 23**).

Variables clínicas	OR cruda	IC 95%	AUC	p
Latencia N20 "discr" ^a (por unidad, ms)	0,86	0,82 - 0,90	0,770	<0,001
Presencia N20 (sí)	15,62	6,90 - 40	0,768	<0,001
Amplitud N20 ^b (por unidad, μ V)	1,25	1,07 - 1,51	0,737	0,003
Amplitud logN20 ^b	1,95	1,54 - 2,52	0,737	<0,001
NIHSS	0,87	0,82 - 0,92	0,678	<0,001
Edad (años)	0,95	0,93 - 0,97	0,670	<0,001
ASPECTS	1,33	1,09 - 1,63	0,608	0,003
Glucemia (por unidad, mg/dl)	0,99	0,97 - 0,99	0,600	<0,001
Oclusión ACM-M1	1,39	0,66 - 2,99	0,584	0,167
Oclusión ACM-M2	2,08	0,78 - 5,75	0,584	0,167
Oclusión tándem (ACI-ACM o ACI-TICA)	2,56	1,04 - 6,49	0,584	0,167
TIV pre-TM	1,81	1,04 - 3,18	0,574	0,035
Presión arterial media (por unidad, mmHg)	0,99	0,97 - 1	0,528	0,288
Lateralidad izquierda (sí)	0,90	0,442 - 1,349	0,512	0,725
Sexo (mujer)	1,01	0,58 - 1,76	0,502	0,962

Tabla 23: Análisis univariante. Capacidad predictiva de pronóstico funcional óptimo ($mRS \leq 2$) a los 90 días de las variables clínicas.

ACM-M1: Segmento M1 de la arteria cerebral media; **ACM-M2:** Segmento M2 de la arteria cerebral media. **ACI:** Arteria carótida interna; **TICA:** Arteria carótida interna intracraneal. **TIV:** Trombólisis intravenosa. Todas las variables neurofisiológicas se refieren al hemisferio cerebral afecto por el ictus. Se muestran las OR y las variables se muestran ordenadas de mayor a menor según su capacidad predictiva expresada por el área bajo la curva (AUC). ^aLatencia "discr": La variable "latencia discriminante" se ha creado para obviar el efecto de los valores "0" cuando la respuesta N20 está ausente. Consiste en la diferencia en valor absoluto respecto a la latencia normal de la respuesta N20 (20 ± 5 ms). ^bEn el caso de la variable "amplitud N20" y "amplitud logN20" en el hemisferio cerebral patológico, se ha incluido el valor "0" cuando la respuesta N20 estaba ausente.

La capacidad predictiva independiente de la respuesta N20 sobre el buen pronóstico funcional a los 90 días se analizó en modelos multivariados que incluyeron todas las variables significativas en el análisis univariado con un valor de $p < 0,1$. Se utilizó un proceso automático de selección de variables basado en el estadístico AIC (modelo B). En el modelo A, se incluyó la amplitud log-transformada de N20 y en el B la amplitud N20 categórica (presente/ausente). El análisis multivariado mostró que en ambos modelos la N20 se comportó como factor independiente asociado al buen pronóstico funcional a los 90 días. La presencia de N20 multiplicó por 15 las probabilidades de tener una evolución funcional satisfactoria (OR 1,79 (1,36-2,43); $p < 0,001$ en el modelo A y OR 15,36 (5,50-49,87); $p = 0,001$ en el modelo B) (**Tabla 24**).

	Modelo A		Modelo B	
	OR (IC 95%)	p	OR (IC 95%)	p
Edad	0,94 (0,91 - 0,97)	<0,001	0,93 (0,91 - 0,97)	<0,001
NIHSS	0,91 (0,83 - 0,99)	0,037	0,91 (0,84 - 0,98)	0,018
TIV pre-TM	1,92 (0,81 - 4,63)	0,140	1,58 (0,73 - 3,45)	0,249
Glucemia (por unidad, mg/dl)	0,99 (0,97 - 1)	0,128	0,99 (0,98 - 1)	0,082
ASPECTS	1,33 (0,98 - 1,84)	0,077	1,17 (0,89 - 1,57)	0,268
Amplitud logN20 ^a	1,79 (1,36 - 2,43)	<0,001		
Presencia N20 (sí)			15,36 (5,50 - 49,87)	<0,001

Tabla 24: Análisis multivariado: variables clínicas y pronóstico funcional óptimo ($mRS \leq 2$) a los 90 días del ictus.

TIV: Trombólisis intravenosa; *TM:* trombectomía mecánica. Todas las variables neurofisiológicas se refieren al hemisferio cerebral afecto por el ictus. ^aEn el caso de la variable “amplitud logN20” en el hemisferio cerebral patológico, se ha incluido el valor “0” cuando la respuesta N20 estaba ausente.

La **figura 17** muestra las curvas ROC de los modelos A y B con valores de AUC de 0,846 y 0,869, respectivamente.

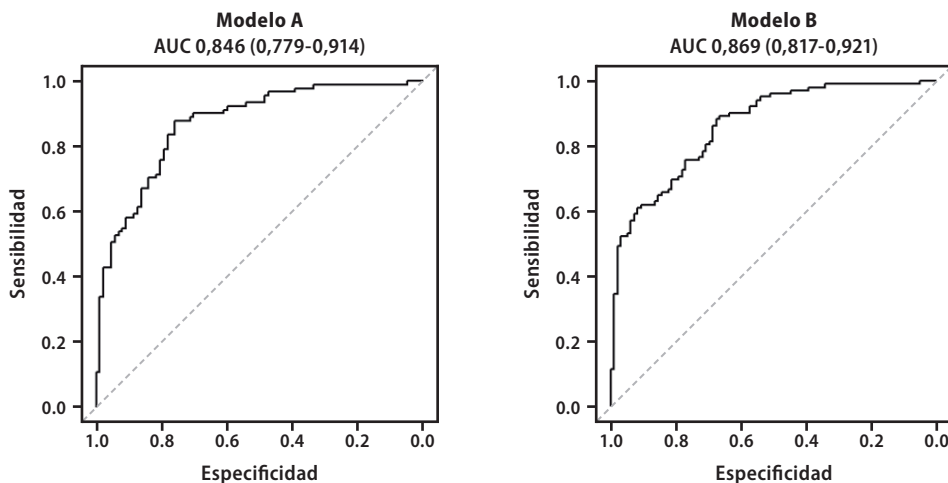


Figura 17: Curvas ROC de los modelos multivariados A y B y sus respectivas AUC e intervalos de confianza del 95%

También se construyeron modelos de regresión logística para diferentes variables clínicas de interés aisladas o en combinación: variables clínicas basales (edad, sexo, glucemia, presión arterial media), NIHSS, ASPECTS y respuesta N20 (amplitud transformada logarítmicamente en el hemisferio cerebral patológico):

- ▶ Modelo 1: N20
- ▶ Modelo 2: NIHSS
- ▶ Modelo 3: ASPECTS
- ▶ Modelo 4 (pre-hospitalario): N20 y variables basales
- ▶ Modelo 5 (hospitalario inmediato): N20, variables basales y NIHSS
- ▶ Modelo 6 (hospitalario con neuroimagen): N20, variables basales, NIHSS y ASPECTS

La **figura 18** muestra las curvas ROC de los diferentes modelos y las AUC correspondientes.

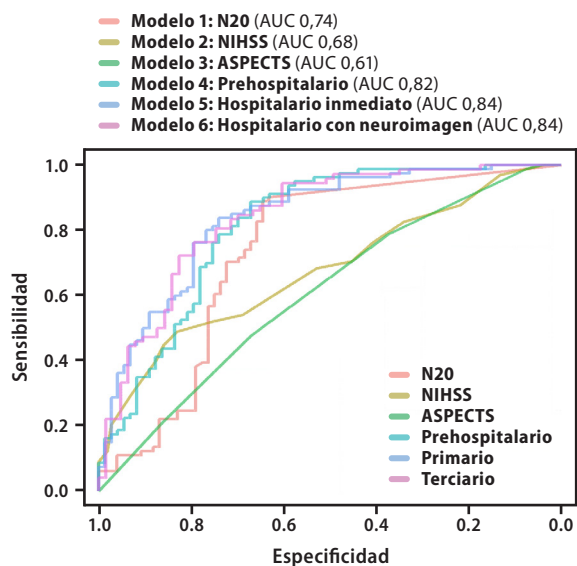


Figura 18: Curvas ROC de los modelos multivariados de diferentes variables clínicas basales aisladas y en combinación.

La variable N20 se expresa en todos los casos como su valor transformado logarítmicamente. Las variables basales incluyen: edad, sexo, glucemia y presión arterial media.

La respuesta N20 por sí sola tuvo capacidad predictiva de buen pronóstico funcional a los 90 días del ictus superior a la de la escala NIHSS y ASPECTS (AUC 0,74 vs 0,68 y 0,61, respectivamente) y también superior a la combinación de las escalas NIHSS y ASPECTS (AUC 0,69). Por otro lado, diseñamos modelos que incluían combinaciones de variables clínicas utilizadas en un ámbito pre-hospitalario y en diferentes tipos de entornos hospitalarios junto con N20. En el modelo pre-hospitalario, las variables basales añadieron escaso valor predictivo al de la

respuesta N20 y tuvieron una capacidad predictiva superior al de las variables escala NIHSS y ASPECTS aisladas o en combinación. En los modelos intrahospitalarios, la capacidad predictiva se incrementó sólo ligeramente al añadir las escalas NIHSS y ASPECTS (*Figura 18*).

5.2.5. Capacidad predictiva de la respuesta N20 previa a la TM sobre el rango de capacidad funcional a los 90 días del ictus

La *figura 19* muestra las diferencias en la distribución de los grados de discapacidad de la escala mRS a los 90 días del ictus entre los pacientes con respuesta N20 basal presente y ausente.

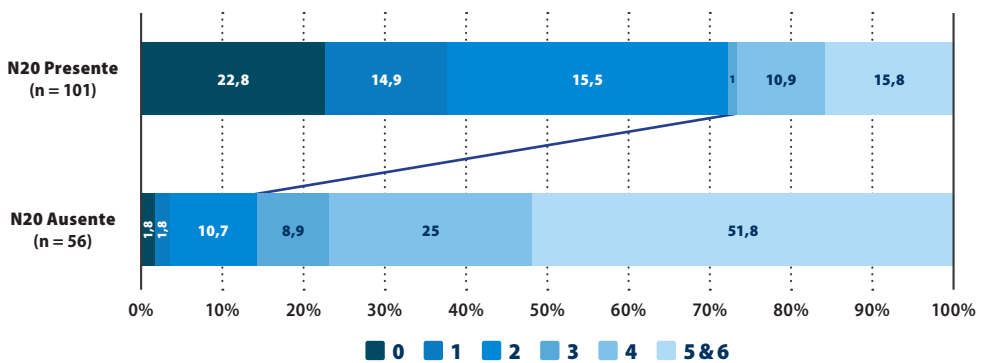


Figura 19: Pronóstico funcional a los 90 días según todos los grados de discapacidad de la escala mRS en los pacientes con respuesta N20 pre-TM presente y ausente.

Los pacientes con N20 presente tuvieron una distribución de las puntuaciones de capacidad funcional más favorable. Así, un 72,4% de los pacientes con respuesta N20 presente tuvieron una puntuación de 0 a 2 en la escala mRS a los 90 días del ictus, mientras que tan sólo fue del 14,3% en el grupo de pacientes con N20 basal ausente. A destacar que el porcentaje de pacientes con discapacidad grave o muerte (mRS de 4 y 5-6) fue claramente inferior en los pacientes con N20 presente (26,7% vs 76,8%).

Las variables relacionadas con N20 tuvieron mayor capacidad para predecir una mejor distribución de las puntuaciones de la mRS respecto a otras variables utilizadas en la práctica clínica habitual como las escalas NIHSS o ASPECTS (*Tabla 25*).

VARIABLES CLÍNICAS	OR cruda	IC 95%	Brier	p
Latencia N20 "discr" ^a (por unidad, ms)	0,89	0,85 - 0,92	0,178	<0,001
Presencia N20 (sí)	9,91	5,19 - 19,43	0,190	<0,001
Amplitud logN20 ^b	1,73	1,42 - 2,11	0,197	<0,001
NIHSS	0,87	0,82 - 0,91	0,223	<0,001
Edad	0,97	0,95 - 0,99	0,234	0,004
Glucemia	0,99	0,98 - 0,99	0,236	<0,001
Amplitud N20 ^b (por unidad, µV)	1,19	1,06 - 1,34	0,237	0,002
ASPECTS	1,38	1,17 - 1,64	0,239	<0,001
TIV pre-TM	1,61	0,99 - 2,64	0,244	0,055
Oclusión ACM-M1	1,30	0,67 - 2,53	0,246	0,445
Oclusión ACM-M2	2,03	0,83 - 4,98	0,246	0,445
Oclusión tándem (ACI-ACM o ACI-TICA)	1,53	0,70 - 3,34	0,246	0,445
Presión arterial media (por unidad, mmHg)	0,99	0,97 - 1,01	0,248	0,204
Sexo (mujer)	1	0,61 - 1,64	0,250	0,999
Lateralidad izquierda (sí)	0,82	0,50 - 1,34	0,250	0,428

Tabla 25: Análisis univariante. Capacidad predictiva de pronóstico funcional a los 90 días de las variables clínicas.

TIV: Trombólisis intravenosa; **ACM-M1:** Segmento M1 de la arteria cerebral media;

ACM-M2: Segmento M2 de la arteria cerebral media. **ACI:** Arteria carótida interna;

TICA: Arteria carótida interna intracraneal. Todas las variables neurofisiológicas se refieren al hemisferio cerebral afecto por el ictus. Se muestran las OR y el coeficiente Brier (valores bajos indican mejor capacidad predictiva) para las variables clínicas del estudio. Las variables se muestran ordenadas de mayor a menor según su capacidad predictiva expresada por el coeficiente Brier.

^a Latencia "discr": La variable "latencia discriminante" se ha creado para obviar el efecto de los valores "0" cuando la respuesta N20 está ausente. Consiste en la diferencia en valor absoluto respecto a la latencia normal de la respuesta N20 (20±5 ms). ^b En el caso de la variable "amplitud N20" y "amplitud logN20" en el hemisferio cerebral patológico, se ha incluido el valor "0" cuando la respuesta N20 estaba ausente.

La capacidad predictiva independiente de la respuesta N20 sobre el rango de discapacidad a los 90 días se analizó mediante regresión logística ordinal incluyendo todas las variables significativas en el análisis univariado con un valor de $p < 0,1$. Se utilizó un proceso automático de selección de variables basado en el estadístico *AIC*. En este caso concreto, ambos modelos fueron idénticos. En el modelo A, se incluyó la amplitud log-transformada de N20 y en el B la amplitud N20 categórica (presente/ausente). En ambos modelos la N20 se comportó como factor independiente asociado a una distribución favorable del grado de discapacidad a los 90 días. La probabilidad global de mejoría de un punto en la mRS fue de 1,52 (1,22-1,92); $p < 0,001$ en el modelo A y de 6,84 (3,24-14,79); $p = 0,001$ en el modelo B) (**Tabla 26**).

	Modelo A		Modelo B	
	OR (IC 95%)	p	OR (IC 95%)	p
Edad	0,97 (0,94 - 0,99)	0,010	0,97 (0,95 - 0,99)	0,004
NIHSS	0,89 (0,83 - 0,95)	<0,001	0,91 (0,86 - 0,96)	0,001
TIV pre-TM	2,07 (1,08 - 4,01)	0,029	1,39 (0,81 - 2,40)	0,237
Glucemia (por unidad, mg/dl)	0,99 (0,98 - 1)	0,242	0,99 (0,98 - 1)	0,069
ASPECTS	1,44 (1,15 - 1,84)	0,002	1,21 (1 - 1,47)	0,056
Amplitud logN20 ^a	1,52 (1,22 - 1,92)	<0,001		
Presencia N20 (sí)			6,84 (3,24 - 14,79)	<0,001

Tabla 26: Análisis multivariado: variables clínicas y pronóstico funcional según todos los grados de discapacidad a los 90 días del ictus.

TIV: Trombólisis intravenosa; **TM:** trombectomía mecánica. Todas las variables neurofisiológicas se refieren al hemisferio cerebral afecto por el ictus. La amplitud basal sólo se ha incluido en una modalidad (continua, log-transformada y categorizada), según si proporcionaba una puntuación en la escala Brier menor. ^aEn el caso de la variable “amplitud logN20” en el hemisferio cerebral patológico, se ha incluido el valor “0” cuando la respuesta N20 estaba ausente.

5.2.6. Respuesta N20 previa a la TM y mejoría neurológica a las 24 horas del ictus

La amplitud de la respuesta N20 en el hemisferio afecto fue mayor en los pacientes que experimentaron una mejoría igual o superior a 4 puntos en la escala NIHSS a las 24 horas del ictus (2,2 vs 1,1 μV , $p < 0,001$). No se apreciaron diferencias estadísticamente significativas en la latencia de N20, pero sí en la variable “latencia discriminante” de N20 (5,9 vs 12,3, $p < 0,001$). La razón de la amplitud de N20 entre el hemisferio patológico y sano no tuvo mayor significación estadística que la observada entre los valores absolutos (**Tabla 27**).

N20 pre-TM	Mejoría neurológica		p
	Sí n=97 (57,7%)	No n=71 (42,3%)	
Amplitud N20 hemisferio cerebral patológico (µV)			
Media (DE)	2,2 (2,9)	1,1 (2)	<0,001 ^a
Mediana (cuartiles)	1,3 (0,4-3,1)	0 (0-1,2)	<0,001 ^b
Latencia N20 hemisferio cerebral patológico (ms)			
Media (DE)	21,2 (2,6)	21 (2,4)	0,737
Mediana (cuartiles)	20,9 (19,2-22,9)	21,1 (19,3-22,7)	
Latencia "discr" N20 hemisferio cerebral patológico (ms)			
Media (DE)	5,9 (7,5)	12,3 (9)	<0,001 ^a
Mediana (cuartiles)	2,3 (1-5,6)	20 (1,9-20)	0,003 ^b
Amplitud N20 hemisferio cerebral sano (µV)			
Media (DE)	1,7 (1,5)	3,3 (11,6)	0,199 ^c
Mediana (cuartiles)	1,3 (0,7-2,1)	1,4 (0,8-2,6)	
Latencia N20 hemisferio cerebral sano (ms)			
Media (DE)	20,6 (3)	19,8 (2,6)	0,349 ^c
Mediana (cuartiles)	20,1 (18,7-22)	19,7 (18,6-21,6)	
Ratio amplitud lado patológico/lado sano·100			
Media (DE)	156,1(176,1)	74 (134,4)	<0,001 ^a
Mediana (cuartiles)	108,1 (22-205,05)	0 (0-112,4)	0,003 ^b

Tabla 27: Respuesta N20 basal (cuantitativa) y mejoría neurológica a las 24 horas del ictus. **Latencia "discr":** Latencia discriminante; ^aU Mann-Whitney; ^bPrueba no paramétrica para comparación de medianas; ^ct-Student. En el caso de la variable "latencia N20" en el hemisferio cerebral patológico, no se ha incluido el valor "0" cuando N20 estaba ausente. La variable "latencia discriminante" también se ha creado para obviar el efecto de los valores "0" cuando la respuesta N20 está ausente. Consiste en la diferencia en valor absoluto respecto a la latencia normal de la respuesta N20 (20±5 ms). En el caso de la variable "amplitud N20" en el hemisferio cerebral patológico, se ha incluido el valor "0" cuando la respuesta N20 estaba ausente.

5.2.7. Respuesta N20 previa a la TM y mejoría dramática a las 24 horas del ictus

Los pacientes que experimentaron una mejoría dramática a las 24 horas del ictus presentaron valores más elevados de amplitud de la respuesta N20 en el hemisferio afecto (2,6 vs 1,3 µV, p<0,001). No se apreciaron diferencias estadísticamente significativas en la latencia de N20, pero sí en la variable "latencia discriminante" de N20 (5,4 vs 10,3, p<0,001). La razón de la amplitud de N20 entre el hemisferio patológico y sano no tuvo mayor significación estadística que la observada entre los valores absolutos (**Tabla 28**).

N20 pre-TM	Mejoría neurológica		p
	Sí n=59 (35,1%)	No n=109 (64,9%)	
Amplitud N20 hemisferio cerebral patológico (µV)			
Media (DE)	2,6 (3,4)	1,3 (1,9)	0,001^a
Mediana (cuartiles)	1,4 (0,6-3,2)	0,5 (0-1,9)	0,001^b
Latencia N20 hemisferio cerebral patológico (ms)			
Media (DE)	21,2 (2,7)	21 (2,4)	0,618 ^c
Mediana (cuartiles)	20,5 (19,2-22,8)	21,1 (19,3-22,7)	
Latencia "discr" N20 hemisferio cerebral patológico (ms)			
Media (DE)	5,4 (7,2)	10,3 (9)	<0,001^a
Mediana (cuartiles)	1,8 (0,9-5,3)	4,5 (1,8-20)	0,023^b
Amplitud N20 hemisferio cerebral sano (µV)			
Media (DE)	1,8 (1,6)	2,7 (9,4)	0,199 ^c
Mediana (cuartiles)	1,4 (0,7-2,3)	1,3 (0,8-2,5)	
Latencia N20 hemisferio cerebral sano (ms)			
Media (DE)	20,6 (3,2)	20,1 (2,6)	0,349 ^c
Mediana (cuartiles)	20 (18,6-21,9)	19,8 (18,6-21,9)	
Ratio amplitud lado patológico/lado sano-100			
Media (DE)	152,4 (168,3)	105,3 (163,9)	<0,004^a
Mediana (cuartiles)	110,4 (42,7-225)	43,1 (0-152,5)	0,011^b

Tabla 28: Respuesta N20 basal (cuantitativa) y mejoría dramática a las 24 horas del ictus.

Latencia "discr": Latencia discriminante; ^aU Mann-Whitney; ^bPrueba no paramétrica para comparación de medianas; ^ct-Student. En el caso de la variable "latencia N20" en el hemisferio cerebral patológico, no se ha incluido el valor "0" cuando N20 estaba ausente. La variable "latencia discriminante" también se ha creado para obviar el efecto de los valores "0" cuando la respuesta N20 está ausente. Consiste en la diferencia en valor absoluto respecto a la latencia normal de la respuesta N20 (20±5 ms). En el caso de la variable "amplitud N20" en el hemisferio cerebral patológico, se ha incluido el valor "0" cuando la respuesta N20 estaba ausente.

5.2.8. Respuesta N20 basal y pruebas de neuroimagen en fase aguda

Hemos analizado la relación entre la respuesta basal N20 en el hemisferio cerebral afecto y diferentes variables de las pruebas de imagen realizadas en fase aguda antes de la realización del TEV: puntuación en la escala ASPECTS, volumen del core de la lesión isquémica, volumen de tejido isquémico hipoperfundido (Tmax>6 segundos e HIR) y estado de la circulación colateral.

5.2.8.1. Respuesta N20 basal y puntuación de la escala ASPECTS

Se obtuvo la puntuación de la escala ASPECTS de 199 pacientes, evaluada en la NCCT en 120 pacientes (53,8%) y en RM en 79 (35,4%). No pudo obtenerse en 24 pacientes cuya

neuroimagen basal, sobre la que se indicó la TM, se realizó en otros centros hospitalarios. Se ha valorado la última prueba de imagen practicada inmediatamente antes de realizarse la TM por dos exploradores independientes. Un 6,1% de pacientes presentó una puntuación igual o inferior a 5 puntos y un 11,9% una igual o inferior a 6 puntos (*Tabla 29*).

Puntuación escala ASPECTS (n=199)	n(%)
≤5	14 (6,1)
6	13 (5,8)
7	31 (13,9)
8	57 (25,6)
9	49 (22)
10	35 (15,7)

Tabla 29: Puntuación de la escala ASPECTS en la prueba de imagen basal (n=199). Se ha valorado la última neuroimagen realizada previa a la TM. Se han aúñado los valores de la escala de 0 a 5.

La *figura 20* muestra la distribución de las diferentes puntuaciones de la escala ASPECTS según la respuesta N20 categorizada (presencia/ausencia).

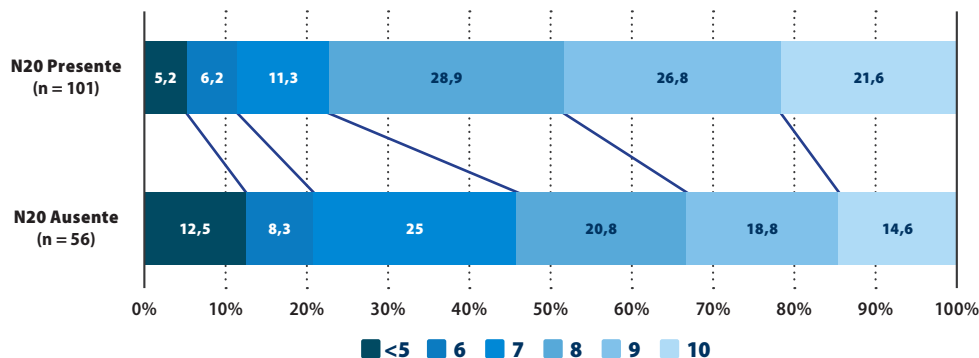


Figura 20: Puntuación para los diferentes valores de la escala ASPECTS y pacientes con respuesta N20 pre-TM presente o ausente.

Se expresa % de pacientes para cada una de las puntuaciones. Se han aúñado los pacientes con puntuaciones ≤5 en la escala ASPECTS. Se han excluido los pacientes con respuesta N20 no valorable.

Existe una asociación significativa entre la puntuación en la escala ASPECTS y la respuesta N20 categorizada (OR 2,17; [1,16-4,09]; p=0,017). Es importante remarcar que un 11,4% de

los pacientes con ASPECTS ≤ 7 tenían presencia de N20 y que, por el contrario, un 33,4% de los pacientes con N20 ausente fueron evaluados con un ASPECTS de 9 o 10. La capacidad funcional de estos casos extremos deberá analizarse en estudios secundarios.

5.2.8.2. Respuesta N20 basal y core de la lesión isquémica

Se obtuvo un cálculo automatizado del volumen del core del infarto previo a la TM en 127 pacientes con imagen multimodal interpretable. El volumen fue mayor en los pacientes con N20 ausente, pero la diferencia no fue significativa (*Tabla 30*).

Core Volumen infarto (cc)	N20 presente (n=63)	N20 ausente (n=36)	p
Media	18,5	37,1	0,229 ^a
Mediana (cuartiles)	12 (0-25,5)	16,5 (3-60)	0,193 ^b

Tabla 30: Volumen del core de la lesión isquémica en pacientes con N20 presente y ausente. Se han excluido 28 pacientes en los que la respuesta N20 no fue valorable. Valor de "p" para pacientes con N20 presente vs ausente (test paramétrico)^a; test no paramétrico^b.

5.2.8.3. Respuesta N20 basal y volumen de tejido isquémico

Se obtuvo el cálculo del volumen del tejido isquémico (Tmax>6seg) en 116 pacientes y el índice HIR en 111 pacientes. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas respecto al volumen de tejido isquémico, medido tanto con el volumen de tejido con Tmax>6 segundos como con el HIR, entre los pacientes con respuesta N20 presente y ausente (*Tablas 31 y 32*).

Tmax > 6 seg (cc)	N20 presente (n=57)	N20 ausente (n=34)	p
Media	91,1	121,9	0,156 ^a
Mediana (cuartiles)	81 (39-132)	111,5 (54-188)	0,082 ^b

Tabla 31: Volumen de tejido isquémico (Tmax > 6seg) en pacientes con N20 presente y ausente. Se han excluido 25 pacientes en los que la respuesta N20 no ha sido valorable. Valor de "p" para pacientes con N20 presente vs ausente (test paramétrico)^a; test no paramétrico^b.

HIR	N20 presente (n=55)	N20 ausente (n=31)	P
Media	0,4	0,4	0,535 ^a
Mediana (cuartiles)	0,4 (0,2-0,6)	0,4 (0,3-0,6)	0,572 ^b

Tabla 32: Volumen de tejido isquémico (HIR) en pacientes con N20 presente y ausente. Se han excluido 25 pacientes en los que la respuesta N20 no ha sido valorable. Valor de "p" para pacientes con N20 presente vs ausente (test paramétrico)^a; test no paramétrico^b.

5.2.8.4. Respuesta N20 basal y estado de la circulación colateral

Se valoró el estado de la circulación colateral mediante angio-TC en 118 y angio-RM en 73 pacientes. Se utilizó la escala *Arterial Collateral Grading Scale* (ACG) dicotomizada en la evaluación de la angio-TC, considerándose circulación colateral óptima aquella que suple más del 50%, el 100% del territorio vascular comprometido o incluso que supera a la del hemisferio cerebral contralateral y mala aquella que suple menos del 50% del territorio dependiente de la arteria ocluida o a la completa ausencia de circulación colateral. La **tabla 33** y la **figura 21** muestran la distribución del número de pacientes en cada una de las categorías previamente descritas.

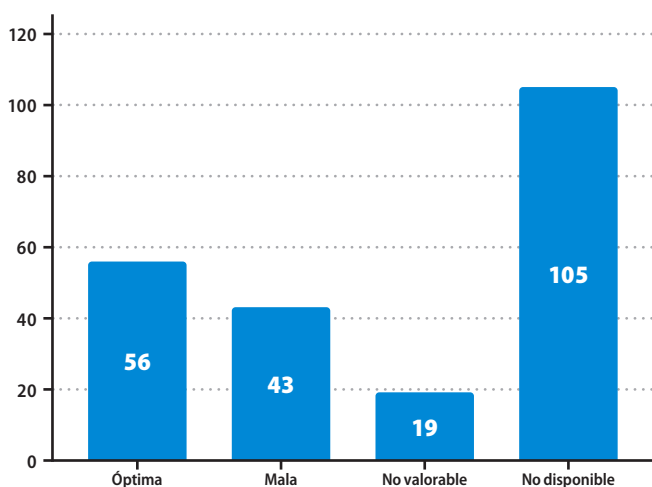


Figura 21: Estado de la circulación colateral mediante angio-TC según escala ACG categorizada. *Óptima*: >50%, igual, >contralateral; *mala*: ausencia y <50%.

Grado/categoría	N
Ausencia / mala	15
<50% / mala	28
>50% / óptima	31
Igual / óptima	18
>contralateral / óptima	7
No valorable	19

Tabla 33: Estado de la circulación colateral evaluada mediante angio-TC según escala ACG categorizada

En los casos en que la circulación colateral se ha valorado mediante angio-RM, 14 y 32 pacientes mostraron una circulación colateral mala y óptima, respectivamente. No fue valorable en 27 pacientes por diferentes motivos: movimiento del paciente, adquisición de la dMRA no adecuada o contraindicación para la administración de contraste (*Tabla 34* y *figura 22*).

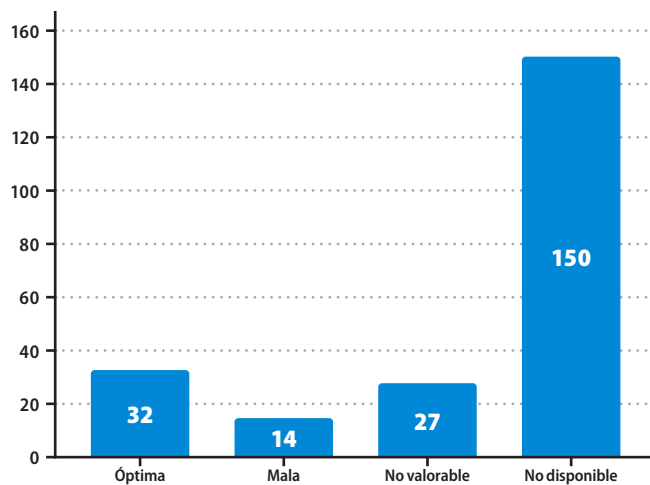


Figura 22: Estado de la circulación colateral mediante angio-RM según escala ASITN/SIR categorizada.

Óptima: grados 3-4; *mala:* grados 0-2.

Grado/categoría	N
0-2 / mala	14
3-4 / óptima	32
No valorable	27

Tabla 34: Estado de la circulación colateral evaluada según escala ASITN/SIR categorizada. Se considera una circulación colateral "mala" aquella que incluye los grados de 0 a 2 y "óptima" aquella que incluye de 3 a 4.

Para valorar la asociación entre la respuesta N20 y el estado de la circulación colateral, se combinaron las categorías establecidas tanto con angio-TC como con angio-RM, excluyendo los estudios no valorables (**Tabla 35**). La respuesta N20 se asoció a un mejor estado de la circulación colateral (OR 2,55; [1,24-5,33]; $p=0,011$).

N20 pre-TM ^a	Mala n(%)	Óptima n(%)	Total n(%)
Presente	27 (29,7)	64 (70,3)	91 (100)
Ausente	25 (52,1)	23 (47,9)	48 (100)
Total	52 (37,4)	87 (62,6)	139 (100)

Tabla 35: Estado de la circulación colateral ambos tipos de prueba de imagen categorizadas. No se ha considerado los pacientes con N20 no valorable. Tampoco se han incluido los estudios de imagen no valorables.

La **tabla 36** resume la asociación entre la respuesta N20 categorizada con las variables de imagen estudiadas. La $OR > 1$ indica que la presencia de N20 se asocia a una mejor puntuación en la escala ASPECTS y grado favorable en la escala de circulación colateral.

Variable	Medida	Efecto	p
ASPECTS	OR	2,17 (1,16-4,09)	0,017
Core	Diferencia medianas	4,5	0,193
Volumen tejido isquémico (Tmax>6)	Diferencia medianas	30,5	0,082
Volumen tejido isquémico (H/R)	Diferencia medianas	0	0,572
Estado circulación colateral	OR	2,55 (1,24-5,33)	0,011

Tabla 36: Asociación entre N20 (categorizada) y variables de imagen. No se ha considerado los pacientes con N20 no valorable. Tampoco se han incluido los estudios de imagen no valorables.

5.2.9. Comparación entre la capacidad predictiva de la respuesta N20 y de las pruebas de neuroimagen previas a la TM sobre el buen pronóstico funcional ($mRS \leq 2$) a los 7 días

Hemos estudiado la capacidad predictiva de varios modelos que incluyen la respuesta N20 categórica y diferentes técnicas de imagen sobre el pronóstico funcional a los 7 días del ictus (mRS dicotomizado). La **tabla 37** muestra la magnitud de la asociación (OR), la capacidad predictiva (AUC) y la significación estadística (p) para cada una de las variables estudiadas.

Variable	n	OR (IC 95%)	AUC	p
Estado circulación colateral	191	2,58 (1,38 - 4,97)	0,612	0,004
Core lesión isquémica	127	0,97 (0,95 - 0,99)	0,657	0,006
Tmax>6	116	1 (0,99 - 1)	0,541	0,364
HIR	111	0,54 (0,10 - 2,72)	0,548	0,455
Escala ASPECTS	199	1,48 (1,19 - 1,89)	0,636	0,001
N20	168	14 (5,28 - 48,57)	0,713	<0,001

Tabla 37: Análisis univariante N20 (categórica) y variables de imagen.

No se ha considerado los pacientes con N20 no valorable. La escala ASPECTS se ha considerado como una variable continua.

Se calcularon diversos modelos multivariados incluyendo la respuesta N20 junto con otras variables de imagen sobre el buen pronóstico funcional al día 7. Se han excluido del análisis las variables Tmax>6 e HIR. Se construyeron 4 modelos:

- ▶ **Modelo 1:** Circulación colateral+N20
- ▶ **Modelo 2:** Core lesión isquémica+N20
- ▶ **Modelo 3:** Puntuación escala ASPECTS+N20
- ▶ **Modelo 4:** Estado de la circulación colateral+core lesión isquémica+puntuación escala ASPECTS+N20

La **tabla 38** resume la magnitud de la asociación (OR) para cada variable dentro de cada modelo multivariante y la capacidad predictiva (AUC).

Modelo	n	Circulación colateral OR (IC 95%)	Core OR (IC 95%)	ASPECTS OR (IC 95%)	N20 OR (IC 95%)	AUC
Modelo 0	168				14 (5,28 - 48,57)	0,713
Modelo 1	191	2,20 (1,10 - 4,50)			13,10 (4,33 - 57)	0,739
Modelo 2	127		0,97 (0,94 - 0,99)		15,23 (4 - 100,75)	0,774
Modelo 3	199			1,42 (1,12 - 1,85)	13,07 (4,31 - 56,96)	0,752
Modelo 4	124	2,94 (1,10 - 8,40)	0,98 (0,95 - 1,01)	1,17 (0,74 - 1,87)	15,33 (3,92 - 102,97)	0,813

Tabla 38: Análisis multivariado. Capacidad predictiva ajustada de la respuesta N20 (categórica) y las variables de imagen.

No se ha considerado los pacientes con N20 no valorable. Se ha excluido las variables Tmax>6 e HIR.

5.2.10. Variables de tiempo y registro de respuesta N20 previo a la TM

Se ha estudiado el efecto del tiempo hasta el registro de la respuesta N20 basal sobre el pronóstico funcional de los pacientes. No se observaron diferencias en el tiempo desde inicio de los síntomas al primer registro de N20 pre-TM ni entre el momento de la neuroimagen y el primer registro N20 entre los pacientes con buen ($mRS \leq 2$) y mal pronóstico funcional ($mRS > 2$) tanto a los 7 días como a los 3 meses del ictus (**Tabla 39**).

		7 días	p	90 días	p
Inicio ictus-N20 pre-TM (min) Media (DE)	$mRS \leq 2$	287,7 (261,4) n=68	0,667	272,5 (234,8) n=89	0,258
	$mRS > 2$	305,1 (271,7) n=126		316,6 (281,4) n=89	
Imagen basal-N20 pre-TM (min) Media (DE)	$mRS \leq 2$	87,9 (47,2) n=72	0,943	84,7 (46,2) n=90	0,598
	$mRS > 2$	88,5 (60,8) n=126		89,1 (62,2) n=91	

Tabla 39: Variables de tiempo y primer registro respuesta N20 pre-TM.

Se han excluido los pacientes con una cronología incierta del inicio de los síntomas o con ictus del despertar.

5.3. CAPACIDAD PREDICTIVA DE LA RESPUESTA N20 EVALUADA TRAS LA TROMBECTOMÍA MECÁNICA SOBRE EL BUEN PRONÓSTICO FUNCIONAL

5.3.1. Capacidad predictiva de la respuesta N20 tras la la TM sobre el buen pronóstico funcional ($mRS \leq 2$) a los 7 días del ictus

Para este análisis se han evaluado las variables asociadas al procedimiento de TM: escala eTICI al finalizar la TM, la duración de la isquemia, la presencia de complicaciones durante el procedimiento y de complicaciones generales tras el ictus (en las primeras 72 horas y una vez sobrepasado este límite temporal). Los pacientes con buen pronóstico funcional ($mRS \leq 2$) tuvieron un mayor porcentaje de recanalización arterial óptima (escala eTICI $\geq 2b$) un menor tiempo de duración de isquemia y un menor número de complicaciones generales tras el ictus, tanto precoces (primeras 72 horas) como tardías (más allá de las primeras 72 horas). No se observaron diferencias estadísticamente significativas respecto a las complicaciones durante el procedimiento (**Tabla 40**).

Variables clínicas y de flujo de tiempo finales (N=223)	mRS ≤2 (n=77, 48%)	mRS >2 (n=146, 52%)	p
Escala TICI final, n(%)			
0	1 (1,3)	22 (15,1)	<0,001
1	0	2 (1,4)	
2a	0 (2)	13 (8,9)	
2b	17 (22,1)	35 (24)	
2c	8 (10,4)	17 (11,6)	
3	51 (66,2)	57 (39)	
Duración isquemia ^a (minutos)			
Media (DE)	378,3 (208,3) n=77	471,4 (307,3) n=142	0,037
Complicaciones durante TM ^b (sí)			
n(%)	12 (15,6)	28 (19,2)	0,21
Complicaciones <72h ^c (sí)			
n(%)	7 (9,1)	60 (41,1)	0,006
Complicaciones >72h ^c (sí)			
n(%)	3 (3,9)	36 (24,7)	0,046

Tabla 40: Variables clínicas y de flujo de tiempo finales en pacientes con buen (mRS≤2) y mal (mRS>2) pronóstico funcional a los 7 días.

TM: Trombectomía mecánica; **TICI:** Thrombolysis in Cerebral Infarction. ^a Tiempo entre el inicio de los síntomas y el momento de la recanalización arterial o al final del procedimiento en los pacientes en que ésta no se produjo. ^b ruptura arterial con extravasación de contraste, disección arterial, embolismo distal, hemorragia subaracnoidea, vasoespasma que requiere tratamiento, complicaciones hemodinámicas (hipertensión, hipotensión, bradicardia), rotura del dispositivo, reoclusión, trombosis femoral. ^c Neurológicas: ictus progresivo, infarto maligno, recurrencia ictus, crisis comicial, transformación hemorrágica IH1 e IH2 asintomática, hemorragia intracraneal sintomática, síndrome hiperperfusión, coma. Sistémicas: hemorragia sistémica, fibrilación auricular, crisis hipertensiva, hipotensión, dolor torácico, otras complicaciones cardiovasculares, neumonía aspirativa, infección sistémica, parada cardiorrespiratoria, infección respiratoria, embolia periférica, retención aguda orina, anemia, complicaciones hematológicas, angioedema, agitación.

N20 tras la TM fue no valorable en 18 (23,4%) de pacientes con buen pronóstico y en 40 pacientes (27,4%) con mal pronóstico. Al relacionar la capacidad funcional a los 7 días con la respuesta N20 medida de manera categórica, todos los pacientes con respuesta N20 basal ausente presentaron un mal pronóstico clínico (mRS>2). Por otro lado, de los 100 pacientes con respuesta N20 basal presente, 59 tuvieron un buen pronóstico clínico y 41 un mal pronóstico clínico, respectivamente (**Tabla 41**).

N20 post-TM	mRS ≤ 2 (n=59, 35,8%)	mRS >2 (n=106, 64,2%)	Total (N=165)
Presente, n (%)	59 (100)	41 (38,7)	100 (44,8)
Ausente, n (%)	0 (0)	65 (61,3)	65 (29,1)

Tabla 41: Capacidad predictiva de la respuesta N20 post-TM del pronóstico funcional a los 7 días del ictus.

Todas las variables neurofisiológicas se refieren al hemisferio cerebral afecto por el ictus.

Teniendo en cuenta estos resultados y habiéndose excluido los pacientes con N20 no valorable, la presencia de N20 post-TM tuvo una sensibilidad para predecir un pronóstico funcional óptimo a los 7 días del ictus del 100% y una especificidad del 61% con un valor predictivo positivo y negativo del 59% y 100%, respectivamente (*Tabla 42*).

Sensibilidad IC 95%	Especificidad IC 95%	VPP IC 95%	VPN IC 95%
1 (0,80 - 1)	0,61 (0,52 - 0,71)	0,59 (0,54 - 0,66)	1 (0,85 - 1)

Tabla 42: Precisión de la respuesta N20 post-TM para predecir un pronóstico funcional óptimo ($mRS \leq 2$) a los 7 días del ictus.

VPP: valor predictivo positivo; *VPN:* valor predictivo negativo; *IC:* intervalo de confianza.

Al comparar las variables clínicas consideradas como relevantes durante y tras la TM con el buen pronóstico funcional a los 7 días del ictus, se observó que las variables relacionadas con N20 en el hemisferio cerebral patológico al finalizar el procedimiento tuvieron mejor capacidad para predictiva frente al resto de variables estudiadas (*Tabla 43*).

Variables clínicas	OR cruda	95% IC	AUC	p
Amplitud N20 ^a (μV)	1,83	1,42 - 2,42	0,823	<0,001
Amplitud logN20 ^a	3,07	2,21 - 4,57	0,823	<0,001
Latencia discr ^b N20 (ms)	0,77	0,67 - 0,84	0,811	<0,001
Presencia N20 (sí)	187,82	11,06 - 3188,57	0,795	<0,001
Complicaciones (<72h) ^c (sí)	0,14	0,06 - 0,31	0,660	<0,001
Escala TICl final	25,80	5,40 - 462,98	0,620	<0,001
Complicaciones (>72h) ^c (sí)	0,12	0,03 - 0,36	0,604	<0,001
Duración isquemia ^d (min)	0,99	0,99 - 1	0,558	0,028
Complicaciones durante TM ^e (sí)	0,77	0,36 - 1,60	0,518	0,502

Tabla 43: Análisis univariante. Capacidad predictiva de pronóstico funcional óptimo (mRS≤2) a los 7 días de las variables clínicas post-TM.

Todas las variables neurofisiológicas se refieren al hemisferio cerebral afecto por el ictus. Las variables se muestran ordenadas de mayor a menor según su capacidad predictiva expresada por el área bajo la curva (AUC).^a En el caso de la variable “amplitud N20” y “amplitud logN20” en el hemisferio cerebral patológico, se ha incluido el valor “0” cuando la respuesta N20 estaba ausente.^b Latencia “discr”: La variable “latencia discriminante” se ha creado para obviar el efecto de los valores “0” cuando la respuesta N20 está ausente. Consiste en la diferencia en valor absoluto respecto a la latencia normal de la respuesta N20 (20±5 ms).^c Neurológicas: ictus progresivo, infarto maligno, recurrencia ictus, crisis comicial, transformación hemorrágica IH1 e IH2 asintomática, hemorragia intracraneal sintomática, síndrome hiperperfusión, coma. Sistémicas: hemorragia sistémica, fibrilación auricular, crisis hipertensiva, hipotensión, dolor torácico, otras complicaciones cardiovasculares, neumonía aspirativa, infección sistémica, parada cardiorrespiratoria, infección respiratoria, embolia periférica, retención aguda orina, anemia, complicaciones hematológicas, angioedema, agitación.^d Tiempo entre el inicio de los síntomas y el momento de la recanalización arterial o al final del procedimiento en los pacientes en que ésta no se produjo.^e ruptura arterial con extravasación de contraste, disección arterial, embolismo distal, hemorragia subaracnoidea, vasoespasmo que requiere tratamiento, complicaciones hemodinámicas (hipertensión, hipotensión, bradicardia), rotura del dispositivo, reoclusión, trombosis femoral.

La **Tabla 44** muestra la capacidad predictiva independiente de la N20 transformada logarítmicamente en los modelos ajustados por las otras variables de interés.

	Modelo A		Modelo B	
	OR (IC 95%)	p	OR (IC 95%)	p
Complicaciones médicas (<72h) ^a (sí)	0,84 (0,23-3,05)	0,795	0,44 (0,08-2)	0,014
Complicaciones médicas (>72 h) ^a (sí)	0,09 (0-0,69)	0,043	0,96 (0,19-5,02)	0,336
Duración isquemia ^b	1 (1-1)	0,233	1 (1-1)	0,077
Amplitud logN20 ^c	2,70 (1,90-4,29)	<0,001		

Tabla 44: Análisis multivariante. Capacidad predictiva de

pronóstico funcional óptimo ($mRS \leq 2$) a los 7 días de las variables clínicas post-TM.

Todas las variables neurofisiológicas se refieren al hemisferio cerebral afecto por el ictus.^a

Neurológicas: ictus progresivo, infarto maligno, recurrencia ictus, crisis comicial, transformación hemorrágica IH1 e IH2 asintomática, hemorragia intracraneal sintomática, síndrome hiperperusión, coma. Sistémicas: hemorragia sistémica, fibrilación auricular, crisis hipertensiva, hipotensión, dolor torácico, otras complicaciones cardiovasculares, neumonía aspirativa, infección sistémica, parada cardiorrespiratoria, infección respiratoria, embolia periférica, retención aguda orina, anemia, complicaciones hematológicas, angioedema, agitación.^b Tiempo entre el inicio de los síntomas y el momento de la recanalización arterial o al final del procedimiento en los pacientes en que ésta no se produjo.^c En el caso de la variable "amplitud N20" en el hemisferio cerebral patológico, se ha incluido el valor "0" cuando la respuesta N20 estaba ausente.

Las curvas ROC de ambos modelos multivariantes se muestran en la **figura 23**, con unas AUC de 0,84 y 0,81, respectivamente.

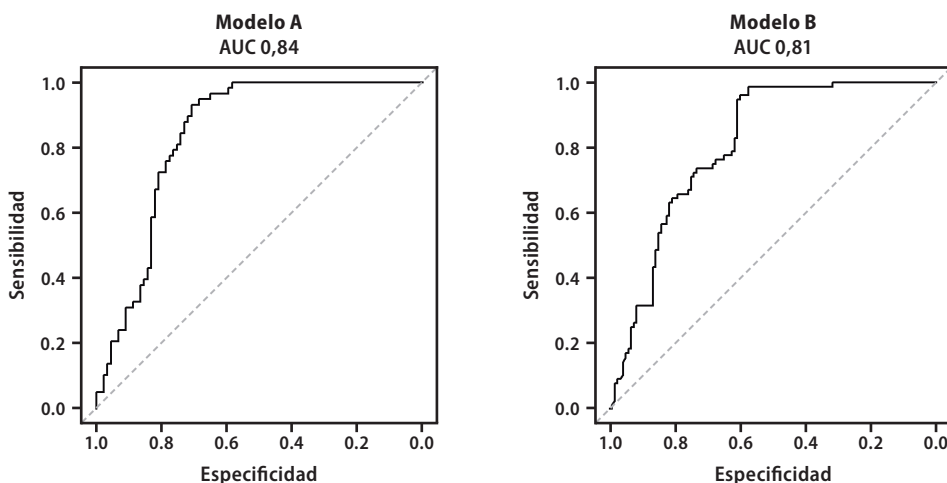


Figura 23: Curvas ROC de los modelos multivariados A y B y sus respectivas AUC.

La variable N20 se expresa en todos los casos como su valor transformado logarítmicamente.

La respuesta N20 tras la TM tuvo una capacidad predictiva de buen pronóstico funcional a los 7 días del ictus superior a la puntuación en la escala eTICI (AUC 0,807 vs 0,620).

La combinación de ambas sólo incrementó ligeramente la capacidad predictiva de N20 aislada (AUC 0,829).

5.3.2. Capacidad predictiva de la respuesta N20 tras la TM sobre el rango de capacidad funcional a los 7 días del ictus

La **figura 24** muestra la distribución en las puntuaciones de la escala mRS a los 7 días del ictus entre los pacientes con respuesta N20 presente y ausente al finalizar la TM.

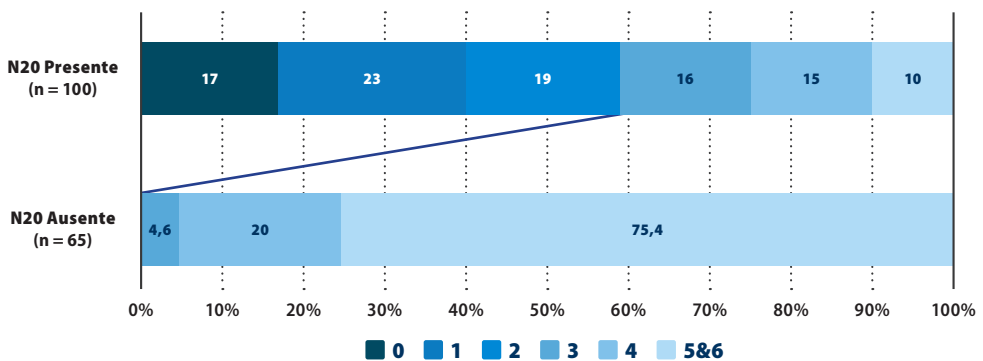


Figura 24: Distribución de los grados de discapacidad funcional a los 7 días en los pacientes con respuesta N20 presente y ausente tras la TM.

Los pacientes con N20 presente tuvieron mejor pronóstico funcional globalmente en todas las categorías. Destaca que ningún paciente con ausencia de respuesta N20 al finalizar la TM presentó una puntuación en la escala mRS entre 0-2 a los 7 días del ictus. El porcentaje de pacientes con incapacidad funcional grave o éxitus (mRS 4-6) fue claramente superior en los pacientes con N20 ausente al finalizar la TM (95,4 vs 25%) (**Figura 24**).

Al comparar las variables clínicas observadas durante o post-TM, se observó que las variables relacionadas con N20 tuvieron una mejor capacidad predictiva sobre la distribución favorable del rango de discapacidad a los 7 días que la propia recanalización arterial (escala eTICI) o a las complicaciones médicas post-procedimiento (**Tabla 45**).

Variables clínicas	OR cruda	IC 95%	Brier	p
Latencia discr N20 ^a (ms)	0,82	0,78 - 0,86	0,152	<0,001
Amplitud logN20 ^b	3,08	2,42 - 3,98	0,157	<0,001
Presencia N20 (sí)	31,33	15,34 - 67,22	0,165	<0,001
Amplitud N20 ^b (por unidad, μ V)	2,02	1,63 - 2,54	0,191	<0,001
Complicaciones (< 72h) ^c (sí)	0,11	0,05 - 0,20	0,201	<0,001
Escala TIC1 final	11,31	5,16 - 27,71	0,205	<0,001
Complicaciones (> 72h) ^c (sí)	0,11	0,04 - 0,23	0,211	<0,001
Complicaciones TM ^d	0,80	0,43 - 1,46	0,226	0,461
Duración isquemia ^e (min)	0,99	0,99 - 1	0,233	0,133

Tabla 45: Análisis univariante. Capacidad predictiva de pronóstico funcional según todos los grados de discapacidad a los 7 días de las variables clínicas post-TM. Se muestran las OR y el coeficiente Brier (valores bajos indican mejor capacidad predictiva). Las variables se ordenan según el coeficiente de Brier. Todas las variables neurofisiológicas se refieren al hemisferio cerebral afecto por el ictus. ^a Latencia “discr”: La variable “latencia discriminante” se ha creado para obviar el efecto de los valores “0” cuando la respuesta N20 está ausente. Consiste en la diferencia en valor absoluto respecto a la latencia normal de la respuesta N20 (20 \pm 5 ms). ^b En el caso de la variable “amplitud N20” y “amplitud logN20” en el hemisferio cerebral patológico, se ha incluido el valor “0” cuando la respuesta N20 estaba ausente. ^c Neurológicas: ictus progresivo, infarto maligno, recurrencia ictus, crisis comicial, transformación hemorrágica IH1 e IH2 asintomática, hemorragia intracraneal sintomática, síndrome hiperperfusión, coma. Sistémicas: hemorragia sistémica, fibrilación auricular, crisis hipertensiva, hipotensión, dolor torácico, otras complicaciones cardiovasculares, neumonía aspirativa, infección sistémica, parada cardiorrespiratoria, infección respiratoria, embolia periférica, retención aguda orina, anemia, complicaciones hematológicas, angioedema, agitación. ^d ruptura arterial con extravasación de contraste, disección arterial, embolismo distal, hemorragia subaracnoidea, vasoespasmo que requiere tratamiento, complicaciones hemodinámicas (hipertensión, hipotensión, bradicardia), rotura del dispositivo, reoclusión, trombosis femoral. ^e Tiempo entre el inicio de los síntomas y el momento de la recanalización arterial o al final del procedimiento en los pacientes en que ésta no se produjo.

5.3.3. Capacidad predictiva de la respuesta N20 tras la la TM sobre el buen pronóstico funcional ($mRS \leq 2$) a los 90 días del ictus

La **tabla 46** muestra las variables observadas durante o post-TM asociadas al buen pronóstico funcional a los 90 días en los 204 pacientes que finalizaron el seguimiento.

Variables clínicas y de flujo de tiempo finales (N=204)	mRS ≤2 (n=98, 48%)	mRS >2 (n=106, 52%)	p
Escala TICI final, n(%)			
0	2 (2)	19 (17,9)	<0,001
1	0	1 (0,9)	
2a	2 (2)	11 (10,4)	
2b	23 (23,5)	24 (22,6)	
2c	12 (12,2)	11 (10,4)	
3	59 (60,2)	40 (37,7)	
Duración isquemia ^a (minutos)			
Media (DE)	3382,52 (225,69) n=96	485,80 (315,11) n=104	0,009
Complicaciones durante TM ^b (sí)			
n(%)	12 (12,2)	20 (18,9)	0,10
Complicaciones <72h ^c (sí)			
n(%)	12 (12,2)	52 (49,1)	<0,001
Complicaciones >72h ^c (sí)			
n(%)	5 (5,1)	32 (30,2)	0,003
Presencia N20 (sí)			
n(%)	79 (86,8)	12 (13,2)	<0,001
Amplitud N20 ^h (µV)			
Media (DE)	2,3 (2,6)	0,3 (0,9)	<0,001 ^d
Mediana (cuartiles)	1,4 (1,01-2,5)	0 (0-0)	<0,001 ^e
Latencia N20 (ms)			
Media (DE)	22,4 (11,04)	21,5 (2,6)	0,777 ^f
Mediana (cuartiles)	20,8 (19,3-22,7)	22,02 (19,4-23,6)	0,293 ^e
Latencia "discr" N20 ^g (ms)			
Media (DE)	3,5 (10,9)	17,1 (6,5)	<0,001 ^d
Mediana (cuartiles)	1,6 (0,7-2,9)	20 (20-20)	<0,001 ^e
Ratio amplitud lado patológico/lado sano·100			
Media (DE)	161,4 (165,9)	19,7 (76,7)	<0,001 ^d
Mediana (cuartiles)	114,1 (67,2-180,2)	0(0-0)	<0,001 ^e

Tabla 46: Variables clínicas y de flujo de tiempo finales en patients con buen (mRS≤2) y mal (mRS>2) pronóstico funcional a los 90 días del ictus. **TICI:** Thrombolysis in Cerebral Infarction. **Latencia "discr":** Latencia discriminante. ^a Tiempo entre el inicio de los síntomas y el momento de la recanalización arterial o al final del procedimiento en los pacientes en que ésta no se produjo; TM: Trombectomía mecánica; ^b ruptura arterial con extravasación de contraste, disección arterial, embolismo distal, hemorragia subaracnoidea, vasoespasmo que requiere tratamiento, complicaciones hemodinámicas (hipertensión, hipotensión, bradicardia), rotura del dispositivo, reoclusión, trombosis femoral. ^c Neurológicas: ictus progresivo, infarto maligno, recurrencia ictus, crisis comicial, transformación hemorrágica IH1 e IH2 asintomática, hemorragia intracraneal sintomática, síndrome hiperperfusión, coma. Sistémicas: hemorragia sistémica, fibrilación auricular, crisis hipertensiva, hipotensión, dolor torácico, otras complicaciones cardiovasculares, neumonía aspirativa, infección sistémica, parada cardiorrespiratoria, infección respiratoria, embolia periférica, retención aguda orina, anemia, complicaciones hematológicas, angioedema, agitación. Todas las variables neurofisiológicas se refieren al hemisferio cerebral afecto por el ictus; ^d U Mann-Whitney; ^e Prueba no paramétrica para comparación de medianas; ^f t-Student. En el caso de la variable "latencia N20" en el hemisferio cerebral patológico, no se ha incluido el valor "0" cuando N20 estaba ausente. ^g La variable "latencia discriminante" también se ha creado para obviar el efecto de los valores "0" cuando la respuesta N20 está ausente. Consiste en la diferencia en valor absoluto respecto a la latencia normal de la respuesta N20 (20±5 ms). ^h En el caso de la variable "amplitud N20" en el hemisferio cerebral patológico, se ha incluido el valor "0" cuando la respuesta N20 estaba ausente.

Al estudiar las variables clínicas post-procedimiento, se observó que las relacionadas con N20, tuvieron mayor capacidad predictiva sobre el buen pronóstico funcional en comparación a la escala eTICI o la duración del tiempo de isquemia (tiempo desde la última vez en que el paciente se ha visto asintomático hasta el momento de la recanalización arterial o al final del procedimiento en los pacientes en que ésta no se produjo) (*Tabla 47*).

Variabes clínicas	OR cruda	IC 95%	AUC	p
Latencia discr ^a N20 (por unidad, ms)	0,73	0,64-0,79	0,935	<0,001
Amplitud N20 ^b (por unidad, μ V)	5,29	3,12-9,80	0,918	<0,001
Amplitud logN20 ^b	5,84	3,82-10	0,918	<0,001
Presencia N20 (sí)	414,75	76,97-7672,67	0,900	<0,001
Complicaciones <72h ^c (sí)	0,14	0,07-0,29	0,684	<0,001
Escala TICI final	9,71	3,65-33,73	0,626	<0,001
Complicaciones >72h ^c (sí)	0,12	0,04-0,31	0,625	<0,001
Duración isquemia ^d (minutos)	0,99	0,99-1	0,576	0,026
Complicaciones durante TM ^e (sí)	0,60	0,27-1,29	0,533	0,191

Tabla 47: Análisis univariante. Capacidad predictiva de pronóstico

funcional óptimo ($mRS \leq 2$) a los 90 días de las variables clínicas post-intervención.

Todas las variables neurofisiológicas se refieren al hemisferio cerebral afecto por el ictus. Las variables se muestran ordenadas de mayor a menor según su capacidad predictiva expresada por el área bajo la curva (AUC).^a Latencia "discr": La variable "latencia discriminante" se ha creado para obviar el efecto de los valores "0" cuando la respuesta N20 está ausente. Consiste en la diferencia en valor absoluto respecto a la latencia normal de la respuesta N20 (20 ± 5 ms).^b En el caso de la variable "amplitud N20" y "amplitud logN20" en el hemisferio cerebral patológico, se ha incluido el valor "0" cuando la respuesta N20 estaba ausente.^c Neurológicas: ictus progresivo, infarto maligno, recurrencia ictus, crisis comicial, transformación hemorrágica IH1 e IH2 asintomática, hemorragia intracraneal sintomática, síndrome hiperperfusión, coma. Sistémicas: hemorragia sistémica, fibrilación auricular, crisis hipertensiva, hipotensión, dolor torácico, otras complicaciones cardiovasculares, neumonía aspirativa, infección sistémica, parada cardiorrespiratoria, infección respiratoria, embolia periférica, retención aguda orina, anemia, complicaciones hematológicas, angioedema, agitación.^d Tiempo entre el inicio de los síntomas y el momento de la recanalización arterial o al final del procedimiento en los pacientes en que ésta no se produjo.^e ruptura arterial con extravasación de contraste, disección arterial, embolismo distal, hemorragia subaracnoidea, vasoespasmo que requiere tratamiento, complicaciones hemodinámicas (hipertensión, hipotensión, bradicardia), rotura del dispositivo, reoclusión, trombosis femoral.

Los resultados refuerzan y superan los obtenidos sobre la capacidad predictiva de buen pronóstico funcional ($mRS \leq 2$) de N20 post-TM a los 7 días del ictus. La presencia de N20 tras la TM tuvo capacidad predictiva superior a la puntuación en la escala eTICI (grado de

recanalización arterial) (AUC 0,917 vs 0,626), mientras que la combinación de ambas no modificó el AUC (0,919 vs 0,917).

En el análisis multivariado, se siguió la metodología utilizada previamente, incluyéndose las variables significativas a nivel univariante ($p < 0,1$) (modelo A) y utilizando una selección automática de éstas a través del estadístico *A/C* (modelo B). Las variables post-procedimiento asociadas con el pronóstico funcional a los 90 días fueron la amplitud de la respuesta N20 (transformación logarítmica) en el hemisferio afecto (a mayor amplitud, mejor evolución clínica) y las complicaciones más allá de las 72 horas del inicio del ictus (a mayor número de complicaciones, peor evolución clínica) (**Tabla 48**).

	Modelo A		Modelo B	
	OR (IC 95%)	p	OR (IC 95%)	p
Complicaciones médicas (<72h) ^a (sí)			0,57 (0,15 - 2,05)	0,004
Complicaciones médicas (>72 h) ^a (sí)	0,04 (0 - 0,39)	0,006	0,94 (0,24 - 3,81)	0,002
Duración isquemia ^b (minutos)	1 (1 - 1)	0,130	1 (1 - 1)	0,026
Amplitud logN20 ^c	5,66 (3,44 - 10,80)	<0,001		

Tabla 48: Análisis multivariante. Capacidad predictiva sobre el buen pronóstico funcional a los 90 días de las variables clínicas post-intervención.

Todas las variables neurofisiológicas se refieren al hemisferio cerebral afecto por el ictus.

^a Neurológicas: ictus progresivo, infarto maligno, recurrencia ictus, crisis comicial, transformación hemorrágica IH1 e IH2 asintomática, hemorragia intracraneal sintomática, síndrome hiperperusión, coma. Sistémicas: hemorragia sistémica, fibrilación auricular, crisis hipertensiva, hipotensión, dolor torácico, otras complicaciones cardiovasculares, neumonía aspirativa, infección sistémica, parada cardiorrespiratoria, infección respiratoria, embolia periférica, retención aguda orina, anemia, complicaciones hematológicas, angioedema, agitación. ^b Tiempo entre el inicio de los síntomas y el momento de la recanalización arterial o al final del procedimiento en los pacientes en que ésta no se produjo. ^c En el caso de la variable "amplitud logN20" en el hemisferio cerebral patológico, se ha incluido el valor "0" cuando N20 estaba ausente.

La **figura 25** muestra las curvas ROC de los 2 modelos multivariantes con sus respectivas AUC.

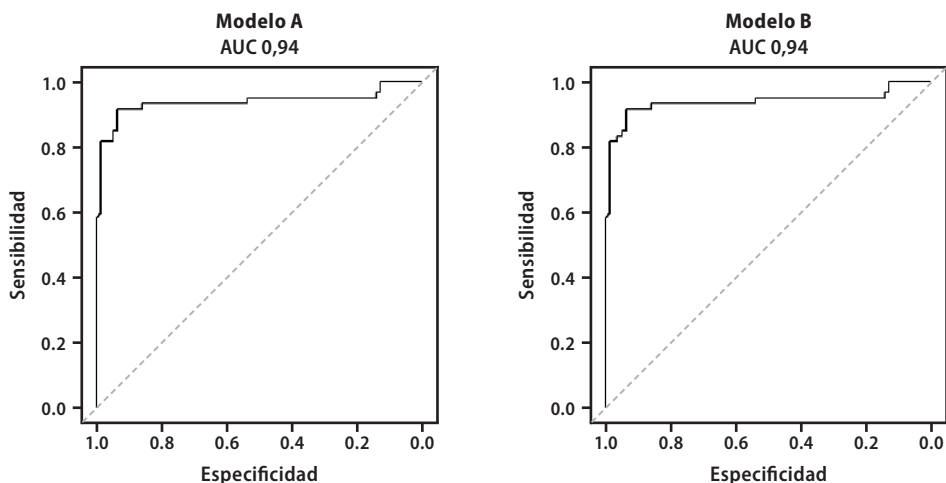


Figura 25: Curvas ROC de los modelos multivariantes A y B y sus respectivas AUC. La variable N20 se expresa en todos los casos como su valor transformado logarítmicamente.

5.3.4. Capacidad predictiva de la respuesta N20 tras la TM sobre el rango de discapacidad funcional a los 90 días del ictus

En la **figura 26**, muestra las diferencias obtenidas sobre el rango de discapacidad de la escala mRS a los 90 días del ictus entre los pacientes con respuesta N20 presente y ausente al finalizar la TM.

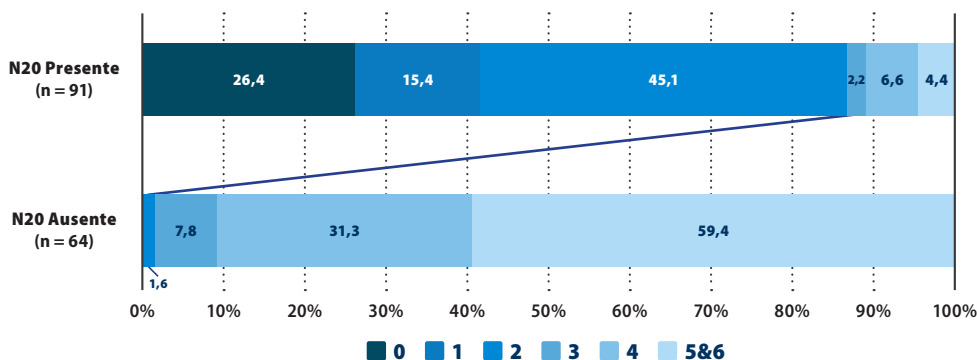


Figura 26: Pronóstico funcional a los 90 días según todos los grados de discapacidad en los pacientes con respuesta N20 presente y ausente tras la TM.

Los pacientes con N20 presente tuvieron una distribución más favorable en todo el rango de discapacidad. Sólo un paciente con ausencia de respuesta N20 al finalizar la TM obtuvo una puntuación de 1 en la escala mRS a los 90 días. El porcentaje de pacientes con discapacidad

grave o muerte (puntuación en la escala mRS de 4 y 5-6) fue claramente superior en los pacientes con N20 ausente (90,7% vs 11%).

Al relacionar las variables clínicas relevantes post-TM con el pronóstico funcional según todos los grados de discapacidad a los 90 días, se observó que las variables relacionadas con N20, especialmente la latencia y la amplitud de N20 (transformación logarítmica y cualitativa), tuvieron mejor capacidad para predecir un pronóstico funcional favorable respecto a la propia recanalización arterial (escala eTICI) o a las complicaciones médicas post-procedimiento (**Tabla 49**).

Variables clínicas	OR cruda	IC 95%	Brier	p
Latencia discr N20 ^a (ms)	0,79	0,75 - 0,83	0,078	<0,001
Amplitud logN20 ^b	3,28	2,52 - 4,35	0,087	<0,001
Presencia N20 (sí)	50	20 - 111,1	0,115	<0,001
Amplitud N20 ^b (por unidad, μ V)	1,54	1,29 - 1,87	0,187	<0,001
Complicaciones <72h ^c (sí)	0,12	0,07 - 0,22	0,211	<0,001
Escala TICI final	6,58	3,30 - 13,70	0,222	<0,001
Complicaciones >72h ^c (sí)	0,11	0,05 - 0,22	0,223	<0,001
Duración isquemia ^d (min)	0,99	0,99 - 1	0,243	0,018
Complicaciones durante TM ^e (sí)	0,78	0,40 - 1,50	0,248	0,452

Tabla 49: Análisis univariante. Capacidad predictiva de pronóstico

funcional según todos los grados de discapacidad a los 90 días de las variables clínicas post-TM.

Se muestran las OR y el coeficiente Brier (valores bajos indican mejor capacidad predictiva). Las variables se ordenan según el coeficiente de Brier. Todas las variables neurofisiológicas se refieren al hemisferio cerebral afecto por el ictus. ^a Latencia "discr": La variable "latencia discriminante" se ha creado para obviar el efecto de los valores "0" cuando la respuesta N20 está ausente. Consiste en la diferencia en valor absoluto respecto a la latencia normal de la respuesta N20 (20 \pm 5 ms). ^b En el caso de la variable "amplitud logN20" en el hemisferio cerebral patológico, no se ha incluido el valor "0" cuando N20 estaba ausente. ^c Neurológicas: ictus progresivo, infarto maligno, recurrencia ictus, crisis comicial, transformación hemorrágica IH1 e IH2 asintomática, hemorragia intracraneal sintomática, síndrome hiperperfusión, coma. Sistémicas: hemorragia sistémica, fibrilación auricular, crisis hipertensiva, hipotensión, dolor torácico, otras complicaciones cardiovasculares, neumonía aspirativa, infección sistémica, parada cardiorrespiratoria, infección respiratoria, embolia periférica, retención aguda orina, anemia, complicaciones hematológicas, angioedema, agitación. ^d Se define como "duración de isquemia" al tiempo entre el inicio de los síntomas y el momento de la recanalización arterial o al final del procedimiento en los pacientes en que ésta no se produjo. ^e ruptura arterial con extravasación de contraste, disección arterial, embolismo distal, hemorragia subaracnoidea, vasoespasmo que requiere tratamiento, complicaciones hemodinámicas (hipertensión, hipotensión, bradicardia), rotura del dispositivo, reoclusión, trombosis femoral.

5.3.5. Capacidad predictiva de la respuesta N20 tras la TM sobre la mejoría neurológica a las 24 horas del ictus

Los pacientes que experimentaron una mejoría neurológica presentaron valores más elevados de amplitud de la respuesta N20 en el hemisferio afecto (2,2 vs 0,2 μ V, $p < 0,001$). No se apreciaron diferencias estadísticamente significativas en la latencia de N20, pero sí en la variable "latencia discriminante" de N20 (4 vs 17,6, $p < 0,001$). La razón de la amplitud de N20 entre el hemisferio patológico y sano no aportó mayor significación estadística respecto a la amplitud en valor absoluto (*Tabla 50*).

N20 post-TM	Mejoría neurológica		p
	Sí n=97 (57,7%)	No n=71 (42,3%)	
Amplitud N20 hemisferio cerebral patológico (μ V)			
Media (DE)	2,2 (2,5)	0,2 (0,4)	<0,001 ^a
Mediana (cuartiles)	1,5 (0,8-3)	0 (0-0)	<0,001 ^b
Latencia N20 hemisferio cerebral patológico (ms)			
Media (DE)	21,2 (2,5)	27,8 (25,7)	0,737 ^c
Mediana (cuartiles)	20,8 (19,3-23,2)	21,2 (19,9-22,7)	
Latencia "discr" N20 hemisferio cerebral patológico (ms)			
Media (DE)	4 (5,7)	17,6 (12,2)	<0,001 ^a
Mediana (cuartiles)	2,1 (0,8-3,7)	20 (20-20)	<0,001 ^b
Amplitud N20 hemisferio cerebral sano (μ V)			
Media (DE)	2,1 (1,7)	3,3 (11,7)	0,350 ^c
Mediana (cuartiles)	1,7 (0,9-2,6)	1,3 (0,8-2,5)	
Latencia N20 hemisferio cerebral sano (ms)			
Media (DE)	20,7 (2,7)	20,7 (10,4)	0,976 ^c
Mediana (cuartiles)	20,5 (18,9-22)	19,8 (18,3-21,7)	
Ratio amplitud N20 lado patológico/lado sano·100			
Media (DE)	145,9(162,6)	17,9 (54,6)	<0,001 ^a
Mediana (cuartiles)	108,8 (54,6-166,8)	0 (0-0)	<0,001 ^b

Tabla 50. Respuesta N20 final (cuantitativa) y mejoría neurológica a las 24 horas del ictus. La amplitud y latencia de la respuesta N20 se expresa en μ V y ms, respectivamente.

Latencia "discr": Latencia discriminante; ^a U Mann-Whitney; ^b Prueba no paramétrica para comparación de medianas; ^c t-Student. En el caso de la variable "latencia N20" en el hemisferio cerebral patológico, se ha incluido el valor "0" cuando N20 estaba ausente. La variable "latencia discriminante" también se ha creado para obviar el efecto de los valores "0" cuando la respuesta N20 está ausente. Consiste en la diferencia en valor absoluto respecto a la latencia normal de la respuesta N20 (20 \pm 5 ms).

5.3.6. Capacidad predictiva de la respuesta N20 tras la TM sobre la mejoría dramática a las 24 horas del ictus

Los pacientes que experimentaron una mejoría dramática presentaron unos valores de amplitud de la respuesta N20 en el hemisferio afecto por el ictus mayores (2,4 vs 0,8 μV , $p < 0,001$). No se apreciaron diferencias estadísticamente significativas en la latencia de N20, pero sí en la variable "latencia discriminante" de N20 (2,9 vs 13,3, $p < 0,001$). La razón de la amplitud de N20 entre el hemisferio patológico y sano no aportó mayor significación estadística respecto a la amplitud en valor absoluto (*Tabla 51*).

N20 post-TM	Mejoría neurológica		p
	Sí n=59 (35,1%)	No n=109 (64,9%)	
Amplitud N20 hemisferio cerebral patológico (μV)			
Media (DE)	2,4 (2,8)	0,8 (1,5)	<0,001 ^a
Mediana (cuartiles)	1,6 (0,9-2,8)	0 (0-0)	<0,001 ^b
Latencia N20 hemisferio cerebral patológico (ms)			
Media (DE)	20,9 (2,5)	23,6 (14,4)	0,177 ^c
Mediana (cuartiles)	20,5 (19,2-22,6)	21,9 (19,7-23,6)	
Latencia "discr" N20 hemisferio cerebral patológico (ms)			
Media (DE)	2,9 (4,4)	13,3 (12,1)	<0,001 ^a
Mediana (cuartiles)	1,4 (0,6-2,6)	20 (2,5-20)	<0,001 ^b
Amplitud N20 hemisferio cerebral sano (μV)			
Media (DE)	2,3 (1,9)	2,8 (9,5)	0,732 ^c
Mediana (cuartiles)	1,7 (0,9-2,9)	1,4 (0,8-2,6)	
Latencia N20 hemisferio cerebral sano (ms)			
Media (DE)	20,8 (2,9)	20,6 (8,5)	0,880 ^c
Mediana (cuartiles)	20,4 (19,5-21,6)	20 (18,4-21,9)	
Ratio amplitud N20 lado patológico/lado sano·100			
Media (DE)	141,2(142,9)	67,9 (138,9)	<0,001 ^a
Mediana (cuartiles)	103,9 (64,1-168,5)	0 (0-0)	<0,001 ^b

Tabla 51: Respuesta N20 final (cuantitativa) y mejoría dramática a las 24 horas del ictus. La amplitud y latencia de la respuesta N20 se expresa en μV y ms, respectivamente.

Latencia "discr": Latencia discriminante; ^a U Mann-Whitney; ^b Prueba no paramétrica para comparación de medianas; ^c t-Student. En el caso de la variable "latencia N20" en el hemisferio cerebral patológico, se ha incluido el valor "0" cuando N20 estaba ausente. La variable "latencia discriminante" también se ha creado para obviar el efecto de los valores "0" cuando la respuesta N20 está ausente. Consiste en la diferencia en valor absoluto respecto a la latencia normal de la respuesta N20 (20 \pm 5 ms).

5.4. RELACIÓN DE LA N20 CON LAS VARIABLES EVOLUTIVAS SECUNDARIAS Y DE SEGURIDAD

5.4.1. Volumen de infarto imagen control 24 horas

Se dispuso del volumen del infarto en la imagen de control (NCCT) a las 24 horas del ictus en 198 pacientes. En 25 pacientes no se pudo obtener por su traslado precoz al centro hospitalario de referencia o por presentar complicaciones médicas que impidieron llevarla a cabo. Los pacientes con respuesta N20 (dicotomizada) presente tanto antes como tras finalizar la TM presentaron volúmenes de infarto inferiores en la neuroimagen de control a las 24 horas del ictus (*Tabla 52*).

	N20 pre-TM			N20 post-TM		
	Presente n=98	Ausente n=51	P	Presente n=87	Ausente n=58	P
Volumen infarto 24 hrs (cc) n=198						
Media (DE)	42,7±80,05	89,8±111,2	0,004	22,8±51,1	113,7±118,1	<0,001

Tabla 52: Volumen de infarto en la neuroimagen de control de 24 horas y respuesta N20 (dicotomizada) pre- y post-intervencionismo.

Todas las variables neurofisiológicas se refieren al hemisferio cerebral afecto por el ictus. No se ha tenido en cuenta las respuestas N20 no valorables.

5.4.2. Transformación hemorrágica sintomática en la imagen de control 24 horas

Se observó transformación hemorrágica sintomática en 8 pacientes (3,6%) de 204 estudiados con NCCT a las 24 horas. La existencia de transformación hemorrágica fue más frecuente en el grupo de pacientes sin respuesta N20 tras la TM, aunque no alcanzó significación estadística ($p=0,08$) (*Tabla 53*).

	N20 pre-TM			N20 post-TM		
	Presente n=98	Ausente n=51	P	Presente n=87	Ausente n=58	P
Transformación hemorrágica, n (%) N=204	2 (2)	4 (7,8)	0,256	1 (1,1)	5 (8,6)	0,082

Tabla 53: Transformación hemorrágica sintomática en la neuroimagen de control de 24 horas y respuesta N20 (dicotomizada) pre- y post-intervencionismo.

Todas las variables neurofisiológicas se refieren al hemisferio cerebral afecto por el ictus. No se ha tenido en cuenta las respuestas N20 no valorables.

5.4.3. Mortalidad

La mortalidad global de la serie fue de 8 pacientes (3,6%) en las primeras 72 horas, 14 (6,3%) en la primera semana y 40 (17,9%) en los primeros 3 meses. No se pudo confirmar el estado vital en 19 pacientes perdidos de seguimiento, la mayoría por residir en el extranjero. La mortalidad fue significativamente inferior en los pacientes con respuesta N20 presente, tanto antes como al finalizar la TM (*Tabla 54*).

	N20 pre-TM			N20 post-TM n (%)		
	Presente	Ausente	p	Presente	Ausente	p
Mortalidad <72 horas	2/110 (1,8%)	7/58 (12,1%)	0,057	1/100 (1%)	8/65 (12,3%)	0,014
Mortalidad 7 días	3/110 (2,7%)	11/58 (19,0%)	0,018	1/100 (1%)	8/65 (12,3%)	0,01
Mortalidad 3 meses	10/101 (9,9%)	30/56 (53,6%)	<0,001	4/91 (4,4%)	36/64 56,2%)	<0,001

Tabla 54: Mortalidad precoz y tardía tras el ictus y respuesta N20 (dicotomizada) pre- y post-intervención. Todas las variables neurofisiológicas se refieren al hemisferio cerebral afecto por el ictus. No se ha tenido en cuenta las respuestas N20 no valorables.

Discusión

6.1. ASPECTOS GENERALES

Este estudio prospectivo se llevó a cabo íntegramente en el Hospital Germans Trias i Pujol con el objetivo de dar respuesta a una problema clínico no resuelto en el ámbito del IIA: la búsqueda de un biomarcador potente, capaz de predecir el pronóstico funcional después de la TM. En el metanálisis de los 5 estudios pivotaes que demostraron la eficacia y seguridad de la TM, sólo un 46% de los pacientes tratados fueron funcionalmente independientes ($mRS \leq 2$) a los 90 días ¹⁵⁸. En el presente estudio, un 34,6% a los 7 días y un 48% a los 90 días tras el IIA alcanzaron la independencia funcional. Por tanto, existe la necesidad de identificar nuevos factores predictivos de la respuesta a la TM que sean precisos, rápidos y no invasivos. Desde la década de los 80, se conoce la relación entre los PES y el CBF ⁵²⁻⁵⁵ y la correlación entre los PES y los PEMs y la perfusión cortical y subcortical ¹⁴⁷. En base a estas investigaciones, postulamos que variables neurofisiológicas que reflejan el estado funcional de diferentes áreas y tractos del sistema nervioso y, específicamente, los PES podrían ser biomarcadores del pronóstico de la TM.

6.2. MONITORIZACIÓN NEUROFISIOLÓGICA DURANTE EL ICTUS ISQUÉMICO AGUDO

Las alusiones en la literatura a trabajos que hayan valorado el comportamiento de potenciales evocados durante la fase hiperaguda del ictus son muy escasas ^{153,156}. Este estudio, por tanto, ofrecía una oportunidad única para conocer los mecanismos fisiopatológicos subyacentes al IIA. Teniendo en cuenta las consideraciones previas ¹⁴⁷, los resultados esperados consistían en la ausencia de respuesta N20 de los PES en los pacientes afectados por una oclusión arterial de gran vaso de circulación anterior. Los resultados obtenidos, no obstante, no confirmaron esta hipótesis: de los 168 pacientes estudiados en los que el registro de N20 fue valorable, detectamos respuesta N20 presente en el hemisferio cerebral afecto por el ictus en 110 (65,5%) pacientes. Se trata de un dato muy relevante, inesperado y que traduce, indirectamente, que el tejido cerebral isquémico puede permanecer viable desde el punto de visto eléctrico.

6.3. CAPACIDAD PREDICTIVA DE N20 PREVIA A LA TM SOBRE EL PRONÓSTICO FUNCIONAL

El objetivo primario de este estudio fue validar la capacidad de la respuesta N20 para predecir la capacidad funcional independiente tras la TM y determinar si este nuevo biomarcador añadía valor al proporcionado por las variables clínicas utilizadas en la práctica clínica habitual tanto antes como tras el procedimiento.

Los principales hallazgos de esta tesis fueron que la obtención del componente N20 de los PES estudiados antes de la TM tiene una sensibilidad superior al 90% y una especificidad entre el 51% y el 63% para predecir un buen pronóstico funcional ($mRS \leq 2$). Por otro lado, el VPN, que indica la probabilidad de que un paciente con ausencia de N20 tenga mal pronóstico, fue del 93% (IC 95%, 80-98). La respuesta N20, expresada tanto de manera cuantitativa (amplitud de la onda) como categórica (presencia/ausencia), se comportó como un factor independiente asociado al buen pronóstico funcional tanto a los 7 días como a los 3 meses del ictus (*Tablas 16 y 24*). En ambos casos, la capacidad predictiva, evaluada por el AUC, fue superior a la de la edad y escala NIHSS basal. Además, la magnitud de la asociación entre N20 y el buen pronóstico funcional fue superior a la de las variables clínicas que actualmente se utilizan en el circuito asistencial del ictus, las escalas NIHSS y ASPECTS. La respuesta N20 junto con variables clínicas que pueden registrarse en un entorno pre-hospitalario (edad, sexo, glucemia capilar, presión arterial media) tuvo una capacidad predictiva a los 3 meses del ictus idéntica a la de la combinación de N20 con variables que requieren de un neurólogo y un entorno hospitalario, como la escala NIHSS y ASPECTS (*Figura 18*).

Creemos importante destacar que el porcentaje de pacientes con discapacidad funcional grave, entendido como personas grandes dependientes y fallecidas ($mRS \geq 4$), fue significativamente superior en los pacientes con ausencia de respuesta N20 basal previa a la TM (*Figura 16 y 19*). Este efecto fue incluso mayor a los 90 días del ictus. La tasa de mortalidad tanto a corto como largo plazo tras el ictus fue inferior en los pacientes con presencia de respuesta N20 previa a la TM (*Tabla 54*).

Atendiendo al conjunto de estos resultados, la respuesta N20 emerge como un factor predictivo independiente de buen pronóstico funcional de magnitud superior, tanto de forma individual como en asociación, a la de las variables clínicas pre- e intra-hospitalarias actualmente utilizadas. Además, este efecto es independiente del tiempo transcurrido entre el inicio del ictus o la realización de la neuroimagen y el primer registro de la respuesta N20 (*Tabla 39*).

6.4. CAPACIDAD PREDICTIVA DE N20 TRAS LA TM SOBRE EL PRONÓSTICO FUNCIONAL

La persistencia de la oclusión arterial y las complicaciones del o durante el procedimiento pueden modificar el pronóstico del ictus y reclutar el tejido isquémico viable en un infarto cerebral establecido, conduciendo a la dependencia funcional o a la muerte. La monitorización de la respuesta N20 hasta la finalización del procedimiento proporciona información valiosa sobre el resultado final. Así, ningún paciente con ausencia de respuesta N20 al finalizar la TM alcanzó la independencia funcional a los 7 días del ictus (*Tabla 41*). Sólo un paciente la alcanzó a los 90 días.

La respuesta N20 tras la TM se asoció de manera independiente al buen pronóstico funcional ($mRS \leq 2$) tanto a los 7 días como a los 3 meses del ictus (*Tabla 44 y 48*). En este estudio, el tiempo desde el inicio de los síntomas hasta la recanalización arterial, o al final del procedimiento cuando no se consiguió, y el grado de recanalización arterial tras el procedimiento (escala eTICI) no se asociaron de forma independiente a la recuperación funcional cuando se ajustaron por el efecto de la N20 al final del procedimiento. Estos hallazgos contrastan con el metaanálisis de los principales estudios de TM que indican que cada hora de retraso en recibir la TM supone una disminución del 20% de la probabilidad de alcanzar la independencia funcional a los 90 días del ictus¹⁶⁷. También contrastan con los resultados de nuestro grupo en el estudio REVASCAT, que mostraron que la recanalización completa a las 24 horas de la TM es un predictor importante de evolución clínica favorable y se asocia a la reducción del volumen del infarto¹⁶⁸. La magnitud predictiva independiente de la N20 sobre el pronóstico funcional (AUC 0,823 a los 7 días y 0,917 a los 3 meses) indica que su ausencia o desaparición

después de la TM está estrechamente vinculada al fracaso del tratamiento endovascular y al recutamiento del tejido isquémico en infarto irreversible, bien por la prolongación del tiempo de isquemia o por la ausencia de recanalización (*Figuras 22 y 25*). Este hecho está reforzado por la asociación existente entre la N20 y el volumen final del infarto (*Tabla 52*).

6.5. RESPUESTA N20 Y HALLAZGOS EN LA NEUROIMAGEN MULTIMODAL ANTES DE LA TM

En nuestro conocimiento, este es el primer estudio que analiza la relación entre señales neurofisiológicas y variables de neuroimagen multimodal, y que compara su capacidad predictiva sobre el pronóstico del IIA. La respuesta N20 pre-TM se asoció a la puntuación en la escala ASPECTS de la neuroimagen basal (OR 2,17 por cada punto; [1,16-4,09]; $p=0,017$). Un 5,2% de los pacientes con respuesta N20 pre-TM presente tenían una puntuación ≤ 5 considerada una desviación de protocolo (*Figura 20*) ya que las guías actuales desaconsejan la TM en estos casos. Por otro lado, un 33,4% de los pacientes con N20 ausente fueron evaluados con un ASPECTS de 9 o 10. Los estudios secundarios de esta tesis y futuros ensayos deberán establecer si los resultados de la monitorización de la N20 previa a la TM aconsejan modificar las guías actuales de practica clínica y establcer los criterios de tratamiento endovascular atiendo a los mismos.

La respuesta N20 debe considerarse también un marcador neurofisiológico del estado de la circulación colateral. Esta tesis demuestra que existe asociación entre la respuesta N20 pre-TM y el estado de la circulación colateral, valorado tanto por CTA como por MRA (OR 2,55; [1,24-5,33]; $p=0,011$). Sin embargo, la respuesta N20 pre-TM no se relacionó estadísticamente con el volumen del core del infarto y con el volumen de tejido isquémico en la imagen basal multimodal (*Tablas 30, 31 y 32*) y fue, juntamente con la circulación colateral factor predictivo independiente de buen pronóstico funcional (*Tabla 36*). Estos resultados indican que la monitorización N20 alcanza un poder predictivo por sí sola superior a las variables obtenidas en la imagen multimodal del ictus agudo con las ventajas de ofrecer la posibilidad de un registro continuo, no invasivo y en un entorno no hospitalario.

6.6. LIMITACIONES

La monitorización de la respuesta N20 no fue valorable en uno de cada 4 pacientes estudiados, tanto antes como después de la TM. Este hecho limita de forma relevante su aplicabilidad clínica en la toma de decisiones sobre el tratamiento endovascular del IIA. Los registros no fueron valorables por la aparición de interferencias electromagnéticas con otros equipos en la sala de neurorradiología intervencionista. El cálculo del tamaño muestral no previó esta limitación por lo que la potencia estadística final de nuestras conclusiones es inferior a la proyectada. Por otro lado, ha puesto de manifiesto que los sistemas de análisis y procesamiento de señal de los equipos comerciales de PES actuales no ofrecen una fiabilidad óptima en la detección de este tipo de señales eléctricas, especialmente, en un entorno de urgencia médica como es el caso del IIA.

Esta limitación pudo generarse, en parte, por la “curva de aprendizaje” en el registro de los PES y, concretamente, de la respuesta N20. Los examinadores eran médicos especialistas experimentados en el purebas electrofisiológicas. No obstante, el escenario habitual en que éstas se realizan, el consultorio o una intervención quirúrgica programada con el paciente adecuadamente anestesiado, son entornos “controlados” que nada tienen que ver con el escenario de una urgencia médica como es el IIA, en la que esta monitorización no puede comportar la prolongación de los tiempos de acceso a la TM y en que el paciente se encuentra vigil, pero sin poder colaborar activamente para optimizar la calidad del registro.

Nuestro estudio no evaluó el potencial evocado motor que traduce el estado de la perfusión subcortical ^{134,147}. Sin embargo, se trata de una técnica en que se aplica una estimulación eléctrica transcraneal que resulta dolorosa y que requiere que el paciente se encuentre bajo anestesia general, más aún, teniendo en cuenta que el TEV necesita de máxima inmovilidad del paciente para que se lleve a cabo en condiciones óptimas. El protocolo asistencial del IIA de nuestro centro realiza el TEV con el paciente vigil o sedoanalgesiado en base a la evidencia acumulada actual ¹⁶⁰⁻¹⁶², por lo que no ha sido posible el registro de los potenciales evocados motores. Por otro lado, se trata de una técnica que requiere un tiempo de montaje susceptible de retrasar el TEV.

Finalmente, un 8% de los pacientes estaban perdidos de seguimiento en el control del día 90, de los que tampoco se conocía el estado vital. Sin embargo, la variable primaria de eficacia pudo evaluarse en la totalidad de los pacientes. Tampoco fue posible obtener la neuroimagen basal en algunos pacientes en los que se realizó en su centro de zona, y en los que no se repitió la neuroimagen a su llegada a nuestro centro.

Conclusiones

- 1.** La respuesta N20 tiene una capacidad substancial para predecir el pronóstico funcional en los pacientes con IIA y oclusión de gran vaso que son tratados con TM, medida tanto antes como al finalizar el procedimiento. Su sensibilidad sobre la recuperación funcional es del 93%, mientras que su ausencia tiene un valor predictivo sobre la dependencia funcional del 93%.
- 2.** La capacidad predictiva de N20 pre-TM es superior a la de las variables clínicas utilizadas según las guías actuales de práctica clínica, aisladas o en combinación. El modelo predictivo que incluye variables clínicas accesibles a nivel pre-hospitalario junto con N20 ofrece una capacidad predictiva equivalente a la de aquéllos que contienen variables que requieren de un entorno hospitalario y personal sanitario especializado (NIHSS y ASPECTS).
- 3.** La respuesta N20 pre-TM tiene una capacidad predictiva de un buen pronóstico funcional tras la MT superior a la de las variables de imagen utilizadas en la práctica clínica diaria (NCCT y neuroimagen multimodal).

Aplicabilidad de los resultados y líneas de investigación futuras

Los resultados obtenidos respaldan la posibilidad que N20 pueda incorporarse en los algoritmos actuales de decisión y tratamiento del IIA y contribuya a mejorar el pronóstico de las personas afectas. Para ello, es necesario que se produzcan procesos de innovación, desarrollo y transferencia que permitan que estos resultados se conviertan y materialicen en un producto que llegue a los pacientes y genere un impacto sobre su pronóstico. El primero es el desarrollo de un dispositivo médico “ad hoc” para el registro y análisis automático de la respuesta N20 específicamente en el ámbito del IIA y con sistema de análisis y procesamiento de señal que supere el de los sistemas comerciales capaces de registrar este tipo de señales y que evite el 25% de trazados no valorables que se ha producido en el presente estudio. Además, deberá incorporar un algoritmo que, recogiendo la información sobre otras variables clínicas pronósticas, establezca la probabilidad de alcanzar la recuperación funcional del paciente a tiempo real. Nuestro objetivo, por tanto, es desarrollar *BraiN20*®, un dispositivo médico que consideramos el “electrocardiograma del ictus” por su capacidad de monitorizar a tiempo real, de manera rápida, no invasiva y en la cabecera del paciente la viabilidad cerebral permitiendo la toma de decisiones precisas y rápidas durante todo el circuito asistencial del IIA. Con el apoyo de la oficina de innovación y transferencia del IGTP, se han iniciado una serie de actividades dirigidas a la consecución de este objetivo primario. La principal fue la constitución de *Time is Brain, SL*, empresa *spin-off* de l'IGTP, el 9 de julio de 2020, siendo sus fundadores los investigadores principales de este proyecto: el Dr. Antonio Dávalos Errando, el Dr. Jaume Coll-Cantí y la doctoranda, Alicia Martínez Piñeiro. Se han solicitado dos patentes que protegen los resultados de este estudio, por su innovación, utilidad y no-obviedad. Se ha obtenido financiación competitiva tanto pública como privada para llevar a cabo el desarrollo de una prueba de concepto del prototipo del dispositivo, solicitar asesoramiento regulatorio, fortalecer la estrategia de propiedad intelectual y validar nuestra propuesta de valor con líderes de opinión y otros actores relevantes en el ámbito del ictus. Queremos destacar nuestro éxito en las convocatorias *Caixa Impulse Validate 2019*, *EIT Health-Headstarts*, la obtención del reconocimiento *Seal of Excellence* en *EIC Accelerator 2020*, *Caixa Research Consolidate 2021* y *NEOTEC (CDTI) 2021*, representando una financiación de 0,6M€ hasta el momento. En mayo de 2021, se cerró con éxito una ronda de

financiación privada (ronda semilla) de 0,8M€ y se ha consolidado el equipo de *Time is Brain*, formado por 7 miembros, dos de ellos con dedicación a tiempo completo. Se está llevando a cabo el desarrollo del prototipo funcional *Brain20*[®] y se procederá a su validación clínica regulatoria para la obtención del marcado CE y aprobación FDA. *Time is Brain, SL* ha obtenido el primer premio de los “Premios Expansión 2021” en la categoría *Health y Biotecnología*.

8.1. LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN FUTURAS

Consideramos las siguientes líneas de investigación futuras, todas ellas entorno al potencial de aplicación de variables neurofisiológicas, como los potenciales evocados, en la patología vascular cerebral así como en otro tipo de desórdenes neurológicos.

- ▶ Monitorización de PES durante el IIA: búsqueda de biomarcadores neurofisiológicos diagnósticos de hemorragia cerebral. La identificación de biomarcadores capaces de discernir si un ictus agudo es isquémico o hemorrágico sin necesidad de realizar pruebas de neuroimagen es uno de los “santos grales” en el ámbito del ictus.
- ▶ Potenciales evocados como biomarcadores pronósticos del infarto cerebral maligno. Se trata de un problema clínico aún no resuelto. Pese a que la indicación del tratamiento con craniectomía descompresiva se basa en criterios clínicos y de imagen, existe controversia y diferentes posturas respecto al manejo de estos pacientes.
- ▶ Capacidad pronóstica de los potenciales evocados en la hemorragia subaracnoidea traumática.
- ▶ Utilidad diagnóstica de los potenciales evocados en la hidrocefalia normotensiva.

Bibliografía

1. Martí-Vilalta JL, Matías J. Nomenclatura de las enfermedades vasculares cerebrales. *Neurología*. 1987;2:166-175.
2. Arboix A, Alvarez-Sabín J, Soler L en nombre del Comité de Redacción ad hoc del Grupo de estudio de Enfermedades Cerebrovasculares de la SEN. Ictus. Clasificación y criterios diagnósticos. *Neurología*. 1998;13: 3-10.
3. Grupo de Estudio de las Enfermedades Cerebrovasculares de la Sociedad Española de Neurología. Manejo del paciente con enfermedad vascular cerebral aguda. Recomendaciones. Barcelona: Edos; 1992.
4. GBD 2016 Stroke Collaborators. Global, regional, and national burden of stroke, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study. 2016. *Lancet Neurol*. 2019;18(5):439-458.
5. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2015 Update. A report from the American Heart Association. *Circulation*. 2015;131(4):e29-e322.
6. Díaz-Guzmán J, Egido JA, Gabriel R, Barberá G, Fuentes B, Fernández C et al. Stroke and transient ischemic attack incidence rate in Spain: The IBERICTUS study. *Cerebrovasc Dis*. 2012;34:272–281.
7. Rothwell PM, Coull AJ, Giles MF, Howard SC, Silver LE, Bull LM, et al. Change in stroke incidence, mortality, case-fatality, severity, and risk factors in Oxfordshire, UK from 1981 to 2004 (Oxford Vascular Study). *Lancet*. 2004;363:1925-1933.
8. Truelsen T, Piechowski-Jozwiak B, Bonita R, Mathers C, Bogousslavsky J, Boysen G. Stroke incidence and prevalence in Europe: a review of available data. *Eur J Neurol*. 2006;13:581–598.
9. Di Carlo A. Human and economic burden of stroke. *Age and Ageing*. 2009; 38(1):4-5.
10. Sánchez C. Impacto sociosanitario de las enfermedades neurológicas en España. Madrid: Informe Fundación Española de Enfermedades Neurológicas (FEEN); 2006.
11. Jorgensen N, Cabañas M, Oliva J, Rejas J, León T. Los costes de los cuidados informales asociados a enfermedades neurológicas discapacitantes de alta prevalencia en España. *Neurología*. 2008;23(1):29-39.
12. Langhorne P, Williams BO, Gilchrist W, Howie K. Do stroke units save lives? *Lancet*. 1993;342:395-398.
13. Langhorne P, Stroke Unit Trialists' Collaboration. How do stroke units improve patients outcomes? A collaborative systematic review of the randomized trials. *Stroke*. 1997;28:2139-2144.
14. Stroke Unit Trialists' Collaboration. Organised inpatient (stroke unit) care for stroke. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2013, Issue 9. Art. No.: CD000197. doi:10.1002/ 14651858.CD000197.pub3.
15. Wahlgren N, Ahmed N, Dávalos A, Ford GA, Grond M, Wener Hacke et al. for the SITS-MOST investigators. Thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke in the Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study (SITS-MOST): an observational study. *Lancet*. 2007;369:275-282.
16. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 1995;333:1581-1587.
17. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, et al. Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke. The European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS). *JAMA*. 1995;274:1017-1025.
18. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, et al. Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS II). Second European-Australasian Acute Stroke Study Investigators. *Lancet*. 1998;352:1245-1251.

19. Clark WM, Wissman S, Albers GW, Jhamandas JH, Madden KP, Hamilton S. Recombinant tissue-type plasminogen activator (alteplase) for ischemic stroke 3 to 5 hours after symptom onset. The ATLANTIS Study: a randomized controlled trial. Alteplase Thrombolysis for Acute Noninterventional Therapy in Ischemic Stroke. *JAMA*. 1999;282:2019-2026.
20. Clark WM, Albers GW, Madden KP, Hamilton S. The rtPA (alteplase) 0- to 6-hour acute stroke trial, part A (A0276g): results of a double blind, placebo-controlled, multicenter study. Thrombolytic therapy in acute ischemic stroke study investigators. *Stroke*. 2000;31(4):811-16.
21. Hacke W, Donan G, Fieschi C, Kaste M, von Kummer R, Broderick JP, Brott T et al. Association of outcome with early stroke treatment: pooled analysis of ATLANTIS, ECASS and NINDS alteplase stroke trials. *Lancet*. 2004;363:768-774.
22. Hacke W, Kasta M, Bluhmki E, Brozman M, Dávalos A, Guidetti D et al. Thrombolysis with alteplase 3 to 4,5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2008;359:1317-1329.
23. Wahlgren N, Ahmed N, Dávalos A, Hacke W, Millán M, Muir K et al. Thrombolysis with alteplase 3-4,5 hours after acute ischemic stroke (SITS-ISTR): an observational study. *Lancet*. 2008;372:1275-1276.
24. Wahlgren N, Ahmed N, Eriksson N, Aichner F, Bluhmki E, Dávalos A et al. Multi-variable analysis of outcome predictors and adjustment of main outcome results to baseline data profile in randomized controlled trials. Safe implementation of thrombolysis in Stroke-Monitoring Study (SITS-MOST). *Stroke* 2008. 39:3316-3322.
25. 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*. 2014;384(9959):1929-1935.
26. Ma H, Parsons MW, Christensen S, et al., EXTEND investigators. Thrombolysis guided by perfusion imaging up to 9 hours after onset of stroke. *N Engl J Med*. 2019;380:1795-1803.
27. Ringelb P, Bendszus M, Bluhmki E, Donnan G, Eschenfelder C, Fatar M et al. Extending the time window for intravenous thrombolysis in acute ischemic stroke using magnetic resonance imaging-based patient selection. *Int J Stroke*. 2019;14(5):483-490.
28. Thomalla G, Sionsen CZ, Boutitie F, et al. MRI guided thrombolysis for stroke with unknown time of onset. *N Engl J Med*. 2018;379:611-622.
29. Saqqur M, Uchino K, Demchuk AM, Molina CA, Garami Z, Calleja S et al. Site of arterial occlusion identified by transcranial Doppler predicts the response to intravenous thrombolysis for stroke. *Stroke*. 2007;38:948-954.
30. Liebeskind DS, Sanossian N, Yong WH, Starkman S, Tsang MP, Moya AL et al. CT and MRI early vessel signs reflect clot composition in acute stroke. *Stroke*. 2011; 42: 1237-1243.
31. Mokin M, Morr S, Natarajan SK, Lin N, Snyder KV, Hopkins LN et al. Thrombus density predicts successful recanalization with Solitaire stent retriever thrombectomy in acute ischemic stroke. *J NeuroIntervent Surg*. 2015;7:104-107.
32. Hofmeister J, Bernava G, Rosi A, Vargas MI, Carrera E, Montet X et al. Clot-Based Radiomics Predict a Mechanical Thrombectomy Strategy for Successful Recanalization in Acute Ischemic Stroke. *Stroke*. 2020;51:2488-2494.
33. Riedel CH, Zimmermann P, Jensen-Kondering U, Stingele R, Deuschl G, Jansen O. The importance of size: successful recanalization by intravenous thrombolysis in acute anterior stroke depends on thrombus length. *Stroke*. 2011;42:1775-1777.

34. Berkhemer OA, Fransen PS, 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;372: 11–20.
35. 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;282:2003–2011.
36. Mazighi M, Serfaty JM, Labreuche J, Laissy JP, Meseguer E, Lavallee PC et al. Comparison of intravenous alteplase with a combined intravenous-endovascular approach in patients with stroke and confirmed arterial occlusion (RECANALISE study): a prospective cohort study. *Lancet Neurol.* 2009;8:802–809.
37. 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; 368:893–903.
38. Kidwell CS, Jahan R, Gornbein J, Alger JR, Nenov V, Ajani Z, et al; MR RESCUE Investigators. A trial of imaging selection and endovascular treatment for ischemic stroke. *N Engl J Med.* 2013;368:914–923.
39. 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;368:904-913.
40. Nogueira RG, Gupta R, Dávalos A. IMS-III and SYNTHESIS Expansion Trials of Endovascular Therapy in Acute Ischemic Stroke How Can We Improve?. *Stroke.* 2013;44:3272-3274.
41. Novakovic RL, Toth G, Narayanan S, Zaidat OO. Retrievable stents, “stentrievors”, for endovascular acute ischemic stroke therapy. *Neurology.* 2012;79:148–157.
42. 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 randomized trial. *Lancet.* 2012;380:1231–1240.
43. 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.* 2012;380:1241–1249.
44. 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;372(11):1019-1030.
45. 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;372(11):1009-1018.
46. Saver JL, Goyal M, Bonafe A, Diener HC, Levy EI, Pereira VM et al. Stent-Retriever Thrombectomy after Intravenous t-PA vs. t-PA Alone in Stroke *N Engl J Med.* 2015;372(24):2285-2295.
47. 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;372:2296-2306.
48. Lee JM, Grabb MC, Zipfel GJ, Choi DW. Brain tissue responses to ischemia. *The Journal of Clinical Investigation.* 2000;106(6):723-731.
49. Anrather J, Iadecola C. Inflammation and stroke. *Neurotherapeutics.* 2016;13(4):661-670.
50. Astrup J, Siesjo BK, Symon L. Thresholds in cerebral ischemia—the ischemic penumbra. *Stroke.* 1981;12:723-725.
51. Sundt TM, Sharbrough PW, Anderson RE et al. Cerebral blood flow measurements and electroencephalograms during carotid endarterectomy. *J Neurosurg.* 1974;41:310-320.

52. Astrup J, Symon L, Branston NM, Lassen NA. Cortical evoked potential and extracellular K⁺ and H⁺ at critical levels of brain ischemia. *Stroke*. 1977;8:51-57.
53. Matsuyama N, Koehler RC and Traystman RJ. Consistency of cerebral blood flow and evoked potential alterations with reversible focal ischemia in cats. *Stroke*. 1990;21:908-916.
54. Baker WB, Sun Z, Hiraki T, Putt ME, Durduran T, Reivich M et al. Neurovascular coupling varies with level of global cerebral ischemia in a rat model. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2013;33(1):97-105.
55. Astrup J, Blennow G, Nilsson B. Effects of reduced cerebral blood flow on EEG pattern, cerebral extracellular potassium and energy metabolism in the rat cortex during bicuculline-induced seizure. *Bran Res*. 1979;177:115-126.
56. Salford LG, Plum F, Siesjö BK. Graded hypoxia-oligemia in rat brain. I. Biochemical alterations and their implications. *Arch Neurol*. 1973;29:227-233.
57. Salford LG, Plum F, Brierley JB. Graded hypoxia-oligemia in rat brain. II. Neuropathological alterations and their implications. *Arch Neurol*. 1973;29:234-238.
58. Ramos-Cabrer, P, Campos F, Sobrino T and Castillo J. Targetin the ischemic penumbra. *Stroke*. 2011;42:S7-S11.
59. Marchal G, Benali K, Iglesias S, Viader F, Derlon JM, Baron JC. Voxel-based mapping of irreversible ischaemic damage with PET in acute stroke. *Brain*. 1999;122:2387-2400.
60. Kidwell CS, Alger JR, Saver JL. Evolving paradigms in neuroimaging of the ischemic penumbra. *Stroke*. 2004;35(suppl 1):2662-2665.
61. Baird AE, Benfield A, Schlaug G, Siewert B, Lovblad KO, Edelman RR, et al. Enlargement of human cerebral ischemic lesion volumes measured by diffusion-weighted magnetic resonance imaging. *Ann Neurol*. 1997;41:581-589.
62. Parsons MW, Yang Q, Barber PA, Darby DG, Desmondv PM, Gerraty RP et al. Perfusion magnetic resonance imaging maps in hyperacute stroke: Relative cerebral blood flow most accurately identifies tissue destined to infarct. *Stroke*. 2001;32:1581-1587.
63. Fiehler J, Knudsen K, Kucinski T, Kidwell CS, Alger JR, Thomalla G et al. Predictors of apparent diffusion coefficient normalization in stroke patients. *Stroke*. 2004;35:514-519.
64. Hossmann KA. Viability thresholds and the penumbra of focal ischemia. *Ann Neurol*. 1994;36:557-565.
65. Kidwel CS, Saver JL, Matiello J, Starkman S, Vinuela F, Duckwiler et al. Thrombolytic reversal of acute human cerebral ischemic injury shown by diffusion/perfusion magnetic resonance imaging. *Ann Neurol*. 2000;47:462-469.
66. Chalela JA, Kang DW, Luby M, Ezzedine M, Latour LL, Todd JW et al. Early magnetic resonance imaging findings in patients receiving tissue plasminogen activator predict outcome: insights into the pathophysiology of acute stroke in the thrombolysis era. *Ann Neurol*. 2004;55:105-112.
67. Fiehler J, Fiebach JB, Gass A, Hoehn M, Kucinski T, Neumann-Haefelin T et al. Diffusion-weighted imaging in acute stroke-a tool of uncertain value? *Cerebrovasc Dis*. 2002;14(3-4):187-96.
68. Ribo M, Molina CA, Rovira A, Quintana M, Delgado P, Montaner J et al. Safety and efficacy of intravenous tissue plasminogen activator stroke treatment int the 3- to 6-hour window using multimodal transcranial doppler/MRI selection protocol. 2005;36(3):602-606.

69. Parsons MW, Barber PA, Chalk J, Darby DG, Rose S, Desmond PM et al. Diffusion- and perfusion-weighted MRI response to thrombolysis in stroke. *Ann Neurol*. 2002;51(1):28-37.
70. Köhrmann M, Jüttler E, Huttner HB, Nowe T, Schellinger PD. *Cerebrovasc Dis*. 2007;24(2-3):161-169.
71. Nighoghossian N, Hermier M, Adeleine P, Derex L, Dugor JF, Philippeau F et al. Baseline magnetic resonance imaging parameters and stroke outcome in patients treated by intravenous tissue plasminogen activator. *Stroke*. 2003;34(2):458-463.
72. Thomalla G, Schwark C, Sobesky J, Bluhmki E, Fiebich JB, Fiehler J et al. MRI in Acute Stroke Study Group of the German competence network stroke. Outcome and symptomatic bleeding complications of intravenous thrombolysis within 6 hours in MRI-selected stroke patients: comparison of a German multicenter study with the pooled data of ATLANTIS, ECASS and NINDS tPA trials. *Stroke*. 2006;37(3):852-858.
73. Davis SM, Donnan GA, Parsons MW, Levi C, Butcher KS, Peeters A et al. Effects of alteplase beyond 3 h after stroke in the Echoplanar Imaging Thrombolytic Evaluation Trial (EPITHET): a placebo-controlled randomised trial. *Lancet Neurol*. 2008;7(4):299-309.
74. Nogueira RG, Jadhav AP, Haussen DC, Bonafe A, Budzik RF, Bhuva P et al. Thrombectomy 6 to 24 hours after stroke with mismatch between deficit and infarct. *N Engl J Med*. 2018;378:11-21.
75. Albers GW, Marks MP, Kemp S, Christensen S, Tsai JP, Santiago Ortega-Gutierrez S et al., DEFUSE 3 for stroke at 6 to 16 hours with selection by perfusion imaging. *N Engl J Med*. 2018;378:708-718.
76. Thomalla G, Gerloff C. Acute imaging for evidence-based treatment of ischemic stroke. *Curr Opin*. 2019;32:521-529.
77. An H, Ford AL, Chen Y, Zhu H, Ponisio R, Kumar G et al. Defining the ischemic penumbra using magnetic resonance oxygen metabolic index. *Stroke*. 2015;46(4):982-988.
78. Wetterling F, Chatzikonstantinou E, Tritschler L, Meairs S, Fatar M, Schad LR et al. Investigating potentially salvageable penumbra tissue in an in vivo model of transient ischemic stroke using sodium, diffusion, and perfusion magnetic resonance imaging. *BMC Neurosci*. 2016;17(1):82.
79. Wintermark M, Handers AE, Velthuis B, Meuli R, Van Leeuwen M, 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;37:979-985.
80. Wintermark M, Albers GW, Alexandrov AV, Alger JR, Bammer R, Baron JC et al. Acute stroke imaging research roadmap. *Stroke*. 2008;39:1621-28.
81. Axel L. A method of calculating brain blood flow with a CT dynamic scanner. *Adv Neurol*. 1981;30:67-71.
82. Wintermark M, Maeder P, Thiran JP, Schnyder P, Meuli R. Quantitative assessment of regional cerebral blood flows by perfusion CT studies at low injection rates: a critical review of the underlying theoretical models. *Eur Radiol*. 2001;11:1220-1230.
83. Vagal A, Wintermark M, Kambiz N, Biyard A, Parsons M, Grossman A et al. Automated CT perfusion imaging for acute ischemic stroke: pearls and pitfalls for real-world use. *Neurology*. 2019;93:1-11.
84. Dani KA, Thomas RG, Chappell FM, Shuler K, MacLeod MJ, Muir KW, et al. Computed tomography and magnetic resonance perfusion imaging in ischemic stroke: definitions and thresholds. *Ann Neurol*. 2011;70:384-401.

85. Heiss WD. Flow thresholds of functional and morphological damage of brain tissue. *Stroke*. 1983;14:329–331.
86. Schramm P, Schellinger PD, Fiebich JB, Heiland S, Jansen O, Knauth M, et al. Comparison of CT and CT angiography source images with diffusion-weighted imaging in patients with acute stroke within 6 hours after onset. *Stroke*. 2002;33:2426–2432.
87. Campbell BC, Christensen S, Levi CR, Desmond PM, Geoffrey A, Donnan, Davis SM et al. Cerebral blood flow is the optimal CT perfusion parameter for assessing infarct core. *Stroke*. 2011;42:3435–3440.
88. Cereda CW, Christensen S, Campbell BC, Mishra NK, Mlynash M, Levi C et al. A benchmarking tool to evaluate computer tomography perfusion infarct core predictions against a DWI standard. *J Cereb Blood flow Metab*. 2016;36:1780–1789.
89. Bivard A, McElduff P, Spratt N, Levi C, Parsons M. Defining the extent of irreversible brain ischemia using perfusion computed tomography. *Cerebrovasc Dis (Basel, Switzerland)*. 2011;31:238–245.
90. Christensen S, Campbell BCV, Perez de la Ossa N, Lamberg MG, Straks M, De Silva DA et al. Optimal perfusion thresholds for prediction of tissue destined for infarction in the combined EPITHET and DEFUSE dataset. *Stroke*. 2010;41:297.
91. Olivot JM, Mlynash M, Thijs VN, Kemp S, Lansberg MG, Wechsler L et al. Optimal Tmax threshold for predicting penumbral tissue in acute stroke. *Stroke*. 2009;40:469–475.
92. Zaro-Weber O, Moeller-Hartmann W, Heiss WD, Sobesky J. Maps of time to maximum and time to peak for mismatch definition in clinical stroke studies validated with positron emission tomography. *Stroke*. 2010;41:2817–2821.
93. Lin L, Bivard A, Krishnamurthy V, Levi CR, Parsons MW. Whole-brain CT perfusion to quantify acute ischemic penumbra and core. *Radiology*. 2016;279:876–887.
94. Wang XC, Gao PY, Xue J, Liu GR, Ma L. Identification of infarct core and penumbra in acute stroke using CT perfusion source images. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2010;31(1):34–39.
95. Campbell B, Christensen S, Levi CR, Desmond PM, Donnan GA, Davis SM. Comparison of computed tomography perfusion and magnetic resonance imaging perfusion-diffusion mismatch in ischemic stroke. *Stroke* 2012;43:2648–2653.
96. Kidwell CS, Wintermark M, De Silva DA, Schaeve TJ, Jahan R, Starkman S et al. Multiparametric MRI and CT models of infarct core and favorable penumbral imaging patterns in acute ischemic stroke. *Stroke*. 2013;44:73–79.
97. Bivard A, Levi C, Krishnamurthy V, Hislop-Jambrich J, Salazar P, Jackson B et al. Defining acute ischemic stroke tissue pathophysiology with whole brain CT perfusion. *J Neuroradiol*. 2014 Dec;41(5):307–15.
98. Campbell B, Yassi N, Ma H, Sharma G, Salinas S, Churilov L et al. Imaging selection in ischemic stroke: feasibility of automated CT-perfusion analysis. *Int J Stroke*. 2015;10(1):51–54.
99. Kamalian S, Kamalian S, Maas MB, Goldmacher GV, Payabvash S, Akbar A, et al. CT cerebral blood flow maps optimally correlate with admission diffusion-weighted imaging in acute stroke but thresholds vary by postprocessing platform. *Stroke*. 2011;42:1923–1928.
100. Zussman B, Jabbour P, Talekar K, Gorniak R, Flanders AE. Sources of variability in computed tomography perfusion: implications for acute stroke management. *Neurosurg Focus*. 2011;30:E8.

101. Jadhav AP, Goyal M, Ospel J, Campbell BC, Majoie CBLM 4, Diederik W Dippel DW et al. Thrombectomy With and Without Computed Tomography Perfusion Imaging in the Early Time Window: A Pooled Analysis of Patient-Level Data. *Stroke*. 2021 Nov 30;STROKEAHA121034331. doi: 10.1161/STROKEAHA.121.034331.
102. Liebeskind DS. Collateral circulation. *Stroke*. 2003;34:2279-2284.
103. Santos Piedade G, Schirmer CM, Goren O, Zhang H, Aghajanian A, Faber JE, Griessenauer CJ. Cerebral Collateral Circulation: A Review in the Context of Ischemic Stroke and Mechanical Thrombectomy. *World Neurosurgery* 2019; 122:33-42.
104. Jung S, Gilgen M, Slotboom J, El-Koussy M, Zubler C, Kiefer C, et al. Factors that determine penumbral tissue loss in acute ischaemic stroke. *Brain J Neurol*. 2013;136:3554-3560.
105. Yeo LLL, Kong WY, Paliwal P, Teoh HL, Seet RC, Soon D, et al. Intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke due to cervical internal carotid artery occlusion. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2016;25: 2423-2429.
106. Raymond SB, Schaefer PW. Imaging brain collaterals: quantification, scoring, and potential significance. *Top Magn Reson Imaging*. 2017;26:67-75.
107. Tan IYL, Demchuk AM, Hopyan J, Zhang L, Gladstone D, Wong K, et al. CT angiography Clot burden score and collateral score: correlation with clinical and radiologic outcomes in acute middle cerebral artery infarct. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2009; 30:525-531.
108. Christoforidis GA, Mohammad Y, Kehagias D, Avutu B, Slivka AP. Angiographic assessment of pial collaterals as a prognostic indicator following intra-arterial thrombolysis for acute ischemic stroke. *Am J Neuroradiol*. 2005;26:1789-1797.
109. Miteff F, Levi CR, Bateman GA, Spratt N, McElduff P, Parsons MW. The independent predictive utility of computed tomography angiographic collateral status in acute ischaemic stroke. *Brain J Neurol*. 2009;132:2231-2238.
110. Seker F, Potreck A, Möhlenbruch M, Bendszus M, Pham M. Comparison of four different collateral scores in acute ischemic stroke by CT angiography. *J Neurointerventional Surg*. 2016;8:1116-1118.
111. Trillo S, Ramos M, Aguirre C, Caniego JC, Barcena E, Bashir S et al. Assessment of collateral circulation using perfusion CT in middle cerebral artery thrombectomy-treated patients. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, 2020;29: 104805.
112. Marks MP, Lansberg MG, Mlynash M, Olivot J-M, Straka M, Kemp S et al. Effect of collateral blood flow on patients undergoing endovascular therapy for acute ischemic stroke. *Stroke*. 2014;45:1035-1039.
113. Lin L, Yang J, Chushuang C, Tian H, Bivard A, Spratt N et al. Association of collateral status and ischemic core growth in patients with acute ischemic stroke. *Neurology*. 2021;96(2):e161-e170.
114. Liebeskind DS, Jahan R, Nogueira RG, Zaidar OO, Saver JL, et al. Impact of collaterals on successful revascularization in Solitaire FR with the intention for thrombectomy. *Stroke*. 2014;45: 2036-2040.
115. Alves HC, Treumiet KM, Dutra BG, Jansen IGH, Boears AMM, Santos EMM, et al. Association between collateral status and thrombus characteristics and their impact in anterior circulation stroke. *Stroke*. 2018;49:391-396.
116. Goyal M, Menon BK, van Zwam WH, Dippel DWJ, Mithcell PJ, Demchuck AM, et al. Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from five randomised trials. *Lancet*. 2016;387:1723-1731

117. Arenillas JF, Cortijo E, García-Bermejo P, Levy EI, Jahan R, Liebeskind D, et al. Relative cerebral blood volume is associated with collateral status and infarct growth in stroke patients in SWIFT PRIME. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2018;38:1839-1847.
118. Albers GW, Thijs VN, Wechsler L, Kemp S, Schlaug G, Skalabrin E et al. Magnetic resonance imaging profiles predict clinical response to early reperfusion: the diffusion and perfusion imaging evaluation for understanding stroke evolution (DEFUSE) study. *Ann Neurol.* 2006;60:508-17.
119. Calleja AI, Cortijo E, García-Bermejo P, Gómez RD, Pérez-Fernández S, Del Monte JM et al. Collateral circulation on perfusión-computed tomography-source images predicts the response to stroke intravenous thrombolysis. *Eur J Neurol.* 2013;20:795-802.
120. Liebeskind DS, Tomsick TA, Foster LD, Yeatts SD, Carrozzella J, Demchuk AM et al. Collaterals at angiography and outcomes in the Interventional Management of Stroke (IMS) III trial. *Stroke.* 2014;45:759-764.
121. Bang OY, Saver JL, Kim SJ, Kim GM, Chung CS, Ovbiagele B et al. Collateral flow predicts response to endovascular therapy for acute ischemic stroke. *Stroke.* 2011;42:693-699.
122. Goyal M, Demchuk AM, Menon BK, Eesa M, Rempel JL, Thornton J et al. ESCAPE Trial Investigators; Randomized assessment of rapid endovascular treatment of ischemic stroke. *N Engl J Med.* 2015;372(11):1019-1030.
123. Mass MB, Lev MH, Ay H, Singhal AB, Greer DM, Smith WS, Harris GJ et al. Collateral vessels on CT angiography predict outcome in acute ischemic stroke. *Stroke.* 2009;40:3001-3005.
124. Souza LC, Yoo AJ, Chaudhry ZA, Payabvasch S, Kemmling A, Schaefer PW et al. Malignant CTA collateral profile is highly specific for large admission DWI infarct core and poor outcome in acute stroke. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2012;33:1331-1336.
125. Flores A, Rubiera M, Ribó M, Pagola J, Rodríguez-Luna D, Muchada M et al. Poor collateral circulation assessed by multiphase computed tomographic angiography predicts malignant middle cerebral artery evolution after reperfusion therapies. *Stroke.* 2015;46(11):3149-53.
126. Weinstein PR, Hong S, Sharp FR. Molecular identification of the ischemic penumbra. *Stroke.* 2004;35:2666-2670.
127. Samdani AF, Dawson TM, Dawson VL. Nitric oxide synthase in models of focal ischemia. *Stroke.* 1997;28:1283-1288.
128. Lu XC, Williams AJ, Wagstaff JD, Tortella FC, Hartings JA. Effects of delayed intrathecal infusion of an NMDA receptor antagonist on ischemic injury and peri-infarct depolarizations. *Brain Res.* 2005;1056:200-208.
129. Ramos-Cabrer, P, Campos F, Sobrino T, Castillo J. Targeting the Ischemic Penumbra. *Stroke.* 2011;42:57-511.
130. Castellanos M, Sobrino T, Castillo J. Evolving paradigms for neuroprotection: molecular identification of ischemic penumbra. *Cerebrovasc Dis.* 2006;21:71-79.
131. Hata R, Maeda K, Hermann D, Miles G, Hossmann KA. Evolution of brain infarction after transient focal cerebral ischemia in mice. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2000;20:937-946.
132. Deletis V, Sala F. *The Role of Intraoperative Neurophysiology in the Protection or Documentation of Surgically Induced Injury to the Spinal Cord.* New York: Ann NY Acad Sci; 2001
133. Pisanu A, Porceddu G, Podda M et al. Systematic review with meta-analysis of studies comparing intraoperative neuromonitoring of recurrent laryngeal nerves versus visualization alone during thyroidectomy. *J Surg Res.* 2014;188:152-61.

134. Malcharek MJ, Ulkatan S, Marino V, Geyer M, Lladó-Carbó E, Perez-Fajardo G, et al. Intraoperative monitoring of carotid endarterectomy by transcranial motor evoked potential: a multicenter study of 600 patients. *Clin Neurophysiol.* 2013;124:1025-30.
135. Lucente G, Martinez-Barenys C, Ramos-Fransi A, Almendrote-Muñoz M, López de Castro P, Deletis V et al. A New Methodology for Intraoperative Monitoring of the Functional Integrity of the Phrenic Nerve During Cardiothoracic Surgery. *J Clin Neurophysiol.* 2021;38(3):226-230.
136. Ahlskog, J.E.. *Clinical Examinations in Neurology*, Mayo Clinic and Mayo Foundation. Portland: Mosby Year Book; 1991.
137. Nash CL, RA Lorig, LA Schatzinger et al. Spinal cord monitoring during operative treatment of the spine. *Clin Orthop.* 1977;126:100-105.
138. Engler GL, NI Spielholtz, WN Bernard, F Danziger F, Merkin H, Wolff T. Somatosensory evoked potentials during Harrington instrumentation for scoliosis. *J Bone Joint Surg.* 1978;60(4):528-532.
139. Lueders H, Lesser RP, Hahn JR, Little J, Klem G et al. Subcortical somatosensory evoked potentials to median nerve stimulation. *Brain.* 1983;106:341-72.
140. Moller AR, Jannetta PJ and Jho HD. Recordings from human dorsal column nuclei using stimulation of the lower limb. *Neurosurgery.* 1990;26(2):291-299.
141. Suzuki K, Kodama N, Sasaki T, Matsumoto M, Konno Y, Sakuma J, et al. Intraoperative monitoring of blood flow insufficiency in the anterior choroidal artery during aneurysm surgery. *J Neurosurg.* 2003;98(3):507-514.
142. Quiñones-Hinojosa A, Lyon R, Ames CP, Parsa AT. Neuromonitoring during surgery for metastatic tumors to the spine: intraoperative interpretation and management strategies. *Neurosurg Clin N Am.* 2004;15(4):537-547
143. Horiuchi K, Suzuki K, Sasaki T, Matsumoto M, Sakuma J, Konno Y et al. Intraoperative monitoring of blood flow insufficiency during surgery of middle cerebral artery aneurysms. *J Neurosurg.* 2005;103(2):275-283.
144. Symon L, Murota T. Intraoperative monitoring of somatosensory evoked potentials during intracranial vascular surgery. En: Desmedt JE. *Neuromonitoring in Surgery.* Amsterdam: Elsevier Science Publishers; 1989. p. 263–274.
145. Momma F, AD Wang and L Symon. Effects of temporary arterial occlusion on somatosensory evoked responses in aneurysm surgery. *Surg Neurol.* 1987;27:343–352.
146. Pechstein U, Cedzich C, Nadstawek J, Schramm J. Transcranial high-frequency repetitive electrical stimulation for recording myogenic motor evoked potentials with the patient under general anesthesia. *Neurosurgery.* 1996;39(2):335-43; discussion 343-4.
147. Neuloh and Schram. Monitoring motor evoked potentials compared with somatosensory evoked potentials and microvascular Doppler ultrasonography in cerebral aneurysm surgery. *J. Neurosurg.* 2004;100:389-399.
148. Sila CA. Neurologic complications of vascular surgery. *Neurol. Clin.* 1998;16(1):9-20
149. Florence, G, Guérit, JM and Gueguen, B. Electroencephalography (EEG) and somatosensory evoked potentials (SEP) to prevent cerebral ischaemia in the operating room. *Neurophysiol Clin.* 2004;34:17-32.
150. Guerit, JM, Witdoeck, C, De Tourtchaninoff, M, Ghariani, S, Matta, A, Dion, R et al. Somatosensory evoked potential monitoring in carotid surgery. Relationships between quantitative SEP alterations and intraoperative events. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1997;104:459-469.

151. Sala, F, Beltramello, A, Gerosa, M. Neuroprotective role of neurophysiological monitoring during endovascular procedures in the brain and spinal cord. *Clinical Neurophysiology*. 2007;37:415-421.
152. Martínez Piñeiro A, Cubells C, García P, Castaño C, Dávalos A, Coll-Canti J. Implementation of intraoperative neurophysiological monitoring during endovascular procedures in the central nervous system. *Interv Neurol*. 2015;3(2):85-100.
153. Hacke W, Berg-Dammer E, Zeumer H. Evoked potential monitoring during acute occlusion of the basilar artery and selective local thrombolytic therapy. *Arch Psychiatr Nervenkr*. 1983;232(6):541-8.
154. Hacke W, Hündgen R, Zeumer H, Ferbert A, Buchner H. Monitoring of therapeutic neuroradiologic examination and therapeutic procedures using evoked potentials. *EEG EMG Z ElektroenzephalogrElektromyogrVerwandte Geb*. 1985;16(2):93-100.
155. Hacke W. Evoked potentials monitoring in interventional neuroradiology. En: Desmedt JE. *Neuromonitoring in Surgery*. Amsterdam: Elsevier Science Publishers; 1989. p. 341–342.
156. Shiban E, Wunderlich S, Kreiser et al. Predictive value of transcranial evoked potentials during mechanical endovascular therapy for acute ischaemic stroke: a feasibility study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2016;87(6):598-603.
157. Lima FO, Furie KL, Silva GS, Lev MH, Camargo EC, Singhal AB et al. Prognosis of untreated strokes due to anterior circulation proximal intracranial arterial occlusions detected by use of computed tomography angiography. *JAMA Neurol*. 2014;71:151-157.
158. Goyal M, Menon BK, van Zwam WH, Dippel DW, 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*. 2016;387(10029):1723-1731.
159. Román LS, Menon BK, Blasco J, Hernández-Pérez M, Dávalos A, Majoie CBLM et al. Imaging features and safety and efficacy of endovascular stroke treatment: a meta-analysis of individual patient-level data. *Lancet Neurol*. 2018;17(10):895-904.
160. Abou A, Ridwan L, Hussain MS, Tudor G Jovin TG, Levy EI, Liebeskind DS, et al. Conscious sedation versus general anesthesia during endovascular therapy for acute anterior circulation stroke. *Stroke*. 2010;41:1175-1179.
161. Jumaa M, Zhang F, Ruiz-Ares G. Comparison of safety and clinical and radiographic outcomes in endovascular acute stroke therapy for proximal middle cerebral artery occlusion with intubation and general anesthesia versus the nonintubated state. *Stroke*. 2010;41:1180-1184.
162. Cempel BCV, van Zwam WH, Goyal M, Menon BK, Dippel DWJ, Demchuk AM et al. Effect of general anaesthesia on functional outcome in patients with anterior circulation ischaemic stroke having endovascular thrombectomy versus standard care: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet Neurol*. 2018;17(1):47-53
163. Hernández-Pérez M, J Puig, Blasco G, Pérez de la Ossa N, Dorado L, Dávalos A et al. Dynamic Magnetic Resonance Angiography provides collateral circulation and hemodynamic information in acute ischemic stroke. *Stroke*. 2016;47(2):531-534.
164. Liebeskind DS, Bracard S, Guillemin F, Reza J, Jovin TG, Majoie CBLM et al. eTICI reperfusion: defining success in endovascular stroke therapy. *J Neurointerv Surg*. 2019;11(5):433-438.
165. Mc Cord JM. Oxygen derived free radicals in postischemic tissue injury. *N Engl J Med* 1985; 312: 159-163

166. Dávalos A, Cobo E, Molina CA, Chamorro A, de Miquel MA, San Román L et al. Safety and efficacy of thrombectomy in acute ischaemic stroke (REVASCAT): 1-year follow-up of a randomised open-label trial. *Lancet Neurol.* 2017;16(5):369-376.
167. Goyal M, Jadhav AP, Bonafe A, Diener H, Mendes Pereira V, Levy E et al. Analysis of workflow and time to treatment and the effects on outcome in endovascular treatment of acute ischemic stroke: results from the SWIFT PRIME randomized controlled trial. *Radiology*;2016;279(3):888-897.
168. Millán M, Remollo S, Quesada H, Renú A, Tomasello A, Minhas P et al. Vessel Patency at 24 Hours and Its Relationship With Clinical Outcomes and Infarct Volume in REVASCAT Trial (Randomized Trial of Revascularization With Solitaire FR Device Versus Best Medical Therapy in the Treatment of Acute Stroke Due to Anterior Circulation Large Vessel Occlusion Presenting Within Eight Hours of Symptom Onset). *Stroke.* 2017;48(4):983-989.

Anexos

10.1. FINANCIACIÓN

Este proyecto ha recibido financiación procedente de becas competitivas:

- ▶ **Fundació Marató TV3.** Proyecto: New predictive biomarkers of functional recovery prior the endovascular treatment of acute ischemic stroke. PROMISE (somatosensory evoked POtentials MonItoring during acute ischemic Stroke) study. ID: 201708.10. *Fecha de inicio-fin: 01/01/2018-31/12/2020. Cuantía total: 154.287,5 €*
- ▶ **Fundació Catalunya La Pedrera.** Programa "Talents"-Beca Sapiens (HUGTP). *Fecha de inicio-fin: 06/02/2020-6/4/2021. Intensificación 50% jornada laboral.*

