



Universitat Autònoma de Barcelona

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

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

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



TESIS DOCTORAL

**Particularidades técnicas del tratamiento endovascular en
población adulta y pediátrica con ictus isquémico agudo**

Carmen Parra Fariñas

2021



Universitat Autònoma de Barcelona

Programa de Doctorado en Medicina

Departamento de Medicina

TESIS DOCTORAL

**Particularidades técnicas del tratamiento endovascular en
población adulta y pediátrica con ictus isquémico agudo**

Autora: Carmen Parra Fariñas

Director: Marc Ribó Jacobí

Tutor: José Álvarez Sabin

2021

A papá, mamá y Raúl.

A Dani, Carmen, Bosco y alguien especial.

A la tía Conci, tío Javi, Delia y Raquel.

A los abuelos, a los cuatro, porque son luz.

AGRADECIMIENTOS

Mi mayor gratitud en este momento es para mi director y tutor de esta tesis doctoral. Con ellos empezó y termina esta aventura. Quiero agradecerles su amabilidad, compromiso y generosidad durante este inolvidable recorrido.

De forma muy afectuosa, quiero dar las gracias al servicio de Radiodiagnóstico del Hospital Universitario Vall d'Hebron. Ciertamente, referentes todos, habéis sido, sois y seréis siempre extraordinariamente importantes para mí, tanto personal como profesionalmente.

Gracias al equipo de Neurointervencionismo del Hospital *St. Michael's*, por transmitirme con tanta humanidad y entusiasmo sus conocimientos. Gracias por vuestra confianza desde el inicio. Gracias por brindarme la oportunidad de ser quién soy.

La fidelidad al paciente y su prioridad como premisa laboral. Gracias por dar sentido a mi esfuerzo, por vuestra bondad, humildad y valentía. Me habéis enseñado a sonreír en la más profunda oscuridad.

Ser madre ha supuesto una revolución sin precedente. Ha significado dar todo mi corazón y tener una razón de ser, inequívocamente, para siempre. Gracias a mis hijos. Carmen me enseñó a creer en mí como nunca antes lo había hecho;¹ Bosco me hizo comprender la infinidad intrínseca existente en el amor.

Gracias a todos los que os habéis cruzado en mi camino. Soy el resultado de todos vosotros.

«Venid, amigos míos, no es demasiado tarde para buscar un mundo nuevo. Zarpemos, y sentados en perfecto orden, golpeemos los resonantes surcos, pues me propongo navegar más allá del poniente y al lugar en que se bañan todos los astros del Occidente, hasta que muera. Es posible que las corrientes nos hundan y destruyan. Es posible que demos con las Islas Venturosas, y veamos al gran Aquiles, a quien conocimos. A pesar de que mucho se ha perdido, queda mucho. Y aunque no tenemos ahora el vigor que antaño movía la tierra y los cielos, lo que somos, somos. Un espíritu ecuánime de corazones heroicos, debilitados por el tiempo y el destino, pero con una voluntad decidida a combatir, buscar, encontrar, y no ceder».

Ulises, Alfred Tennyson

LISTADO DE ABREVIATURAS, ACRÓNIMOS Y SÍMBOLOS

AB	Arteria basilar
ACI	Arteria carótida interna
ACA	Arteria cerebral anterior
ACP	Arteria cerebral posterior
ACV	Accidente cerebrovascular
ADAPT	Del inglés, <i>Aspiration First Pass Technique</i>
ADC	Del inglés, <i>Apparent Diffusion Coefficient</i>
AHA/ASA	Del inglés, <i>American Heart Association/American Stroke Association</i>
AIT	Accidente isquémico transitorio
ACM	Arteria cerebral media
ACP	Arteria cerebral posterior
Angio-RM	Angiografía por RM
Angio-TC	Angiografía por TC
ANSTROKE	Del inglés, <i>Anesthesia During Stroke</i>
ASCOD	Del inglés, <i>Atherosclerosis, Small vessel disease, Cardiac pathology, Other Causes, Dissection</i>
ASPECTS	Del inglés, <i>Alberta Stroke Program Early CT Score</i>
ATLANTIS	Del inglés, <i>Alteplase Thrombolysis for Acute Noninterventional Therapy in Ischemic Stroke</i>
ATP	Del inglés, <i>Adenosine TriPhosphate</i>
ATTEST	Del inglés, <i>Alteplase-Tenecteplase Trial Evaluation for Stroke Thrombolysis</i>
AV	Arteria vertebral
BASICS	Del inglés, <i>Endovascular Therapy for Stroke Due to Basilar-Artery Occlusion</i>
BGC	Del inglés, <i>Balloon Guide Catheter</i>
CAI	Complicación arterial intraprocedimiento
CatSalut	Servicio Catalán de la Salud

CBS	Del inglés, <i>Clot Burden Score</i>
CCS	Del inglés, <i>Causative Classification of Stroke</i>
CE	Del inglés, <i>Contrast Enhanced</i>
CIRSE	Del inglés, <i>Cardiovascular and Interventional Radiological Society of Europe</i>
C-STAT	Del inglés, <i>Cincinnati Stroke Triage Assessment Tool prediction</i>
cm³	Centímetro cúbico
DALYs	Del inglés, <i>Disability-Adjusted Life-YearS</i>
DAWN	Del inglés, <i>Diffusion Weighted Imaging (DWI) or Computerized Tomography Perfusion (CTP) Assessment With Clinical Mismatch in the Triage of Wake Up and Late Presenting Strokes Undergoing Neurointervention</i>
DE	Desviación estándar
DEFUSE	Del inglés, <i>Endovascular Therapy Following Imaging Evaluation for Ischemic Stroke</i>
dl	Decilitro
DIRECT-MT	Del inglés, <i>Endovascular Thrombectomy with or without Intravenous Alteplase in Acute Stroke</i>
DWI	Del inglés, <i>Diffusion Weighted Imaging</i>
ECASS	Del inglés, <i>European Cooperative Acute Stroke Study</i>
ECR	Del inglés, <i>European Congress of Radiology</i>
Ej.	Ejemplo
ESCAPE	Del inglés, <i>Endovascular Treatment for Small Core and Anterior Circulation Proximal Occlusion with Emphasis on Minimizing CT to Recanalization Times</i>
ESOC	Del inglés, <i>European Stroke Organisation Conference (ESOC)</i>
ESUS	Del inglés, <i>Embolic Stroke of Unknown Source</i>
EXTEND	Del inglés, <i>Extending the Time for Thrombolysis in Emergency Neurological Deficits</i>
FAST-ED	Del inglés, <i>Field Assessment Stroke Triage for Emergency Destination</i>
FDA	Del inglés, <i>Food and Drugs Administration</i>
FLAIR	Del inglés, <i>Fluid Attenuation Inversion Recovery</i>
FSC	Flujo sanguíneo cerebral
g	Gramo

G-FAST	Del inglés, <i>Gaze-Face-Arm-Speech-Time</i>
sLAVO	Del inglés, <i>gaze, facial asymmetry, level of consciousness, extinction/inattention scales for symptomatic large anterior vessel occlusion</i>
GEECV/SEN	Clasificación del Grupo de Estudio de Enfermedades Cerebrovasculares
GOLIATH	Del inglés, <i>General Or Local Anaesthesia in Intra Arterial THERapy</i>
HERMES	Del inglés, <i>Highly Effective Reperfusion evaluated in Multiple Endovascular Stroke Trials</i>
h	Horas
HIC	Hemorragia intracraneal
HICS	Hemorragia intracraneal sintomática
HSA	Hemorragia subaracnoidea
IA	Inteligencia artificial
IC	Intervalo de confianza
IMS	Del inglés, <i>International Management of Stroke</i>
INR	Del inglés, <i>International Normalized Ratio</i>
IPPS	Del inglés, <i>International Pediatric Stroke Study</i>
IST	Del inglés, <i>International Stroke Trial</i>
kg	Kilogramo
LAMS	Del inglés, <i>Los Angeles Motor Scale</i>
MD	Del inglés, <i>Mean Diffusivity</i>
MELAS	Del inglés, <i>Mitochondrial Encephalomyopathy, Lactic Acidosis, and Stroke-like episodes</i>
MERCI	Del inglés, <i>Mechanical Embolus Removal in Cerebral Ischemia</i>
mg	Miligramo
min	Minutos
ml	Mililitro
mm	Milímetro
mmHg	Milímetros de mercurio
MR CLEAN	Del inglés, <i>Multicenter Randomized Clinical Trial of Endovascular Treatment for Acute Ischemic Stroke in Netherlands</i>

MR RESCUE	Del inglés, <i>Mechanical Retrieval and Recanalization of Stroke Clots Using Embolectomy</i>
mRS	Del inglés, <i>modified Rankin Scale</i>
mTICI	Del inglés, <i>modified Thrombolysis In Cerebral Infarction</i>
MSU	Del inglés, <i>Mobile Stroke Units</i>
NIHSS	Del inglés, <i>National Institute of Health Stroke Scale</i>
NINDS	Del inglés, <i>National Institute of Neurological Disorders and Stroke</i>
NOR-TEST	Del inglés, <i>Norwegian Tenecteplase Stroke Trial</i>
OGV	Oclusión de gran vaso
OMS	Organización Mundial de la Salud
OPV	Oclusión de pequeño vaso
OR	Odds ratio
PASS	Del inglés, <i>Prehospital Acute Stroke Severity</i>
PedNIHSS	Del inglés, <i>The Pediatric National Institutes of Health Stroke Scale</i>
PET	Del inglés, <i>Positron Emission Tomography</i>
PFT	Del inglés, <i>Push and Fluff Technique</i>
PRM	Perfusión por Resonancia Magnética
PROACT	Del inglés, <i>Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism: a phase II randomized trial of recombinant Pro-urokinase by direct arterial delivery in acute middle cerebral artery</i>
PROTECT	Del inglés, <i>PRoximal balloon Occlusion TogEther with direCt Thrombus aspiration during stent retriever thrombectomy</i>
PTC	Perfusión por Tomografía Computarizada
PWI	Del inglés, <i>Perfusion Weighted Imaging</i>
RACE	Del inglés, <i>Rapid Arterial Occlusion Evaluation</i>
RACECAT	Del inglés, <i>Direct Transfer to an Endovascular Center Compared to Transfer to the Closest Stroke Center in Acute Stroke Patients With Suspected Large Vessel Occlusion</i>
REVASCAT	Del inglés, <i>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</i>
RIQ	Rango intercuartílico

RM	Resonancia Magnética
ROC	Del inglés, <i>Receiver Operating Characteristic</i>
RR	Riesgos relativos
rtPA	Del inglés, <i>recombinant tissue Plasminogen Activator</i>
SIESTA	Del inglés, <i>Sedation vs Intubation for Endovascular Stroke Treatment</i>
SITS-MOST	Del inglés, <i>Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study</i>
SONIA	Sistema ONline de Información del Ictus Agudo
SSS-TOAST	Del inglés, <i>Stop Stroke Study-Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment</i>
STRIVE	Del inglés, <i>STandards for Reporting Vascular changes on nEuroimaging</i>
SWIFT	Del inglés, <i>Solitaire FR With the Intention For Thrombectomy</i>
SWIFT DIRECT	Del inglés, <i>Solitaire With the Intention for Thrombectomy Plus Intravenous t-PA Versus DIRECT Solitaire Stent-Retriever Thrombectomy in Acute Anterior Circulation Stroke</i>
SWIFT PRIME	Del inglés, <i>Solitaire with the Intention for Thrombectomy as Primary Endovascular Treatment</i>
TC	Tomografía Computarizada
TCSC	Tomografía Computarizada Sin Contraste
THRACE	Del francés, <i>THRombectomie des Artères Cerebrales</i>
TICI	Del inglés, <i>Thrombolysis in Cerebral Infarction</i>
TIV	Trombólisis intravenosa
TM	Trombectomía mecánica
Tmax	Tiempo máximo
TOAST	Del inglés, <i>Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment</i>
TOF	Del inglés, <i>Time Of Flight</i>
TP	Tiempo de pico
TTM	Tiempo de tránsito medio
VSC	Volumen sanguíneo cerebral
WAKE-UP	Del inglés, <i>Efficacy and Safety of MRI</i>

WFITN

Del inglés, *World Federation of Interventional and Therapeutic Neuroradiology*

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Representación del riesgo vital de accidente cerebrovascular en ambos sexos por países	39
Figura 2. Cambios celulares en la zona isquémica	57
Figura 3. Distribución en el tiempo de los distintos procesos que acontecen en el área isquémica	58
Figura 4. Representación gráfica de infarto isquémico y área hemorrágica	67
Figura 5. <i>Alberta Stroke Program Early CT Scale system</i>	68
Figura 6. <i>Clot burden score</i>	71
Figura 7. Umbrales de tiempo en la PTC para predecir la progresión del ictus isquémico agudo	79
Figura 8. Despliegue de <i>stentriever</i> para la revascularización de oclusión de gran vaso	113
Figura 9. Técnica ADAPT	116
Figura 10. Técnica «Solumbra»	117
Figura 11. Técnica PROTECT	118
Figura 12. Ilustración de las capas normales de la vasculatura intracraneal	119
Figura 13. Algoritmo terapéutico en pacientes menores de 18 años con ictus isquémico agudo	134
Figura 14. Modelo de teleictus presente en Cataluña desde el año 2013	150
Figura 15. Diagrama de flujo. Proceso de selección de la población a estudio	180
Figura 16. Diagrama de flujo. Proceso de selección de la población a estudio	203

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Opciones terapéuticas de prevención secundaria después de un accidente cerebrovascular isquémico agudo	42
Tabla 2. Mecanismos etiopatogénicos de ictus isquémico	43
Tabla 3. Mecanismos etiopatogénicos de oclusión de gran vaso	44
Tabla 4. Sistemas de clasificación del ictus lacunar	47
Tabla 5. Sistemas de clasificación del ictus isquémico agudo	49
Tabla 6. Clasificación TOAST	51
Tabla 7. Actualización de la clasificación TOAST	52
Tabla 8. Clasificación SSS-TOAST	52
Tabla 9. Clasificación CCS	54
Tabla 10. Síndromes clínicos según la topografía del ictus isquémico	59
Tabla 11. Hallazgos clínicos según el vaso ocluido	60
Tabla 12. Diagnóstico diferencial del ictus isquémico agudo	61
Tabla 13. Escalas clínicas para la cuantificación de la gravedad del ictus isquémico agudo	62
Tabla 14. <i>National Institutes of Health Stroke Scale</i> . Gravedad del ictus isquémico	63
Tabla 15. Signos característicos en la TCSC para evaluar rápidamente a los pacientes que presentan un ictus isquémico agudo	70
Tabla 16. Signos característicos en la Angio-TC para evaluar rápidamente en los pacientes que presentan síntomas de ictus isquémico agudo	73
Tabla 17. Escala de <i>mCTA Collateral Flow</i>	75
Tabla 18. Comparativo entre las diferentes escalas disponibles de circulación colateral	76
Tabla 19. Desajuste PWI/DWI en ictus isquémico agudo	86
Tabla 20. Ventajas e inconvenientes de la perfusión por TC frente a perfusión por RM	87
Tabla 21. Escala de TICI modificada	89
Tabla 22. Indicaciones y contraindicaciones del uso de rtPA	95
Tabla 23. Ensayos clínicos de primera y segunda generación	107

Tabla 24. Criterios de inclusión en los estudios DAWN y DEFUSE-3	110
Tabla 25. Escala de Rankin modificada	125
Tabla 26. Entrevista estructura correspondiente con las distintas puntuaciones de la Escala de Rankin modificada	126
Tabla 27. Clasificación ECASS	128
Tabla 28. Modelo de teleictus presente en Cataluña desde el año 2013. Hospitales por categoría	151
Tabla 29. Modelo de teleictus presente en Cataluña desde el año 2013. Hospitales por demarcaciones	152
Tabla 30. Características clínicas basales de la población a estudio	181
Tabla 31. Factores de riesgo de ictus isquémico agudo de la población a estudio	182
Tabla 32. Características radiológicas basales de la población a estudio	184
Tabla 33. Características del procedimiento endovascular de la población a estudio	185
Tabla 34. Resultados clínicos y radiológicos de la población a estudio	186
Tabla 35. Estudio comparativo entre pacientes sin y con complicaciones arteriales durante el procedimiento. Características clínicas basales	188
Tabla 36. Estudio comparativo entre pacientes sin y con complicaciones arteriales durante el procedimiento. Factores de riesgo de ictus isquémico agudo	188
Tabla 37. Estudio comparativo entre pacientes sin y con complicaciones arteriales durante el procedimiento. Características radiológicas basales	190
Tabla 38. Estudio comparativo entre pacientes sin y con complicaciones arteriales durante el procedimiento. Características del procedimiento endovascular	191
Tabla 39. Estudio comparativo entre pacientes sin y con complicaciones arteriales durante el procedimiento. Resultados clínicos y radiológicos	192
Tabla 40. Relación entre complicaciones intraprocedimiento y administración de rtPA	193
Tabla 41. Independencia funcional a los 3 meses según el tipo de complicaciones intraprocedimiento	194
Tabla 42. Estudio comparativo entre pacientes con y sin rtPA previo a la trombectomía mecánica. Características clínicas basales	196

Tabla 43. Estudio comparativo entre pacientes con y sin rtPA previo a la trombectomía mecánica. Factores de riesgo de ictus isquémico agudo	198
Tabla 44. Estudio comparativo entre pacientes con y sin rtPA previo a la trombectomía mecánica. Características radiológicas basales	199
Tabla 45. Estudio comparativo entre pacientes con y sin rtPA previo a la trombectomía mecánica. Características del procedimiento endovascular	200
Tabla 46. Estudio comparativo entre pacientes con y sin rtPA previo a la trombectomía mecánica. Resultados clínicos y radiológicos	200
Tabla 47. Estudio comparativo entre pacientes con y sin rtPA previo a la trombectomía mecánica. Factores pronósticos de mortalidad a los 3 meses ajustados mediante regresión logística	201
Tabla 48. Características clínicas basales de la población a estudio	204
Tabla 49. Factores de riesgo de ictus isquémico agudo de la población a estudio	204
Tabla 50. Características radiológicas basales de la población a estudio	206
Tabla 51. Características del procedimiento endovascular de la población a estudio	207
Tabla 52. Resultados clínicos y radiológicos de la población general	209
Tabla 53. Estudio comparativo entre pacientes tratados con el dispositivo Solitaire®, pacientes tratados con otros <i>stentriever</i> s y con combinación de varios <i>stentriever</i> s. Características clínicas basales	211
Tabla 54. Estudio comparativo entre pacientes tratados con el dispositivo Solitaire®, pacientes tratados con otros <i>stentriever</i> s y con combinación de varios <i>stentriever</i> s. Factores de riesgo de ictus isquémico agudo	212
Tabla 55. Estudio comparativo entre pacientes tratados con el dispositivo Solitaire®, pacientes tratados con otros <i>stentriever</i> s y con combinación de varios <i>stentriever</i> s. Características radiológicas	213
Tabla 56. Estudio comparativo entre pacientes tratados con el dispositivo Solitaire®, pacientes tratados con otros <i>stentriever</i> s y con combinación de varios <i>stentriever</i> s. Características del procedimiento endovascular	214
Tabla 57. Estudio comparativo entre pacientes tratados con el dispositivo Solitaire®,	

pacientes tratados con otros *stentriever*s y con combinación de varios *stentriever*s.

Resultados clínicos y radiológicos	215
Tabla 58. Características clínicas basales de la población a estudio	217
Tabla 59. Características radiológicas basales de la población a estudio	218
Tabla 60. Características del procedimiento endovascular de la población a estudio	219
Tabla 61. Resultados clínicos y radiológicos de la población a estudio	220
Tabla 62. SWIFT DIRECT <i>Clinical Trial</i>	244
Tabla 63. RACECAT <i>Clinical Trial</i>	245
Tabla 64. DIRECT-SAFE <i>Clinical Trial</i>	246
Tabla 65. AcT <i>Clinical Trial</i>	248
Tabla 66. TIMELESS <i>Clinical Trial</i>	249
Tabla 67. ETERNAL-LVO <i>Clinical Trial</i>	250
Tabla 68. IPPS <i>Clinical Trial</i>	251

ÍNDICE DE CONTENIDOS

RESUMEN	31
ABSTRACT	33
1. INTRODUCCIÓN	35
1.1. Generalidades del ictus isquémico agudo	37
1.1.1. Definición de ictus isquémico agudo	37
1.1.2. Epidemiología y aspectos socioeconómicos del ictus isquémico agudo	38
1.1.3. Factores de riesgo del ictus isquémico agudo	41
1.1.4. Etiopatogenia del ictus isquémico agudo	43
1.1.4.1. Oclusión de gran vaso	43
1.1.4.2. Oclusión de pequeño vaso	45
1.1.4.3. Aterosclerosis cerebral	47
1.1.5. Sistemas de clasificación del ictus isquémico agudo	48
1.1.5.1. Sistemas de clasificación del ictus isquémico agudo: TOAST	50
1.1.6. Fisiopatología del ictus isquémico agudo	55
1.2. Presentación clínica del ictus isquémico agudo	59
1.2.1. Evaluación clínica del ictus isquémico agudo	61
1.3. Técnicas radiológicas en el diagnóstico del ictus isquémico agudo	65
1.3.1. Tomografía computarizada	65
1.3.1.1. Tomografía computarizada sin contraste	66
1.3.1.1.1. <i>Alberta Stroke Program Early CT Score</i>	68
1.3.1.2. Angiografía por tomografía computarizada	70
1.3.1.2.1. <i>Clot Burden Score</i>	71
1.3.1.2.2. Cuantificación de la circulación colateral	73
1.3.1.3. Estudios de perfusión cerebral por tomografía computarizada	77

1.3.2. Resonancia magnética	79
1.3.2.1. Imágenes potenciadas en T2: T2*	80
1.3.2.2. Imágenes potenciadas en difusión	81
1.3.2.3. Imágenes potenciadas en T2: <i>Fluid Attenuated Inversion Recovery</i>	82
1.3.2.4. Angiografía por resonancia magnética	84
1.3.2.5. Estudios de perfusión cerebral por resonancia magnética	85
1.3.3. Arteriografía cerebral convencional	87
1.4. Tratamientos del ictus isquémico agudo	90
1.4.1. Fármacos trombolíticos	91
1.4.1.1. Alteplasa	91
1.4.1.2. Tenecteplasa	96
1.4.1.3. Prouroquinasa intraarterial	97
1.4.2. Trombectomía mecánica	98
1.4.2.1. Ensayos clínicos de primera generación (año 2013)	99
1.4.2.2. Ensayos clínicos de segunda generación (año 2015)	102
1.4.2.3. Ensayos clínicos de ventana ampliada (año 2018)	108
1.4.2.4. Trombectomía mecánica con o sin alteplasa intravenosa	110
1.4.2.5. Tipos de dispositivos endovasculares y perfil de efectividad	111
1.4.2.5.1. Trombólisis intraarterial	111
1.4.2.5.2. Dispositivos de trombectomía mecánica de primera generación	112
1.4.2.5.3. Dispositivos de trombectomía mecánica de segunda generación	112
1.4.2.5.4. Dispositivos de trombectomía mecánica de tercera generación	113
1.4.2.6. Técnicas de trombectomía mecánica	114
1.4.2.7. Complicaciones del tratamiento endovascular	119
1.5. Pronóstico y evolución clínica y radiológica del ictus isquémico agudo	124
1.5.1. Variables clínicas	124

1.5.1.1. Déficit neurológico basal	124
1.5.1.2. Resultado funcional	125
1.5.1.3. Tiempo de instauración del tratamiento del ictus isquémico agudo	126
1.5.2. Variables radiológicas	127
1.5.2.1. Circulación colateral	127
1.5.2.2. Grado de recanalización arterial	127
1.5.2.3. Hemorragia cerebral parenquimatosa	128
1.5.2.4. Volumen de infarto final	128
1.5.3. Cuidados postratamiento	129
1.6. Ictus isquémico agudo en pacientes menores de 18 años	130
1.6.1. Generalidades del ictus isquémico agudo en pacientes menores de 18 años	130
1.6.2. Presentación clínica del ictus isquémico agudo en pacientes menores de 18 años	131
1.6.3. Técnicas radiológicas en el diagnóstico del ictus isquémico agudo en pacientes menores de 18 años	132
1.6.4. Tratamiento del ictus isquémico agudo en pacientes menores de 18 años	133
1.6.5. Pronóstico y evolución clínica y radiológica del ictus isquémico agudo en pacientes menores de 18 años	135
2. HIPÓTESIS	137
3. OBJETIVOS	141
4. METODOLOGÍA	145
4.1. Metodología de los objetivos específicos 1 y 2	147
4.1.1. Diseño del estudio	147
4.1.2. Período de estudio	148
4.1.3. Ámbito de estudio	149
4.1.4. Selección de la población a estudio	153
4.1.4.1. Criterios de inclusión	153
4.1.4.2. Criterios de exclusión	154

4.1.4.3. Cálculo del tamaño muestral	155
4.1.5. Variables estudiadas	156
4.1.5.1. Variables clínicas	156
4.1.5.2. Variables radiológicas	156
4.1.6. Procedimiento endovascular	156
4.1.7. Seguimiento y recogida de información	157
4.1.7.1. Seguimiento de todos los pacientes	157
4.1.7.2. Definición de variables de seguimiento	157
4.1.7.2.1. Variables resultado según los objetivos	157
4.1.7.2.1.1. Variables resultado del objetivo específico 1	158
4.1.7.2.1.2. Variables resultado del objetivo específico 2	158
4.1.7.2.2. Variables independientes	158
4.1.8. Análisis estadístico	159
4.1.9. Limitaciones del estudio	159
4.1.10. Aspectos éticos	160
4.2. Metodología del objetivo específico 3	161
4.2.1. Diseño del estudio	161
4.2.2. Período de estudio	161
4.2.3. Ámbito de estudio	161
4.2.4. Selección de la población a estudio	162
4.2.4.1. Criterios de inclusión	162
4.2.4.2. Criterios de exclusión	163
4.2.4.3. Cálculo del tamaño muestral	164
4.2.5. Variables estudiadas	165
4.2.5.1. Variables clínicas	165
4.2.5.2. Variables radiológicas	165
4.2.6. Procedimiento endovascular	165
4.2.7. Seguimiento y recogida de información	166
4.2.7.1. Seguimiento de todos los pacientes	166

4.2.7.2. Definición de variables de seguimiento	166
4.2.7.2.1. Variables resultado	166
4.2.7.2.2. Variables independientes	167
4.2.8. Análisis estadístico	167
4.2.9. Limitaciones del estudio	168
4.2.10. Aspectos éticos	168
4.3. Metodología del objetivo específico 4	169
4.3.1. Diseño del estudio	169
4.3.2. Período de estudio	169
4.3.3. Ámbito de estudio	169
4.3.4. Selección de la población a estudio	170
4.3.4.1. Criterios de inclusión	170
4.3.4.2. Criterios de exclusión	171
4.3.5. Variables estudiadas	172
4.3.5.1. Variables clínicas	172
4.3.5.2. Variables radiológicas	173
4.3.6. Procedimiento endovascular	173
4.3.7. Seguimiento y recogida de información	173
4.3.7.1. Seguimiento de todos los pacientes	174
4.3.7.2. Definición de variables de seguimiento	174
4.3.7.2.1. Variables resultado	174
4.3.7.2.2. Variables independientes	174
4.3.8. Análisis estadístico	175
4.3.9. Limitaciones del estudio	175
4.3.10. Aspectos éticos	175
5. RESULTADOS	177
5.1. Resultados objetivos específicos 1 y 2	179
5.1.1. Selección de la población a estudio	179

5.1.2. Descripción de la población a estudio	180
5.1.2.1. Características basales de la población general	180
5.1.2.2. Características del procedimiento endovascular	184
5.1.2.3. Resultados clínicos y radiológicos de la población general	185
5.1.3. Objetivo específico 1: resultados clínicos y radiológicos	187
5.1.4. Objetivo específico 2: resultados clínicos y radiológicos	194
5.2. Resultados objetivo específico 3	202
5.2.1. Selección de la población a estudio	202
5.2.2. Descripción de la población a estudio	203
5.2.2.1. Características basales de la población general	203
5.2.2.2. Características del procedimiento endovascular	206
5.2.2.3. Resultados clínicos y radiológicos de la población general	208
5.2.3. Objetivo específico 3: resultados clínicos y radiológicos	210
5.3. Resultados objetivo específico 4	216
5.3.1. Selección de la población a estudio	216
5.3.2. Descripción de la población a estudio	216
5.3.2.1. Características clínicas basales	216
5.3.2.2. Características radiológicas basales y de procedimiento	217
5.3.3. Resultados clínicos y radiológicos	219
6. DISCUSIÓN	221
6.1. Breve discusión de los resultados obtenidos	223
6.1.1. Objetivo específico 1: discusión de los resultados	223
6.1.2. Objetivo específico 2: discusión de los resultados	224
6.1.3. Objetivo específico 3: discusión de los resultados	225
6.1.4. Objetivo específico 4: discusión de los resultados	225
6.2. Revisión de la literatura existente y contribución de los resultados obtenidos	227
6.2.1. Literatura existente sobre complicaciones intraprocedimiento de la trombectomía mecánica y discusión de nuestros resultados	227

6.2.2. Literatura existente sobre trombectomía mecánica en solitario frente a trombectomía mecánica con rtPA y discusión de nuestros resultados	231
6.2.3. Literatura existente sobre distintos dispositivos endovasculares tipo <i>stentriever</i> y discusión de nuestros resultados	234
6.2.4. Literatura existente sobre trombectomía mecánica en pacientes menores de 18 años y discusión de nuestros resultados	236
6.3. Fortalezas y limitaciones del estudio	239
6.3.1. Fortalezas	239
6.3.2. Limitaciones	241
6.4. Ensayos clínicos en curso relacionados con el estudio	243
6.4.1. SWIFT DIRECT	243
6.4.2. RACECAT	244
6.4.3. DIRECT-SAFE	245
6.4.4. MR CLEAN-NO IV	246
6.4.5. AcT	247
6.4.6. TIMELESS	248
6.4.7. ETERNAL-LVO	249
6.4.8. IPPS	250
6.4.9. Save ChildS Pro	252
7. CONCLUSIONES	253
8. LÍNEAS DE FUTURO	257
8.1. Situación actual y futuras perspectivas de las técnicas de imagen en el ictus isquémico agudo	259
8.2. Situación actual y futuras perspectivas del tratamiento trombolítico en el ictus isquémico agudo	261
8.3. Situación actual y futuras perspectivas del tratamiento endovascular en el ictus isquémico agudo	263

8.4. Situación actual y futuras perspectivas del diagnóstico y tratamiento en el ictus isquémico agudo en pacientes menores de 18 años	267
9. BIBLIOGRAFÍA	269
10. ANEXOS	315
10.1. Trabajos presentados en congresos	317
10.1.1. European Congress of Radiology (ECR). Viena, Austria (2017)	317
10.1.1.1. Comunicación 1	317
10.1.1.2. Comunicación 2	318
10.1.2. Cardiovascular and Interventional Radiological Society of Europe (CIRSE). Copenhagen, Dinamarca (2017)	319
10.1.2.1. Comunicación 1	319
10.1.3. World Federation of Interventional and Therapeutic Neuroradiology (WFITN). Budapest, Hungría (2017)	320
10.1.3.1. Comunicación 1	320
10.2. Publicaciones relacionadas con esta tesis doctoral	322
10.2.1. Neuroradiology	322
10.2.1.1. Publicación 1	322

RESUMEN

El tratamiento endovascular del ictus isquémico agudo ha supuesto un impacto inigualable en los resultados funcionales de estos pacientes. Los avances en las técnicas, materiales y dispositivos han ido a la par con los conocimientos que se han ido adquiriendo por el personal sanitario en los últimos años. A pesar de estos avances existen diversos problemas, dificultades o contrariedades en el tratamiento endovascular de esta patología.

Para ayudar a resolver algunos de estos dilemas realizamos un estudio de cohortes prospectivo en el que nos planteamos analizar los resultados clínicos y radiológicos de los pacientes con complicaciones arteriales intraprocedimiento (CAI), el efecto de la alteplasa sistémica combinada con la trombectomía mecánica (TM) y la efectividad de los distintos dispositivos de recanalización endovascular de tercera generación. Así mismo, analizamos el perfil de eficacia y seguridad de la TM en pacientes menores de 18 años con ictus isquémico agudo.

Las CAI, que afortunadamente ocurren en una pequeña proporción de los pacientes tratados con TM, se asocian con peores resultados clínicos y radiológicos tanto a corto como a largo plazo. Parece que la infusión previa de alteplasa de forma sistémica ayuda al tratamiento endovascular reduciendo la duración del procedimiento, aumentando la tasa de recanalización completa y de independencia funcional. No parece que haya diferencias entre los diferentes modelos de *stentriever*s existentes en el mercado. Parece que la TM es una técnica segura y eficaz en pacientes menores de 18 años con ictus isquémico agudo y discordancia clínico-radiológica. Especialmente en pacientes adolescentes que cumplen criterios clínicos y radiológicos similares a los dictados en las guías internacionales estandarizadas de tratamiento para adultos.

ABSTRACT

Endovascular treatment of acute ischemic stroke has had a unique impact on the functional outcomes of large vessel occlusion patients. Advances in techniques, materials and devices have gone hand in hand with the knowledge that has been acquired by healthcare personnel in recent years. Despite these advances, there are various problems, difficulties or setbacks in the endovascular treatment of this pathology.

To help resolve some of these dilemmas, we conducted a prospective cohort study in which we planned to analyze the clinical and radiological results of patients with intraprocedural complications, the effect of alteplase combined with mechanical thrombectomy, and the effectiveness of the various third-generation endovascular recanalization devices. Likewise, we analyzed the safety profile of TM in patients under 18 years of age with acute ischemic stroke.

Intraprocedural complications, which fortunately occur in a small proportion of patients treated with mechanical thrombectomy are associated with poorer clinical and radiological outcomes both in the short and long term. It seems that the previous infusion of alteplase systemically helps endovascular treatment by reducing the duration of the procedure, increasing the rate of complete recanalization and functional independence. There does not seem to be any difference between the different models of stentrievors on the market. It seems that mechanical thrombectomy is a safe and effective technique in patients under 18 years of age with acute ischemic stroke and clinical-radiological discordance. Especially in teenagers who meet clinical and radiological criteria, similar to those dictated in standardized international treatment guidelines for adults.

1.

INTRODUCCIÓN

1.1. GENERALIDADES DEL ICTUS ISQUÉMICO AGUDO

Los cambios ocurridos tanto en el diagnóstico como en el tratamiento del accidente cerebrovascular (ACV) isquémico agudo en los últimos años constituye indudablemente una de las revoluciones más importantes de la Medicina moderna.

En el año 2015, 5 ensayos clínicos de casos y controles, prospectivos y aleatorizados se publicaron cambiando la visión que hasta entonces se tenía del ictus isquémico agudo.²⁻⁶ Mostraron la superioridad de la TM frente al tratamiento médico, rompiendo los estándares de manejo establecidos hasta entonces. Previo a estas publicaciones, las opciones de tratamiento agudo específico se limitaban a la alteplasa, forma recombinante del activador tisular del plasminógeno, del inglés, *recombinant tissue plasminogen activator* (rtPA). Este fármaco, se administraba en un plazo máximo de 4,5 h desde la última vez que se observó al paciente asintomático. Este estrecho margen de tiempo impidió que muchos pacientes recibieran una terapia adecuada, a menudo relacionada con presentaciones tardías fuera de esta ventana de tiempo.

1.1.1. DEFINICIÓN DE ICTUS ISQUÉMICO AGUDO

El ACV isquémico agudo es el tipo más común de ACV. Es una afección médica en la que la interrupción repentina del flujo sanguíneo concluye en la muerte celular.

El primero en utilizar el término de ACV para detallar las alteraciones no traumáticas del sistema nervioso central de aparición brusca fue William Cole en 1689.^{7,8} Hasta entonces, el término más utilizado era «Apoplejía»; expresión usada incluso por Hipócrates.⁸ El vocablo «Apoplejía» incluía episodios isquémicos y hemorrágicos.

En el año 1970, la Organización Mundial de la Salud (OMS) en una conferencia celebrada en Mónaco, define el ACV como «la aparición brusca de signos clínicos de alteración focal (o global) de la función cerebral que duran más de 24 h o conducen a la muerte, sin causa aparente distinta de la de origen vascular».⁹ En esta definición, se incluían casos de ACV isquémico agudo, hemorragia cerebral parenquimatosa y hemorragia subaracnoidea (HSA). Sin embargo, no se incluía el isquémico transitorio (AIT). Este término se acuña a finales de los años 60, principios de los 70. AIT define a los «episodios de

disfunción temporal y focal de origen vascular, con una duración variable: generalmente de 2 a 15 min y, ocasionalmente hasta un día (24 h) que no dejan déficit neurológico persistente».¹⁰

En el año 2009, esta definición fue actualizada por la Asociación Estadounidense del Corazón/Asociación Estadounidense de Accidentes Cerebrovasculares, del inglés, *American Heart Association/American Stroke Association* (AHA/ASA).¹¹ Ésta define el AIT como un «episodio transitorio de disfunción neurológica causado por isquemia focal del cerebro, la médula espinal o la retina sin infarto agudo».¹¹

En el año 2013, a luz de nuevos avances en el campo de la Medicina, especialmente en la neuroimagen, esta definición fundamentalmente clínica del ACV,^{8,12} fue redefinida por la AAH/ASA. Así, el ACV isquémico agudo se define como «la muerte brusca de las células del cerebro, la médula espinal o la retina atribuible a la isquemia, con base en 1) evidencia patológica, de imagen u otra evidencia objetiva de lesión isquémica focal cerebral, medular o retiniana en una distribución vascular definida; o 2) evidencia clínica de lesión isquémica focal cerebral, medular o retiniana basada en síntomas que persisten \geq 24 h o hasta la muerte, y se excluyen otras etiologías».⁸ La expresión de ictus isquémico agudo, sinónimo de ACV isquémico agudo, es relativamente reciente y es en la actualidad el término más utilizado para referirse a esta patología en el ámbito de la Neurología Vascul ar. Aproximadamente el 80 % de los ACV corresponden a fenómenos isquémicos y el 20 % restante a hemorrágicos.

Sin duda, nuevas investigaciones y un mejor conocimiento de las distintas facetas que acompañan al ictus isquémico agudo harán necesario en los próximos años, nuevas definiciones.¹²

1.1.2. EPIDEMIOLOGÍA Y ASPECTOS SOCIOECONÓMICOS DEL ICTUS ISQUÉMICO AGUDO

Tomando como referencia los datos obtenidos en el *Global Burden of Disease* en 2016,¹³ se estima que aproximadamente 1 de cada 4 personas mayores de 25 años sufrirá un ACV a lo largo de su vida: el 24,7 % de los hombres y el 25,1 % de las mujeres. El 18,3 % sufrirá un ACV isquémico y un 8,2 % ACV hemorrágico.

Los países con mayor riesgo son los países desarrollados y los de menor riesgo los países en vías de desarrollo. De este modo, las zonas de mayor incidencia se corresponden con el Este de Asia (38,8 %), Europa Central (31,7 %) y Europa del Este (31,6 %); y las de menor incidencia son las zonas de África subsahariana oriental (11,8 %) (figura 1).

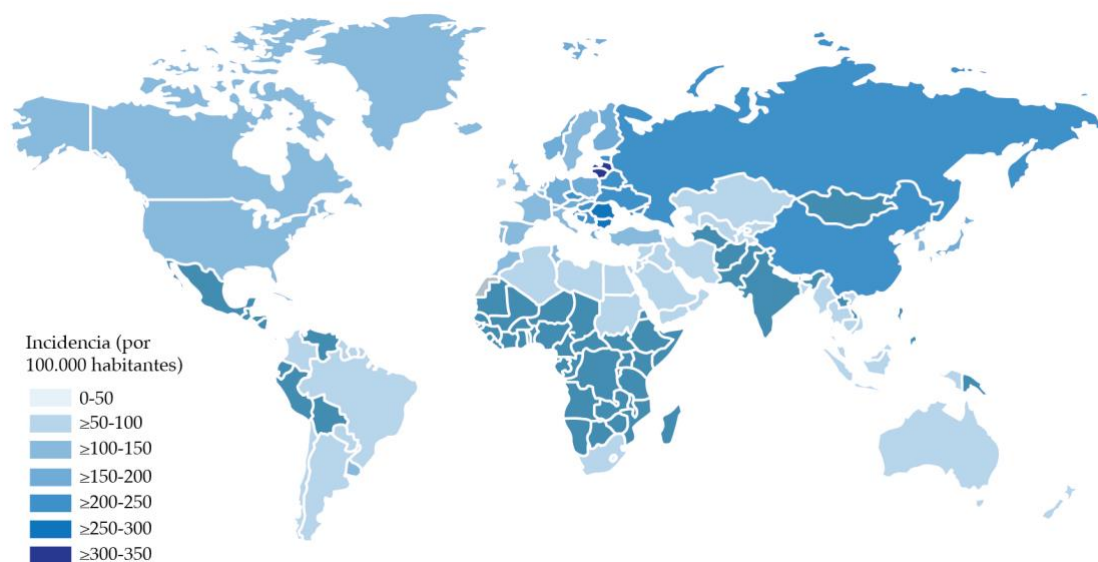


Figura 1. Representación del riesgo vital de accidente cerebrovascular en ambos sexos por países. Figura adaptada de Feigin VL et al. NEJM, 2018.¹³

Desde 1990 a 2016, en este mismo estudio,¹³ se observó un aumento en el riesgo medio global de ACV durante toda la vida. Aumentó del 22,8 % en 1990 al 24,9 % en 2016. Asimismo, se observó un aumento del ACV isquémico respecto al hemorrágico.¹³

Por sexos, en 2016, el riesgo de ACV global de por vida entre los hombres no fue significativamente diferente al de las mujeres.¹³ Sin embargo, estudios más recientes prevén que la prevalencia de ACV en las mujeres aumente rápidamente, debido, entre otros, al aumento de la edad promedio de la población femenina mundial. Se ha descrito, además, que los factores de riesgo vascular difieren entre mujeres y hombres.¹⁴ Es por ello, que cada vez es más importante diferenciar por sexos a la hora de referirse a la incidencia y prevalencia del ACV.¹⁵⁻¹⁷

El ACV es, por tanto, una de las causas más frecuentes de mortalidad y morbilidad en el mundo.^{18,19} En 2016 se produjeron 13,7 millones de casos de ACV en el mundo.¹⁸ En ese año, el ACV fue la segunda causa de muerte a nivel mundial tras el accidente cardiovascular con 5,5 millones de muertes.^{13,18} Además, fue la segunda causa de aumento en los años de vida ajustados por discapacidad, del inglés, *disability-adjusted life-years* (DALYs). El número de DALYs fue ligeramente mayor en hombres y en el ACV hemorrágico.¹⁸

Aproximadamente la mitad de los pacientes que sobreviven al ACV presentan algún tipo de discapacidad.²⁰ En una revisión realizada en el año 2016, tomando como base 42 estudios de 14 países, Rajsic

S et al.²¹ estimaron que el coste medio por paciente al mes tras un ACV era de 1.515 euros; con un rango que iba desde los 845 euros en Italia a los 4.850 euros en Estados Unidos.²¹ La mayor parte de este dinero se destina fundamentalmente a la rehabilitación y los cuidados de enfermería posteriores al ACV.²¹ En el conjunto de países de la Unión Europea, se estima que los costes anuales para el tratamiento y la atención del paciente con son de unos 27 mil millones de euros; 18,5 mil millones correspondientes a costes médicos directos y 8,5 mil millones a costes indirectos por pérdida de la productividad individual. Además, otros 11,1 mil millones de euros corresponden al cuidado no registrado tras el ACV. En Estados Unidos, se gastaron un total de 65,5 mil millones de dólares en ACV en 2008; 67 % para costes directos y un 33 % para costes indirectos.^{20,21}

En un estudio reciente²² realizado en Estados Unidos en el que se incluyeron más de 250 millones de pacientes con y sin antecedente de ACV, se concluye que los costes directos anuales ajustados para cada paciente con ACV son 4.317 dólares mayores que el control, lo que resultó en un gasto incremental neto de 38 mil millones de dólares. Según la diferencia salarial, los días laborales perdidos y la mortalidad, el coste indirecto del subempleo fue de 38,1 mil millones y el de la mortalidad prematura de 30,4 mil millones.²² La AHA/ASA prevé que para el año 2030, el coste médico directo de los ACV alcanzará los 184,1 mil millones de dólares.^{21,23}

Al igual que en el resto de países, en España, pese al descenso en la mortalidad que se viene observando desde la década de los 60 y que se ha continuado hasta la actualidad, las enfermedades cardiovasculares todavía suponen una importante carga económica.²⁴

El ACV supone, por lo tanto, una importante carga para la Salud Pública. Esta carga aumentará en las próximas décadas debido a los cambios demográficos, particularmente en los países en desarrollo.²²

Como se ha mencionado con anterioridad, el envejecimiento y el aumento de la población han provocado un incremento de los DALYs en las últimas décadas. Así, el ACV es uno de los mayores problemas de Salud Pública del siglo XXI constituyendo, además, un área importante de investigación.²⁰ Es por ello que el uso de medidas preventivas para la reducción de la incidencia de ACV es esencial para evitar la tendencia natural al aumento de la carga económica y social asociados a esta enfermedad.^{20,22} Asimismo, las medidas para manejar las comorbilidades deben considerarse como parte de estrategias más amplias para mitigar los impactos sociales y económicos del ACV.²⁵

1.1.3. FACTORES DE RIESGO DEL ICTUS ISQUÉMICO AGUDO

Hasta el 90 % de los ictus isquémicos agudos están relacionados con aproximadamente una decena de factores de riesgo²⁶⁻²⁸ y por tanto pueden ser prevenidos.

Los factores de riesgo a los que se ha asociado el ictus isquémico son: la hipertensión arterial, el estilo de vida (baja actividad física), la relación apolipoproteína B/lipoproteína A, la dieta, el nivel de grasa intraabdominal (índice cintura-cadera), los factores psicosociales (estrés, depresión), el tabaquismo, las alteraciones cardíacas (fibrilación auricular, infarto de miocardio previo), el alto consumo de alcohol y la diabetes mellitus.

La prevención primaria del primer ictus isquémico y la prevención secundaria del ictus recurrente son una alta prioridad para nuestra sociedad. La prevención primaria del ictus isquémico incluye el tratamiento de la hipertensión, la modificación del estilo de vida, la dieta, la regulación de los trastornos lipídicos y la diabetes mellitus. Asimismo, está indicado el tratamiento antiplaquetario para pacientes con alto riesgo vascular y la anticoagulación en pacientes con fibrilación auricular.

La prevención secundaria incluye el tratamiento de la resistencia a la insulina, la endarterectomía carotídea o colocación de *stent* en la arteria carótida extracraneal y cierre del foramen oval permeable en pacientes seleccionados (tabla 1).²⁸

En los casos de aterosclerosis cerebral, el tratamiento incluye fármacos antiplaquetarios, control agresivo de los factores de riesgo y cambios en el estilo de vida.²⁹

Tabla 1. Opciones terapéuticas de prevención secundaria después de un accidente cerebrovascular isquémico agudo. Tabla adaptada de Diener H-C et al. Journal of the American College of Cardiology, 2020.²⁸

Patients with TIA or Ischemic Stroke	
Lifestyle	Education Treatment targets* Weight loss Physical activity Stop smoking Reduce alcohol
Hypertension	Treat to target: < 140/90 mmHg High risk: 120-130/80 mmHg
Lipids	Treat to target LDL < 70-100 mg/dl Statins
Diabetes	Antidiabetics, diet, weight loss
Antiplatelet therapy	Short term (10-21 days): aspirin plus clopidogrel Long term: aspirin or dlopido-grel or aspirin plus ER-dipyridamole
Cardiac embolism	Oral anticoagulation VKA-antagonists (INR 2.0-3.0) DOACs preferred LAA occlusion (contraindication for direct oral anticoagulant)
ESUS	Aspirin
Patent foramen ovale	PFO closure, < 60 years, Non-lacunar stroke
Symptomatic carotid Stenosis 70 %-99 %	Carotic endarterectomy or stenting
Intracranial stenosis Vertebral stenosis	Best medical treatment

*Treatment targets for blood pressure, low-density lipoprotein cholesterol, glycosylated hemoglobin, and physical activity should be defined.; ER: Extended Release; ESUS: Embolic Stroke of Undetermined Source; LAA: Left Atrial Appendage; OAC: Oral Anticoagulant; PFO: Patent Foramen Ovale; TIA: Transient Ischemic Attack; VKA: Vitamin K Antagonists.

Respecto al ACV hemorrágico, las estrategias preventivas más importantes en la prevención primaria y secundaria de la HIC incluyen el tratamiento de la hipertensión y la reducción de la ingesta de alcohol. En pacientes con fibrilación auricular y/o contraindicaciones permanentes para la anticoagulación oral, la oclusión de la orejuela auricular izquierda es una opción.²⁸

1.1.4. ETIOPATOGENIA DEL ICTUS ISQUÉMICO AGUDO

Un ictus isquémico se produce cuando se interrumpe el flujo de sangre a un área del parénquima cerebral en el contexto de una hipoperfusión sistémica, una oclusión local o un trombo procedente de una arteria o del corazón.³⁰⁻³² Así, se distinguen distintos mecanismos etiopatogénicos potencialmente causa de un ictus isquémico como se recoge en la tabla 2.

Tabla 2. Mecanismos etiopatogénicos de ictus isquémico. Tabla adaptada de Campbell BCV et al. Lancet, 2020.³⁰

Mecanismos etiopatogénicos de ictus isquémico	
Aterosclerosis	Arco aórtico o arterias cervicales extracraneales Arterias cerebrales
Embolismo cardiaco	Fibrilación auricular Acinesia o discinesia de miocardio Foramen oval permeable Endocarditis
Enfermedad de pequeño vaso	
Otras causas	Otras enfermedades arteriales (ej. disección, vasculitis) Enfermedades hematológicas (ej. síndrome antifosfolípido, policitemia vera, trombocitosis esencial)

Teniendo en cuenta el tamaño de la arteria donde se produce la oclusión, el ictus isquémico se divide en oclusión de gran vaso (OGV) y oclusión de pequeño (OPV). La aterosclerosis cerebral es una de las principales etiologías de ictus isquémico en el mundo²⁹ y se asocia con un riesgo relativamente alto de recurrencia. Por ello, esta entidad será descrita de forma independiente.

1.1.4.1. Oclusión de gran vaso

La OGV se refiere a la oclusión de vasos proximales. Comprendiendo así la arteria carótida interna (ACI) intradural, los segmentos proximales de las arterias cerebrales anteriores (ACA), arterias cerebrales medias (ACM) y arterias cerebrales posteriores (ACP). Asimismo, se incluyen las arterias vertebrales (AV) intradurales y la arteria basilar (AB).³³⁻³⁶

Las OGV representan hasta el 46 % de los ACV de tipo isquémico³⁶ y, su importancia radica en que aumentan en más del doble el riesgo de muerte o dependencia en comparación con los ictus isquémicos agudos de otro tipo, no OGV.³³ Se estima que la incidencia anual de OGV en Estados Unidos es de 24/100000 personas al año. La mayoría en pacientes entre 65-70 años y en la circulación anterior (80 %).³⁶ A diferencia de los pacientes con OGV en la circulación anterior, los pacientes con OGV en la circulación posterior tienden a ser más jóvenes.³⁶

Son muchos los mecanismos descritos a través de los cuales se puede producir una OGV. Los mecanismos más frecuentes son enumerados en la tabla 3.^{30,32,36-39}

Tabla 3. Mecanismos etiopatogénicos de oclusión de gran vaso. ^{30,32,36-39}

Mecanismos etiopatogénicos de oclusión de gran vaso
1. Oclusión in situ debida a la ruptura de una placa arterioesclerótica en una arteria cerebral
2. Embolismo arterio-arterial por una placa de arterioesclerosis en una arteria periférica
3. Embolismo de origen cardiaco, generalmente secundario a una fibrilación auricular
4. Patología vascular arterial cerebral
5. OGV secundario a una patología sistémica
6. Idiopático o criptogénico

La oclusión in situ debida a la ruptura de una placa arterioesclerótica de una arteria cerebral o el embolismo arterio-arterial de una placa arterioesclerótica procedente de una arteria periférica son las causas más frecuentes de OGV. El primer mecanismo predomina en países asiáticos mientras que el segundo en países occidentales.³⁹⁻⁴¹ El lugar más frecuente de origen de los émbolos suele ser la porción inicial de la arteria carótida interna.^{40,42,43}

El tercer mecanismo son los émbolos de origen cardiaco en el contexto de una FA, foramen ovale persistente, hipocinesia de la pared cardiaca secundaria a un infarto de miocardio previo o en pacientes con endocarditis infecciosa. Los ictus isquémicos asociados a una fibrilación auricular predominan en personas mayores y en pacientes obesos.^{32,44,45} Y, en el contexto de endocarditis infecciosa, son especialmente frecuentes en la producida por *Estafilococo aureus*.⁴⁶

El cuarto mecanismo lo constituye la patología vascular arterial cerebral. Además de por una placa o un embolo, también, se puede producir una OGV como consecuencia de una disección⁴⁷; en el contexto de

una vasculitis³² o en el síndrome de vasoconstricción cerebral reversible.⁴⁸ La disección suele producirse en la porción extracraneal de las carótidas o arterias vertebrales; es más frecuente en individuos jóvenes y se suele asociar a un antecedente traumático; aunque también se han descrito formas espontáneas o asociadas con enfermedades del colágeno como la displasia fibromuscular o el síndrome de Ehlers-Danlos.^{32,47}

Una causa poco frecuente de ictus isquémico agudo, pero importante son aquellos asociados a procesos hematológicos como la trombocitosis esencial, la policitemia vera y el síndrome fosfolipídico. Sin embargo, en este tipo de patologías el hallazgo más frecuente es una oclusión venosa.⁴⁹

Por último, en aproximadamente el 17 % de los pacientes con ictus isquémico agudo no se encuentra una patología específica.⁵⁰ Es conocido como ictus criptogénico, del inglés, *Embolic Stroke of Unknown Source* (ESUS) y ha adquirido una gran relevancia en la práctica clínica en los últimos años. Este subtipo de ictus de causa no determinada,⁵⁰ suele predominar en pacientes jóvenes y suelen ser formas desde un punto de vista clínico más leves. Además, parecen estar causados por émbolos y tienen una gran tendencia a recurrir (5 % por año).⁵¹ Un estudio reciente, en el que se incluyeron 7.213 pacientes con ESUS, pretendía establecer una relación entre los ESUS y fuentes de embolia sistémicas potenciales. Este estudio mostró que estos pacientes efectivamente presentaban múltiples fuentes de embolia potenciales, siendo las más frecuentes la cardiopatía auricular, cardiopatía del ventrículo izquierdo y aterosclerosis. Además no se identificaron diferencias entre el tratamiento anticoagulante con rivaroxabán y el antiagregante con aspirina en la prevención secundaria.⁵¹

1.1.4.2. Oclusión de pequeño vaso

El ictus isquémico por OPV se produce cuando se ocluye una arteria lenticular o perforante. Son los responsables del infarto lacunar. Representan el 20 %-30 % de los ictus isquémicos.^{52,53}

En 1965, Fisher CM⁵⁴ describe que la mayor parte de las OPV están causadas por una desorganización segmentaria de las arteriolas asociada a un engrosamiento, hemorragia y depósito de fibrina. A esta alteración la denominó, lipohialinosis.⁵⁴ Ésta se ve favorecida por un aumento mantenido de la presión arterial.^{52,53} Además de la lipohialinosis, otras causas descritas de OPV son las placas de ateroma localizadas en el origen de las arterias perforantes (pequeños microateromas) o embolos.^{52,53}

El ictus lacunar puede ser asintomático o causar síndromes lacunares; de los que se han descrito más de un centenar de tipos distintos. Característicamente, todos estos síndromes no presentan signos o síntomas corticales tales como afasia, apraxia, agnosia, alteración el campo visual o la memoria, estupor, coma, pérdida de consciencia o epilepsia.^{52,53} Probablemente, los 5 síndromes más prevalentes son los ictus motores puros, los ictus sensoriales puros, la ataxia-hemiparesia, la disartria-torpeza de la mano y los ictus isquémicos agudos sensitivomotores.⁵²

Para el diagnóstico de un ictus lacunar, es necesaria una combinación de síntomas clínicos y hallazgos neurorradiológicos determinados. La neuroimagen con tomografía computarizada (TC) o resonancia magnética (RM) debe ser normal o revelar una lesión relevante del tronco encefálico o subcortical con un diámetro de menos de 15 mm. Además, se deben descartar posibles fuentes cardíacas de embolia y los vasos en el área afecta no deben demostrar una estenosis superior al 50 % en una arteria proximal ipsilateral. Aunque estos criterios han sido adoptados por muchos profesionales, algunos han argumentado que su interpretación estricta puede infravalorar el número total de casos de ictus lacunar.^{52,53}

Existen muchas clasificaciones de los infartos lacunares. La más conocida, es la descrita en el *Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment* (TOAST).⁵⁵ Esta clasificación se desglosará en el apartado 1.5. En la tabla 4 se muestran las diferentes clasificaciones el infarto lacunar a lo largo del tiempo según criterios clínicos, radiológicos o patológicos.^{52,53}

Tabla 4. Sistemas de clasificación del ictus lacunar.⁵⁵⁻⁶² Tabla adaptada de Regenhardt RW et al. J stroke Cerebrovasc Dis Off J Natl Stroke Assoc, 2019.⁵²

Lacunar infarct		
LS classification	Assessment	Definition
TOAST	Clinical	CT/MRI unremarkable/with subcortical lesion < 15 mm that explains acute symptoms, no cardioembolism, no ipsilateral large-vessel stenosis > 50 %
CCS	Clinical	CT/MRI with lesion in territory of penetrating vessel and < 20 mm that explains acute symptoms, no focal pathology in parent artery
ASCOD	Clinical	CT/MRI with small/deep lesion < 15 mm that explains acute symptoms, stuttering symptoms, CT/MRI evidence of chronic LS/WMH/CMB/PVS
STRIVE	Radiographic	Recent small subcortical infarcts are DWI hyperintensities < 20 mm, chronic lacunes are T2 hypointensities with hyperintense rim < 15 mm
Poirier and Derouesne	Pathologic	Type Ia old infarcts < 20 mm with pan-necrotic cavitation and scattered macrophages, Type Ib incomplete infarcts
cSVD disease process	Vessel size (nm)	Definition
Arteriosclerosis	200-800	Microatheromatous plaques with foam cells
Arteriolosclerosis	40-150	Concentric hyaline thickening of vessel wall
Lipohyalinosis	40-300	Noninflammatory lipid and protein aggregation

TOAST: Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment; CCS: Causative Classification of Stroke; ASCOD: Atherosclerosis, Small vessel disease, Cardiac pathology, Other Causes, Dissection; STRIVE: Standards for Reporting Vascular changes on nEuroimaging; LS: lacunar stroke; WMH: white matter hyperintensity; CMB: cerebral microbleed; PVS: perivascular space.

1.1.4.3. Aterosclerosis cerebral

La aterosclerosis cerebral es una de las principales causas de ictus isquémico en todo el mundo.⁶³ Representa casi el 10 % de los ictus isquémicos en los Estados Unidos⁶⁴ y hasta el 50 % de los ictus isquémicos en Asia.⁶⁵ Se estima que la prevalencia real de la aterosclerosis cerebral es mayor de lo publicado. Esto se debe a que las herramientas de diagnóstico actuales tienden a infradiagnosticar las placas ateroscleróticas no estenóticas sintomáticas. De hecho, un estudio posmortem en pacientes con ictus isquémico encontró una alta prevalencia de placas ateroscleróticas no estenóticas cerebrales. Casi el 6 % de éstas tenían trombos superpuestos y, finalmente, se establecieron como causa del ictus isquémico.⁶⁶

Los factores de riesgo de la aterosclerosis cerebral tanto sintomática como asintomática incluyen edad, raza asiática y negra, estilo de vida sedentario, tabaquismo, hipertensión, diabetes mellitus, hiperlipidemia y síndrome metabólico.⁶⁷

Los mecanismos etiopatogénicos de ictus isquémico en la aterosclerosis cerebral incluyen la embolización arterio-arterial, la enfermedad de pequeño vaso y la alteración de la perfusión distal. En ciertos casos, pueden coexistir más de un mecanismo.⁶³ Una placa aterosclerótica asintomática, puede potencialmente ser sintomática mediante tres mecanismos: la rotura de la placa, el hematoma intraplaca o la formación de trombos debido a las alteraciones hemodinámicas.^{68,69} Esto conduce a embolismos arterio-arteriales, oclusión de las arterias perforantes, estenosis progresiva de estos vasos y alteraciones en la perfusión.

El patrón de isquemia en neuroimagen puede ayudar a inferir el mecanismo. Por ejemplo, un infarto de territorio frontera puede implicar un deterioro de la perfusión como mecanismo; múltiples infartos corticales sugieren embolización; y un solo infarto profundo sugiere enfermedad de las arterias perforantes. Al tratar a pacientes con aterosclerosis cerebral sintomática, identificar el mecanismo tiene importantes implicaciones terapéuticas.^{68,69}

A lo largo de los años, los avances en el diagnóstico y el tratamiento de la aterosclerosis cerebral han conducido a una reducción de las tasas de ictus isquémico.⁶⁷ Sin embargo, el riesgo de recurrencia del ictus isquémico sigue siendo elevado y alcanza el 12 % en el primer año a pesar de un tratamiento médico óptimo.^{70,71} La terapia médica sigue siendo el tratamiento preventivo de elección. Esto incluye, como se ha mencionado anteriormente, el tratamiento antiplaquetario, el control de los factores de riesgo y cambios en el estilo de vida.

1.1.5. SISTEMAS DE CLASIFICACIÓN DEL ICTUS ISQUÉMICO AGUDO

A pesar de los grandes avances en las técnicas de diagnóstico, la etiología del ictus isquémico agudo sigue siendo poco clara en un porcentaje significativo de pacientes. Como resultado, en las últimas décadas han surgido diferentes clasificaciones etiológicas de ictus isquémicos como se recogen en la tabla 5.

Tabla 5. Sistemas de clasificación del ictus isquémico agudo.

Sistemas de clasificación del ictus isquémico agudo
<i>National Institute for Neurological Disorders and Blindness (NINDB), 1958</i> ⁷²
<i>Harvard Cooperative Stroke Registry, 1978</i> ⁷³
<i>Stroke Data Bank, 1988</i> ⁷⁴
<i>The Laussane Stroke Registry, 1988</i> ⁷⁵
<i>Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST), 1993</i> ⁵⁵
<i>Baltimore Washington, 1995</i> ⁷⁶
Clasificación del Grupo de Estudio de Enfermedades Cerebrovasculares de la Sociedad Española de Neurología (GEECV/SEN), 1998 ⁷⁷
<i>Stop-Stroke Study TOAST (SSS-TOAST), 2005</i> ⁷⁸
<i>Modified-TOAST, 2007</i> ⁷⁹
<i>Causative Classification System (CCS), 2007</i> ^{56,80}
<i>The A-S-C-O [A for atherosclerosis, S for small vessel disease, C for cardiac source, O for other cause] (phenotypic) classification of stroke, 2009</i> ⁸¹
<i>Chinese ischemic stroke classification (CISS), 2011</i> ⁸²
<i>The A-S-C-O-D [A for atherosclerosis, S for small vessel disease, C for cardiac source, O for other cause, D for dissection] Phenotyping of Ischemic Stroke (Updated ASCO Phenotyping), 2013</i> ⁵⁷
<i>Subtypes of Ischaemic Stroke Classification System (SPARKLE), 2014</i> ⁸³

La mayoría de las clasificaciones se basan en criterios fenotípicos o causales, existiendo una multitud de criterios publicados por diferentes autores.

Las clasificaciones fenotípicas tienen el objetivo de describir las patologías subyacentes concurrentes, sin destacar la etiología más probable del ictus isquémico, mientras que las clasificaciones causales se centran en establecer la causa más probable, descuidando las posibles enfermedades asociadas.⁸ Las clasificaciones fenotípicas categorizan a los pacientes en más de un subtipo etiológico asignando a cada uno de ellos un grado de probabilidad causal. Ejemplos de clasificaciones fenotípicas son la clasificación de Baltimore-Washington⁷⁶ y la clasificación A-S-C-O.⁸¹ Las clasificaciones causales más utilizadas son la clasificación TOAST⁵⁵, *The Laussane Stroke Registry*,⁷⁵ y en España la clasificación GEECV/SEN.⁷⁷ Estas clasificaciones consideran únicamente la causa más probable del ictus e ignoran otras posibles causas coexistentes.⁸⁴

1.1.5.1. Sistemas de clasificación del ictus isquémico agudo: TOAST

La clasificación TOAST,⁵⁵ clasificación de tipo causal, es el sistema más utilizado en todo el mundo para establecer la etiología del ictus isquémico. Distingue 5 subtipos (Tablas 6 y 7). Cada subtipo de ictus isquémico tiene sus factores de riesgo⁸⁵, tasa de recurrencia⁸⁶, y supervivencia⁸⁵ característicos que difieren con otros subtipos.

Esta clasificación fue implementada para el estudio *ORG 10172* para el tratamiento de ictus isquémicos agudos.⁵⁵ A pesar de que este estudio no fue concluyente,⁸⁷ esta clasificación comenzó a utilizarse para un gran número de estudios epidemiológicos,⁸⁸ de intervención,⁸⁷ y de evaluación de factores de riesgo^{89,90} y de pronóstico.⁹¹ Además se comenzó a utilizar tanto para el ictus isquémico agudo como para el AIT.⁹² Sin embargo, a pesar de ser muy utilizada debido a su relativa sencillez, existen numerosas controversias respecto a su fiabilidad y validez.^{42,93,94} La fiabilidad varía entre subtipos. En este sentido, la fiabilidad es alta para la aterosclerosis y el embolismo cardiaco pero baja para los ictus lacunares y los ictus de causa indeterminada.⁹⁴

Respecto al ictus lacunar, la menor fiabilidad y validez de esta clasificación se debe a los criterios diagnósticos que rigen esta entidad. El punto de corte de 15 mm se consideraba tradicionalmente el límite de tamaño superior de los infartos lacunares, según los estudios de TC. Sin embargo, los estudios de RM han demostrado que en la fase aguda los infartos lacunares pueden llegar hasta los 20 mm en las secciones axiales y, por lo tanto, no es válido un criterio estricto de tamaño.⁹⁵ Además, varios estudios han demostrado las limitaciones de los síndromes clínicos lacunares en la predicción de los infartos relacionados con la OPV.^{96,97} Potter et al. observaron que el 23 % de los pacientes con un síndrome cortical sufrieron un infarto lacunar agudo, mientras que el 16 % de los pacientes con un síndrome lacunar sufrieron un infarto cortical agudo.⁹⁶ Estos resultados indican que si excluyésemos las pruebas de RM, el diagnóstico de la enfermedad por OPV no sería preciso.⁹⁸ Además, según esta clasificación, las lesiones isquémicas de > 15 mm se incluirían en el grupo de ictus de causa no determinada.⁹⁹

Los estrictos criterios de la enfermedad por OPV y la necesidad de identificar un mecanismo podrían complicar aún más la clasificación de los infartos subcorticales. Estudios recientes concluyen que la oclusión de la rama de la arteria asociada a placas ateroscleróticas de la arteria parental puede causar infartos

subcorticales únicos, siendo en numerosas ocasiones, radiológicamente indistinguibles de los infartos lacunares.¹⁰⁰

Debido a estos errores de clasificación, la categoría de ictus de origen indeterminado esta sobredimensionada. Por un lado, los ictus lacunares de > 15 mm se incluyen en este grupo. Por otro lado, en muchos pacientes con ictus isquémico no se diagnostican fuentes cardioembólicas de riesgo moderado por ausencia de la realización de ecocardiografía transesofágica.^{101,102} Por todo ello, ciertos pacientes podrían ser asignados erróneamente a la categoría indeterminada debido a dos causas identificadas (ictus lacunar y fuente cardiaca cardioembólica).^{42,103} También se ha documentado que la fiabilidad y validez de esta clasificación varían en función de la experiencia clínica del médico y de la gravedad del ictus.^{95,104} Basándose en los criterios de la clasificación TOAST, el ictus isquémico puede agruparse en 5 subtipos principales de patología o etiología (tablas 6 y 7).

Tabla 6. Clasificación TOAST. Tabla adaptada de Adams HPJ et al. Stroke, 1993.⁵⁵

Features of TOAST Classification of Subtypes of Ischemic Stroke				
Features	Subtypes			
	Large-artery atherosclerosis	Cardioembolism	Small-artery occlusion	Other cause
Clinical				
Cortical or cerebellar dysfunction	+	+	-	+/-
Lacunar syndrome	-	-	+	+/-
Imaging				
Cortical, cerebellar, brain stem, or subcortical infarct > 1.5 cm	+	+	-	+/-
Subcortical or brain stem infarct < 1.5 cm	-	-	+/-	+/-
Tests				
Stenosis of extracranial internal carotid artery	+	-	-	-
Cardiac source of emboli	-	+	-	-
Other abnormality on tests	-	-	-	+

Tabla 7. Actualización de la clasificación TOAST. Tabla adaptada de Adams HP et al. Stroke, 2015.¹⁰⁵

Subtypes of Ischemic Stroke. TOAST Classification	
Large artery atherosclerosis	Extracranial or intracranial disease
Small artery occlusion (lacune)	
Cardioembolism	Higher or lower risk cardiac lesions
Other demonstrated cause	Nonatherosclerotic vasculopathies Prothrombotic disorders
Undetermined cause (cryptogenic)	Incomplete evaluation for cause Diagnostic studies were negative ≥ 2 conflicting causes found

Varias clasificaciones modificadas de la TOAST (SSS-TOAST⁷⁸, CCS⁸⁰) (tablas 8 y 9) han actualizado parcialmente los criterios de clasificación y han resuelto los problemas previamente mencionados, pero la complejidad de los algoritmos y los requisitos diagnósticos siguen impidiendo el uso actual de estos sistemas. Esto enfatiza la conveniencia y la simplicidad del sistema original TOAST, que son probablemente las cualidades más importantes de esta clasificación ampliamente utilizada.

Tabla 8. Clasificación SSS-TOAST. Tabla adaptada de Ay H et al. Ann Neurol, 2005.⁷⁸

SSS-TOAST Classification		
Stroke Mechanism	Level of confidence	Criteria
Large artery atherosclerosis	Evident	Either occlusive or stenotic (≥ 50 % diameter reduction) vascular disease judged to be due to atherosclerosis in the clinically relevant extracranial or intracranial arteries, and
		The absence of acute infarction in vascular territories other than the stenotic or occluded artery
	Probable	Prior history of one or more transient monocular blindness (TMB), transient ischemic attacks (TIAs), or stroke from the territory of index artery affected by atherosclerosis within the last month, or
		Evidence of near-occlusive stenosis or nonchronic complete occlusion judged to be due to atherosclerosis in the clinically relevant extracranial or intracranial arteries (except for the vertebral arteries), or The presence of ipsilateral and unilateral internal watershed infarctions or multiple, temporally separate, infarctions exclusively within the territory of the affected artery
Possible	The presence of an atherosclerotic plaque protruding into the lumen and causing mild stenosis (< 50 %) in a clinically relevant extracranial or intracranial artery and prior history of two or more TMBs, TIAs, or strokes from the territory of index artery affected by atherosclerosis, at least one event within the last month, or	

Tabla 8. Continuación.

		evidence for evident large artery atherosclerosis in the absence of complete diagnostic investigation for other mechanisms
Cardio-aortic embolism	Evident	The presence of a high-risk cardiac source of cerebral embolism
	Probable	Evidence of systemic embolism, or Presence of multiple acute infarctions that have occurred closely related in time within both right and left anterior or both anterior and posterior circulations in the absence of occlusion or near-occlusive stenosis of all relevant vessels; other diseases that can cause multifocal ischemic brain injury such as vasculitides, vasculopathies, and hemostatic or hemodynamic disturbances must not be present
	Possible	The presence of a cardiac condition with low or uncertain primary risk of cerebral embolism, or Evidence for evident cardioaortic embolism in the absence of complete diagnostic investigation for other mechanisms
Small artery occlusion	Evident	Imaging evidence of a single clinically relevant acute infarction less than 20mm in greatest diameter within the territory of basal or brainstem penetrating arteries in the absence of any other pathology in the parent artery at the site of the origin of the penetrating artery (focal atheroma, parent vessel dissection, vasculitis, vasospasm, and so on)
	Probable	The presence of stereotypic lacunar TIAs within the past week
	Possible	Presenting with a classical lacunar syndrome in the absence of imaging that is sensitive enough to detect small infarctions, or Evidence for evident small artery occlusion in the absence of complete diagnostic investigation for other mechanisms
Other causes	Evident	Presence of a specific disease process that involves clinically appropriate brain arteries
	Probable	A specific disease process that has occurred in clear and close temporal relation to the onset of brain infarction such as arterial dissection, cardiac or arterial surgery, and cardiovascular interventions
	Possible	Evidence for an evident other cause in the absence of complete diagnostic investigation for mechanisms listed above
Undetermined causes	Unknown (no evident, probable, or possible criteria for the causes above)	Cryptogenic embolism: 1. Angiographic evidence of abrupt cutoff consistent with a blood clot within otherwise angiographically normal looking intracranial arteries, or 2. Imaging evidence of complete recanalization of previously occluded artery, or 3. Presence of multiple acute infarctions that have occurred closely related in time without detectable abnormality in the relevant vessels Other cryptogenic: those not fulfilling the criteria for cryptogenic embolism Incomplete evaluation: absence of diagnostic tests that, up to the examiner's judgment, would have been essential to uncover the underlying cause
	Unclassified	The presence of more than one evident mechanism where there is either probable evidence for each or no probable evidence to be able to establish a single cause

Tabla 9. Clasificación CCS. Tabla adaptada de Ay H et al. Stroke, 2007.⁸⁰

CCS Classification Of Ischemic Stroke Etiology		
Stroke Mechanism	Level of Confidence	Criteria
Large artery atherosclerosis	Evident	Either occlusive or stenotic ($\geq 50\%$ diameter reduction or $< 50\%$ diameter reduction with plaque ulceration or thrombosis) vascular disease judged to be caused by atherosclerosis in the clinically relevant extracranial or intracranial arteries, or
		The absence of acute infarction in vascular territories other than the stenotic or occluded artery
	Probable	History of ≥ 1 transient monocular blindness (TMB), TIA, or stroke from the territory of index artery affected by atherosclerosis within the last month, or
		Evidence of near-occlusive stenosis or nonchronic complete occlusion judged to be caused by atherosclerosis in the clinically relevant extracranial or intracranial arteries (except for the vertebral arteries), or
	Possible	The presence of ipsilateral and unilateral internal watershed infarctions or multiple, temporally separate, infarctions exclusively within the territory of the affected artery
		The presence of an atherosclerotic plaque protruding into the lumen and causing mild stenosis ($< 50\%$) in the absence of any detectable plaque ulceration or thrombosis in a clinically relevant extracranial or intracranial artery and history of ≥ 2 TMB, TIA, or stroke from the territory of index artery affected by atherosclerosis, at least 1 event within the last month, or
Cardio-aortic embolism	Evident	Evidence for evident large artery atherosclerosis in the absence of complete diagnostic investigation for other mechanisms
		The presence of a high-risk cardiac source of cerebral embolism, or
	Probable	Evidence of systemic embolism, or
		The presence of multiple acute infarctions that have occurred closely related in time within both right and left anterior or both anterior and posterior circulations in the absence of occlusion or near-occlusive stenosis of all relevant vessels. Other diseases that can cause multifocal ischemic brain injury such as vasculitides, vasculopathies, and haemostatic or hemodynamic disturbances must not be present
	Possible	The presence of a cardiac condition with low or uncertain primary risk of cerebral embolism, or
		Evidence for evident cardio-aortic embolism in the absence of complete diagnostic investigation for other mechanisms
Small artery occlusion	Evident	Imaging evidence of a single and clinically relevant acute infarction < 20 mm in greatest diameter within the territory of basal or brainstem penetrating arteries in the absence of any other pathology in the parent artery at the site of the origin of the penetrating artery (focal atheroma, parent vessel dissection, vasculitis, vasospasm, etc)
	Probable	The presence of stereotypic lacunar transient ischemic attacks within the past week, or
		The presence of a classical lacunar syndrome
	Possible	Presenting with a classical lacunar syndrome in the absence of imaging that is sensitive enough to detect small infarctions, or
Evidence for evident small artery occlusion in the absence of complete diagnostic investigation for other mechanisms		

Tabla 9. Continuación.

Other causes	Evident	The presence of a specific disease process that involves clinically appropriate brain arteries
	Probable	A specific disease process that has occurred in clear and close temporal or spatial relationship to the onset of brain infarction such as arterial dissection, cardiac or arterial surgery, and cardiovascular interventions
	Possible	Evidence for an evident other cause in the absence of complete diagnostic investigation for mechanisms listed above
Undetermined Causes	Unknown	
		Angiographic evidence of abrupt cut-off consistent with a blood clot within otherwise angiographically normal looking intracranial arteries, or
	Cryptogenic embolism	Imaging evidence of complete recanalization of previously occluded artery, or The presence of multiple acute infarctions that have occurred closely related in time without detectable abnormality in the relevant vessels
	Other cryptogenic	Those not fulfilling the criteria for cryptogenic embolism
	Incomplete	The absence of diagnostic tests that, under the examiner's judgment, their presence would have been essential to uncover the underlying etiology
	Unclassified	The presence of > 1 evident mechanism in which there is either probable evidence for each, or no probable evidence to be able to establish a single cause

1.1.6. FISIOPATOLOGÍA DEL ICTUS ISQUÉMICO AGUDO

La disminución del flujo sanguíneo secundario a uno o varios de los mecanismos antes expuestos produce alteraciones que concluyen en la muerte celular.^{36,106} Estos cambios tardan en desarrollarse de minutos a días.

El tamaño del área isquémica depende del tiempo e intensidad de la hipoperfusión y del nivel de flujo colateral. El polígono de Willis es una fuente potencial de flujo colateral. Sin embargo, la fuente más relevante clínicamente de colaterales en la mayoría de los pacientes son las anastomosis leptomeníngicas.¹⁰⁷ Esta capacidad de compensación varía entre individuos, probablemente debido a factores genéticos y ambientales, así el número de anastomosis leptomeníngicas difiere entre un paciente y otro.^{108,109} Pacientes con buen flujo colateral presentan una progresión más lenta del infarto, frente a aquellos con escasa circulación colateral en los que el desarrollo del infarto es más rápido y, como consecuencia, en la mayoría de las ocasiones, el área isquémica es de mayor tamaño.^{107,108}

En el área infartada, es posible diferenciar dos zonas, la zona central que constituye el núcleo del infarto, del inglés *core* que se corresponde a un área de tejido irreversiblemente dañada, y la zona periférica

o de penumbra isquémica,¹¹⁰ que se corresponde con el tejido cerebral hipoperfundido que rodea el núcleo del infarto. Esta zona de tejido «en riesgo» es clínicamente muy importante porque es potencialmente salvable con una revascularización temprana.^{96,107,109}

Una vez que se ocluye un vaso sanguíneo (o disminuye de manera crítica el aporte de oxígeno), se desencadenan en la zona afecta, un conjunto de procesos a nivel celular y molecular que llevan a la muerte celular por necrosis o apoptosis.^{106,111-113} Tras la interrupción del aporte sanguíneo, lo primero que se produce es un déficit de glucosa y oxígeno que impide a las células neuronales mantener su actividad eléctrica y mantener sus gradientes iónicos normales. La despolarización de las neuronas conduce a una liberación excesiva de glutamato que da como resultado la entrada de calcio a la célula. Este proceso denominado excitotoxicidad está mediado principalmente a través de las vías glutamatérgicas que involucran a los receptores de N-metil-D-aspartato, receptores de ácido α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazol-propiónico, y receptores de kainato.

El aumento del calcio intracelular desencadena a su vez un daño en las mitocondrias, la activación de radicales libres como el óxido nítrico, de fosfolipasas y proteasas. Las alteraciones a nivel mitocondrial y el aumento en la producción de ácido nítrico favorecen la apoptosis. Los productos liberados como consecuencia de la muerte celular activan la inflamación, un proceso que tiene tanto un efecto positivo, ya que favorece el aumento de flujo hacia la región isquémica, como negativo, ya que favorece la liberación de calcio en el área afecta que aumenta el daño celular.

- La formación de proteasas en el área isquémica favorece la pérdida de la integridad vascular y a la rotura de la barrera hematoencefálica favoreciendo el edema cerebral que puede aumentar los efectos de la isquemia por compresión. En el ictus se producen dos tipos de edema:
 1. Citotóxico. Causado por la alteración en el transporte de iones de sodio y calcio a través de la membrana que se produce en el área infartada como consecuencia de el déficit de adenosín trifosfato, del inglés, *adenosine triphosphate* (ATP).
 2. Vasogénico. Producido por daño en las células endoteliales que favorece el acúmulo de moléculas en el espacio extracelular.

En la figura 2 se recogen lo distintos fenómenos que se producen en las células del área isquémica³² y en la figura 3 la distribución de estos procesos a lo largo del tiempo.¹⁰⁶

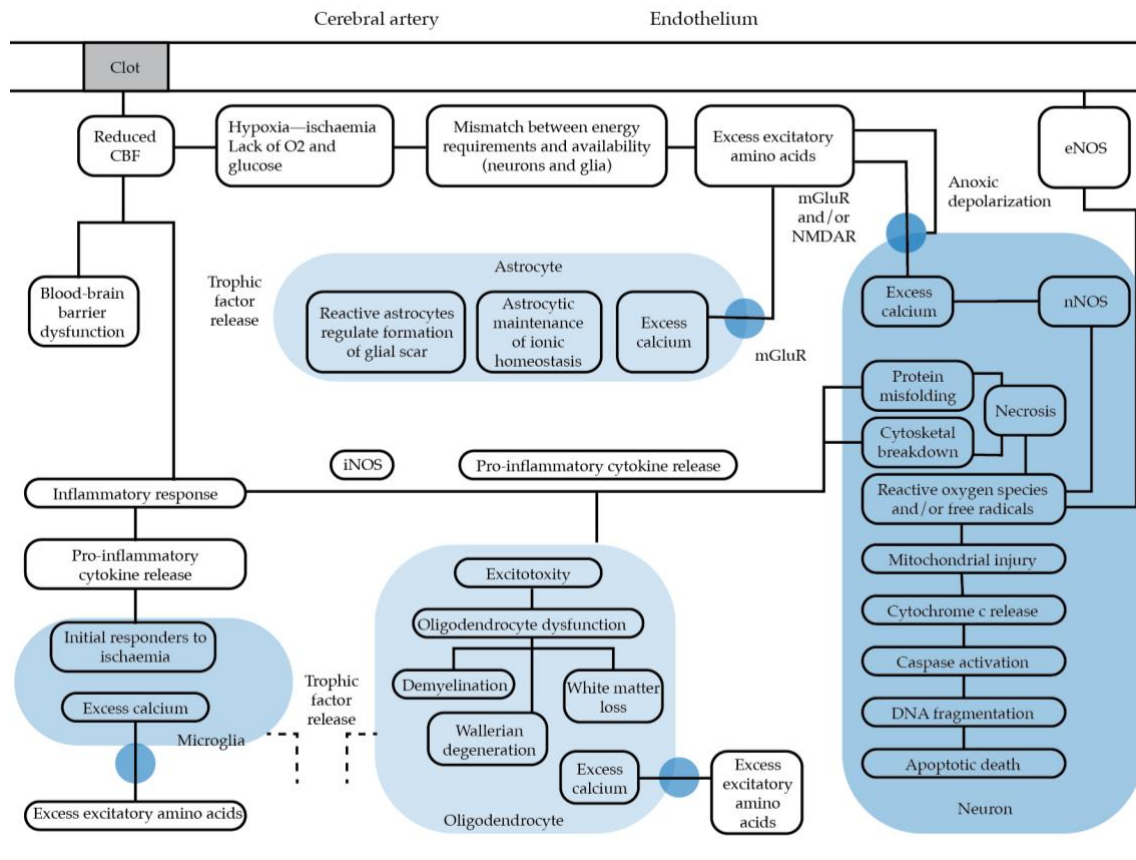


Figura 2. Cambios celulares en la zona isquémica. Figura adaptada de Campbell BCV et al. Nat Rev Dis Prim. 2019.³²

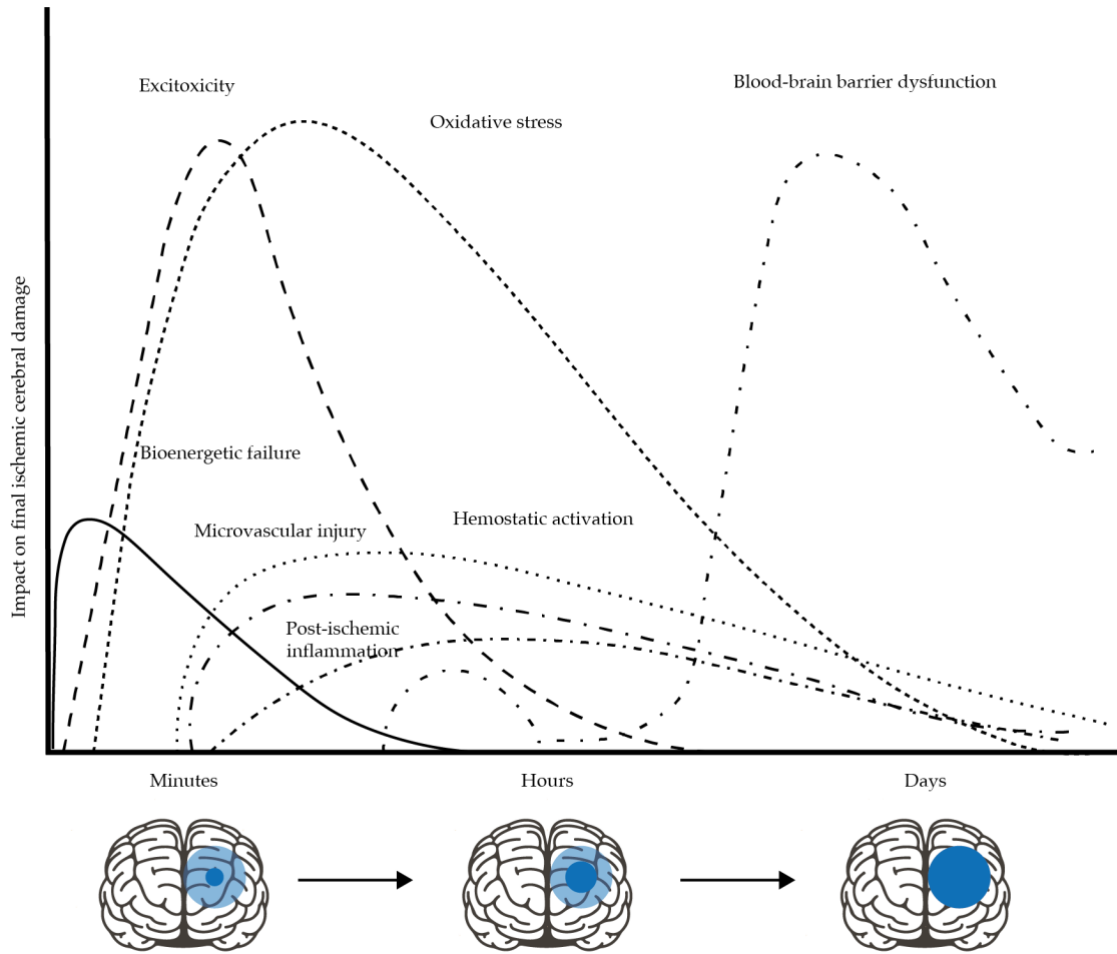


Figura 3. Distribución en el tiempo de los distintos procesos que acontecen en el área isquémica. Figura adaptada de Brouns R et al. Clin Neurol Neurosurg, 2009.¹⁰⁶

1.2. PRESENTACIÓN CLÍNICA DEL ICTUS ISQUÉMICO AGUDO

El síntoma fundamental en el ictus cerebral isquémico es un déficit neurológico de instauración brusca. Según el área afectada los síntomas clínicos varían notablemente. Así, según la topografía del ictus se distinguen distintos síndromes (tabla 10). En la tabla 11 se muestran los hallazgos clínicos más característicos según el vaso ocluido.¹¹⁴

Tabla 10. Síndromes clínicos según la topografía del ictus isquémico. Tabla adaptada de Balami JS et al. QJM, 2013.¹¹⁵

Acute Ischemic Stroke Syndromes
1. Brain stem syndromes
Dorsolateral medullary syndrome of Wallenberg
Anterior inferior cerebellar artery syndrome (lateral pontine syndrome)
Medial medullary syndrome of Dejerine
Hemimedullary (Reinhold's) syndrome
Superior cerebellar artery syndrome
The 'locked-in' syndrome (ventral pontine syndrome)
Ondine's syndrome
The 'top-of-the-basilar' syndrome
2. Thalamic syndromes
The thalamic pain syndrome (Dejerine-Roussy syndrome)
3. Horner's syndrome
4. Alien hand syndrome
5. Acute spinal cord syndromes
Anterior spinal artery syndrome
Posterior spinal artery syndrome
Brown Sequard syndrome
Complete spinal cord transection

Tabla 11. Hallazgos clínicos según el vaso ocluido. Tabla adaptada de Demaerschalk BM et al. Mayo Clin Proc, 2020.¹¹⁴

Clinical Symptoms in Acute Ischemic Stroke	
Arterial Distribution	Common Signs
Left middle cerebral artery	Aphasia, right hemiparesis/hemisensory disturbance, right homonymous hemianopia, left head and gaze preference
Right middle cerebral artery	Left hemispatial neglect, left hemiparesis/hemisensory disturbance, left homonymous hemianopia, right head and gaze preference, anosognosia
Left posterior cerebral	Right visual field defect impaired' reading with intact writing (alexia without agraphia), poor artery color naming, right hemisensory disturbance
Right posterior cerebral	Left visual field defect visual neglect, left hemisensory disturbance artery
Vertebrobasilar	Dizziness, vertigo, nausea, diplopia, quadriparesis, crossed motor or sensory findings (ipsilateral face, contralateral body), truncal or limb ataxia, visual loss/dimming, impaired consciousness
Penetrating artery (ie, lacunar syndromes) (A) Internal capsule/corona radiata (B) Ventral pons (C) Thalamus	(A, B) Contralateral hemiparesis alone (pure motor stroke) OR contralateral hemiparesis + ataxia out of proportion to weakness (ataxic-hemiparesis); no cortical signs . (C) Contralateral sensory loss alone (pure sensory stroke); no cortical signs

Sin embargo, estos hallazgos son, a menudo, inespecíficos. Hasta el 30 % de los pacientes inicialmente etiquetados como ictus isquémico agudo corresponden, en realidad, a otras etiologías.¹¹⁶ En la tabla 12, se muestran aquellos procesos que pueden simular un ACV.

Tabla 12. Diagnóstico diferencial del ictus isquémico agudo. Tabla adaptada de Caplan LR, Overview of the evaluation of stroke. UpToDate.¹¹⁷

Acute Ischemic Stroke. Differential Diagnosis
Migraine aura
Seizure with postictal paresis (Todd paralysis), aphasia, or neglect
Central nervous system tumor or abscess
Cerebral venous thrombosis
Functional deficit (conversion reaction)
Hypertensive encephalopathy
Head trauma
Mitochondrial disorders (mitochondrial encephalopathy lactic acidosis stroke-like episodes)
Multiple sclerosis
Posterior reversible encephalopathy syndrome
Reversible cerebral vasoconstriction syndromes
Spinal cord disorder (compressive myelopathy, spinal dural arteriovenous fistula)
Subdural hematoma
Syncope, Systemic infection
Toxic-metabolic disturbance (hypoglycemia, exogenous drug intoxication)
Transient global amnesia
Viral encephalitis (herpes simplex encephalitis)
Wemicke encephalopathy

1.2.1. EVALUACIÓN CLÍNICA DEL ICTUS ISQUÉMICO AGUDO

El ictus isquémico agudo es una emergencia médica, en la que el tiempo de diagnóstico es un elemento fundamental «cada minuto supone la pérdida de aproximadamente 2 millones de neuronas: tiempo es cerebro».¹¹⁸ Por ello se han desarrollado equipos multidisciplinares que incluyen médicos de urgencias, neurólogos, neurorradiólogos, farmacólogos, neurointervencionistas, neurocirujanos, personal de enfermería y técnicos de radiodiagnóstico.^{114,119} Asimismo, se han creado protocolos cuyo objetivo es reducir al máximo el tiempo diagnóstico e instaurar el tratamiento más adecuado según la situación del paciente.^{120,121} En la consecución de este objetivo la clínica y las pruebas de imagen juegan un papel esencial.¹²²⁻¹²⁶

Siguiendo la guías publicadas por la AHA/ASA,¹²⁰ la historia clínica debe recoger una valoración de la gravedad del ictus isquémico. La escala propuesta por esta asociación es la del *National Institutes of Health Stroke Scale* (NIHSS).^{120,127} Para alcanzar una mayor difusión y su uso rutinario en las unidades de ictus, esta escala fue adaptada al español.¹²⁸ La utilización de estas escalas sirve para cuantificar la afectación inicial y para medir e identificar fluctuaciones clínicas durante las hora y días posteriores.

La escala del NIHSS es una de las más utilizadas, pero requiere cierto nivel de entrenamiento. Asimismo, existen otras versiones simplificadas y adaptadas para el ámbito prehospitalario (tablas 13 y14).

Tabla 13. Escalas clínicas para la cuantificación de la gravedad del ictus isquémico agudo.

Acute Ischemic Stroke Predictive Scales
<i>Los Angeles Motor Scale (LAMS)</i>
<i>Rapid Arterial Occlusion Evaluation (RACE)</i>
<i>Cincinnati Stroke Triage Assessment Tool prediction (C-STAT)</i>
<i>Prehospital Acute Stroke Severity (PASS)</i>
<i>Gaze-Face-Arm-Speech-Time (G-FAST)</i>
<i>Field Assessment Stroke Triage for Emergency Destination (FAST-ED)</i>
<i>Gaze, facial asymmetry, level of consciousness, extinction/inattention scales for symptomatic large anterior vessel occlusion (sLAVO)</i>

Tabla 14. *National Institutes of Health Stroke Scale.* Gravedad del ictus isquémico. Tabla adaptada de Powers WJ et al. *Stroke*, 2019.¹²⁰

National Institutes of Health Stroke Scale		
Title	Score	Response
Level of consciousness	0	Alert
	1	Drowsy
	2	Obtunded
	3	Coma/unresponsive
Orientation questions (2)	0	Answers both correctly
	1	Answers 1 correctly
	2	Answers neither correctly
Response to commands (2)	0	Performs both tasks correctly
	1	Performs 1 task correctly
	2	Performs neither
Gaze	0	Normal horizontal movements
	1	Partial gaze palsy
	2	Complete gaze palsy
Visual fields	0	No visual field defect
	1	Partial hemianopia
	2	Complete hemianopia
	3	Bilateral hemianopia
Facial movement	0	Normal
	1	Minor facial weakness
	2	Partial facial weakness
	3	Complete unilateral palsy
Motor function (arm)	0	No drift
a. Left	1	Drift before 10 s
b. Right	2	Falls before 10 s
	3	No effort against gravity
	4	No movement
Motor function (leg)	0	No drift
a. Left	1	Drift before 5 s
b. Right	2	Falls before 5 s
	3	No effort against gravity
	4	No movement
Limb ataxia	0	No ataxia

Tabla 14. Continuación.

	1	Ataxia in 1 limb
	2	Ataxia in 2 limbs
Sensory	0	No sensory loss
	1	Mild sensory loss
	2	Severe sensory loss
Language	0	Normal
	1	Mild aphasia
	2	Severe aphasia
	3	Mute or global aphasia
Articulation	0	Normal
	1	Mild dysarthria
	2	Severe dysarthria
Extinction or inattention	0	Absent
	1	Mild loss (1 sensory modality lost)
	2	Severe loss (2 modalities lost)

1.3. TÉCNICAS RADIOLÓGICAS EN EL DIAGNÓSTICO DEL ICTUS ISQUÉMICO

AGUDO

Tal y como ha sido descrito anteriormente, el ictus isquémico agudo se produce debido a una disminución o completa interrupción del aporte sanguíneo a un área del cerebro. Este proceso se puede manifestar como un ictus isquémico o un AIT. En el caso de la rotura de un vaso se desarrollaría una hemorragia parenquimatosa o HSA y constituiría un ACV hemorrágico.

Respecto a las pruebas de imagen, es necesario realizarlas tan rápidamente como sea posible;¹²⁰ ya que los hallazgos permitirán seleccionar y redirigir a los pacientes para una terapia u otra.^{124,129}

1.3.1. TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA

La TC con todas sus aplicaciones es, probablemente, la herramienta de imagen más valiosa para el diagnóstico de muchas enfermedades agudas. Así, la técnica de imagen más empleada para el diagnóstico del ictus isquémico agudo debido a su alta disponibilidad es la TC, incluyendo la TC sin contraste (TCSC), la angiografía por TC (Angio-TC) y la perfusión por TC (PTC). Su alta sensibilidad, efectividad y rapidez ha hecho que el uso de la TC haya crecido exponencialmente durante la última década, una tendencia que parece continuar. Sin embargo, como se expondrá a continuación, la secuencia de difusión por RM es considerada la secuencia de referencia para el diagnóstico preciso de la isquemia.

- El diagnóstico clínico del ictus isquémico es inexacto debido a la gran cantidad de causas que pueden asemejar un síndrome similar al infarto isquémico agudo. Por ello, el papel de la TC inmediata en el diagnóstico del infarto cerebral agudo es doble:
 1. Diagnosticar o excluir HIC, ya que las causas, el tratamiento, y el pronóstico de un ACV hemorrágico primario difiere por completo de los de la isquemia cerebral.
 2. Identificar la presencia de una lesión estructural subyacente, como un tumor o una malformación vascular, que puedan imitar clínicamente un ictus isquémico.

1.3.1.1. Tomografía computarizada sin contraste

La TCSC, por su accesibilidad y rapidez, es la primera prueba de imagen en la evaluación de los pacientes con sospecha de ictus isquémico en la mayoría de los centros.^{121-123,130} La TCSC ayuda a diferenciar el ictus isquémico de muchos de sus imitadores y a descartar hemorragias cerebrales con sensibilidades y especificidades superiores al 95 %.¹²¹

Los hallazgos parenquimatosos resultado de la isquemia pueden ser detectados tan pronto como en las primeras 3 h en los ictus isquémicos que afectan a la arteria cerebral media (ACM).^{122,123} El aumento del agua intracelular (edema citotóxico) que se produce en las primeras fases del infarto se manifiesta como una disminución de la atenuación en el área infartada que da lugar a una pérdida de la diferenciación sustancia gris-sustancia blanca y puede acompañarse de un efecto masa con borramiento de los surcos cerebrales. Varios autores^{121,122} han descrito una mejora en la detección de estas diferencias en la densidad, o efecto masa cuando se realizan modificaciones en la ventana y el nivel y se utilizan además de los axiales, cortes sagitales y coronales. Figura 4.



Figura 4. Representación gráfica de infarto isquémico y área hemorrágica. Se identifica pérdida de la diferenciación sustancia gris-sustancia blanca en el territorio de la ACM derecha, así como representación gráfica de hemorragia parenquimatosa en la región opercular izquierda.

Además la TCSC puede detectar el trombo en el interior del vaso: «signo del vaso hiperdenso»; un hallazgo muy específico aunque, poco sensible porque otros procesos como el aumento del nivel del hematocrito en la ACM o una calcificación en la pared del vaso, pueden producir una imagen similar.^{122,123}

Con el TCSC y en aproximadamente el 50 % de los pacientes se puede detectar un fenómeno conocido como *fogginess*¹³¹ que ocurre durante la primera semana tras un ictus isquémico. Se produce por una recuperación paulatina de la densidad normal en el área isquémica. A medida que pasa el tiempo, la pérdida de la diferenciación sustancia gris-sustancia blanca comienza a mejorar. Estos hallazgos se observan en la TCSC y representan una fase transitoria de la evolución del ictus isquémico. Se produce aproximadamente a las 2 a 3 semanas después de un infarto, el córtex cerebral recupera una densidad casi normal y las imágenes en este momento pueden provocar confusión.¹³² Se cree que esto ocurre como resultado de varios procesos que tienen lugar simultáneamente, incluida la migración de macrófagos cargados de lípidos y leucocitos al tejido infartado, proliferación de capilares, extravasación de glóbulos rojos desde los capilares dañados y disminución del edema citotóxico.^{131,133,134} En caso de duda, la administración de contraste intravenoso ayuda a delimitar la región del infarto, ya que ésta captará contraste.¹³¹

1.3.1.1.1. Alberta Stroke Program Early CT Score

El *Alberta Stroke Program Early CT Score* (ASPECTS), desarrollado en el año 2000, es un método para evaluar la extensión de los cambios isquémicos en el territorio de la ACM y para estimar el pronóstico del paciente tras un ictus isquémico.¹³⁵

El análisis se realiza sobre dos cortes axiales de la TCSC. El primero a nivel del tálamo y ganglios de la base (plano A) y el segundo adyacente al borde superior de los ganglios de la base, sin que se visualicen los mismos (plano B). En los dos planos, el territorio de la arteria cerebral media se divide en 10 regiones, valorando cada una en 1 punto. Plano A: M1: región cortical anterior de la ACM; M2: región cortical lateral al ribete insular; M3: región cortical posterior de la ACM; y M4, M5, M6: región cortical anterior, lateral y posterior de la ACM. Aproximadamente 2 cm por encima de M1, M2, M3, respectivamente se localiza el plano B: M7: núcleo lenticular; M8: cabeza del núcleo caudado; M9: brazo posterior de la cápsula interna y M10: ribete insular. Figura 5.

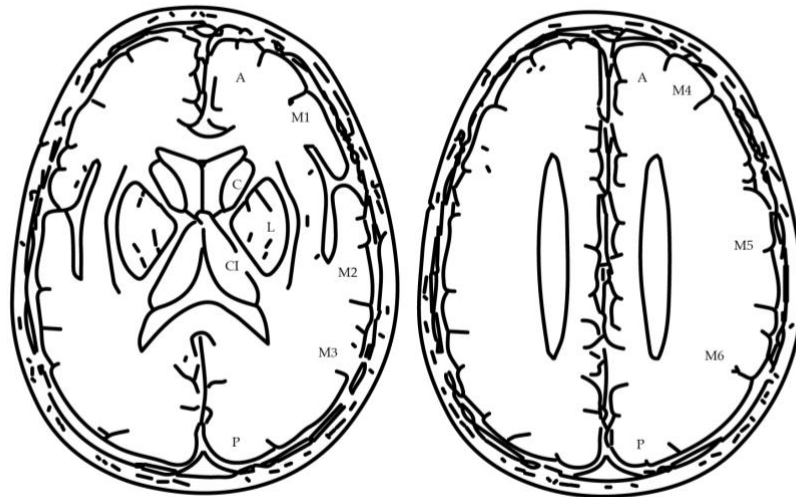


Figura 5. *Alberta Stroke Program Early CT Scale system.* Figura adaptada de Barber PA et al. Lancet, 2000.¹³⁵
A: anterior; P: posterior; C: caudado; L: lenticular; CI: cápsula interna.

Se sustrae un punto por cada región donde se aprecia un cambio isquémico precoz. Una puntuación ASPECTS de 10 significa que la TCSC es normal. Una puntuación de 0 implica una afectación difusa de todo el territorio de la ACM. Tradicionalmente, se describe que una puntuación ASPECTS inferior o igual a 7 se asocia a una morbilidad elevada y mala recuperación funcional.¹³⁶ El riesgo de hemorragia

intracraneal (HIC) siguiendo la terapia trombolítica es mayor si la puntuación es igual o menor de 7.¹³⁶ Una puntuación mayor de 5 se ha determinado como punto de corte para elegir pacientes candidatos a TM.¹³⁶

La escala ASPECTS se popularizó tras probarse que la TM es efectiva para el tratamiento de pacientes con una OGV incluso más allá de las ventanas de tiempo aplicables para la administración intravenosa de rtPA.¹³⁷⁻¹³⁹ En varios de los grandes estudios de casos y controles, prospectivos y aleatorizados que finalmente, llevaron al establecimiento de la trombectomía como un procedimiento estándar, se utilizó una puntuación ASPECTS mayor o igual a 6 como criterio de inclusión. Por esta razón, la mayoría de las guías para el tratamiento endovascular, tanto nacionales como internacionales, incluyen la escala ASPECTS como criterio de inclusión. Así, la guía de la AHA/ASA proporciona una evidencia de nivel IA para la TM en pacientes en el período de ventana inicial (< 6 h) con una puntuación ASPECTS mayor o igual a 6.^{120,140}

Por lo tanto, una cuantificación precisa en la escala ASPECTS es de relevancia clínica. Sin embargo, uno de los principales problemas del ASPECTS, es la variabilidad entre observadores.^{135,141,142} En la mayoría de los estudios que demostraron la superioridad de la TM frente al tratamiento médico, se utilizó la escala ASPECTS para cuantificar el grado de isquemia temprana.^{3-6,143}

El tiempo influye en la visibilidad del cambio isquémico.^{122,123} Partiendo de esta premisa, Naylor et al.¹⁴¹ plantearon la hipótesis de que la escala de ASPECTS en tiempos hiperagudos no era una medida fiable para la selección de pacientes para terapias de reperfusión. Consideraron el período hiperagudo, desde que se inician los síntomas hasta que se realiza la TCSC. Este estudio concluyó un bajo nivel de acuerdo entre evaluadores y, por lo tanto, una precisión pronóstica baja, en períodos tempranos. Este estudio reitera la dificultad y variabilidad en la cuantificación de la isquemia utilizando la escala ASPECTS en períodos hiperagudos.¹⁴¹ Así, el uso de la escala ASPECTS para seleccionar pacientes para revascularización en ventanas de tiempo tempranas podría no ser recomendable.

En la actualidad, existen varios *softwares* de reconstrucción automática y evaluación basada en la inteligencia artificial (IA) disponibles para calcular automáticamente la puntuación ASPECTS en la TCSC. Algunos de estos *software* son el e-ASPECTS (Brainomix, Oxford, Reino Unido) y el RAPID ASPECTS (iSchemaView, California, Estados Unidos).^{144,145}

Recientemente, se ha publicado un estudio que compara la variabilidad inter-observador en la cuantificación de la puntuación ASPECTS entre neurorradiólogos expertos y un *software* de reconstrucción

automática.¹⁴⁶ Este estudio mostró una mayor concordancia entre el *software* de reconstrucción automática con una puntuación de consenso que la obtenida por radiólogos expertos, sobretodo en isquemia del territorio de la ACM.

En conclusión, la TCSC es, sin duda, la técnica de elección para el diagnóstico y exclusión del ictus isquémico agudo en la urgencia. Por lo tanto, los signos radiológicos deben ser bien conocidos por los encargados de la evaluación inicial del paciente. En la tabla 15 se resumen los datos a evaluar en pacientes con ictus isquémico.

Tabla 15. Signos característicos en la TCSC para evaluar rápidamente a los pacientes que presentan un ictus isquémico agudo. Tabla adaptada de Menon et al. Contin Lifelong Learn Neurol, 2020¹⁴⁷

Imaging Features On Noncontrast CT To Rapidly Assess Patients Presenting With Acute Stroke
Any intracerebral, intraventricular, subarachnoid, subdural, or extradural hemorrhage
Eye deviation
Hyperdense artery sign
Early ischemic changes (obscuration of lentiform nucleus, insular ribbon sign, loss of gray-white differentiation of surface cortex)
Alberta Stroke Program Early CT Score (ASPECTS) (good 8-10, intermediate 5-7, poor 0-4)

1.3.1.2. Angiografía por tomografía computarizada

Las principales utilidades de la Angio-TC son la identificación del lugar de la oclusión, la planificación del tratamiento endovascular (morfología del vaso, presencia o ausencia de calcificaciones o aneurismas) y la valoración de la circulación colateral.^{121,148}

La Angio-TC cerebral juega un papel fundamental en el circuito del ictus isquémico agudo. Es por ello que nunca debería suspenderse para la realización de exploraciones clínicas complementarias o mientras se realiza la interpretación de la TCSC.¹²¹ Sin embargo, la administración de fármacos intravenosos, nunca debe ser retrasada para la realización de una Angio-TC.

La ausencia de pruebas de función renal, no se considera una contraindicación para la administración de contraste;^{120,121,149,150} debido a la baja incidencia de nefropatía inducida por el contraste en estos pacientes. Dittrich et al.¹⁴⁹ aconsejan, de todas formas, la utilización de contrastes no iónicos de baja osmolaridad y una adecuada hidratación.

La identificación de la oclusión es posible en la mayoría de los pacientes con sensibilidad de 82 % y especificidad de 100 % comparado con la arteriografía cerebral.^{151,152} Bhatia R et al. y Coutts SB et al.^{153,154} han señalado que la puntuación de ASPECTS obtenida en la Angio-TC respecto a la obtenida en la TCSC se correlaciona mejor con la gravedad del ictus isquémico, es un mejor predictor de la extensión final del infarto y predice de forma independiente el estado clínico funcional de los pacientes.

La Angio-TC es de gran utilidad en la planificación del tratamiento estableciendo el diámetro y las características del vaso. Además, puede ser realizada como un estudio simple o multifásico.¹²¹ El hecho de hacer un estudio multifásico ayuda a la gradación de la circulación colateral, la cual será descrita posteriormente.

1.3.1.2.1. *Clot burden score*

El *Clot Burden Score* (CBS), es una escala desarrollada por Puetz V et al.¹⁵⁵ que permite cuantificar la extensión del trombo intracraneal ipsilateral en la circulación anterior mediante la Angio-TC. Esta escala asigna 10 puntos a las arterias principales de circulación anterior. Incluye el segmento M1 proximal (2 puntos), el segmento M1 distal (2 puntos), la ACI supraclinoidea (2 puntos), las dos ramas del segmento M2 (1 punto cada una), el segmento A1 (1 punto) y la ACI infraclinoidea (1 punto). Una puntuación de 10 corresponde a ausencia de trombo, mientras que una puntuación de 0 implica una oclusión completa de todos segmentos incluidos en la escala (figura 6).¹⁵⁶



Figura 6. *Clot burden score*. Figura adaptada de Puetz V et al. Int J stroke Off J Int Stroke Soc, 2008.¹⁵⁵

Esta escala predice la probabilidad de recanalización y por tanto el pronóstico clínico de los pacientes y se considera un sistema de puntuación rápido y efectivo. El hecho de que utilice la Angio-TC permite reflejar tanto la localización como la extensión del trombo. Otra de las ventajas que tiene esta escala, es que al no depender de la atenuación del parénquima cerebral permite ser aplicada en etapas muy tempranas sin proporcionar falsos negativos como ocurre con la puntuación ASPECTS.

Por lo tanto, esta escala surge con la intención de constituir una herramienta diagnóstica complementaria para ayudar a predecir la probabilidad de independencia funcional, como un valor menor o igual a 2 en la escala de Rankin modificada, del inglés, *modified Rankin Score* (mRS) a los 90 días tras un ictus isquémico y guiar a los médicos en la elección de la estrategia de reperfusión más adecuada. Así según la puntuación en la escala del CBS se seleccionaría una u otra estrategia de reperfusión. Un metaanálisis realizado por Li G et al.¹⁵⁷ tomando como referencia 15 estudios y 3302 pacientes, sugiere que el CBS podría tener un valor pronóstico importante en la tasa de recanalización e independencia funcional (mRS \leq 2) a los 90 días, sobretodo en los pacientes que solo reciben rtPA. Mostró que pacientes con puntuación CBS baja (CBS 0-4) obtenían una tasa de recanalización completa mayor que los pacientes con puntuación CBS alta (CBS 8-10).¹⁵⁷

Sin embargo, a pesar de estas claras ventajas esta escala tiene varios inconvenientes. Parece tener escaso valor predictor de HIC tras el tratamiento con TM¹⁵⁷ y probablemente, por ello, no se ha implantado como parte del diagnóstico sistemático en pacientes con ictus isquémico agudo.

En resumen, la Angio-TC es una técnica diagnóstica fundamental el ictus isquémico agudo y por ello, es fundamental conocer las características más relevantes para el diagnóstico de esta patología. En la tabla 16 se muestran los datos a valorar en la Angio-TC.

Tabla 16. Signos característicos en la Angio-TC para evaluar rápidamente en los pacientes que presentan síntomas de ictus isquémico agudo. Tabla adaptada de Menon et al. *Contin Lifelong Learn Neurol*, 2020.¹⁴⁷

Imaging Features On CT Angiography To Rapidly Assess In Patients Presenting With Acute Stroke	
Intracranial Hemorrhage	Abnormal-looking vessels
	Spot sign
Ischemia	Presence and location of thrombus (intracranial or extracranial)
	Collateral status
	Any extracranial large artery pathology (plaque, dissection)
	Aortic disease
	Other pathologies (carotid web, vasculopathy)
	Arch and large vessel anatomy

1.3.1.2.2. Cuantificación de la circulación colateral

Como se ha mencionado anteriormente, la Angio-TC también se utiliza para evaluar la presencia de circulación colateral. La circulación colateral leptomenígea es un determinante clave en el resultado funcional tras el tratamiento endovascular en pacientes con ictus isquémico.

En general, la presencia de buenas colaterales previene la isquemia irreversible en un área cerebral en riesgo¹²³ y, en este sentido, el número de colaterales puede utilizarse en la elección del tratamiento. El primer gran estudio en utilizar la escala de las colaterales fue el MR CLEAN.² En una escala de 0 a 3 (0 = no colaterales; 3 = llenado del 100 %), este estudio concluye que los pacientes con grado 3, presentan una mejor respuesta al tratamiento intraarterial que los pacientes con escasas colaterales tomando como comparación la independencia funcional (mRS ≤ 2) a los 90 días.^{2,158} Además, los pacientes con una buena circulación colateral se benefician hasta 24 h después del inicio de los síntomas, mientras que aquellos con una circulación colateral deficiente evidencian menos o ningún beneficio en este período de tiempo.¹³⁷⁻¹³⁹

La formación de estos vasos colaterales ocurre tarde durante el desarrollo y determina la extensión colateral en el adulto. La variabilidad individual de la circulación colateral se ha reconocido como uno de los factores más importantes para predecir el volumen del infarto y el éxito de las terapias de recanalización, independientemente de una ventana de tiempo fija.^{159,160} Proyectos de investigación recientes están focalizados en encontrar diferencias genéticas responsables de las diferencias en la variabilidad de la extensión de la circulación colateral. Se han identificado polimorfismos genéticos específicos en diferentes cepas de ratón que son responsables de una amplia variación en la circulación colateral en el desarrollo y,

por tanto, de la extensión de la circulación colateral en el adulto. La confirmación de estos hallazgos en humanos mejorará, sin duda, nuestra comprensión del ictus isquémico y podría ayudar a la selección de pacientes para las diferentes opciones de tratamiento abriendo nuevas áreas de desarrollo terapéutico destinadas a promover el crecimiento colateral y el aumento del flujo sanguíneo tras el ictus isquémico.¹⁶¹

Para el diagnóstico del grado de circulación colateral la técnica más utilizada es la Angio-TC multifásica. Consta de tres series, la primera en fase arterial desde el arco aórtico hasta el vértice craneal y las dos siguientes desde la base del cráneo hasta el vértice en la fase de equilibrio/pico venoso y en la fase venosa tardía. La Angio-TC multifásica se considera superior al estudio de Angio-TC convencional en una fase debido a su resolución temporal, es decir, a su capacidad para examinar el flujo colateral a través del tiempo en fase arterial, capilar y venosa.¹⁶² Este método para muchos autores es comparable con la arteriografía convencional que es clásicamente considerado el estándar de referencia.^{156,163,164} Sin embargo, la caracterización de la circulación colateral es incompleta en la arteriografía convencional. La Angio-TC consigue evaluar la circulación de ambos hemisferios a la vez, lo que no se consigue con la arteriografía convencional. Un método indirecto importante para evaluar el estado colateral es la PTC porque identifica áreas hipoperfundidas y proporciona información sobre el tejido no salvable y el tejido que está en riesgo. Los estudios por perfusión serán descritos posteriormente.

Se han descrito múltiples escalas para cuantificar la circulación colateral. En la actualidad, la más utilizada es la escala de ASPECTS modificada (tablas 17 y 18).

Tabla 17. Escala de *mCTA Collateral Flow*. Tabla tomada de referencia de <http://www.aspectsinstroke.com/collateral-scoring/>.

Multiphase CT Angiography	
Score	Imaging Features
5	When compared with the asymptomatic contralateral hemisphere, there is no delay and normal or increased prominence of pial vessels/normal extent within the ischemic territory in the symptomatic hemisphere
4	When compared with the asymptomatic contralateral hemisphere, there is a delay of one phase in filling in of peripheral vessels, but prominence and extent is the same
3	When compared with the asymptomatic contralateral hemisphere, there is a delay of two phases in filling in of peripheral vessels or there is a one-phase delay and significantly reduced number of vessels in the ischemic territory
2	When compared with the asymptomatic contralateral hemisphere, there is a delay of two phases in filling in of peripheral vessels and decreased prominence and extent or a one-phase delay and some ischemic regions with no vessels
1	When compared with the asymptomatic contralateral hemisphere, there are just a few vessels visible in any phase within the occluded vascular territory
0	When compared with the asymptomatic contralateral hemisphere, there are no vessels visible in any phase within the ischemic vascular territory

Tabla 18. Comparativo entre las diferentes escalas disponibles de circulación colateral. Tabla adaptada de Piedade et al. World Neurosurgery, 2019.¹⁶¹

Collateral Circulation						
Grade	ASITN/SIR Collateral Score	Christoforidis et al. ¹⁶⁵	Modified Version of ASITN/SIR Collateral Score	ASPECTS-on-Collaterals*	Tan et al. ¹⁶⁶	Miteff et al. ¹⁶⁷
0	No collaterals visible to the ischemic site		Nonexistent or barely visible pial collaterals	Opacification in arteries distal to the occlusion not seen	Absent collateral supply to the occluded MCA territory	
1	Slow collaterals to the periphery of the ischemic site with persistence of some of the defect	Collaterals reconstituted the distal portion of the occluded vessel segment	Partial collateralization of the ischemic site until the late venous phase	Arteries distal to the occlusion less prominent compared with a matching region in the opposite site	Collateral supply filling 50 % but > 0 % of the occluded MCA territory	Vessels can be seen at the Sylvian fissure
2	Rapid collaterals to the periphery of ischemic site with persistence of some of the defect and to only a portion of the ischemic territory	Collaterals reconstituted vessels in the proximal portion of the segment adjacent to the occluded vessel	Partial collateralization of the ischemic site until the late venous phase	Arteries distal to the occlusion equal or more prominent compared with a matching region in the opposite site	Collateral supply filling > 50 % but 100 % of the occluded MCA territory	Vessels can be seen at the Sylvian fissure
3	Collaterals with slow but complete angiographic blood flow of the ischemic bed by the late venous phase	Collaterals reconstituted vessels in the distal portion of the segment adjacent to the occluded vessel	Partial collateralization of the ischemic site before the venous phase		Collateral supply filling 100 % of the occluded MCA territory	Vessels can be seen at the Sylvian fissure
4	Complete and rapid collateral blood flow to the vascular bed in the entire ischemic territory by retrograde perfusion	Collaterals reconstituted vessels 2 segments distal to the occluded vessel	Complete collateralization of the ischemic site by the late venous phase			
5		Little or no significant reconstitution or the territory of the occluded vessel	Complete collateralization of the ischemic site by the late venous phase			

*Final score is the sum of scores of 10 different regions (6 cortical areas, internal capsule, caudate, insular ribbon, and lentiform nucleus) for a total score of 0-20. CTA: computed tomographic angiography; ASITN/SIR: American Society of Interventional and Therapeutic Neuroradiology/Society of Interventional Radiology; ASPECTS: Alberta Stroke Program Early CT Score; MCA: middle cerebral artery.

1.3.1.3. Estudios de perfusión cerebral por tomografía computarizada

Como se expondrá posteriormente, la TM ha demostrado ser un tratamiento muy eficaz, incluso en pacientes con ictus isquémico que se encuentran en una ventana de tiempo tardía (16-24 h desde la última vez que se vio asintomático al paciente).¹³⁷⁻¹³⁹ Es por ello, que para la valoración y selección de estos pacientes que pueden beneficiarse de este tratamiento, las técnicas avanzadas de neuroimagen resultan esenciales. Se beneficiarán más de la TM los pacientes con una oclusión de un vaso de gran calibre (identificada por Angio-TC o Angio-RM) y una zona *core* pequeña y de menor tamaño que la zona de penumbra.

La PTC es una técnica relativamente nueva que permite la evaluación rápida de forma cualitativa y cuantitativa de la perfusión cerebral.¹⁶⁸ De todos los métodos para evaluar la perfusión cerebral, este es el que posee mayor disponibilidad, menor costo, y mayor tolerancia por el paciente.

La PTC, es un estudio dinámico que se obtiene monitorizando el primer paso del bolo de contraste a través de los vasos sanguíneos cerebrales. Emplea la curva de densidad-tiempo obtenida a partir de los cambios de densidad cerebral a medida que el contraste fluye a través del tejido cerebral, para obtener mapas de parámetros.¹⁶⁹ Estos mapas incluyen el volumen sanguíneo cerebral (VSC): volumen de sangre por unidad de masa cerebral (parámetros normales: 4-6 ml/100 g) y el flujo sanguíneo cerebral (FSC): volumen de flujo sanguíneo por unidad de tiempo (parámetros normales: 50-60 ml/min/100 g), que permitirán identificar la zona de *core*. También incluyen el tiempo de tránsito medio (TTM): diferencia de tiempo entre la entrada de sangre arterial y la salida venosa, siendo el parámetro más precoz y útil en los estadios precoces (5-6 segundos), el tiempo al pico (TP), y el tiempo máximo (T_{máx}) para delinear la zona de penumbra.^{122,170-172} Tras la obtención de las imágenes, el *software* de posprocesamiento se utiliza para calcular los mapas de parámetros que han sido nombrados anteriormente. En la PTC, el algoritmo de procesamiento más comúnmente empleado implica una técnica de deconvolución que tiene en cuenta las variaciones en el flujo arterial, el flujo de salida venoso y la circulación colateral.¹⁶⁹

El principal objetivo con este tipo de imagen es discriminar entre penumbra y el núcleo del infarto. La penumbra se define como el tejido cerebral hipoperfundido pero todavía viable en el momento de presentación. Esto contrasta con el *core* que representa la zona irreversible del infarto. Los valores de flujo sanguíneo cerebral son los siguientes; penumbra: 0-25 ml/min/100 g e infarto: < 10 ml/min/100 g (figura 7). Debido a que la penumbra puede persistir y el *core* puede continuar aumentando en volumen más allá de

las 12 h desde el inicio del ictus isquémico, esta discriminación puede ayudar en la toma de decisiones clínicas; especialmente después de la ventana de tratamiento endovascular agudo tradicional de 6 h,¹⁷² ya que el tratamiento es de vital importancia. Es relevante destacar que la PTC no está validada como criterio de indicación de TM en pacientes con síntomas de menos de 6 h de duración ya que la estimación del *core* es poco fiable cuanto menor es el tiempo desde el inicio de los síntomas hasta la adquisición de la imagen.¹⁶⁹

El objetivo principal del tratamiento en pacientes con un área extensa de penumbra es restaurar el flujo sanguíneo en esta zona lo más rápido posible con el fin de evitar su progresión hacia un infarto irreversible.¹⁷² A este respecto, la PTC es una técnica cada vez más demandada ya que aporta una información vital de cara a la decisión terapéutica del paciente.

El uso de *software* totalmente automatizados para el posprocesamiento de PTC es ideal y permite la eficiencia, la estandarización de la metodología de procesamiento y la apariencia del mapa de perfusión. Esto permite que los mapas se puedan comparar fácilmente en estudios multicéntricos. Estudios como EXTEND-IA, SWIFT PRIME y DAWN han demostrado la viabilidad de la PTC moderna con procesamiento automatizado estandarizado y su uso en la clasificación de pacientes con ictus isquémico agudo.^{6,137,173}

La ventaja que tiene la RM respecto a la TC, como se expondrá posteriormente, es que, en la RM, el *core* está representado de forma precisa mediante la secuencia de difusión. Por el contrario, mediante la TC, el *core* se estima indirectamente en la PTC utilizando umbrales de VSC de 2 a 2,2 g/100 ml o, más recientemente, utilizando una disminución del FSC del 30 % al 50 % en comparación con el tejido normal.¹⁷² Este concepto de discordancia, del inglés *mismatch*, entre penumbra y *core* ha sido evaluado como criterio de selección en numerosos ensayos clínicos.^{6,137,173-175} Otras desventajas de la PTC son la falta de cobertura total del cerebro y la falta de estandarización. Sin embargo, las TC más nuevas son capaces de cubrir grandes áreas.

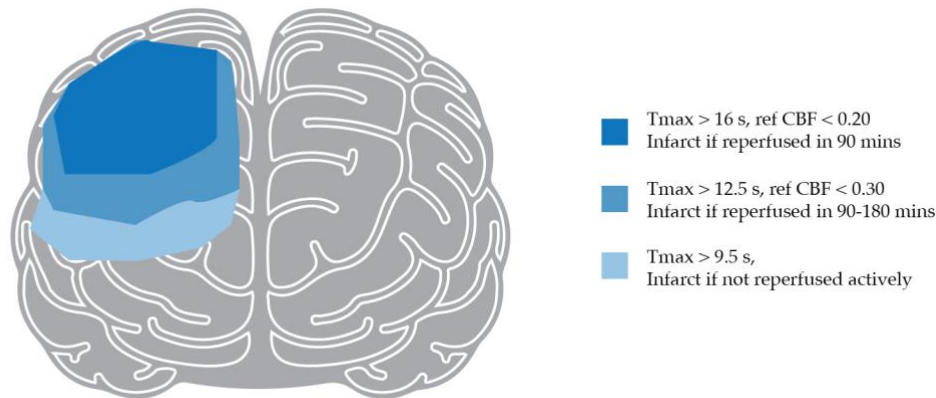


Figura 7. Umbrales de tiempo en la PTC para predecir la progresión del ictus isquémico agudo. Figura adaptada de Menon et al, Contin Lifelong Learn Neurol, 2020.¹⁴⁷

1.3.2. RESONANCIA MAGNÉTICA

La RM tiene múltiples ventajas respecto a la TC en el diagnóstico del ictus isquémico agudo.¹⁷⁶ Algunas de estas son: mayor sensibilidad que la TC para detectar lesiones isquémicas sintomáticas a los pocos min del inicio del ictus, incluso si son pequeñas o están localizadas en la fosa posterior; mayor capacidad para distinguir las lesiones isquémicas agudas de las lesiones isquémicas crónicas; mayor precisión para determinar el tamaño del área infartada, lo cual es fundamental para la toma de decisiones, ya que los pacientes con grandes lesiones isquémicas tienen un mayor riesgo de hemorragia intracraneal sintomática (HICS);¹⁷⁷ y mayor capacidad para detectar lesiones isquémicas subclínicas que proporcionan información sobre el mecanismo del ictus. Las lesiones isquémicas crónicas y las microhemorragias, ambas fácilmente identificables mediante RM, se consideran marcadores de enfermedad de vasos pequeños HICS tras el tratamiento trombolítico.¹⁷⁸

A pesar de todas estas ventajas, la RM no es la modalidad de imagen de elección en el proceso de selección de pacientes para tratamiento de reperfusión. Esto se explica fundamentalmente por la disponibilidad limitada de la RM; la duración relativamente larga del estudio aumentando el riesgo de exámenes subóptimos debido a los artefactos de movimiento;^{120,179} la necesidad de excluir a los pacientes con contraindicaciones absolutas para el examen; y la dificultad de monitorización de los mismos dentro de la sala de RM.

Por último, los grandes ensayos clínicos han priorizado el uso de la TC para la selección de pacientes, por lo tanto, la evidencia científica que posee el uso de la RM en el flujo de trabajo del ictus isquémico agudo es mucho menor que la de la TC.²⁻⁶

1.3.2.1. Imágenes potenciadas en T2: T2*

La TC es considerada la prueba diagnóstica de elección para la detección de la HIC en el contexto del ictus isquémico agudo no solo en ensayos clínicos si no también en la práctica asistencial.¹⁸⁰ Así, la mayoría de los radiólogos han asumido durante mucho tiempo la alta precisión de la TC para demostrar sangre parenquimatosa.¹⁸¹ Sin embargo, la RM puede detectar la HIC con la misma sensibilidad que la TC e incluso, determinar el tiempo de evolución de la hemorragia debido al diferente comportamiento de los productos de degradación de la hemoglobina.¹⁸² De hecho, la RM es tan sensible como la TC en la detección de HIC aguda incluso en el período hiperagudo (dentro de las 6 h posteriores al inicio del ictus),¹⁸³ y muy superior a la TC en la detección de hemorragia crónica, incluidas las microhemorragias crónicas.¹⁸⁴

Las características de la hemorragia en la RM dependen tanto de la edad de la sangre como de las secuencias utilizadas. La alta sensibilidad de la RM para detectar la HIC aguda se basa en el efecto paramagnético de la desoxihemoglobina dentro de los glóbulos rojos intactos, que crea una interacción dipolo-dipolo que produce falta de homogeneidad del campo magnético, pérdida de coherencia de fase y acortamiento del tiempo de relajación T2. Todos estos causan un efecto de susceptibilidad y, por lo tanto, pérdida de señal en las imágenes potenciadas por susceptibilidad o secuencias potenciadas en T2* de eco de gradiente. El mismo mecanismo explica la sensibilidad de la RM para detectar un trombo intraluminal en pacientes con ictus isquémico. Este trombo se visualiza como una intensidad de señal lineal hipointensa dentro del vaso ocluido en las imágenes potenciadas en T2*, lo que proporciona una detección rápida y precisa de la oclusión aguda.¹⁸⁵ Debido a estas propiedades, en la fase hiperaguda la sangre es isointensa en T1 e isointensa-hiperintensa en T2-FLAIR. A las 48 h al predominar la metahemoglobina se hace hiperintensa en T1 y más allá de las 24 h cuando predomina la ferritina pierde la señal T1 y T2.

Además, las imágenes potenciadas en T2*, particularmente cuando se obtienen a 3.0T, pueden detectar regiones de múltiples vasos hipointensos dentro del territorio isquémico en la fase hiperaguda del ictus. Esta hipointensidad vascular, que corresponde a un efecto de susceptibilidad magnética, refleja un

aumento de la fracción de extracción de oxígeno en un cerebro isquémico con flujo sanguíneo cerebral reducido que conduce a un aumento de la concentración de desoxihemoglobina en sangre en las venas y capilares cerebrales. Este signo se puede utilizar como un hallazgo de apoyo para el diagnóstico del ictus isquémico agudo. Además, el volumen de la región cerebral que muestra estos hallazgos, se correlaciona con los volúmenes de la lesión en perfusión y el volumen final del infarto.¹⁸⁶

Finalmente, las imágenes potenciadas en T2* y principalmente las imágenes potenciadas por susceptibilidad también son muy sensibles para detectar microhemorragias crónicas. Estas lesiones, compuestas por grupos de macrófagos que contienen hemosiderina, aparecen como focos hipointensos redondos en las secuencias de RM mencionadas anteriormente. Eso es debido al efecto paramagnético de la hemosiderina.¹⁸⁷ La presencia de microhemorragias crónicas en pacientes con ictus isquémico agudo se ha propuesto como un marcador de angiopatía con tendencia hemorrágica y parece aumentar el riesgo de transformación hemorrágica tras el tratamiento antitrombótico y fibrinolítico. Sin embargo, la importancia de la presencia de un gran número (> 5) de microhemorragias en la RM en la toma de decisiones fibrinolíticas sigue siendo incierta.¹⁸⁴

1.3.2.2. Imágenes potenciadas en difusión

La secuencia de difusión por RM, en inglés *diffusion weighted imaging* (DWI) es una técnica de RM sensible al movimiento de traslación aleatorio de las moléculas de agua en el tejido. La cuantificación de este movimiento (difusión) es posible mediante la aplicación de gradientes de campo magnético en diferentes direcciones, lo que permite el cálculo de la difusividad media, del inglés, *mean diffusivity* (MD) o el coeficiente de difusión aparente, del inglés, *apparent diffusion coefficient* (ADC). Estos dos términos constituyen medidas de tamaño e integridad celular.

Las áreas de infarto cerebral agudo, como consecuencia del edema citotóxico, muestran una disminución del MD y del ADC, lo que resulta en una mayor intensidad de señal en DWI y una baja intensidad de señal en mapas de ADC.^{188,189} Esta difusividad restringida, refleja el movimiento del agua extracelular hacia el espacio intracelular durante la isquemia aguda, produciendo hinchazón celular (edema citotóxico) y reducción de tamaño (estrechamiento) de los espacios extracelulares. Esta secuencia detecta este edema citotóxico a los pocos min de la oclusión del vaso¹⁹⁰ y se puede medir cuantitativamente con los

mapas ADC. Por el contrario, las secuencias de RM estándar (potenciadas en T1, potenciadas en T2, T2-FLAIR) son relativamente insensibles a estos cambios isquémicos tempranos.

La DWI se ha convertido en la técnica de imagen más sensible (88 % a 100 %) y específica (95 % a 100 %) para el diagnóstico del ictus isquémico agudo, incluso en momentos muy tempranos tras el inicio de los síntomas.^{120,181} La DWI puede detectar lesiones corticales relativamente pequeñas así como pequeñas lesiones profundas o subcorticales, incluidas las del tronco encefálico o el cerebelo, áreas a menudo mal visualizadas o no visualizadas con otras secuencias de RM y TC. También puede identificar lesiones isquémicas satélite subclínicas que proporcionan información sobre el mecanismo del ictus isquémico.¹⁹¹

Por lo general, las áreas de alta intensidad de señal detectadas con DWI delimitan el tejido lesionado irreversiblemente y se ha considerado un buen marcador de la presencia y extensión del núcleo del infarto (*core*). Siendo esto una información fundamental para determinar la elegibilidad para el tratamiento en pacientes con ictus isquémico agudo.¹⁹²

Sin embargo, los cambios de señal DWI no siempre coinciden con la extensión del *core* del infarto. Los estudios de tomografía por emisión de positrones (PET) han demostrado que, en ocasiones, algunos tejidos no viables pueden no mostrar una difusión restringida.¹⁹³ Además, se ha descrito la reversión de los cambios de señal de DWI con restauración de la perfusión. Esta reversibilidad es inusual, y cuando ocurre, generalmente involucra solo una pequeña parte de la lesión y la mayoría de las veces es en realidad una pseudo-reversión, ya que el tejido involucrado avanza al infarto de todos modos.¹⁹⁴

Aunque la DWI ha surgido como la técnica de imagen más sensible y específica para la isquemia aguda, mucho más allá de la TC o cualquiera de las otras secuencias de RM, debe tenerse en cuenta que otras condiciones pueden producir una difusión restringida, como infecciones, enfermedades desmielinizantes, tumores y metástasis.^{181,195}

1.3.2.3. Imágenes potenciadas en T2: *Fluid Attenuated Inversion Recovery*

Esta secuencia potenciada en T2, se conoce como *Fluid Attenuated Inversion Recovery* (FLAIR) y utiliza un tiempo de inversión prolongado que elimina o atenúa la señal de estructuras con alto contenido de agua, como el líquido cefalorraquídeo. Proporciona una imagen con pobre contraste entre la sustancia blanca y la sustancia gris, pero el líquido cefalorraquídeo es muy oscuro. Y es por esto último que esta

secuencia es superior a la imagen potenciada en T2 para la detección de lesiones isquémicas, ya que no se ve afectada por los efectos de volumen parcial del líquido cefalorraquídeo.¹⁹⁶

Los procesos de edema vasogénico y edema citotóxico después de la isquemia no están presentes simultáneamente en las primeras h tras del inicio del infarto.¹⁹⁷ El edema citotóxico se puede detectar en min con DWI, mientras que el edema vasogénico aumenta lentamente, induciendo una señal T2 progresivamente más alta que se correlaciona significativamente con el tiempo desde el inicio de los síntomas.¹⁹⁸ De hecho, la secuencia T2-FLAIR es muy sensible a las lesiones cerebrales isquémicas subagudas, pero por lo general no pueden utilizarse para detectar lesiones isquémicas en las primeras h. Se ha demostrado que los pacientes con ictus isquémico agudo estudiados con RM dentro de las 6 primeras h posteriores al inicio de los síntomas sin una lesión hiperintensa visible en las imágenes T2-FLAIR pero con una lesión visible en DWI (desajuste DWI/T2-FLAIR, del inglés, *mismatch*) tenían una probabilidad superior al 90 % de haber sido escaneados dentro de las primeras 3 h desde la aparición de los síntomas, es decir en el período hiperagudo.¹⁹⁸ Por lo tanto, este desajuste se ha propuesto como un marcador de inicio del ictus en aquellos pacientes en los que se desconoce el inicio exacto de los síntomas.¹⁹⁹ Además, se ha propuesto el uso del *mismatch* DWI/T2-FLAIR para estimar la edad de la lesión en pacientes con tiempo desconocido de inicio del ictus y, como consecuencia, identificar a aquellos que pueden beneficiarse de terapias de reperfusión intravenosa o TM. El problema es que la identificación de las lesiones en T2-FLAIR así como del *mismatch* DWI/T2-FLAIR ha sido mayoritariamente subjetiva²⁰⁰ con acuerdos moderados entre evaluadores, particularmente cuando hay hiperintensidades sutiles en las imágenes T2-FLAIR. Esto ha limitado la aplicación de este signo en la selección de pacientes para terapias de reperfusión.

Como se ha mencionado anteriormente, inicialmente en la imagen de DWI, el área de restricción de la difusión representa la zona irreversible del infarto. Sin embargo y como consecuencia de los cambios que se producen en el área infartada y la instauración del edema vasogénico; esta situación cambia y con el tiempo se produce un incremento del coeficiente de difusión que se hace más notable a partir del día 9-11.¹⁹⁰ Este comportamiento del área infartada en la imagen de DWI puede ser utilizado para estimar el tiempo de evolución del infarto. Una secuencia DWI positiva y un T2-FLAIR positivo o una discrepancia DWI/T2-FLAIR puede ser utilizada para conocer si la evolución del ictus isquémico es menor a 4,5 h con seguridad (valor predictivo positivo del 83-87 %).²⁰¹ Y, por tanto, esta discrepancia DWI/T2-FLAIR puede ser utilizada para seleccionar pacientes con tiempo de evolución desconocido como sugiere el estudio *WAKE UP*.²⁰¹

Además, las imágenes FLAIR también pueden visualizar hiperintensidades vasculares en pacientes con isquemia aguda, lo que indica un flujo sanguíneo lento que atraviesa colaterales leptomeníngicas,²⁰² siendo este signo un posible sustituto para la valoración de colaterales. Sin embargo, la RM no se utiliza de forma tan ubicua como la TC porque requiere mucho tiempo y es menos sensible para la medición del estado colateral.¹⁶¹

1.3.2.4. Angiografía por resonancia magnética

Las imágenes vasculares proporcionan una información esencial tanto en la evaluación inicial de los pacientes con ictus isquémico agudo como en la evaluación del resultado de las terapias de reperfusión. De hecho, la ubicación y extensión de la oclusión vascular proporciona información muy valiosa para predecir la respuesta a la TIV y, por lo tanto, para seleccionar candidatos adecuados para la TM.^{136,200}

La angiografía por resonancia magnética (Angio-RM) se realiza comúnmente en el contexto de un ictus isquémico agudo para caracterizar el ictus y guiar la toma de decisiones terapéuticas. La Angio-RM *time of flight* (Angio-RM-TOF) es la técnica de elección para el estudio de los vasos intracraneales. Es una técnica sin inyección de contraste intravenoso por lo que permite ser utilizada en pacientes con contraindicaciones para el uso de gadolinio. Es particularmente útil en la detección de oclusiones y/o estenosis vasculares en pacientes con ictus isquémico agudo, lo cual es crucial para tomar decisiones clínicas adecuadas. La Angio-RM-TOF tiene una sensibilidad que varía del 80 % al 90 % para la detección de oclusiones arteriales y del 60 % al 85 % para las estenosis, en comparación con la Angio-TC y/o la arteriografía cerebral convencional cuyas sensibilidades son significativamente superiores. Por lo general, la Angio-RM-TOF es útil para identificar oclusiones proximales agudas de grandes vasos, pero no puede identificar de manera precisa oclusiones distales.

La Angio-RM con contraste, del inglés *contrast enhanced* (Angio-RM-CE) es un método de imagen no invasivo bien establecido para la evaluación, sobretodo, de las arterias extracraneales. Esta técnica requiere la rápida inyección intravenosa de contraste que reduce los tiempos de relajación T1 de la sangre intravascular, generando un alto contraste entre la luz intravascular y el tejido circundante. En comparación con Angio-RM-TOF, Angio-RM-CE es más precisa para detectar la enfermedad de los vasos supraaórticos,

ya que depende menos de la dinámica del flujo y, por lo tanto, es menos propensa a sobrestimar el grado de estenosis arterial, tal y como ocurre con la Angio-RM-TOF.²⁰³

1.3.2.5. Estudios de perfusión cerebral por resonancia magnética

La principal aplicación de los estudios de perfusión cerebral por RM (PRM), del inglés, *Perfusion Weighted Imaging* (PWI), es realizar un diagnóstico no invasivo de la isquemia cerebral. La PRM se ha utilizado para identificar tejido cerebral hipoperfundido resultante de una oclusión arterial^{136,204} y para discriminar entre el *core* del infarto y la penumbra isquémica. En el sentido más estricto, la perfusión cerebral se define como el estado estacionario de liberación de nutrientes y oxígeno por vía sanguínea por unidad de volumen o masa y se mide típicamente en mm de sangre por 100 g de tejido por min. Sin embargo, en la imagen de PRM este concepto se ha ampliado para incluir múltiples parámetros microcirculatorios tisulares, como el VSC, FSC, TTM, TP o Tmáx.^{170,171}

Existen tres técnicas principales para realizar estudios de PRM: imagen de susceptibilidad magnética ponderada en T2*, perfusión dinámica ponderada en T1 y técnicas de *arterial spin labelling*.²⁰⁵ Todos estos métodos se basan en los cambios de señal que acompañan el paso de trazador por el sistema cerebrovascular,¹⁷¹ que puede ser endógeno (agua) o exógeno (quelatos de gadolinio).

La técnica más utilizada es la imagen de susceptibilidad magnética ponderada en T2* y se basa en la propiedad paramagnética de los contrastes de gadolinio a su paso por el sistema cerebrovascular que producen una caída de señal T2 y, fundamentalmente, T2* debido al cambio de la susceptibilidad magnética local.^{171,206}

Como se ha descrito anteriormente, la PRM se utiliza para discriminar entre el núcleo del infarto y la penumbra. El tejido isquémico hipoperfundido y las regiones definidas como anormales en los mapas de PWI que no demuestran una anomalía en la señal de DWI, a menudo denominada desajuste DWI/PWI, pueden aproximarse a lo que es la penumbra isquémica (tabla 19).^{207,208}

Tabla 19. Desajuste PWI/DWI en ictus isquémico agudo. Tabla adaptada de Tong E et al. Neurosurg Focus FOC, 2014.²⁰⁹

Perfusion-Weighted Imaging/Diffusion-Weighted Imaging In Acute Ischemic Stroke	
Finding	Interpretation
PWI > DWI	Mismatched regions likely represent penumbra
PWI = DWI	Infarcted lesion, no penumbra
PWI < DWI	Early reperfusion of the ischemic tissue

Las principales ventajas de PWI sobre CTP incluyen que la PWI se incluye en un paquete de secuencias de imágenes de RM que evalúan de manera efectiva muchos otros aspectos del parénquima, incluida la presencia de infarto con DWI. Además, la RM no utiliza radiación ionizante.

Por lo tanto, la PWI puede usarse, en combinación con la DWI, para diferenciar el *core* del infarto y la penumbra isquémica. En las zonas de penumbra, la TTP/MTT o la T_{máx} se prolongan, pero el CBV se mantiene o incluso aumenta debido a la dilatación vascular compensadora. Las diferencias volumétricas entre la extensión de la anomalía DWI, que refleja principalmente el *core* del infarto, y la extensión de áreas con MTT/TTP o T_{máx} prolongados, el llamado desajuste PWI/DWI, se ha propuesto como un marcador de la penumbra isquémica. Así, un *mismatch* superior al 20 % se utilizó como criterio de inclusión en algunos ensayos clínicos. Además, la presencia y extensión de áreas cerebrales con aumento de T_{máx} y MTT/TTP puede inferirse de la existencia de oclusión de arteria proximal.²¹⁰ Esto sugiere que la combinación simple de Angio-RM y DWI puede usarse para seleccionar pacientes para terapias de reperusión en una ventana de tiempo extendida o en pacientes en los que se desconoce el momento de inicio de los síntomas como ya se ha publicado recientemente.^{137,138}

Las principales desventajas de PWI sobre CTP son que las medidas son semicuantitativas en lugar de absolutas, la presencia de efectos de confusión de diferentes variables y la alta dependencia de los parámetros de exploración y herramientas de posprocesado. Además, los mapas de PCT se pueden cuantificar más fácilmente que los de PWI, debido a la relación lineal entre la concentración de contraste de CT yodado y la densidad de imagen de CT resultante. Esta relación no es válida para la concentración de gadolinio frente a la intensidad de la señal de RM. Tabla 20.

Tabla 20. Ventajas e inconvenientes de la perfusión por TC frente a perfusión por RM.

Perfusión por TC y Perfusión por RM	
Perfusión por TC	Perfusión por RM
Mayor resolución espacial	Menor resolución espacial
Mayor disponibilidad	Menor disponibilidad
Relación lineal señal y concentración de contraste	Relación no lineal señal y concentración de contraste
No contraindicado en pacientes con materiales metálicos	Contraindicado en pacientes con materiales metálicos
Mayor tolerancia en pacientes claustrofóbicos	Menor/ausencia tolerancia en pacientes claustrofóbicos
Adquisición rápida	Adquisición lenta
Usa radiación ionizante	No usa radiación ionizante
Limitada cobertura en el eje z	Cobertura completa del cerebro
Reacciones adversas al medio de contraste yodado	Reacciones adversas al medio de contraste paramagnético
Limitado en el embarazo	Menos limitado en el embarazo

1.3.3. ARTERIOGRAFÍA CEREBRAL CONVENCIONAL

La arteriografía cerebral convencional se considera el estándar de referencia para la detección de oclusiones y estenosis vasculares. Sin embargo, los avances en la Angio-TC principalmente, pero también en la Angio-RM, han hecho que su papel diagnóstico en el ictus isquémico agudo pase a un segundo plano.²⁰⁹ Aún así, para la valoración de muchos aspectos del diagnóstico del ictus isquémico agudo y a pesar de ser una prueba invasiva, sigue siendo la técnica de elección.

Respecto a la cuantificación de la circulación colateral, la arteriografía cerebral convencional es una técnica precisa ya que ilustra colaterales en tiempo real con muy buena resolución espacial y temporal.²¹¹ La Angio-TC se ha propuesto como sustituto de arteriografía cerebral convencional en la evaluación de la circulación colateral al ser una prueba no invasiva. Sin embargo, la Angio-TC solo ofrece una instantánea de los vasos cerebrales sin información dinámica y solo puede proporcionar una aproximación de la extensión máxima de la circulación colateral. En realidad, la naturaleza dinámica de la circulación colateral se aprecia mejor en la PTC.²¹¹

Otra de las ventajas de la arteriografía cerebral convencional respecto a la Angio-TC y Angio-RM es que tiene la capacidad única de aislar cada territorio vascular principal mediante inyección selectiva.²¹²

Es además la técnica de elección para valorar la oclusión de la arteria basilar, seguido de la Angio-TC y por último la Angio-RM. Graf et al.,²¹³ compararon la arteriografía cerebral convencional con la Angio-TC y concluyeron que son equivalentes para ictus de circulación posterior. Sin embargo, este estudio mostró diferencias significativas entre ambas técnicas; la extensión de la trombosis pudo medirse con mayor precisión con la Angio-TC. No obstante, la Angio-TC no pudo detectar la oclusión en la arteria vertebral en aproximadamente la mitad de los casos. Además, en la diferenciación entre estenosis de alto grado e hipoplasia la arteriografía cerebral convencional fue muy superior a la Angio-TC.²¹³

Estudios recientes proponen obviar el paso de la imagen diagnóstica no invasiva y pasar directamente a la sala de arteriografía disminuyendo así el tiempo de puerta a punción arterial y recanalización. El objetivo de estos estudios es demostrar que la transferencia directa a la sala de arteriografía de pacientes con sospecha clínica de ictus isquémico agudo por OGV mejora los tiempos de tratamiento y los resultados del flujo de trabajo dentro de cada hospital. Esto aumentaría las probabilidades de un buen resultado clínico en comparación con un protocolo de flujo de trabajo que incluya la neuroimagen convencional.^{214,215} En este escenario la arteriografía cerebral convencional tendría un papel mucho más relevante en el diagnóstico como primera línea de diagnóstico de oclusión arterial y no solo en el tratamiento.^{214,215} En este contexto surge el TC de haz cónico. Sin embargo, para que este flujo de trabajo obtenga una aceptación generalizada, las imágenes obtenidas por TC de haz cónico necesitan, probablemente, un mayor desarrollo. Así, un estudio reciente compara la calidad de imagen de un nuevo protocolo de TC de haz cónico realizado directamente en la sala de arteriografía con imágenes de TC multidetector como método de referencia. Este estudio mostró que esta técnica de imagen obtenida en la sala de arteriografía permite una correcta calidad para la evaluación del parénquima cerebral, respaldando este enfoque directo para pacientes con ictus isquémico agudo elegibles para el tratamiento de TM.²¹⁶

Otro papel fundamental de la arteriografía cerebral convencional es cuantificar el grado de recanalización. La escala más usada es la escala modificada del tratamiento en isquemia cerebral, del inglés, *modified thrombolysis in cerebral infarction* (mTICI). Esta escala fue desarrollada por un grupo de consenso en 2013,²¹⁷ para establecer un parámetro en el momento de evaluar la reperusión cerebral tras el tratamiento endovascular. Su puntuación varía de 0 a 3, siendo grado 0 no reperusión y grado 3 reperusión completa. Se considera recanalización exitosa un grado TICI 2b/3. Además, se describió una nueva categoría dentro de la escala mTICI, definida como 2c (perusión casi completa, excepto por flujo lento en algunos

vasos corticales distales, o presencia de pequeñas embolias corticales distales),²¹⁸ siendo la consecución de TICI 2c/3 el objetivo del tratamiento que se marcan a día de hoy muchos neurointervencionistas.^{219,220} Liebeskind DS et al²²¹ propusieron la escala de TICI ampliada, del inglés *extended* TICI (eTICI). Esta escala parece que permite una mejor correlación entre el resultado angiográfico y el clínico (tabla 21).

El grado de recanalización es un importante factor pronóstico. Además, no solo es importante alcanzar una recanalización exitosa, si no que cuanto mayor sea el grado de recanalización mejor será el pronóstico de los pacientes.^{222,223}

Tabla 21. Escala de eTICI. Tabla adaptada de Liebeskind DS et al. J Neurointerv Surg, 2019.²²¹

eTICI Scale	
Grade	Angiographic Findings
0	No reperfusion or 0 % filling of the downstream territory
1	Thrombus reduction without any reperfusion of distal arteries
2a	Reperfusion in less than half or 1-49 % of the territory
2b50	50-66 % reperfusion, exceeding the modified TICI 2b threshold but below the original TICI 2b cut-off point
2b67	67-89 % reperfusion, exceeding TICI but below TICI 2C
2c	Equivalent to TICI 2C or 90-99 % reperfusion
3	Complete or 100 % reperfusion

1.4. TRATAMIENTOS DEL ICTUS ISQUÉMICO AGUDO

El objetivo inmediato del tratamiento del ictus, tanto trombolítico como endovascular, en conseguir la recanalización del vaso y por tanto la reperusión del parénquima cerebral. En el tratamiento de un ictus isquémico agudo se distinguen dos fases bien diferenciadas. En un primer momento el objetivo fundamental es restablecer el flujo sanguíneo cuanto antes para conseguir que la lesión cerebral tenga el mínimo impacto posible. Y, en una segunda fase evitar que el paciente vuelva a tener un ictus, por lo que se administra un tratamiento preventivo ajustado a la causa del ictus.

Durante las primeras h del ictus el tiempo es crucial ya que, de media, cada minuto que pasa mueren, aproximadamente, dos millones de neuronas.¹¹⁸ Por eso, los tratamientos que permiten recuperar el flujo sanguíneo se deben utilizar lo antes posible, en la actualidad, hasta 24 h tras el inicio de los síntomas.¹³⁷⁻¹³⁹ Estos tratamientos son fundamentalmente la trombólisis intravenosa (TIV) con alteplasa y la TM con dispositivos intravasculares.

Los fármacos trombolíticos se han instaurado como el tratamiento estándar en el ictus isquémico agudo.²²⁴⁻²²⁶ Sin embargo, la TIV debe administrarse rápidamente dentro de las 4,5 h desde el inicio de los síntomas y tiene muchas contraindicaciones por lo que muchos pacientes no son candidatos a este tratamiento. Además, muchos pacientes con coágulos grandes o proximales pueden no lograr una reperusión adecuada con el tratamiento médico. Asimismo, esta terapia conlleva un riesgo de HIC, que puede causar la muerte del paciente.

Como resultado de estos inconvenientes de la TIV, surgieron una amplia variedad de estudios dedicados durante los últimos 20 años a perfeccionar las técnicas endovasculares, para, entre otros objetivos, mejorar el desenlace clínico de pacientes con extensas oclusiones proximales. Los primeros ensayos clínicos no demostraron un beneficio significativo de la TM frente a la TIV en pacientes con ictus isquémico agudo, mientras que ensayos clínicos más recientes si han demostrado una eficacia sustancial en el tratamiento de las oclusiones proximales hasta las 24 h desde el inicio de los síntomas usando la TM frente a la TI. Este cambio en el manejo produjo una revolución en el tratamiento del ictus isquémico agudo.

1.4.1. FÁRMACOS TROMBOLÍTICOS

La administración intravenosa de alteplasa o rtPA se introdujo en la terapia del ictus isquémico agudo a mediados de la década de 1990. Sin embargo, el concepto de aplicar un tratamiento sistémico con el objetivo de lisar el trombo causante de la isquemia cerebral se comenzó a testar en los años 60 y 70.^{224,227,228} Otros fármacos trombolíticos han ido apareciendo a lo largo de los años, sin embargo, el rtPA sigue siendo de elección.

Tras la aparición del rtPA, la interpretación de los primeros signos de infarto en la TC comenzó a ser clínicamente relevante por primera vez, ya que se demostró que la respuesta al tratamiento trombolítico se podía predecir en función del grado de isquemia inicial.^{227,229} Una regla que se aplicaba a menudo para la selección de pacientes, y que se utilizó posteriormente para el tratamiento con TM, fue que los primeros signos de infarto deberían limitarse a menos de un tercio del territorio de la ACM para poder ser candidatos a tratamiento.^{229,230} A partir de la década de 2000, se propuso un análisis más detallado de los signos de infarto como la puntuación ASPECTS con lo que el tratamiento del ictus comenzó a mejorar.^{135,231-234}

La experiencia acumulada también mostró que la administración intravenosa de fármacos trombolíticos podía ser perjudicial en pacientes con signos avanzados de ictus isquémico debido a un mayor riesgo de HIC, como se expondrá posteriormente.^{224,227,230}

1.4.1.1. Alteplasa

La aparición del rtPA así como los estudios de escalada de dosis en ventana precoz permitieron la realización de ensayos clínicos con rt-PA.^{235,236} Su utilidad fue establecida en los estudios norteamericanos *National Institute of Neurological Disorders and Stroke A y B* (NINDS A y B) donde se evaluó su eficacia en pacientes con ictus isquémico en las 3 primeras h frente a placebo.²²⁴ La conclusión de estos estudios fue que a pesar de un aumento en la incidencia de HICS (6,7 % frente a 0,6 %), el tratamiento con alteplasa a dosis de 0,9 mg/kg dentro de las 3 h mejoraba el pronóstico clínico;²²⁴ tomado como referencia la mRS, los pacientes tratados con alteplasa intravenosa, presentaban una mayor independencia funcional (mRS \leq 2) a los 3 meses (39-50 % frente a 26-38 %) sin diferencias en la tasa de mortalidad. Así, la *Food and Drug Administration* (FDA) aprobó su uso en 1996.¹²⁶

Prácticamente a la par, en 1995, en Europa surgió el *European Cooperative Acute Stroke Study* (ECASS).²²⁷ Este estudio incluyó 620 pacientes de 14 países y comprobó la eficacia del rtPA con dosis de 1,1mg/kg durante las primeras 6 h tras el inicio de los síntomas en pacientes con ictus isquémicos moderados y graves sin presentar signos precoces de isquemia en la TCSC inicial. El objetivo principal de demostrar la eficacia del rtPA no se consiguió. Además, los pacientes tratados con rtPA presentaron una mayor tasa de HICS.

Partiendo de este resultado, en 1998 se publicó el *European Cooperative Acute Stroke Study II* (ECASS II).²³⁷ Este estudio intentó demostrar la superioridad del rtPA con dosis, en esta ocasión, de 0,9 mg/kg manteniendo la ventana terapéutica hasta las 6 h en pacientes de similares características. Sin embargo, tampoco consiguió el objetivo; demostrar superioridad en la tasa de independencia funcional a los 3 meses.

En 1999, el estudio *Alteplase Thrombolysis for Acute Noninterventional Therapy in Ischemic Stroke* (ATLANTIS)²³⁸ tampoco consiguió demostrar superioridad del tratamiento con rtPA entre las 3 y las 5 h desde el inicio de los síntomas, con criterios similares al ECASS II. Sin embargo los resultados fueron peores, teniendo los pacientes tratados una mayor tasa de HICS y una mayor tendencia a la mortalidad.

En 2007, el *Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke Monitoring Study* (SITS-MOST)²³⁹ describió el perfil de seguridad y eficacia del tratamiento con rtPA en las 3 primeras h desde el inicio de los síntomas.^{239,240}

En 2008 se publicó el *European Cooperative Acute Stroke Study III* (ECASS III).²²⁵ Este estudio demostró, a pesar de un aumento en la tasa de HIC sintomática, la superioridad del tratamiento con rtPA en cuanto a la tasa de independencia funcional (mRS \leq 2) a los 90 días (52,4 % frente a 45,2 %) en pacientes tratados en las primeras 4,5 h.

En Europa se obtuvo una licencia condicional para el rtPA en 2001²⁴¹ que se convirtió en permanente en 2007 tras los resultados del SITS-MOST^{239,240} y el ECASS III.²²⁵ sugiriendo este último, como se ha mencionado anteriormente, que es posible aumentar el tiempo de administración de alteplasa hasta las 4,5 h. Un metaanálisis publicado en 2010²⁴² que analizó la relación del tiempo desde el inicio de los síntomas al tratamiento y el pronóstico clínico de estos pacientes también concluyó que hasta las 4,5 h el tratamiento con rtPA podría ser eficaz.

En 2012 se publicó el estudio *Third International Stroke Trial* (IST-3).²⁴³ En este estudio se incluyeron 3035 pacientes procedentes de 12 países que se aleatorizaron a tratamiento con rtPA (0,9 mg/kg) en las

primeras 6 h frente a placebo. Los pacientes que recibieron rtPA presentaron un mejor pronóstico funcional a los 6 meses sin demostrar una mayor tasa de independencia funcional.

En 2014 Emberson J et al.²²⁶ en un metaanálisis que incluye datos de 6756 pacientes (1700 mayores de 80 años) concluye que independientemente de la edad, la gravedad del ictus isquémico o un aumento del número de hemorragias cerebrales en los días siguientes al tratamiento, la administración de alteplasa hasta las 4,5 h mejora significativamente la evolución clínica de los pacientes con ictus isquémico a 3-6 meses. A partir de este estudio surgieron otros que estimaron que el uso de la alteplasa produce un aumento de la independencia funcional (mRS ≤ 2) a los 90 días de aproximadamente el 10 % de los pacientes tratados en las tres primeras h y del 5 % en los pacientes tratados entre las 3 y 4,5 h. Después de este tiempo el beneficio disminuye.^{114,244}

Recientemente, varios estudios han evaluado un aumento en la ventana de tratamiento según los resultados del estudio de perfusión.³²

En 2018 se publicó el estudio *Efficacy and Safety of MRI-based Thrombolysis in Wake-up Stroke (WAKE-UP)*.²⁴⁵ Este estudio demostró la superioridad del tratamiento con rtPA frente a placebo en pacientes con ictus isquémico de inicio indeterminado en cuanto a independencia funcional (mRS ≤ 1 ; 53,3 % frente a 41,8 %). Estos pacientes fueron seleccionados por criterios de neuroimagen (*mismatch* DWI/T2-FLAIR).

En 2019, el estudio *Extending the Time for Thrombolysis in Emergency Neurological Deficits (EXTEND)*²⁴⁶ mostró cierta superioridad del tratamiento con rtPA frente a placebo en pacientes con ictus de entre 4,5 y 9 h de evolución y un estudio de perfusión favorable, en cuanto a independencia funcional (mRS ≤ 1 ; 35,4 % frente a 29,5 %); aunque, los paciente en el grupo rtPA, presentaron más casos de HICS. Los pacientes de este estudio debían cumplir criterios de inclusión basados en PTC y PMR. Este estudio se terminó antes de alcanzar resultados significativos.

Tanto el WAKE-UP²⁴⁵ como el EXTEND²⁴⁶ constaron con estrictos criterios de inclusión (en WAKE-UP se reclutaron 503 pacientes entre 61 centros europeos en un total de 5 años; en EXTEND, 225 pacientes entre 28 centros internacionales en 8 años), así como también destaca la significativa exclusión de pacientes potencialmente candidatos a TM.

De todas formas y a pesar de que el tratamiento con alteplasa es un tratamiento aceptado todavía permanecen algunas controversias respecto a la dosis (600 versus 900 microgramos/kg) en pacientes con fibrilación auricular, insuficiencia cardíaca, fallo renal, terapia antiagregante previa, leucoaraiosis o infarto

visible en las pruebas de imagen.²⁴⁷ Whitley et al.,²⁴⁸ en un metaanálisis con 55 estudios y 65264 pacientes encontró una modesta asociación entre estos factores y el aumento de HIC tras la administración de alteplasa. Estudios posteriores, no han confirmado estos hallazgos en el caso de tratamiento antiplaquetario previo^{249,250} o fallo cardíaco,²⁵¹ pero si parece existir un peor pronóstico en pacientes con FA.²⁵² En la tabla 22 se muestran los criterios actualizados para el uso de alteplasa.

Tabla 22. Indicaciones y contraindicaciones del uso de rtPA. Tabla adaptada de Rabinstein et al. Continuum (Minneapolis), 2020.²⁵³

rtPA in Acute Ischemic Stroke	
American Heart Association Guideline 2019	FDA Package Insert 2015
Indications	
Diagnosis of ischemic stroke with disabling neurologic deficit (regardless of severity)	Same
Symptom onset within 4.5 hours	Within 3 hours
Wake-up stroke with diffusion-weighted imaging-FLAIR mismatch on MRI	Not mentioned
Age \geq 18 years	Warning for age $>$ 77 years with risk factors for intracranial hemorrhage
Contraindications	
Severe head trauma within 3 months	Contraindicated
Ischemic stroke within 3 months	Removed
Previous intracranial hemorrhage	Warning for recent intracranial hemorrhage (contraindicated if active intracranial hemorrhage)
Suspected subarachnoid hemorrhage	Contraindicated
Suspected infective endocarditis	Not listed
Suspected aortic arch dissection	Not listed
Recent intracranial or intraspinal surgery (within 3 months)	Contraindicated
Intracranial intraaxial neoplasm	Not listed
Gastrointestinal malignancy or gastrointestinal bleeding within previous 21 days	Warning
Active internal bleeding	Contraindicated
Systolic blood pressure (BP) $>$ 185 mmHg or diastolic BP $>$ 110 mmHg that cannot be lowered safely	Contraindicated for severe uncontrolled hypertension (BP values removed); warning for BP $>$ 175/110 mmHg
Bleeding diathesis	
International normalized ratio (INR) $>$ 1.7	
Heparin within 48 hours with abnormal activated partial thromboplastin time	
Low-molecular-weight heparin full treatment dose within previous 24 hours	Contraindicated for bleeding diathesis (laboratory values removed)
Platelets $<$ 100,000/mm ³	
Current use of direct thrombin inhibitor or factor Xa inhibitor with abnormal coagulation tests	
CT showing acute hemorrhage	Contraindicated
CT showing extensive hypodensity (eg, $>$ 1/3 of the cerebral hemisphere)	Removed

1.4.1.2. Tenecteplasa

A pesar de los avances en el campo del tratamiento del ictus isquémico agudo, no se ha aprobado ningún otro agente trombolítico. Sin embargo, existe cada vez más información sobre el valor de la tenecteplasa para el tratamiento de estos pacientes. La tenecteplasa es una variante del rtPA diseñada por bioingeniería que tiene algunas ventajas farmacológicas sobre la alteplasa. Algunas de estas ventajas son una vida media más larga, lo que permite su administración en una sola dosis, mayor especificidad para actuar sobre la fibrina y mayor resistencia contra el inhibidor del plasminógeno tisular-1 que el rtPA.^{253,254}

En 2010 se publicó un estudio finalizado de manera precoz debido a la ausencia de participantes, en el que se comparaban dosis ascendentes 0,1 mg/kg, 0,25 mg/kg y 0,4 mg/kg de tenecteplasa con rtPA.²⁵⁵ Este estudio no obtuvo resultados concluyentes salvo el aumento de complicaciones hemorrágicas con la dosis más elevada.

En 2012 se publicó un estudio que comparó 3 grupos de pacientes dentro de las primeras 6 h con oclusión vascular y una diferencia entre defecto de perfusión y volumen de isquemia establecida superior al 20 %: tenecteplasa a dosis de 0,1 mg/dl, tenecteplasa a dosis de 0,25 mg/dl y rtPA.²⁵⁶ En este estudio, de solo 75 pacientes, se demostró la superioridad del tratamiento con tenecteplasa a dosis de 0,25mg/dl en cuanto a independencia funcional y tasa de recanalización en comparación con la dosis menor de tenecteplasa y con rtPA.

En 2015, el estudio *Alteplase-Tenecteplase Trial Evaluation for Stroke Thrombolysis* (ATTEST) en el que compararon la tenecteplasa con el rtPA no demostró diferencias en cuanto a volumen de infarto.²⁵⁷

En 2017 se publicó el estudio *Tenecteplase versus alteplase for management of acute ischaemic stroke* (NOR-TEST). Se trataba de un estudio noruego que evaluó la seguridad y la eficacia de tenecteplasa 0,4 mg / kg (hasta 40 mg) frente a la dosis estándar de rtPA dentro de las 4,5 h posteriores al inicio del ictus isquémico agudo.²⁵⁴ La mayoría de los pacientes presentaban un ictus isquémico leve (mediana del NIHSS de 4). Las proporciones de pacientes con eventos adversos graves, incluida la HICS y la independencia funcional ($mRS \leq 2$) a los 90 días fueron similares en los grupos de tenecteplasa y rtPA. Sin embargo, los autores no pudieron concluir que los dos tratamientos fueran equivalentes porque el ensayo solo fue diseñado para demostrar la superioridad de la tenecteplasa frente al rtPA.

EN 2018 se publicó el estudio *Tenecteplase versus Alteplase before Thrombectomy for Ischemic Stroke* (EXTEND-IA TNK).²⁵⁸ Este estudio comparó el tratamiento con tenecteplasa a dosis de 0,25 mg/kg (hasta 25 mg) con el tratamiento estándar de rtPA en pacientes con OGV dentro de las primeras 4,5 h desde el inicio de los síntomas. Los pacientes tratados con tenecteplasa tuvieron tasas más altas de recanalización completa (22 % con tenecteplasa frente 10 % con rtPA) y mejor pronóstico funcional a los 3 meses con tasas similares de HICS (1 % en ambos grupos).

En el año 2018, la AHA/ASA han considerado a la tenecteplasa como una alternativa a la alteplasa dada la tendencia a presentar una mayor tasa de recanalización²⁵⁹ y tener una mayor facilidad de administración; lo que es de especial interés en pacientes que han de ser trasladados para recibir TM¹⁴⁰ Además, en las guías revisadas del año 2019 de la AHA/ASA, se considera que la tenecteplasa puede ser una alternativa a la alteplasa en pacientes sin contraindicaciones para la TIV con rtPA a los que se les realizara posteriormente una TM,²⁵⁸ en pacientes con pequeño deterioro neurológico o sin una OGV.¹²⁰

La tenecteplasa podría convertirse en una alternativa mejor que el rtPA si estudios futuros confirmaran estos resultados prometedores.

1.4.1.3. Prouroquinasa intraarterial

A finales de la década de los 90, como se ha mencionado anteriormente, la alteplasa se consagró como el tratamiento de elección dentro de las 3 primeras h posteriores al inicio de los síntomas. Sin embargo, debido a los estrictos criterios que los pacientes debían cumplir para ser candidatos a este tratamiento y que muchos pacientes se presentan más allá de las 3 h, empezaron a surgir tratamientos alternativos. Así, la primera terapia que difería de la alteplasa intravenosa fue la administración de fármacos intraarteriales.

En 1998 el estudio *Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism: a phase II randomized trial of recombinant Pro-urokinase by direct arterial delivery in acute middle cerebral artery* (PROACT I)²⁶⁰ y en 1999 el estudio *Intra-arterial prourokinase for acute ischemic stroke the PROACT II Study: A Randomized Controlled Trial* (PROACT II)²⁶¹ introdujeron la posibilidad inicial del tratamiento intraarterial para el ictus isquémico.

El PROACT I demostró que la administración intraarterial de 6 mg de prouroquinasa en pacientes con oclusiones de los segmentos M1 o M2 de la ACM resultaba en tasas de recanalización más altas que en

los pacientes tratados con placebo. Sin embargo, todos los pacientes recibieron heparina intravenosa y no se evaluaron los resultados clínicos a largo plazo.

En el PROACT II, los pacientes con oclusiones proximales de la ACM probadas angiográficamente fueron aleatorizados para recibir tratamiento intraarterial con 9 mg de prouroquinasa (administrada proximal al coágulo sin romper este con la guía) combinada con heparina no fraccionada frente a heparina sola en el grupo de control. La administración de prouroquinasa dentro de las 6 h mostró la superioridad del tratamiento con respecto al grupo control (ambos tratados con heparina no fraccionada) con tasas de recanalización del 66 % frente al 18 % en el grupo control y un número significativamente mayor de pacientes con independencia funcional a los 90 días (40 % frente al 25 %). Se produjo HICS en el 10 % frente al 2 % en los controles y la mortalidad fue del 25 % frente al 27 % en los controles. La FDA nunca aprobó la prouroquinasa para esta indicación, aludiendo la necesidad de un estudio aleatorizado de confirmación que nunca se ha realizado.²⁶²

1.4.2. TROMBECTOMÍA MECÁNICA

La TM debe considerarse el estándar de tratamiento para pacientes con síntomas incapacitantes causados por isquemia cerebral aguda relacionada con la OGV. El valor de este tratamiento está respaldado por múltiples ensayos clínicos que mostraron una mejora significativa en la independencia funcional (mRS ≤ 2) a los 90 días en los pacientes tratados con TM con *stentriever*s de segunda generación, respecto a los tratados con TI.^{2-6,263}

Sin embargo, la TM no ha sido siempre el estándar de tratamiento en pacientes con ictus isquémico agudo. La baja tasa de recanalización con la TIV y la contraindicación de ésta en determinados pacientes propiciaron la investigación de una vía terapéutica alternativa. Los estudios que incluyen la TM como tratamiento del ictus isquémico agudo se pueden clasificar en ensayos clínicos de primera generación, ensayos clínicos de segunda generación y ensayos clínicos de ventana ampliada.

1.4.2.1. Ensayos clínicos de primera generación (año 2013)

El año 2013 fue un año fatídico para la TM. En marzo de 2013 se publicaron 3 ensayos clínicos : *Mechanical Retrieval and Recanalization of Stroke Clots Using Embolectomy (MR-RESCUE)*,²⁶⁴ *Interventional Management of Stroke (IMS) III*,²⁶⁵ y *SYNTHESIS EXPANSION*.²⁶⁶ Primero se presentaron en la *International Stroke Conference* en Hawái y posteriormente se publicaron en *New England Journal of Medicine*. De manera muy decepcionante, estos tres ensayos clínicos mostraron resultados poco alentadores para la TM.

MR RESCUE²⁶⁴ fue un estudio diseñado para evaluar la utilidad de la TC y la RM en la selección de pacientes para TM. En los estudios de neuroimagen se evaluó el área de penumbra (*mismatch*) y los criterios de inclusión fueron: la demostración de oclusión intracraneal de ACI o los segmentos M1 o M2 de la ACM; NIHSS mayor o igual a 6; y menos de 8 h desde el inicio de los síntomas. Se aleatorizaron 127 pacientes con ictus isquémico agudo de los que finalmente, se estudiaron 118 (64 con TM y 54 con TIV). Para la realización de la TM se utilizó el dispositivo intraarterial Merci® o el sistema de aspiración de Penumbra®. Respecto al rtPA, el 43,8 % de los pacientes tratados con TM recibió alteplasa, frente al 30 % de los pacientes control. La reperusión, definida como mTICI 2a/3, fue del 67 % y definida como mTICI 2b/3 fue sólo del 27 % en el grupo tratado con TM. Se tomó como resultado primario la puntuación mRS a los 90 días y solo se demostró independencia funcional ($mRS \leq 2$) a los 90 días en el 18,7 % en el grupo de TM frente al 20,4 % en el grupo tratado con alteplasa. La tasa de HICS fue de 4,7 % en el grupo de tratamiento intraarterial frente al 3,7 %. La mortalidad a los 90 días fue del 18,8 % frente al 24,1 %. Los procedimientos comenzaron con un tiempo máximo desde el inicio de los síntomas de 8 h y no se utilizaron *stentriever*s. No hubo diferencias significativas entre los grupos en ninguna de las variables analizadas, además los pacientes con un área de penumbra mayor tuvieron mejor pronóstico, pero el tratamiento endovascular no tuvo ventajas añadidas. En resumen, la conclusión de este estudio fue que tanto el grado de penumbra obtenido en las pruebas de imagen como el tratamiento con TM no presentaba ventajas claras respecto al tratamiento estándar. Por lo que estos resultados entraron en conflicto con otros trabajos publicados antes^{174,267,268} que si habían demostrado una correlación positiva entre la recanalización en pacientes con penumbra y la independencia funcional a los 3 meses. Es importante destacar que en este estudio los parámetros de reperusión y revascularización se evaluaran a los 7 días del procedimiento, cuando es más probable que se haya producido una recanalización espontánea, que no mejora el pronóstico del paciente. Además,

participaron 22 centros de Norte América, que aleatorizaron pacientes a lo largo de 7 años. Por lo tanto, cada centro incluyó de media un paciente cada 16 meses, lo que hace muy poco probable que la muestra de pacientes seleccionados fuera representativa de la población general con ictus. Es también llamativo que tan solo un 19 % del total de pacientes obtuvieran independencia funcional, una tasa mucho menor a la descrita en otros estudios, como el 42 % y el 44 % obtenidos en los estudios IMS-III y SYNTHESIS, respectivamente, como se describirá posteriormente.

El estudio IMS III²⁶⁵ pretendía demostrar si el abordaje combinado (TM tras TIV) era más efectivo que la TIV en solitario durante las primeras 3 h. Además, pretendía aclarar si la terapia puente (administración del tratamiento de forma secuencial, primero el tratamiento fibrinolítico intravenoso, seguido del procedimiento de intervencionismo neurovascular) mejora los resultados del tratamiento fibrinolítico intravenoso aislado. Para ello, se aleatorizaron 656 pacientes (434 con tratamiento intraarterial/intravenoso y 222 intravenoso). El período de selección de este estudio duró más de 8 años, durante los que hubo constantes cambios de diseño, tanto en la selección del paciente como en el uso de dispositivos. Los primeros 284 pacientes se aleatorizaron considerando una puntuación en la escala del *National Institutes of Health Stroke Scale* (NIHSS) superior o igual a 10 sin exigir la demostración de oclusión intracraneal. Sin embargo, a partir de este punto del estudio, se exigió demostrar previamente la oclusión de un gran vaso con Angio-TC. Por lo tanto, hasta aproximadamente la mitad del estudio no se sabía si había una oclusión arterial en los pacientes tratados con rtPA. Aunque 89 pacientes del grupo intraarterial/intravenoso no recibieron finalmente, tratamiento con TM, bien por no tener una oclusión arterial en la arteriografía o por otros motivos, sí que fueron incluidos en el análisis final. Hubo cambios en la dosis del fármaco trombolítico intraarterial, en el tiempo hasta el tratamiento que se amplió hasta las 5 h y en el uso de dispositivos endovasculares conforme iban apareciendo en el mercado, a criterio del intervencionista. La tasa de recanalización (mTICI \geq 2a) fue del 81 % para la oclusión de la ACI y del 86 % para la oclusión M1; la tasa de reperusión (mTICI \geq 2b) fue del 38 % para la oclusión ICA y del 44 % para la oclusión M1. Se consideró como resultado primario un valor mRS menor o igual a 2 a los 90 días. Sin embargo, la finalización del estudio se llevó a cabo antes de lo previsto, ya que un análisis intermedio demostró que no existían diferencias significativas en la tasa de independencia funcional (mRS \leq 2) a los 90 días (40,8 % en el grupo intraarterial/intravenoso frente 38,7 % en el intravenoso) ni en las complicaciones hemorrágicas (6,2 % frente a 5,9 %) o mortalidad (20 % frente a 22,4 %), por lo que la conclusión del estudio

fue que la aportación de la terapia endovascular no parecía efectiva. El tiempo de los procedimientos es un aspecto muy criticable de este estudio, ya que, de media, pasaron 248 min hasta comenzar la TM, y no hay datos de los tiempos de finalización. Además, solo se utilizaron *stentriever*s en 4 de 434 pacientes (1,5 %). A pesar de estas graves deficiencias, probablemente debidas al período de selección anormalmente largo, determinados subgrupos de pacientes se beneficiaron del tratamiento endovascular. En resumen, el problema de incluir pacientes en este estudio sin confirmación de OGV, está en que estos pacientes sin OGV que no se beneficiaron de la TM diluyeron el potencial efecto de tratamiento de la TM ya que tuvieron la misma evolución independientemente del brazo asignado. En este contexto, un análisis post hoc²⁶⁹ mostró que cuando los pacientes fueron seleccionados según la demostración de OGV con Angio-TC, la independencia funcional (mRS ≤ 2) a los 90 días en el tratamiento endovascular se incrementaba hasta alcanzar la significación estadística (47,2 % frente a 38,5 %, $p = 0,01$). En la misma línea, aquellos pacientes con puntuación NIHSS superior a 20 (que tienen mayor probabilidad de tener oclusión arterial) tendían a tener mayor beneficio en el grupo endovascular, con una diferencia de 6,8 puntos porcentuales respecto al grupo de tratamiento intravenoso.²⁷⁰

El estudio SYNTHESIS EXPANSION²⁶⁶ comparó la eficacia del tratamiento intraarterial primario (que incluía trombólisis intraarterial con rtPA, TM aislada o combinación de ambas) frente al tratamiento intravenoso durante las primeras 4,5 o 6 h desde el inicio de los síntomas. Para ello, se aleatorizaron 362 pacientes (181 en cada grupo). No se requirió la demostración de la oclusión arterial antes del tratamiento ni tampoco se requirió ninguna clasificación de gravedad clínica usando la escala del NIHSS. Así este estudio no incluyó criterios de neuroimagen y además no se publicaron los datos de recanalización. No demostró diferencias significativas en la tasa de independencia funcional (mRS ≤ 2) a los 90 días (42 % intraarterial frente a 46,4 % intravenoso), en la de HICS (6 % frente a 6 %) ni en la mortalidad a los 90 días (14,4 % frente a 9,9 %). Las limitaciones son similares a las de los anteriores estudios: retraso terapéutico importante (225 min), pocos pacientes con un área de penumbra favorable (9/181) y pocos pacientes tratados con dispositivos tipo *stentriever*s (23/181). La elección del dispositivo fue también según el criterio del médico intervencionista. En ningún caso fue un criterio de aleatorización el diagnóstico de oclusión arterial por técnicas no invasivas, por lo que no sabemos la verdadera composición de los grupos de tratamiento. La conclusión del estudio fue, una vez más, que la terapia endovascular no era superior al tratamiento estándar.

En resumen, estos tres estudios no demostraron un beneficio de la intervención endovascular en el ictus isquémico pero sí sirvieron para identificar limitaciones que fueron tenidas en cuenta en el diseño de estudios posteriores.^{271,272}

En primer lugar, en el MR RESCUE,²⁶⁴ los pacientes solo eran elegibles si el estudio vascular mostraba una oclusión persistente después de recibir rtPA y en el IMS III²⁶⁵ más del 50 % de los pacientes no se sometieron a Angio-TC. En segundo lugar, hubo significativos retrasos desde el inicio del ictus hasta la revascularización, en parte debido a la falta de un flujo de trabajo rápido. Por último, los dispositivos endovasculares tenían una capacidad relativamente limitada para lograr la recanalización y los *stentrievors* se utilizaron solo en un pequeño número de pacientes.

Como conclusión, a través de ellos, se puso de manifiesto la importancia de las pruebas de imagen como criterio de inclusión de los pacientes, la importancia de intentar reducir el tiempo desde el inicio de los síntomas hasta el tratamiento, así como la importancia de utilizar dispositivos endovasculares de tercera generación.

1.4.2.2. Ensayos clínicos de segunda generación (año 2015)

En 2015, el panorama cambió por completo. Se publicaron 5 estudios revolucionarios que por primera vez mostraron una clara superioridad de la TM frente al tratamiento farmacológico con rtPA en pacientes con ictus isquémico y OGV en la circulación anterior.²⁻⁶ A estos 5 estudios se sumó un sexto un año después que reiteraba los mismos hallazgos.²⁶³ Estos 6 estudios trataron de subsanar las deficiencias observadas en los anteriores intentando optimizar la selección de pacientes y el flujo de trabajo; 1) previo a ser aleatorizados, todos los pacientes fueron diagnosticados con OGV en la circulación anterior mediante técnicas de neuroimagen previamente establecidas; 2) se intentó optimizar al máximo los tiempos desde el inicio de los síntomas hasta la recanalización; y 3) se utilizaron *stentrievors* en todos los pacientes tratados con TM.

El primer estudio histórico fue el *Multicenter Randomized Clinical Trial of Endovascular Treatment for Acute Ischemic Stroke in Netherlands* (MR CLEAN).² Este estudio fue presentado en el 9º Congreso Mundial de Accidentes Cerebrovasculares en octubre de 2014. Se evaluaron 500 pacientes aleatorizados en 2 grupos: 233 pacientes en el grupo de tratamiento intraarterial frente y 267 pacientes en el grupo control. Todos los

pacientes tenían una OGV en el territorio cerebral anterior (ACI distal, M1, M2, A1, A2) confirmado por un método de imagen, NIHSS > 2, y tratamiento intraarterial en las 6 primeras h desde el inicio de los síntomas. Fue un estudio muy pragmático realizado en un solo país (los Países Bajos) y se reclutaron pacientes entre diciembre de 2010 y marzo de 2014. Es importante tener en cuenta que no se utilizó la neuroimagen para identificar ni excluir a los pacientes con *core* de gran volumen. Así, ni la TCSC con la escala ASPECTS ni las imágenes clínicas avanzadas (puntuación colateral o imágenes de perfusión) se utilizaron como criterios de inclusión/exclusión. Comparó pacientes con tratamiento intraarterial (trombólisis intraarterial y/o TM: TM en el 83,7 % de los pacientes, 81,5 % con *stentriever*s) frente al tratamiento intravenoso. La gran mayoría de los pacientes recibieron rtPA (89,0 %) independientemente del tratamiento intraarterial. La tasa de recanalización completa (TICI 2b-3) fue de 58,7 %. Este estudio pasó de utilizar una mRS dicotomizada como resultado primario a utilizar el odds ratio (OR) común ajustado para un cambio en la dirección de un mejor resultado en la mRS. A los 90 días, los pacientes que recibieron tratamiento intraarterial presentaban una mayor tasa de independencia funcional (mRS ≤ 2) a los 90 días (32,6 % frente a 19,1 %). La tasa de hemorragia fue de 6 % frente a 5,2 % y la de mortalidad a los 90 días fue de 21 % frente a 22 %.

Después de los primeros análisis provisionales propiciados por estos resultados positivos, los otros 5 estudios en curso detuvieron el reclutamiento y rápidamente publicaron sus resultados que fueron acordes a los de este primer estudio. Los siguientes estudios, al ser terminados prematuramente, no tienen un poder estadístico tan grande, sin embargo, el hecho de que obtuvieran los mismos resultados reforzó el cambio de dirección en el manejo del ictus isquémico agudo.

El estudio *Endovascular Treatment for Small Core and Anterior Circulation Proximal Occlusion with Emphasis on Minimizing CT to Recanalization Times* (ESCAPE),³ realizado entre febrero de 2013 y octubre de 2014 en 22 centros de Canadá, Estados Unidos, Irlanda y Corea del Sur permitieron el reclutamiento de pacientes dentro de las 12 h, la ventana de tiempo más larga de todos los estudios, con requisitos de gravedad clínica para la inclusión establecidos en un NIHSS > 6. También se requirieron criterios de imagen avanzados adicionales: ASPECTS-TCSC > 5 destinado a identificar infartos de *core* pequeño; diagnóstico de oclusión intracraneal proximal de M1, M2 o ACI intracraneal y oclusión en tándem de la ACI extracraneal; y circulación colateral moderada a buena, definido como el llenado mayor del 50 % de la circulación arterial pial de la ACM en la Angio-TC, preferiblemente en la Angio-TC multifásica. Aunque no fue obligatorio, si se utilizó PTC. Este estudio además restringió los criterios de inclusión según los tiempos (tiempo de

punción arterial hasta la imagen de < 60 min y tiempo de punción arterial hasta la reperusión de < 30 min). También se aceptaron ictus del despertar y pacientes no elegibles para rtPA intravenoso que si se cumplían los criterios anteriores. Se enfatizó el flujo de trabajo rápido, logrando así el tiempo de inicio a la reperusión más corto entre los ensayos: la mediana del inicio del ictus a la reperusión fue de 4 h. El cumplimiento de los objetivos de inclusión y el tiempo de la realización de los diferentes tratamientos se intentó mantener a lo largo de todo el estudio con contacto periódico con los centros participantes. Hasta su conclusión prematura, se incluyeron 316 pacientes (165 en el grupo de tratamiento endovascular frente a 150 en el grupo control) y se utilizaron *stentriever*s en el 86,1 % de los casos. El 76 % de los pacientes recibieron rtPA. La tasa de recanalización completa (mTICI \geq 2b) en la última arteriografía cerebral convencional tras el procedimiento, fue de 72,4 % en el grupo de tratamiento endovascular. El estudio demostró un aumento en independencia funcional (mRS \leq 2) a los 90 días del 53 % en el grupo de intervención frente al 29 % en el grupo de control. La tasa de HICS fue de 3,6 % frente a 2,7 %. Además, el ESCAPE fue el único estudio que demostró una reducción estadísticamente significativa de la mortalidad a los 90 días del 10 % frente al 19 %.

El estudio *Extending the Time for Thrombolysis in Emergency Neurological Deficits - Intra-Arterial* (EXTEND-IA)⁶ de Australia y Nueva Zelanda, realizado desde agosto de 2012 hasta octubre de 2014 en 10 centros. Este estudio tenía los criterios de selección más estrictos y fue el único que exigió la obtención de imágenes de perfusión, requiriendo evidencia de penumbra. Utilizó el *software* RAPID⁶ (OGV en circulación anterior, menos de 70 ml de *core* isquémico y presencia de territorio salvable medido mediante PTC usando el *software* automático). Igualmente, fue el único que publicó un registro de detección de OGV. La hipótesis de la que se partía era que los pacientes con una oclusión en la circulación anterior demostrada por una prueba de imagen y tejido viable en la tendrían un mejor pronóstico al ser tratados en las primeras 6 h con TM respecto a los que se trataban con rtPA en solitario. Se examinaron 7798 pacientes, 1044 (7 %) recibieron rtPA y 70 (1 %) recibieron tratamiento endovascular. Se excluyeron 495 de 1044 (47 %) de los pacientes tratados con TIV porque la Angio-TC no demostró una OGV. Se estimó que aproximadamente el 25 % de los pacientes clínicamente elegibles para la TM fueron excluidos por no cumplir los criterios de PTC. Una revisión del protocolo permitió incluir pacientes sin PTC que tuviesen un ASPECTS > 5. Tras excluir a los pacientes anteriores, de los 196 restantes, se realizó PTC en 158 (80,6 %). Como se ha mencionado anteriormente, este estudio también finalizó antes de tiempo debido la efectividad de la TM y, finalmente, incluyó un total de 70 pacientes divididos en dos grupos: rtPA+TM y rtPA en solitario (35 en un grupo y 35

en el otro). Todos los pacientes aleatorizados recibieron tratamiento dentro de las primeras 6 h desde el inicio de los síntomas. Debido a estos estrictos criterios de inclusión y exclusión este estudio obtuvo unos magníficos resultados. La tasa de reperusión (mTICI \geq 2b) en la última arteriografía cerebral fue de 86 %. La recanalización completa a las 24 h fue del 94 % frente al 43 % en el grupo control. Este estudio logró la mayor diferencia en la tasa de independencia funcional (mRS \leq 2) a los 90 días, con el 71 % de los pacientes en el grupo de intervención en comparación con el 40 % en el grupo de control. La tasa de HICS fue de 0 % en el grupo endovascular frente al 6 % en el control. Además, este estudio demostró una gran tendencia al beneficio de la mortalidad a los 90 días (9 % frente al 20 %), aunque a diferencia del estudio ESCAPE, la diferencia no fue estadísticamente significativa, probablemente debido al pequeño tamaño de la muestra.

El estudio *Solitaire with the Intention for Thrombectomy as Primary Endovascular Treatment* (SWIFT-PRIME)⁴ fue realizado en 39 centros de Estados Unidos y Europa entre diciembre de 2012 y noviembre de 2014. El objetivo de este estudio, como señalan los autores, era determinar si los pacientes con ictus por OGV tratados con rtPA y el dispositivo Solitaire® dentro de las 6 primeras h del inicio de los síntomas tenían mejores resultados funcionales respecto a los tratados con rtPA en solitario. Todos los pacientes tenían detección de OGV mediante neuroimagen y un estudio de perfusión. La premisa inicial era seleccionar un perfil de *mismatch* objetivo (*core* < 50 ml) utilizando el *software* RAPID. Se incluyeron pacientes con ASPECTS > 5. Todos los pacientes recibieron rtPA y el procedimiento endovascular se inició dentro de las 6 h. Este estudio evaluó 191 pacientes (98 en el grupo de stentriever con rtPA frente a 93 pacientes tratados únicamente con rtPA). Este estudio tuvo la tasa más alta de reperusión (mTICI \geq 2b: 88 %) y demostró una clara mejora en la independencia funcional (mRS \leq 2) a los 90 días con un 60,2 % en el grupo de intervención frente un 35,5 % en los controles. La tasa de HICS fue de 1 % frente al 3 %. La mortalidad a los 90 días fue del 12 % en el grupo de tratamiento endovascular frente al 26 % en el grupo control.

El *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)⁵ fue el último de los 5 estudios clave publicados en 2015 y aleatorizó pacientes entre noviembre de 2012 y diciembre de 2014 de cuatro centros de Cataluña, España. Se permitió una ventana de tiempo más larga (el procedimiento endovascular comenzaba dentro de las 8 h del inicio del ictus) y se reclutó a los pacientes con contraindicación de TIV (32 %) o falta de revascularización 30 min después de la infusión de rtPA. Este estudio se detuvo después del primer análisis intermedio planificado

cuando sólo el 25 % de los pacientes había completado los 90 días de seguimiento. Aunque no se cumplieron los límites preespecificados para la interrupción, el comité directivo eligió detener el estudio debido a los resultados positivos de los otros 4 estudios. REVASCAT incluyó 206 pacientes (103 en el grupo de la TM y 203 en el grupo control), con un NIHSS ≥ 6 con oclusión vascular comprobada de la ACI cerebral, MCA o M1. Se permitieron oclusiones en tándem de ACI/ACM-M1. Este estudio utilizó el punto de corte más alto en la puntuación ASPECTS para la inclusión (ASPECTS ≥ 6). Esto provocó que se excluyeran aproximadamente el 25 % de los participantes debido a una puntuación ASPECTS < 7 . REVASCAT tuvo el mayor tiempo de puerta a punción arterial (269 min). Esto se debe a que este estudio exigía, en los pacientes que recibieron rtPA en solitario, esperar 30 min y confirmar que no existía recanalización antes de incluir al paciente, por eso el tiempo puerta aguja fue mas largo. No obstante, todavía hubo resultados positivos: la tasa de recanalización completa (mTICI 2b/3) fue del 80 % y la tasa de independencia funcional (mRS ≤ 2) a los 90 días fue de 44 % frente al 28 % en el grupo control. No hubo diferencias en la tasa de HICS (1,9 % frente 1,9 %) ni en la de mortalidad a los 90 días (18,4 % frente 15,5 %).

Por último, el estudio *THRombectomie des Artères CEbrales* (THRACE)²⁶³ reclutó pacientes desde junio de 2010 hasta febrero de 2015 en 26 centros en Francia. Este estudio comparó la TIV durante las primeras 4 h (al inicio era a las 3 h pero el 14 de mayo de 2011 y 80 pacientes inscritos se amplió la ventana de tratamiento una hora más) con rtPA más TM a partir de 5 h. Esta fue la ventana de tiempo más corta de todos los estudios. Los pacientes incluidos tenían NIHSS 10-25 y OGV. El estudio reclutó 425 pacientes y evaluó 402 pacientes (200 en el grupo de terapia endovascular y 202 en el grupo control), lo que lo convierte en el segundo ensayo de TM más grande tras el MR CLEAN.² THRACE se parecía a IMS-III²⁶⁵ con un protocolo puente entre la TIV y la TM pero utilizó los dispositivos de aspiración y *stentriever*s de última generación. Es importante destacar que la evaluación por imágenes del grado de lesión isquémica establecida mediante ASPECTS o perfusión no se utilizó para excluir a los pacientes. Así este estudio tuvo el perfil de selección de pacientes más amplio de todos los estudios hasta la fecha. Curiosamente, 17/57 (30 %) de los pacientes con ASPECTS 0-4 tuvieron un buen resultado clínico. A diferencia de los otros estudios, THRACE solo incluyó pacientes que acudieron directamente a un centro intervencionista. Este ensayo utilizó la independencia funcional (mRS ≤ 2) a los 90 días como resultado primario: 53 % en el grupo de pacientes tratados con TM frente al 42 % en el grupo de pacientes control. Esta diferencia entre el grupo de intervención y el de control, la más baja de todos los estudios, se atribuyó a que la aleatorización fue la más

larga (tiempo de aleatorización hasta punción arterial fue de 82 min), lo que habría afectado negativamente al grupo de intervención. La tasa de reperfusión (mTICI 2b-3) fue del 69 %. No hubo diferencias en la tasa de HICS (13 % frente 11 %) ni en la tasa de mortalidad a los 90 días (12 % frente 13,4 %).

Los principales resultados de los 5 primeros estudios se publicaron dentro del metaanálisis realizado por el grupo *Highly Effective Reperfusion evaluated in Multiple Endovascular Stroke Trials* (HERMES).¹³⁶ La OR para la mejora funcional, definida como un punto en la escala mRS fue de 2,49, y el número necesario de pacientes tratados de 2,6. La tasa de recanalización completa de los pacientes tratados mediante TM (mTICI 2b/3) fue del 71 %. Estos datos convirtieron a la TM en el tratamiento más eficaz para el ictus isquémico al igual que supuso una autentica revolución para la medicina moderna.

Los resultados de los principales ensayos clínicos tanto de primera como segunda generación se recogen en la tabla 23.

Tabla 23. Ensayos clínicos de primera y segunda generación. Tabla adaptada de Pierot et al. *Stroke*, 2015.²⁷³

Clinical Trials in Acute Ischemic Stroke							
Trial	Age (years) Mean Age	Delay*	NIHSS	rtPA in EVT**	CTA/ MRA EVT	Patients (n)	NIHSS (Median)
IMS III	18-82 69***	5 h	≥ 10	+	Amendment All	434	17
SYNTHESIS	18-80 66	6 h	≤ 25	-	- All	181	13
MR RESCUE	18-85 65.5	8 h	6-29	+	+ Thrombectomy device	64	16-19****
MR CLEAN	≥ 18 65	6 h	≥ 2	+	+ All	233	17
ESCAPE	≥ 18 71	12 h	> 5	+	+ Thrombectomy device	165	16
EXTEND IA	≥ 18 68.6	6 h	-	+	+ Solitaire®	35	17
SWIFT PRIME	18-80 65.0	6 h	8-29	+	+ Solitaire®	98	17
Trial	r-tPA, %	M1 Occl., %	Cervical ICA Stenosis/ Occlusion	Onset to IV tPA Start	IV Start to Groin	Onset to Groin	Groin to First Deployment
IMS III	100	31.1	NS	111	85	196	39
SYNTHESIS	0.0	...	NS	NA	NA	225	NR

Tabla 23. Continuación.

MR RESCUE	43.8	60.9	NS	NR	NR	330 (onset to enrollment)	NR
MR CLEAN	87.1	66.1	12.9 % stented	85	175	260	30
ESCAPE	72.7	68.1	12.7	110	98	208	33
EXTEND IA	100.0	57.1	0	136	74	210	43 (final reperfusion)
SWIFT PRIME	100.0	67.7	0	110.5	112.5	223	29
Trial	Groin to First Deployment	Onset to First Deployment/Clot	Onset to Final Reperfusion (Total)	TICI 2b/3	Stentrievers, %	Good Outcome**** EVT, %	Good Outcome***** Control, %
IMS III	39	235	316.5	(%)	1.5	40.8	38.7
SYNTHESIS	NR	NR	NR	23-44*****	10.9	42.0	46.4
MR RESCUE	NR	NR	NR	...	0	18.8	20.4
MR CLEAN	30	290	325.8	67*****	97.4	32.6	19.1
ESCAPE	33	241	NR	59	86.1	53.0	29.3
EXTEND IA	43 (final reperfusion)	253	253	72	100	71.4	40.0
SWIFT PRIME	29	252	NR	86	100	60.2	35.5

*Maximum delay for initiation of IA therapy. **Endovascular treatment. ***Median. ****Penumbra and nonpenumbra groups, respectively. *****Modified Rankin Scale 0-2 at 90 days. *****A total of 38 % for an occlusion in the internal carotid artery, 44 % for an occlusion in M1, 44 % for a single M2 occlusion, and 23 % for multiple M2 occlusions. *****2a and 2b/3. CTA: computed tomographic angiography; ESCAPE: Endovascular Treatment for Small Core and Anterior Circulation Proximal Occlusion With Emphasis on Minimizing CT to Recanalization Times; EVT: endovascular treatment; EXTEND IA: Extending the Time for Thrombolysis on Emergency Neurological Deficits; IMS III: Interventional Management of Stroke III; MRA: magnetic resonance angiography; MR CLEAN: Multicenter Randomized Clinical Trial of Endovascular Treatment for Acute Ischemic Stroke in the Netherlands; MR RESCUE: Mechanical Retrieval and Recanalization of Stroke Clots Using Embolectomy; NIHSS: National Institutes of Health Stroke Scale; NA: not applicable; NR: not reported; rtPA: recombinant tissue-type plasminogen activator; SWIFT PRIME: Solitaire With the Intention for Thrombectomy as Primary Endovascular Treatment for Acute Ischemic Stroke; SYNTHESIS: Intra-Arterial Versus Systemic Thrombolysis for Acute Ischemic Stroke; TICI: Thrombolysis in cerebral infarction.

1.4.2.3. Ensayos clínicos de ventana ampliada (año 2018)

Los estudios *Diffusion Weighted Imaging or Computerized Tomography Perfusion Assessment with Clinical Mismatch in the Triage of Wake-Up and Late Presenting Strokes Undergoing Neurointervention* (DAWN)¹³⁷ y *Endovascular Therapy Following Imaging Evaluation for Ischemic Stroke* (DEFUSE-3)¹³⁸ demostraron la efectividad y seguridad de la TM hasta las 24 h desde el inicio de los síntomas, en pacientes con OGV y evidencia de penumbra isquémica en los estudios de neuroimagen avanzada (PTC, PMR). En ambos estudios los pacientes tratados con TM alcanzaron tasas de independencia funcional (mRS ≤ 2) a los 90 días

muy superiores a los pacientes tratados con TIV. Ambos estudios fueron interrumpidos por eficacia precoz y publicados en 2018.

El estudio DAWN¹³⁷ pretendía demostrar el beneficio de la TM en pacientes en los que hubiesen transcurrido entre 6 y 24 h desde la última vez que habían sido vistos sin síntomas. Los candidatos se seleccionaron según un criterio de discordancia clínico-radiológica utilizando la PRM o la PTC mediante un análisis con un *software* automático RAPID. Se evaluaron 206 pacientes (107 en el grupo de TM y 99 en el grupo control). Todos los pacientes fueron tratados con el dispositivo Trevo®. La tasa de recanalización (mTICI: 2b-3) fue del 84 % en el grupo tratado con TM. La tasa de independencia funcional (mRS \leq 2) a los 90 días fue significativamente mayor en los pacientes tratados con terapia endovascular (49 % frente al 13 %). También fue superior la presencia de respuesta clínica precoz e inferior el volumen de infarto final. La media de tiempo desde la última vez vistos sin síntomas fue de 13,6 h y el 88 % presentaban ictus de inicio desconocido. El número necesario de pacientes tratados para mejorar el pronóstico funcional fue de 2, siendo de 2,8 para conseguir independencia funcional. No hubo diferencias en la tasa de HICS (6 % frente 3 %) ni en la de mortalidad a los 90 días (20 % frente 18 %). Estos resultados tan positivos para la terapia endovascular se atribuyeron a los estrictos criterios de inclusión.

El estudio DEFUSE-3¹³⁸ pretendía demostrar, de igual manera, el beneficio de la terapia endovascular frente al tratamiento médico en pacientes en los que hubiesen transcurrido entre 6 y 16 h desde la última vez vistos asintomáticos. Los pacientes fueron seleccionados por criterios de *mismatch* únicamente en imagen tras confirmar la presencia de oclusión de ACI o ACM proximal. Estos criterios fueron medidos por PRM o PTC utilizando un *software* automático. Los dispositivos utilizados fueron todos *stentriever*s, pero la elección dependía del intervencionista. La tasa de recanalización (mTICI \geq 2b) fue de 76 % en el grupo que recibió TM. Este estudio también mostró la superioridad de la terapia endovascular con una independencia funcional (mRS \leq 2) a los 90 días (45 % frente al 17 %). En este estudio el 86,3 % de pacientes presentaban un inicio desconocido de los síntomas. No hubo diferencias en la tasa de HICS (7 % frente al 4 %) ni en la de mortalidad a los 90 días (14 % frente al 26 %). Los criterios de inclusión por neuroimagen de ambos estudios se recogen en la tabla 24.

Tras la publicación de estos resultados, se elaboraron unas nuevas guías de tratamiento del ictus isquémico agudo,¹²⁰ actualmente en vigencia, en las que se recomienda con nivel de evidencia IA que en pacientes con mRS previo \leq 1, oclusión de ACI o segmento proximal de ACM, mayores de 18 años, NIHSS

≥ 6, ASPECTS ≥ 6 y menos de 6 h de evolución; así como en pacientes con menos de 16 h desde la última vez vistos bien que cumplan los criterios de selección descritos en los ensayos DEFUSE-3 y DAWN (considerándose razonable el tratamiento hasta las 24 h) deben tratarse con TM.

Tabla 24. Criterios de inclusión en los estudios DAWN¹³⁷ y DEFUSE-3.¹³⁸

DAWN	DEFUSE 3
<i>Mismatch</i> entre la gravedad del déficit clínico y el tamaño del infarto temprano en las imágenes	<i>Mismatch</i> por imagen
Core isquémico (DWI en RM o FSC relativo en PTC)	Core isquémico (DWI en RM o FSC relativo en PTC)
1. ≥ 80 años, con NIHSS 10 y core isquémico < 21 ml	1. Hipoperfusión crítica (T máx. > 6 s en PTC o PRM)
2. < 80 años, con NIHSS ≥ 10 y core isquémico < 31 ml	2. Core isquémico < 70 ml
3. < 80 años, con NIHSS ≥ 20 y core isquémico 31 a 51 ml	3. <i>Mismatch</i> ratio ≥ 1,8
	4. <i>Mismatch</i> en volumen ≥ 15 ml

1.4.2.4. Trombectomía mecánica con o sin alteplasa intravenosa

En el ictus isquémico agudo, siempre ha existido la incertidumbre sobre el beneficio y el riesgo de administrar rtPA previo a la TM.²⁷⁴

Dado el riesgo potencial de hemorragia y el coste de la alteplasa, se ha planteado la necesidad de la TIV en pacientes que van a recibir TM.^{275,276}

Kaesmacher et al.²⁷⁷ publicaron un metaanálisis incluyendo 20 estudios y más de 5.000 pacientes donde concluyen que los resultados clínicos obtenidos en pacientes tratados con TM en solitario eran equiparables a los obtenidos en pacientes que recibieron ambas terapias. Estos resultados fueron validados por un ensayo clínico de casos y controles, prospectivo y aleatorizado publicado en 2020: *Endovascular Thrombectomy with or without Intravenous Alteplase in Acute Stroke (DIRECT-MT)*.²⁷⁸ Este estudio mostró que en pacientes chinos con ictus isquémico agudo por OGV, la TM aislada no es inferior a la combinación de ambos tratamientos respecto a la independencia funcional a los 3 meses. Sin embargo, la TM aislada se asoció con porcentajes más bajos de reperusión antes de la trombectomía (2,4 % frente a 7,0 %) y recanalización completa final (79,4 % frente a 84,5 %). Asimismo, otro ensayo clínico de casos y controles, prospectivo y aleatorizado, el *Solitaire With the Intention for Thrombectomy Plus Intravenous t-PA Versus DIRECT Solitaire Stent-Retriever Thrombectomy in Acute Anterior Circulation Stroke (SWIFT DIRECT)*,²⁷⁹ el cual se expondrá posteriormente con

más detalle, en un análisis preliminar, no ha podido confirmar la no inferioridad de no administrar TIV en pacientes con ictus isquémico agudo y OGV tratados con TM.

También en 2020, un ensayo clínico de casos y controles, prospectivo y aleatorizado japonés de pacientes con ictus isquémico agudo y OGV no logró demostrar la no inferioridad de la TM sola en comparación con el tratamiento combinado con respecto al resultado funcional favorable. Aunque la hipótesis de este estudio no pudo ser probada, las estimaciones puntuales del efecto del tratamiento para la TM en solitario fueron ligeramente mejores, no peores, en comparación con la terapia combinada.

Sin embargo, estos resultados contrastan con los de otros metaanálisis que mostraron la superioridad del tratamiento combinado.^{280,281}

Estos resultados tan dispares presentan la necesidad de ensayos clínicos más amplios en otras poblaciones para comparar la terapia endovascular sola con el tratamiento combinado.

1.4.2.5. Tipos de dispositivos endovasculares y perfil de efectividad

Como se ha comentado anteriormente, a pesar de que la TIV forma parte del estándar de tratamiento para pacientes con ictus isquémico agudo, de forma aislada tiene algunas desventajas entre las que se encuentran que debe administrarse rápidamente dentro de las 4,5 primeras h, tiene un gran número de contraindicaciones y bajas tasas de recanalización.

Como resultado, en los últimos 20 años, se han desarrollado una amplia variedad de ensayos clínicos para tratar de mejorar el tratamiento de los trombos proximales que no responden a la TIV.

1.4.2.5.1. Trombólisis intraarterial

Las primeras estrategias, como se ha mencionado con anterioridad, fueron guiadas hacia la administración intraarterial de fármacos trombolíticos como la prouroquinasa. Así, se publicaron los ensayos clínicos PROACT I y PROACT II.^{260,261} A pesar de que el estudio PROACT II mostró la superioridad del tratamiento con prouroquinasa respecto al grupo control en tasas de recanalización e independencia funcional a los 3 meses, el tratamiento nunca llegó a ser aprobado.

1.4.2.5.2. Dispositivos de trombectomía mecánica primera generación

Siguiendo los resultados del estudio clínico PROACT II de 1999, se desarrolló el dispositivo endovascular Merci®²⁸² cuya función era la extracción mecánica del trombo. Fue aprobado en 2004 y constituyó la primera generación de dispositivos de TM aprobados por la FDA. Además, impulsó una nueva etapa de estudios intervencionistas.

En 2005, el estudio clínico *Mechanical Embolus Removal in Cerebral Ischemia* (MERCİ)²⁸³ probó, en 151 pacientes no candidatos a TIV, la seguridad y eficacia de este dispositivo. Mostró que con el dispositivo Merci® se lograban tasas de recanalización (TIMI ≥ 2) del 46 % con una tasa de independencia funcional (mRS ≤ 2) a los 90 días de 28 %. La tasa de complicaciones fue de 7,8 %.

En el año 2008, se publicaron unas tasas de recanalización del 55 % en el estudio de seguimiento MULTI MERCİ.²⁸⁴ La tasa de independencia funcional (mRS ≤ 2) a los 90 días en este estudio fue de 36 %.

Sin embargo, en ambos estudios, la mortalidad se mantuvo alta (44 y 34 % respectivamente). A pesar de ello, demostraron una asociación entre la recanalización y un mejor pronóstico funcional.

1.4.2.5.3. Dispositivos de trombectomía mecánica de segunda generación

Tras estos resultados, se desarrolló una segunda generación de dispositivos endovasculares basados en la aspiración del trombo, siendo Penumbra® el principal dispositivo. En 2009 se publicaron los resultados de este sistema de aspiración Penumbra en el estudio *Penumbra Pivotal Stroke Trial*.²⁸⁵ Este estudio no fue aleatorio, sino que su objetivo fue proporcionar una equivalencia sustancial en seguridad y eficacia con el dispositivo Merci®. Se lograron, en 125 pacientes no candidatos a TIV, altas tasas de revascularización (definidas como flujo TIMI 2 o 3 en el sitio de la oclusión primaria solamente) del 82 %, muy superiores a las alcanzadas con el dispositivo Merci®. Sin embargo, los resultados clínicos siguieron siendo deficientes y solo el 25 % logró un buen resultado clínico (mRS ≤ 2) a los 90 días. Además, la tasa de mortalidad fue alta, del 33 %. Asimismo, las tasas de complicaciones fueron altas, con un 12,8 % de los pacientes que experimentaron una complicación del procedimiento, de los cuales el 2,4 % se consideró grave, y una tasa de HIC a las 24 h del 28 % con una tasa de HICS del 11,2 %. Al igual que en los ensayos MERCİ, se utilizó una ventana de tiempo de 8 h.

1.4.2.5.4. Dispositivos de trombectomía mecánica de tercera generación

Aproximadamente en 2010, aparecieron en el mercado los dispositivos de tercera generación o *stent* recuperables, del inglés, *stentriever*. Esta tecnología continuó la evolución de los dispositivos de TM y supuso un cambio sustancial tanto en la rapidez como en la eficacia del tratamiento. Estos dispositivos fueron el Solitaire®²⁸⁶ y el Trevo®.

En 2012, se publicó un estudio comparativo entre los dispositivos Solitaire® y Merci®, *Solitaire FR With the Intention For Thrombectomy* (SWIFT).¹⁷³ En este estudio los pacientes tratados con Solitaire® presentaron una mayor tasa de recanalización (61 % frente al 24 %) y de independencia funcional (mRS ≤ 2) a los 90 días (58 % frente al 33 %) con un descenso en la mortalidad (17 % frente al 38 %). Paralelamente, se publicó el estudio TREVO 2²⁸⁷ que comparó los dispositivos Trevo® y Merci® y en el que el primero mostró una mayor tasa de recanalización (86 % frente al 60 %) y de independencia funcional (mRS ≤ 2) a los 90 días (40 % vs. 22 %), con similares tasas de complicaciones.

Tras los buenos resultados obtenidos por los dispositivos de tipo *stentriever*, otras compañías desarrollaron dispositivos endovasculares de similares características. Así surgieron Preset Lite®,²⁸⁸ Eric®,²⁸⁹ Embotrap®,²⁹⁰ y Tigertriever®²⁹¹ entre muchos otros. En la figura 8 se ejemplifica el despliegue de un *stentriever* para la revascularización de una OGV. Un ejemplo de cómo funcionan estos dispositivos se ejemplifica en la figura 8.

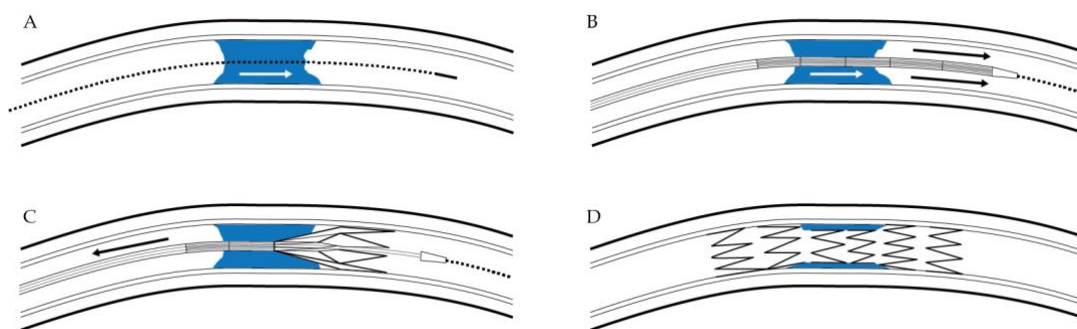


Figura 8. Despliegue de *stentriever* para la revascularización de una oclusión de gran vaso. A. Inicialmente se avanza la microguía a través del trombo. B. Se coloca el *stent* atravesando la oclusión. C. Apertura del *stent*. D. Finalmente, se consigue la recanalización. Figura adaptada de Levy EI et al. AJNR 2007.²⁹²

1.4.2.6. Técnicas de trombectomía mecánica

Existen varias técnicas para la realización de la TM,²⁹³ entre las que se encuentran: el uso en solitario de dispositivos de extracción mecánica del trombo; el uso combinado del catéter-guía-balón; la técnica de aspiración directa;²⁹⁴ el uso de *stentriever* asociado a catéter de aspiración; la técnica del despliegue activo;²⁹³ la técnica PROTECT²⁹⁵ y la técnica del doble *stentriever*.²⁹³

El inicio del procedimiento es común. Se implanta un introductor y a continuación, se realiza una arteriografía cerebral convencional confirmando la existencia de una OGV. A partir de ahí se intercambia del catéter diagnóstico por el catéter-guía que se vaya a utilizar según la variante de TM escogida.

Trombectomía mecánica con *stentriever*²⁹⁶

Se usa un dispositivo para la extracción mecánica del trombo. Tras una arteriografía cerebral convencional diagnóstica, se realiza un *road-map* y se procede a la microcateterización de la arteria ocluida (el microcatéter se escogerá en base al *stentriever* que se vaya a emplear). Una vez que la arteria está microcateterizada se atraviesa la zona de oclusión con la microguía y se navega el microcatéter distal a la zona de oclusión. Con el microcatéter distal a la oclusión se realiza una pequeña inyección de contraste a través del mismo la cual confirma la posición distal al trombo y constata la permeabilidad de los segmentos arteriales distales. Una vez confirmada la correcta posición del microcatéter se avanzará el *stentriever* introduciéndolo por el microcatéter y desplegándolo de segmento permeable a segmento permeable asegurándose así de que toda la longitud de trombo se encuentra integrado en el *stentriever*. Una forma sencilla de comprobar este hecho es realizar una inyección de contraste o una serie angiográfica con el *stentriever* desplegado, evidenciando en ella la restitución del flujo a través del segmento previamente ocluido (fase de *by-pass*). Una vez el *stentriever* es desplegado se debe esperar para que la integración del trombo sea completa. El tiempo es variable, pero de forma general va de 3 a 5 min. Una vez pasado el tiempo de integración se procede a la retirada del *stentriever*. Tras retirar este dispositivo, se realiza una arteriográfica de control. Si no hay oclusión ni restos trombóticos se puede dar por finalizado el procedimiento y se procede al cierre percutáneo del acceso arterial. Esta técnica se ejemplifica en la figura 8.

Catéter-guía-balón²⁹⁶

Esta técnica, que usa el catéter guía balón, del inglés, *Balloon Guide Catheter (BGC) technique* es ampliamente utilizada. Los catéteres-guía-balón se utilizan asociados a las técnicas previamente descritas para lograr una detención del flujo proximal. La experiencia in vitro muestra que la detención de flujo durante la extracción del trombo resulta en una menor fragmentación y embolización distal.²⁹⁷

Tras realizar la arteriografía cerebral convencional diagnóstica se realiza intercambio implantando un catéter-guía-balón emplazando su extremo distal por encima del bulbo carotídeo. A continuación, se procederá a la microcaterización de la arteria ocluida y se despliega el *stentriever*, del modo que se ha descrito anteriormente. Una vez el *stentriever* es desplegado se debe esperar para que la integración del trombo sea completa. Una vez pasado el tiempo de integración de trombo se infla el balón de oclusión del catéter-guía. Esta oclusión se realiza con el fin de lograr una aspiración efectiva a través del mismo catéter-guía de forma simultánea a la retirada del *stentriever*; así, invirtiendo la dirección normal del flujo, cualquier pequeño fragmento que se desprenda del *stent* en el proceso de retirada del mismo será aspirado y se disminuye la probabilidad de migración distal. Así pues, una vez inflado el balón de oclusión se comenzará a traccionar de forma suave y continua del conjunto microcatéter-*stentriever* a la vez que se aspira a través del catéter-guía. La aspiración deberá mantenerse hasta que el *stent* haya salido por completo del catéter-guía y se compruebe visualmente la presencia de trombo integrado en la malla del *stent*. Comprobado este hecho, se suspende la aspiración y se retira la jeringa de aspirado (60 cm³). Se desinfla el balón de oclusión del catéter-guía y a través del mismo se realizará una serie arteriográfica de control. Al mismo tiempo se comprueba si existen restos trombóticos en la jeringa de aspirado. Si no hay oclusión ni restos trombóticos se puede dar por finalizado el procedimiento, se retira el catéter-guía-balón y se procede al cierre percutáneo del acceso arterial.

Trombectomía mecánica con catéter de aspiración²⁹⁴

Esta técnica tiene como objetivo eliminar el trombo en su totalidad utilizando un catéter de aspiración, del inglés, *Direct Aspiration First Pass Technique (ADAPT)*.²⁹⁴

La técnica comienza implantando un catéter-guía a través del cual se avanza un catéter de aspiración. Los catéteres de aspiración son catéteres de gran perfil y están diseñados para proporcionar una gran navegabilidad, por lo que permiten acceder de forma más distal fácilmente. A través del catéter de

aspiración se introduce un microcatéter con el fin de facilitar el acceso distal del catéter de aspiración hasta quedar enfrentado su extremo distal con el trombo. Debe procurarse no traspasar el segmento trombosado, es decir, se hace llegar el extremo distal del catéter de aspiración hasta el extremo proximal del trombo, preferiblemente sin traspasar el trombo ni con la microguía ni con el microcatéter. Una vez el extremo del catéter de aspiración se encuentra en posición, enfrentado y en contacto con el trombo, se conecta su extremo proximal a una bomba de aspiración. Es recomendable esperar al menos 4-7 min, tras los cuales se tracciona de forma suave y continua del catéter hasta extraerlo por completo. De forma simultánea, se realiza aspiración proximal a través del catéter guía con una jeringa de 60 cm³. Se realiza una serie angiográfica de control comprobando la permeabilidad del segmento tratado. Si no es así, se repite el procedimiento. Para el tratamiento de segmentos más distales existen catéteres de aspiración con un menor perfil. Esta técnica se representa en la figura 9.

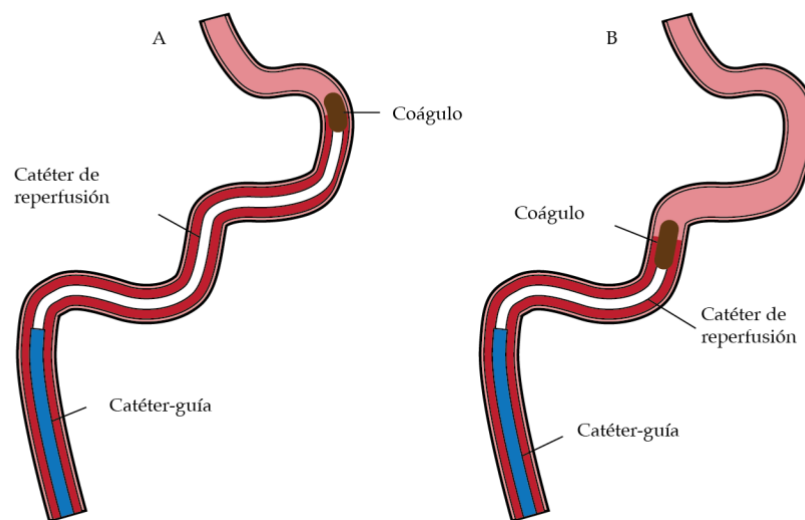


Figura 9. Técnica ADAPT. A. El catéter de perfusión avanza hasta que se consigue contacto directo con el coágulo. Una vez que el extremo distal del catéter de perfusión está en contacto con la superficie del coágulo y se detiene el flujo, se inicia la aspiración. B. El catéter de perfusión se retira dentro del catéter guía mientras se mantiene la presión negativa para evitar que se desprenda el coágulo. Figura adaptada de Al-Bayati AR et al. Springer International Publishing, 2019.²⁹³

Stentriever asociado a catéter de aspiración²⁹⁶

En casos en los que tras varios intentos con *stentriever* o bien empleando la aspiración no se consiga extraer el trombo se puede recurrir a la combinación de ambas técnicas. Así, se pueden utilizar los *stentriever*s con un catéter de acceso distal para realizar aspiración sobre la superficie del coágulo («Solumbra») y asistir

esas maniobras bajo el uso de catéter-guía-balón, como maniobras adicionales para prevenir las posibles complicaciones durante la extracción del trombo.²⁹⁸

Se empleará un catéter de aspiración a través del cual se hará avanzar un microcatéter. Se atravesará el trombo con el microcatéter con el fin de poder desplegar un *stentriever* y se hará avanzar el catéter de aspiración hasta colocarlo en posición de tratamiento. Alcanzada esa posición se desplegará el *stentriever* sobre el trombo e inmediatamente se conectará el extremo proximal del catéter a una bomba de aspiración. Se esperará unos min y se traccionará a la vez del conjunto *stentriever*-catéter de aspiración realizando simultáneamente aspiración proximal con jeringa de 60 cm³ desde el catéter-guía. Esta técnica se representa en la figura 10.

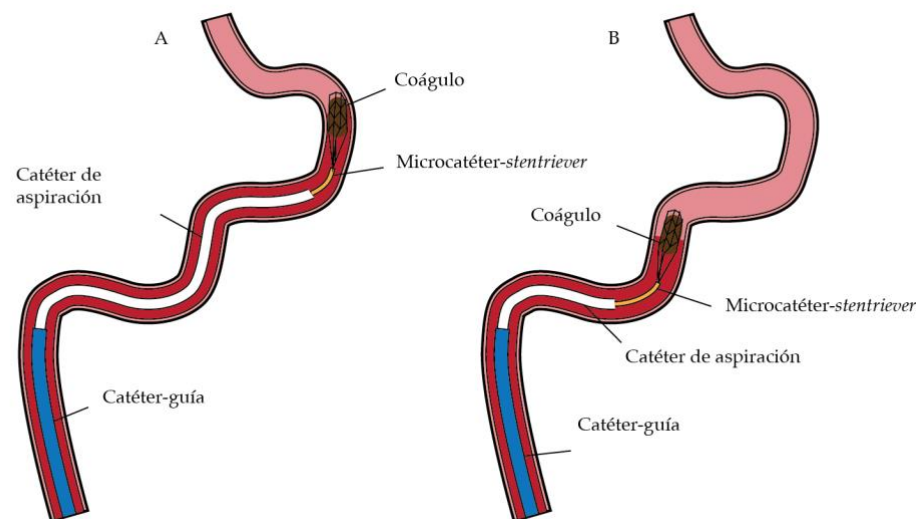


Figura 10. Técnica «Sombra». A. El *stentriever* con el coágulo incrustado es retirado proximalmente acercándolo al catéter de aspiración. El microcatéter suele haberse retirado previamente, así al quedar solo *stentriever* y el trombo el catéter de aspiración puede ejercer una mayor fuerza de succión. B. El catéter de aspiración se retira proximalmente con el *stentriever* en el catéter guía mientras continúa la succión para evitar la fragmentación del coágulo y maximizar la incrustación del trombo en la malla del *stentriever*. Figura adaptada de Al-Bayati AR et al. Springer International Publishing, 2019.²⁹³

Técnica del despliegue activo²⁹³

Esta técnica del despliegue activo, del inglés, *Push and Fluff Technique* es una alternativa a la técnica convencional a la TM con *stentriever*. Durante la PFT, el *stentriever* se coloca a través del coágulo y el extremo distal del dispositivo se desenvaina primero hasta que haya una buena superficie de aposición, anclando así el *stentriever* al trombo. Luego, se aplica fuerza para avanzar el dispositivo resultando en la retracción espontánea de la microcatéter. Finalmente, se aplica una fuerza adicional al microcatéter haciendo que el

stentriever avance hacia delante maximizando así la integración del trombo en la malla metálica del *stent*. Esta técnica parece haber conseguido una mayor tasa de recanalización usando un único pase de dispositivo.²⁹⁹

*PRoximal balloon Occlusion TogEther with direCt Thrombus aspiration during stent retriever thrombectomy*²⁹⁵

La técnica *PRoximal balloon Occlusion TogEther with direCt Thrombus aspiration during stent retriever thrombectomy* (PROTECT)²⁹⁵ constituye una combinación de todas las técnicas descritas con anterioridad: catéter-guía-balón con detención del flujo proximal junto con aspiración directa del trombo durante una clásica TM usando un *stentriever* (figura 11).²⁹⁵ Se publicó un estudio en el que se comparó la técnica PROTECT con la TM con *stentriever* asociado a catéter de aspiración. Los pacientes tratados con la técnica PROTECT tuvieron un tiempo de procedimiento más corto (29 frente a 40 min; $p = 0,002$) y una tasa más alta de TICI 3 (70% frente a 39%; $p < 0,001$) en comparación con la aspiración distal única.²⁹⁵

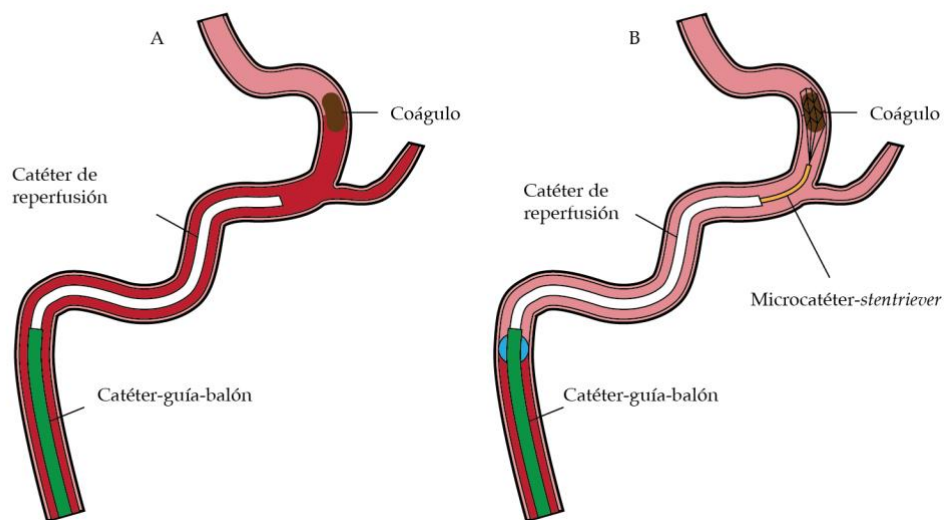


Figura 11. Técnica PROTECT. A. El extremo distal del catéter-guía-balón se coloca en la ACI cervical proximal. El catéter de reperusión se coloca cerca, pero no tocando el coágulo. El microcatéter-*stentriever* se aproximan hasta el coágulo hasta que el *stentriever* lo atraviesa. Después de esperar unos minutos, el catéter de reperusión avanza lentamente con succión hasta que la detención del flujo en la bomba confirma que está en contacto con el coágulo. El catéter-guía-balón se infla mientras que el *stentriever* y el catéter de reperusión se extraen. Tras esta maniobra, el catéter-guía-balón se desinfla y se realiza una arteriografía para determinar la recanalización.

Técnica del doble *stentriever*

La técnica del doble *stentriever*, del inglés, *Saddle Bifurcation Occlusions: Dual Stentriever Technique*²⁹³ es útil en oclusiones en silla de montar. En estos casos se pueden utilizar dos *stentriever*s. En estas oclusiones

pueden utilizarse dos dispositivos colocados en «Y». Debido al alto coste de utilizar el doble de material, esta maniobra solo debe utilizarse para el rescate en casos en los que el tratamiento convencional ha fallado. Esta técnica requiere la colocación de ambos microcatéteres en las dos ramas ocluidas. Los dos *stentriever*s deben retraerse de forma simultánea para mejorar la captura del trombo. Por último, se pueden utilizar dos *stentriever*s en paralelo siguiendo la misma técnica de despliegue antes mencionada.

1.4.2.7. Complicaciones del tratamiento endovascular

Los *stentriever*s y los sistemas de aspiración han demostrado superioridad, seguridad y reducción de complicaciones en comparación con los dispositivos usados en la TM de generaciones anteriores. Sin embargo, y a pesar de los avances en el diseño de los dispositivos, la seguridad demostrada y los beneficios clínicos de la TM, el procedimiento no está exento de complicaciones y cada pase conlleva un riesgo.³⁰⁰

Dada la complejidad del procedimiento, las complicaciones potenciales son múltiples y algunas de extrema gravedad. Las tasas de complicaciones publicadas en los grandes estudios aleatorizados varían entre 4 % y 29 %^{2-6,263,301} y en estudios prospectivos y registros entre 7 % a 31 %.³⁰²⁻³⁰⁷ Las complicaciones se pueden dividir en extracraneales e intracraneales y los pacientes pueden experimentar más de una complicación.¹¹⁵ En la figura 12 se ilustran las capas normales de la vasculatura intracraneal.

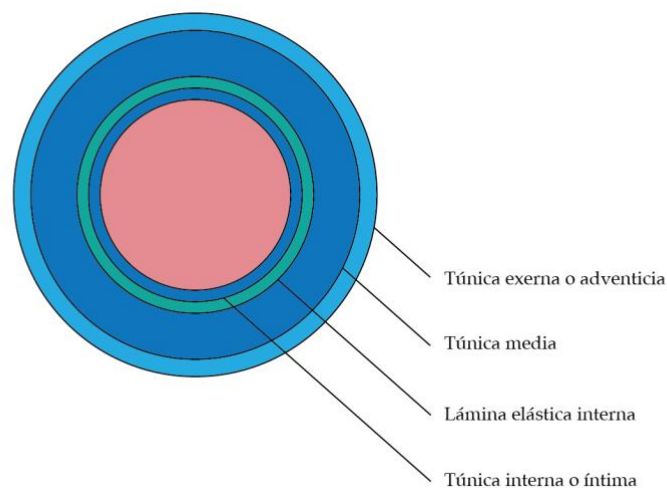


Figura 12. Ilustración de las capas normales de la vasculatura intracraneal. Existe una lámina elástica interna pero no una lámina elástica externa. La adventicia es muy delgada en la vasculatura intracraneal proximal y está ausente distalmente. Figura adaptada de Bond KM et al. Journal of Neuroradiology, 2020.⁴⁷

Complicaciones en el lugar de acceso vascular

Las complicaciones en el lugar de acceso van desde la lesión vascular a las infecciones. Algunas de las complicaciones relativamente comunes son hematoma en el lugar de acceso, embolización arterial distal, isquemia de la extremidad, disección arterial, formación de pseudoaneurismas y específicamente en la ingle, hemorragia retroperitoneal.³⁰⁸ El acceso radial o braquial puede complicarse con un síndrome compartimental. La tasa de hematomas en el lugar de acceso publicada en los grandes ensayos clínicos de casos y controles, prospectivos y aleatorizados fue entre el 2 % y el 10,7 %.^{3,5,6,263}

En la punción carotídea directa puede producirse una obstrucción aguda de las vías respiratorias y/o arritmias y es más problemático lograr una hemostasia segura.

Perforación arterial

La perforación arterial es una de las complicaciones más graves y temidas durante la TM. Puede resultar en peores pronósticos clínicos y mayor mortalidad. Es especialmente peligrosa con la infusión de trombólisis reciente/en curso ya que en estas situaciones la hemorragia es mucho más difícil de controlar.

Las perforaciones fueron reconocidas y se informó de ellas en 7 de los ensayos clínicos de casos y controles, prospectivos y aleatorizados: en 12/868 pacientes (1,4 %), hubo 2 (0,9 %) perforaciones en MR CLEAN;² 1 (0,6 %) en ESCAPE;³ 1 (2,9 %) en EXTEND-1A;⁶ 1 (1 %) en SWIFT PRIME;⁴ 5 (4,9 %) en REVASCAT;⁵ 1 (1,8 %) en THERAPY;³⁰⁹ y 1 (0,7 %) en THRACE.²⁶³ En EXTEND IA,⁶ uno de los procedimientos tuvo que interrumpirse tras una perforación de la guía que provocó un hematoma parenquimatoso con el consiguiente deterioro clínico asociado antes del despliegue del *stentriever*. La perforación arterial suele identificarse por la extravasación del material de contraste.³¹⁰ El riesgo de perforación arterial aumenta durante (a) las «maniobras a ciegas»; mientras se intenta acceder más allá de los de los vasos intracraneales ocluidos con una microguía o microcatéter y (b) al retirar un *stentriever*.³¹⁰ En una serie de casos publicada por Mokin et al.,³¹¹ se produjeron 16 perforaciones en 1599 pacientes. Además, las perforaciones afectaron a segmentos de vasos distales en el 63 % de los casos. Entre los 16 pacientes con perforaciones, hubo un 56 % (9/16) de muertes intrahospitalarias, un 63 % (10/16) de mortalidad a los 90 días pero un 25 % (4/16) obtuvieron un buen resultado funcional a los 90 días.

Los posibles factores predisponentes para la perforación arterial incluyen la tortuosidad de los vasos y la aterosclerosis, que se encuentra frecuentemente en personas mayores.³¹²

Disección arterial

La disección arterial aumenta el riesgo de complicaciones oclusivas o tromboembólicas y puede provocar déficits neurológicos graves.³¹³ Las tasas de disección arterial oscilan entre el 0,6 % y el 3,9 % en los ensayos clínicos de casos y controles, prospectivos y aleatorizados.^{2,3,5,263} La disección arterial puede producirse durante cualquier manipulación de un catéter o una guía.³¹⁰ Entre los tres casos (5,4 %) de disecciones arteriales publicados por Akpınar y Yılmaz,³¹⁰ una se atribuyó a la lesión de la íntima del vaso causada por el inflado del catéter-guía-balón durante la intervención y la segunda se debió a la rigidez de la guía.

La disección puede afectar a cualquier vaso, ya sea extracraneal en el lugar de la punción o en los vasos intracraneales. En la serie de casos antes comentada de Akpınar et al.,³¹⁰ se observó una disección intracraneal en dos pacientes (7 %) y una disección extracraneal en un paciente (3,5 %).

Las disecciones arteriales con disrupción de la capa adventicia asociada pueden diagnosticarse debido a la extravasación de contraste durante la TM. Sin embargo, es más frecuente que aparezcan como una bolsa de contraste localizada, un doble lumen o un colgajo de la íntima. Otros indicios indirectos de disección pueden ser la oclusión arterial, la estenosis o la formación de aneurismas o pseudoaneurismas.³¹³

Hemorragia cerebral parenquimatosa

La hemorragia parenquimatosa es una de las complicaciones más comunes y potencialmente más graves de la TM, con el consiguiente aumento de la morbilidad y mortalidad. Puede producirse durante o tras la TM. Al igual que la HIC después de una TIV, puede ser sintomática o asintomática.³¹⁴

La hemorragia parenquimatosa puede sospecharse clínicamente a través del deterioro estado neurológico y se confirma habitualmente con una prueba de imagen.³¹⁴ La detección de efecto de masa con desplazamiento de las principales arterias cerebrales en la arteriografía cerebral convencional puede ayudar al diagnóstico de una hemorragia parenquimatosa en la región de los ganglios de la base.³¹³ La hemorragia parenquimatosa secundaria a un vaso perforado puede diagnosticarse por extravasación de contraste durante la TM.³¹⁵

Uno de los problemas de los grandes ensayos clínicos de casos y controles, prospectivos y aleatorizados es que no todos informan de la incidencia de la hemorragia parenquimatosa utilizando la misma definición. Teniendo en cuenta las diferentes definiciones, la frecuencia de HICS en estos ensayos

oscila entre el 3,6 % y el 9,3 %.^{2,3,5,263,316} En el análisis conjunto de los 5 ensayos clínicos, el riesgo global de HICS fue del 4,4 % (28/634) en el grupo combinado de TIV y TM y del 4,3 % (28/653) en el grupo de TIV/control.¹³⁶

Hemorragia subaracnoidea

La HSA es una complicación común y normalmente benigna, pero la HSA extensa o grave puede provocar un deterioro neurológico con los consiguientes malos resultados clínicos. La tasa de HSA notificada en los grandes ensayos clínicos de casos y controles, prospectivos y aleatorizados oscila entre el 0,6 % y el 4,9 %.²⁻⁵

Los mecanismos propuestos para la HSA incluyen la perforación o disecciones vasculares intraprocedimiento, la ruptura oculta resultante del estiramiento de las arteriolas y vénulas en los espacios subaracnoideos durante el proceso de retirada del *stentriever* y la alteración de las barreras microvasculares cerebrales.³¹⁷

Vasoespasmio

El vasoespasmio suele ser el resultado de la "irritación" de los vasos por la manipulación del catéter durante la trombectomía.³¹⁰ También puede afectar a los vasos del lugar de acceso. Behme et al.³⁰⁶ publicaron que en 5 de 176 pacientes (3 %) tuvieron vasoespasmio en vasos del acceso. Aunque suele ser asintomático, puede dar lugar a una disminución del flujo sanguíneo, y en ocasiones, una oclusión arterial.³¹⁸ En el caso de los ensayos clínicos de casos y controles, prospectivos y aleatorizados, el vasoespasmio no fue definido de manera uniforme. Se produjo entre el 3,9 % y el 23 %.^{4,5,263} Además, el vasoespasmio arterial fue la complicación más frecuente en el estudio clínico THRACE, observándose en 33 de 200 pacientes (23 %).²⁶³ Una revisión de la base de datos SWIFT detectó un vasoespasmio angiográfico en 29 de 144 pacientes (20 %), pero en ninguno se observó deterioro clínico.³¹⁹

Complicaciones relacionadas con el material endovascular³⁰⁰

Las complicaciones relacionadas con el material endovascular pueden ocurrir con el propio dispositivo de TM o pueden estar relacionadas con dispositivos auxiliares, como el catéter guía, el catéter de acceso distal, el catéter-guía-balón, el microcatéter o las guías. Las reacciones alérgicas al contraste, al

látex o a los componentes de los dispositivos (especialmente el níquel) no son infrecuentes, pero rara vez son graves.

Rotura del *stent*

La rotura/desprendimiento del *stent* durante la TM es una complicación ampliamente conocida. Se ha asociado a mayores tasas de HICS, peores resultados clínicos y mayor mortalidad.^{320,321}

Ninguno de los principales ensayos clínicos de casos y controles, prospectivos y aleatorizados ha informado de la rotura del *stentriever* como una complicación, ya sea porque nunca se produjo o porque no se registró.

Masoud et al.³²¹ publicaron una serie de casos de rotura de *stent* y concluyeron que estas situaciones estaban relacionados con los dispositivos de TM de primera generación. Kim et al.³²² informaron de un desprendimiento inesperado del *stent* en 9 de 232 (3,9 %) casos durante la TM utilizando Solitaire®. Del mismo modo, Castaño et al.³²⁰ informaron de desprendimiento no deseado en 6 de 262 pacientes (2,3 %). Es un problema que ha ocurrido fundamentalmente con los *stents* desmontables (Solitaire ABTM®) y no con *stentriever*s de tercera generación.³⁰⁰

Embolismo arterial distal

La embolización arterial distal es un problema importante, que se produjo en un 1 %-8,6 % en la mayoría de los ensayos clínicos de casos y controles, prospectivos y aleatorizados.^{2,3,5,6,263}

Mientras que MR CLEAN² tuvo la mayor tasa de embolización en 20 de 233 pacientes (8,6 %), los ensayos SWIFT PRIME⁴ y PISTE³⁰¹ no registraron ninguna embolización distal. Un reciente análisis post hoc del ensayo ESCAPE^{3,323} encontró infartos en nuevos territorios en un total de 14 (4,5 % en total), 5,0 % (n = 8) en el grupo de TM y 4,0 % (n = 6) en el tratado con alteplasa en las imágenes posoperatorias.

1.5. PRONÓSTICO Y EVOLUCIÓN CLÍNICA Y RADIOLÓGICA DEL ICTUS

ISQUÉMICO AGUDO

Como se ha mencionado con anterioridad, en países desarrollados el ictus isquémico agudo es una de las primeras causas de discapacidad y mortalidad, contribuyendo a un efecto devastador en la calidad de vida de los pacientes y resultando en un elevado gasto sanitario.

El pronóstico del ictus agudo depende de diferentes factores. Fundamentalmente influyen el tratamiento recibido, así como el estado funcional del paciente previo a la aparición de los síntomas.

1.5.1. VARIABLES CLÍNICAS

Como se ha mencionado con anterioridad, con el objetivo prevenir y/o reducir la aparición de secuelas y complicaciones asociadas al ictus isquémico agudo y con ello mejorar el pronóstico de estos pacientes, es necesario la realización de un diagnóstico clínico e instauración de una estrategia de reperusión adecuada a la mayor brevedad posible.

El comportamiento epidemiológico del ictus isquémico agudo conlleva la necesidad de establecer factores correlacionados con la evolución que permitan dirigir acciones de tratamiento hacia dichos determinantes. Las escalas más utilizadas para la gradación de las variables clínicas son la escala del NIHSS y la escala de Rankin modificada.

1.5.1.1. Déficit neurológico basal

La gravedad del ictus, medida por la escala del NIHSS, es un fuerte predictor del resultado clínico. Así, varios estudios han descrito la relación existente entre la gravedad clínica inicial del ictus medida con la escala NIHSS y el pronóstico funcional³²⁴⁻³²⁶ tanto en pacientes tratados con TIV y/o TM como en pacientes que no recibieron tratamiento.³²⁷ La escala NIHSS se muestra en la tabla 14.

1.5.1.2. Resultado funcional

La escala de Rankin^{224,227,230} tiene una amplia aceptación como medida de resultado funcional después de un ictus isquémico agudo y se ha convertido en uno de los factores pronósticos más populares para los ensayos clínicos.³²⁸ La versión de la escala más comúnmente utilizada en los ensayos es la mRS.³²⁹ Es una escala de 6 puntos que incluye referencias tanto a las limitaciones en la actividad como a los cambios en el estilo de vida (tabla 25).

Tabla 25. Escala de Rankin modificada.³³⁰

Escala de Rankin modificada	
0	Asintomático
1	Discapacidad no significativa pese a la existencia de síntomas: capaz de llevar a cabo todas las tareas y actividades habituales
2	Discapacidad ligera: incapaz de llevar a cabo todas sus actividades habituales previas, pero es capaz de realizar sus necesidades personales sin ayuda
3	Discapacidad moderada: requiere alguna ayuda, pero es capaz de caminar sin ayuda de otra persona
4	Discapacidad moderadamente severa: incapaz de caminar y de atender sus necesidades personales sin ayuda
5	Discapacidad severa: confinamiento a la cama, incontinencia, requerimiento de cuidados y atenciones constantes
6	Muerte

Sin embargo, esta escala debe acompañarse de una entrevista estructurada, para evitar subjetividad en la puntuación.³³¹ Uno de los problemas de esta escala es la gran variabilidad interobservador. Diferentes estudios sugieren que algunos evaluadores pueden asignar sistemáticamente calificaciones de Rankin más altas o más bajas que otros.³³⁰ Es por ello que se propone el uso de una entrevista estructurada para la escala, pudiendo así mejorar potencialmente la calidad de los resultados de los ensayos clínicos en el ictus (tabla 26).^{332,333}

Tabla 26. Entrevista estructura correspondiente con las distintas puntuaciones de la Escala de Rankin modificada. Tabla adaptada de Wilson et al. Stroke, 2002.³³⁰

Modified Rankin Scale	Structured Interview for the Modified Rankin Scale
5 = Severe disability: bedridden, incontinent, and requiring constant nursing care and attention	5 = Severe disability; someone needs to be available at all times; care may be provided by either a trained or an untrained caregiver. Question: Does the person require constant care?
4 = Moderately severe disability: unable to walk without assistance, and unable to attend to own bodily needs without assistance	4 = Moderately severe disability; need for assistance with some basic ADL, but not requiring constant care. Question: Is assistance essential for eating, using the toilet, daily hygiene, or walking?
3 = Moderate disability; requiring some help, but able to walk without assistance	3 = Moderate disability; need for assistance with some instrumental ADL but not basic ADL. Question: Is assistance essential for preparing a simple meal, doing household chores, looking after money, shopping, or traveling locally?
2 = Slight disability; unable to carry out all previous activities but able to look after own affairs without assistance	2 = Slight disability; limitations in participation in usual social roles, but independent for AOL. Questions: Has there been a change in the person's ability to work or look after others if these were roles before stroke? Has there been a change in the person's ability to participate in previous social and leisure activities? Has the person had problems with relationships or become isolated?
1 = No significant disability despite symptoms; able to carry out all usual duties and activities	1 = No significant disability; symptoms present but not other limitations. Question: Does the person have difficulty reading or writing, difficulty speaking or finding the right word, problems with balance or coordination, visual problems, numbness (face, arms, legs, hands, feet), loss of movement (face, arms, legs, hands, feet), difficulty with swallowing, or other symptom resulting from stroke?
0 = No symptoms at all	0 = No symptoms at all; no limitations and no symptoms

1.5.1.3. Tiempo de instauración del tratamiento del ictus isquémico agudo

El tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas hasta la reperusión del tejido cerebral es uno de los principales factores pronósticos en pacientes con ictus isquémico agudo.

Respecto a la TIV, el aumento en el tiempo de administración, disminuye la eficacia farmacológica y aumenta el riesgo de complicaciones.³³⁴ En cuanto a la TM, la posibilidad de independencia funcional a los 3 meses, disminuye paulatinamente con el paso del tiempo, llegando a cuantificarse en una disminución del 20 % por cada 30 min de tiempo transcurrido entre el inicio y la reperusión.^{335,336}

1.5.2. VARIABLES RADIOLÓGICAS

El grado de circulación colateral, el grado de recanalización y la hemorragia parenquimatosa son factores pronósticos fundamentales en los pacientes con ictus isquémico agudo.

1.5.2.1. Circulación colateral

Como se ha comentado anteriormente, varios estudios han establecido la importancia de la reserva colateral en la predicción del resultado clínico del ictus.³³⁷⁻³³⁹ Sin un flujo colateral adecuado, se produce un daño neuronal irreversible en cuestión de minutos.¹¹⁰ El suministro colateral ayuda a prevenir o limitar la extensión del infarto hasta que la recanalización facilita la reperfusión de la penumbra isquémica,³⁴⁰ desempeñando un papel fundamental en la fisiopatología de la isquemia cerebral. En la práctica clínica la circulación colateral se cuantifica utilizando el Angio-TC (tablas 17 y 18).

1.5.2.2. Grado de recanalización arterial

El objetivo del tratamiento de recanalización en el ictus isquémico agudo es mejorar el resultado clínico mediante el restablecimiento de la perfusión. El grado de recanalización es un importante factor pronóstico. Un metaanálisis publicado por Rha y Saver²²² confirmó que, en pacientes con ictus isquémico agudo, una recanalización temprana mejora el resultado clínico. Una recanalización completa se asocia con un aumento de 4 a 5 veces en las probabilidades de un buen resultado funcional final y una reducción de 4 a 5 veces en las probabilidades de muerte. A pesar de las limitaciones y los riesgos teóricos de la recanalización, el rápido restablecimiento de la perfusión anterógrada y el rescate del cerebro isquémico confieren generalmente un beneficio sustancial.

Como se ha mencionado con anterioridad, la recanalización se mide usando la escala mTICI (tabla 21).

1.5.2.3. Hemorragia cerebral parenquimatosa

La HIC en pacientes con ictus isquémicos, se asocia a una mayor mortalidad y peores resultados neurológicos. Es una de las complicaciones más temidas. Los tejidos isquémicos tienen una tendencia natural a sangrar.

La HICS está fuertemente asociada a malos resultados y es un factor importante en las decisiones de recanalización. Puede seguir varios patrones radiológicos. Se han propuesto algunas clasificaciones.³⁴¹ El sistema de clasificación de *European Cooperative Acute Stroke Study* (ECASS)³⁴² es el más utilizado y diferencia el hematoma parenquimatoso (HP) del infarto hemorrágico (IH).³⁴² El PH e IH se diferencian a su vez en 2 grupos según el tamaño del hematoma y la localización de las petequias (tabla 27).

Tabla 27. Clasificación ECASS. Tabla adaptada de Larrue et al.³⁴²

European Cooperative Acute Stroke Study	
PH1	Blood clots in ≤ 30 % of the infarcted area with some slight space-occupying effect
PH2	Blood clots in > 30 % of the infarcted area with a substantial space-occupying effect
HI1	Small petechiae along the margins of the infarct
HI2	Confluent petechiae within the infarcted area but no space-occupying effect

1.5.2.4. Volumen de infarto final

El objetivo de las terapias de reperusión es preservar la penumbra isquémica y no aumentar el volumen del *core* inicial. Varios estudios han publicado la relación existente entre el volumen de infarto final en pacientes con ictus isquémico agudo y OGV tras la TM y los resultados clínicos obtenidos. Se ha demostrado que una recanalización completa conduce a una mayor tasa de independencia funcional a los 3 meses a través de una reducción en el volumen de infarto final. Estos estudios respaldan que el volumen de infarto final, al igual que la edad, podrían ser usados como marcadores del resultado clínico en los ensayos clínicos que incluyen pacientes con ictus isquémico agudo y OGV tratados con TM.^{343,344}

1.5.3. CUIDADOS POSTRATAMIENTO

Para las personas que han sufrido un ictus isquémico agudo, volver a su situación inicial es una prioridad. En la mayoría de los países desarrollados, la terapia de rehabilitación estructurada es una práctica indispensable tras el ictus isquémico agudo. Sin embargo, esta práctica no está mundialmente establecida. Es por ello que en muchas regiones geográficas es la familia la responsable del tratamiento tras el ictus.

Desarrollar evidencia mostrando que la terapia de rehabilitación es tan o más importante que el tratamiento agudo en estos pacientes ha sido un desafío. La mayoría de los estudios no han mostrado un beneficio claro del tratamiento de rehabilitación. Así, el estudio con mayor tamaño muestral hasta la fecha a cerca de la rehabilitación tras un ictus isquémico mostró un efecto negativo de la movilización intensiva temprana dentro de las 24 h desde el inicio del ictus.³⁴⁵ Una de las pocas intervenciones de rehabilitación que está respaldada por evidencia de ensayos clínicos es la terapia de movimiento inducida por restricción. Parece que mejora la función de las extremidades sin reducir significativamente la discapacidad.³⁴⁶⁻³⁴⁸

El hecho de que exista una gran heterogeneidad entre los pacientes con ictus isquémico y la influencia de las trayectorias de recuperación espontánea hace muy difícil desarrollar un programa de rehabilitación estandarizado.

Diversas investigaciones en el campo de los biomarcadores en pacientes con ictus isquémico podrían permitir seleccionar y estratificar de una forma más objetiva a estos pacientes para futuras estrategias físicas y farmacológicas con el fin de conseguir una rápida y completa recuperación después de un ictus. Asimismo, la robótica y otras terapias que permitan la repetición de tareas para conseguir una dosis diaria adecuada de fisioterapia están en fase de investigación. El uso de células madre y otros enfoques farmacológicos podrían a su vez generar un entorno específico que promueva la recuperación.³⁰

1.6. ICTUS ISQUÉMICO AGUDO EN PACIENTES MENORES DE 18 AÑOS

La aparición de ictus isquémico en la edad pediátrica, a pesar de su rareza, implica peculiaridades dependientes de la edad en términos de factores de riesgo, etiopatogenia, presentaciones clínicas y enfoques terapéuticos.³⁴⁹⁻³⁵⁶ La falta de datos validados y basados en pruebas sobre los tratamientos trombolíticos y endovasculares en niños representa el principal problema para la prevención de secuelas incapacitantes.

1.6.1. GENERALIDADES DEL ICTUS ISQUÉMICO AGUDO EN PACIENTES MENORES DE 18 AÑOS

El ictus isquémico agudo se considera una enfermedad del adulto. Sin embargo, es una de las causas más desconocidas de discapacidad en la infancia con una tasa de incidencia de 1/3.500 nacidos vivos en recién nacidos y 1-2/100.000 por año durante la infancia con picos de incidencia durante el período perinatal, menores de 5 años y en la adolescencia.³⁵⁷ La mortalidad por ictus isquémico agudo en la población pediátrica es aproximadamente un tercio a la de los adultos lo que conlleva una alta proporción de niños (60-70 %) con secuelas de su proceso isquémico.³⁴⁹

Los ictus en neonatos y adolescentes, suelen clasificarse por el tiempo de aparición, la presentación clínica o tipo (isquémico o hemorrágico).³⁴⁹ Según el tiempo de aparición, puede clasificarse en ictus perinatal (28 semanas de gestación-28 días de vida) e ictus de la infancia (28 días-18 años).

- Los factores de riesgo difieren significativamente de la población adulta^{349,358} y generalmente se agrupan en 5 tipos:
 1. Arteriopatías entre las que se incluye la enfermedad de moyamoya, displasia fibromuscular, vasoespasma y enfermedad de células falciformes
 2. Estados protrombóticos como la policitemia vera, déficit de proteína C y elevación del factor VIII
 3. Enfermedades cardíacas: cardiopatías congénitas, endocarditis y cardiomiopatías
 4. Enfermedades genéticas o metabólicas: enfermedades causantes de fístulas arteriovenosas, enfermedades mitocondriales como *mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes* (MELAS), homocisteinuria y enfermedad de Fabry
 5. Infecciones: meningitis, varicela y sinusitis

En aproximadamente el 40 % de los pacientes con ictus isquémico agudo menores de 18 años se identifica 1 factor de riesgo, en el 50 % al menos 2 y en el 10 % no se identifica ningún factor de riesgo.³⁵⁸ En términos generales la arteriopatía, es la causa más frecuente de ictus isquémico en la infancia.

1.6.2. PRESENTACIÓN CLÍNICA DEL ICTUS ISQUÉMICO AGUDO EN PACIENTES MENORES DE 18 AÑOS

En adolescentes los hallazgos clínicos, son similares al adulto y dependen del territorio afecto y el tipo.^{349,358} Los más comunes son hemiparesia y debilidad hemifacial, alteraciones en el habla, en la visión y ataxia. Otros hallazgos son cefalea, alteración del estatus mental o epilepsia.³⁵⁷

Un problema en los niños es la dificultad en el diagnóstico. Debido a la amplia diversidad en la presentación clínica, no todos los pacientes acuden en las primeras h tras el inicio de los síntomas. El tiempo medio de confirmación del diagnóstico mediante una prueba de imagen oscila entre las 15 y 24 h.³⁴⁹ Además no solo existen dificultades para el diagnóstico clínico en los servicios de urgencias sino que también existen dificultades en la realización de las pruebas de imagen ya que a menudo los niños requieren sedación o

anestesia. En este sentido, se ha podido observar que la implantación de guías clínicas en las unidades de urgencias³⁵⁹ disminuye el tiempo de diagnóstico y facilita la incorporación de más pacientes a las diferentes líneas de tratamiento.³⁶⁰ El objetivo de todos estos protocolos es mejorar el reconocimiento de estos pacientes en la unidades de Urgencias, disminuir el tiempo en la realización de las pruebas de imagen y la instauración del tratamiento más adecuado según los criterios de inclusión o exclusión establecidos.³⁶¹

La escala en vigor en la actualidad para el diagnóstico clínico del ictus isquémico en menores de 18 años es *The Pediatric National Institutes of Health Stroke Scale* (PedNIHSS). Es una escala de 11 ítems utilizada para evaluar la gravedad del ictus. La adaptación pediátrica de la escala NIHSS fue desarrollada por expertos en ictus pediátricos y adultos mediante la modificación de cada elemento de la escala NIHSS para adultos. Se conservaron todos los elementos de examen y los rangos de puntuación de la escala NIHSS original.³⁶²

1.6.3. TÉCNICAS RADIOLÓGICAS EN EL DIAGNÓSTICO DEL ICTUS ISQUÉMICO AGUDO EN PACIENTES MENORES DE 18 AÑOS

Una vez sospechado un ictus, es necesario la realización de una historia clínica completa y pruebas de neuroimagen tan pronto como sea posible.

En el niño, la RM con diferentes secuencias (DWI, FLAIR, SWI, PWI y Angio-RM) es la modalidad de elección³⁶³ debido a la ausencia de radiación y a su capacidad para detectar un mayor número de lesiones y de una forma más precoz.^{358,363} Con la secuencia de DWI el área isquémica se puede detectar a los pocos min de su instauración.

Tanto la RM como la TC permiten diferenciar entre infarto isquémico y hemorrágico y con ambas es posible realizar un estudio de la vasculatura cerebral y cervical. La arteriografía cerebral convencional se considera en pacientes con un alto nivel de sospecha de ictus con Angio-RM o Angio-TC negativa, vasoespasmo, enfermedad de moyamoya o arteriopatía.³⁶³ En caso de sospecha de un origen cardiaco del ictus está indicado completar el estudio con una ecocardiografía con contraste.

1.6.4. TRATAMIENTO DEL ICTUS ISQUÉMICO AGUDO EN PACIENTES MENORES DE 18

AÑOS

Como se ha comentado previamente, numerosos estudios han demostrado la utilidad tanto de la rtPA como de la TM en adultos,¹⁻⁵ sin embargo no existen grandes ensayos clínicos aleatorizados en niños que establezcan claramente los beneficios y eficacia de ambas técnicas, por lo que en la mayoría de los casos se realiza una extrapolación de los protocolos realizados en adultos.³⁶⁴⁻³⁶⁷

Respecto a la rtPA, hoy parece adecuado su uso en niños entre 2-18 años con déficit neurológico persistente (PedNIHSS ≥ 6) y una OGV, preferiblemente confirmada por técnicas de neuroimagen, en las primeras 4,5 h desde el inicio de los síntomas. La dosis recomendada es la misma que la de los adultos; aunque como consecuencia de la propia composición del trombo en adultos se podría llegar a aumentar la dosis.^{349,357} Amlie-Lefond C et al.³⁶⁸ observaron una tasa de HICS del 2,1 % cuando el rtPA se administraba en las primeras 4,5 h. Este porcentaje es bastante inferior al 6,5 % descrito en adultos.³⁴⁹

Al igual que sucede con el rtPA; también son numerosos los casos descritos de TM en la infancia. Bathia et al.³⁶⁹ en revisión de 110 pacientes pediátricos observaron buenos resultados neurológicos a largo plazo (mRS 0-2) en el 90,6 %, a corto plazo 69,6 % y el 87,8 % una recanalización (TICI 2b/3). Muerte en 2 pacientes y una HICS en un paciente. Con estos resultados, estos autores concluyen que la TM puede ser utilizada en OGV en pacientes de 1 a 18 años.

Sin embargo, como señala Sporns PB et al.³⁶⁷ en una revisión reciente, todavía es necesario acumular más experiencia y estos tratamientos deberían aplicarse con precaución y teniendo en cuenta los diferentes procesos etiológicos que subyacen en el ictus en la infancia. Este grupo propone un algoritmo de tratamiento que se muestra en la figura 13.

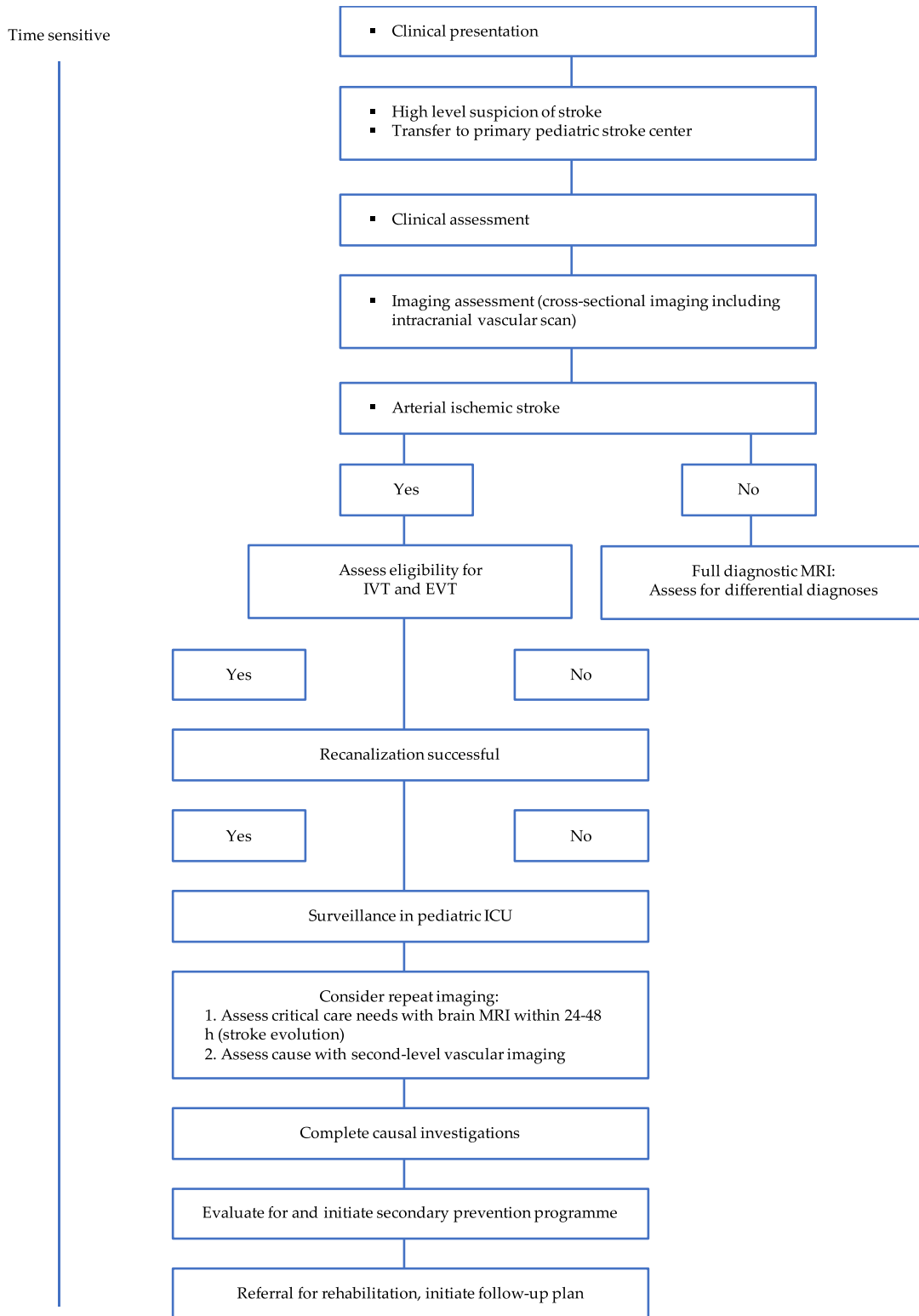


Figura 13. Algoritmo terapéutico en pacientes menores de 18 años con ictus isquémico agudo. Figura adaptada de Sporns PB et al. *The Lancet*, 2021.³⁶⁷
 EVT: endovascular thrombectomy; ICU: intensive care unit; IVT: intravenous thrombolysis.

1.6.5. PRONÓSTICO Y EVOLUCIÓN CLÍNICA Y RADIOLÓGICA DEL ICTUS ISQUÉMICO

AGUDO EN PACIENTES MENORES DE 18 AÑOS

Respecto a la mortalidad un estudio de datos de registros nacionales de los Estados Unidos mostró que la mortalidad intrahospitalaria tras un ictus isquémico en niños de 30 días a 18 años fue de aproximadamente el 5 %.³⁷⁰ De manera similar, entre 612 niños con ictus isquémico agudo en una base de datos internacional, la tasa de mortalidad intrahospitalaria fue del 3 %.³⁷¹ En los adultos jóvenes, la mortalidad es aproximadamente del 4 al 6 % en el primer año después del ictus.^{372,373}

Respecto a la discapacidad, a pesar de la plasticidad neuronal presente en los niños, la mayoría de los pacientes menores de 18 años con ictus isquémico agudo tienen una discapacidad persistente.³⁷⁴

Además, la capacidad social puede verse afectada tras de un ictus pediátrico. En un estudio en el que pretendían cuantificar los efectos de un ingreso hospitalario y una enfermedad crónica, compararon 36 pacientes menores de 18 años con ictus isquémico con 15 controles con asma. Los niños con ictus isquémico tenían un comportamiento adaptativo y un funcionamiento social peor a pesar de tener un cociente intelectual similar.³⁷⁵

Esta disparidad en los resultados clínicos entre la población pediátrica y la adulta parece mitigarse al comparar a los niños y los adultos más jóvenes. Un estudio de cohorte prospectivo comparó los resultados de 95 pacientes con ictus isquémico arterial en la infancia (de un mes a 16 años) con 154 pacientes con ictus isquémico en la edad adulta joven (de 16 a 45 años). Este estudio no mostró diferencias significativas entre los grupos en cuanto a mortalidad, discapacidad o calidad de vida.³⁷⁶

2. HIPÓTESIS

HIPÓTESIS PRIMARIA

La TM es una técnica segura y eficaz en la restauración del flujo sanguíneo en el ictus isquémico agudo en población adulta y pediátrica.

HIPÓTESIS SECUNDARIA

La TM con dispositivos de última generación, en solitario o junto con alteplasa sistémica, a pesar de no ser una técnica inocua, consigue buenos resultados clínicos a corto y largo plazo en pacientes con ictus isquémico agudo. La TM en pacientes en edad pediátrica consigue unos resultados similares a los observados en la edad adulta.

Comentarios adicionales de las hipótesis planteadas

1. Las técnicas de imagen neurorradiológicas aportan una información imprescindible para el manejo rápido y específico de pacientes con ictus isquémico agudo.
2. La TM se introdujo en el tratamiento del ictus isquémico agudo para aumentar el período ventana de tratamiento, mejorar la tasa de recanalización arterial completa y disminuir el riesgo de HIC respecto a la TIV.
3. La TM es una técnica invasiva y por tanto existen complicaciones intraprocedimiento derivadas de la misma.
4. Los efectos de combinar o no rtPA con TM respecto a la TM en solitario aún no han sido completamente descritos.
5. Debido a la importancia y repercusión social y económica del ictus isquémico agudo, en los últimos años se han desarrollado diferentes dispositivos capaces de restaurar el flujo arterial de forma segura y eficaz. Los nuevos dispositivos, conocidos como *stentriever*s, se despliegan en el vaso ocluido y una vez allí atrapan el trombo y lo extraen consiguiendo una rápida recanalización arterial.
6. El ictus isquémico agudo es una causa cada vez más reconocida de mortalidad y morbilidad en la infancia. En la actualidad, el papel del tratamiento de revascularización en la infancia es controvertido debido a los factores de riesgo y etiologías diversas dependientes de la edad, a la alta frecuencia de presentación clínica sutil o atípica y a la falta de datos basados en la evidencia sobre las terapias de recanalización.

3. OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Describir la seguridad y eficacia de la TM con dispositivos de última generación, en solitario o combinada con alteplasa sistémica, en pacientes con ictus isquémico agudo, tanto en población adulta como pediátrica.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Caracterizar las CAI derivadas de la TM en el tratamiento del ictus isquémico agudo.
2. Comparar los resultados clínicos y radiológicos de la TM en pacientes con ictus isquémico agudo con o sin alteplasa sistémica previa.
3. Comparar la efectividad en la restauración mecánica del flujo cerebral con el dispositivo Solitaire® respecto a otros dispositivos de igual mecanismo de acción.
4. Caracterizar la seguridad y efectividad de la TM en pacientes menores de 18 años con ictus isquémico agudo.

4.

METODOLOGÍA

4.1. METODOLOGÍA DE LOS OBJETIVOS ESPECÍFICOS 1 Y 2

- Caracterizar las CAI derivadas de la TM en el tratamiento del ictus isquémico agudo.
- Comparar los resultados clínicos y radiológicos de la TM en pacientes con ictus isquémico agudo con o sin alteplasa sistémica previa.

4.1.1. DISEÑO DEL ESTUDIO

Se realizó un estudio multicéntrico (seis centros) de cohortes prospectivo en el que se incluyeron todos los pacientes que recibieron tratamiento de recanalización endovascular incluidos en el registro poblacional de reperusión SONIA (Sistema ONline de Información del Ictus Agudo).

Desde enero de 2011, todos los pacientes con ictus isquémico agudo tratados con cualquier modalidad de tratamiento de reperusión endovascular (TM±rtPA intravenoso) se incluyen en el registro SONIA. Este registro es una base de datos prospectiva basada en la población de Cataluña. Está sujeto a auditorías externas anuales para garantizar su integridad. El registro SONIA cumple con todos los requisitos legales exigidos por la ley local con respecto a la protección de datos personales. Todos los pacientes o su sustituto deben proporcionar su consentimiento informado por escrito para poder incluir sus datos en el registro.

La inclusión consecutiva de pacientes en el registro de SONIA es monitorizada anualmente por miembros del *Stroke Program* no involucrados en el en tratamiento del ictus isquémico agudo para evitar sesgos. Además, recoge datos sobre el origen de activación del código ictus y los tiempos asistenciales.

Para poder identificar casos que por la razón que sea no han sido incluidos en el registro SONIA de forma prospectiva, se verifica de forma cruzada la información disponible en el registro de SONIA para un período determinado período de tiempo con las admisiones por ictus isquémico agudo (con terapias de reperusión) obtenidas a partir de la base de datos de alta hospitalaria de cada centro para el mismo período. La base de datos de alta hospitalaria es un conjunto de datos que contiene información sobre todas las admisiones y procedimientos realizados en cada hospital. Para clasificar esta información se utilizan los

códigos de la Clasificación Estadística Internacional de Enfermedades y Problemas Relacionados con la Salud.³⁷⁷ Así, se identifican casos que por la razón que sea no han sido incluidos en el registro SONIA y se solicita a los hospitales que los incluyan retrospectivamente en el registro. Al incluir a todos los pacientes se consigue tener una visión imparcial de la calidad de las terapias de reperusión realizadas.

El registro SONIA está vinculado al Registro de Salud de Cataluña, el cual está disponible universalmente para todos los residentes. De tal modo que una vez que se introduce el número de la tarjeta sanitaria individual, el sistema recupera automáticamente todos los datos sociodemográficos disponibles para esa persona. En el caso de no ser residente en Cataluña se incluyen todos los datos. Después de haber incluido las variables demográficas básicas, los médicos especializados en enfermedades neurovasculares ingresan las variables clínicas, de neuroimagen y de resultados al inicio del estudio, a las 24 a 36 h y a los 3 meses.

El promotor de este registro fue el Plan director de la enfermedad vascular cerebral, que depende de la Dirección General de Planificación en Salud.³⁷⁸ Fue creado en 2004 por el Departamento de Salud de la de Cataluña. Su objetivo principal es la prevención del ictus isquémico agudo, la atención del paciente en la fase aguda y hospitalaria, rehabilitación y reintegración del paciente tras la enfermedad. Además ha impulsado guías clínicas e implementado una red territorial de centros en toda Cataluña basada en las diferentes regiones sanitarias del Servicio Catalán de la Salud (CatSalut) implicando a todos los profesionales involucrados en la atención de pacientes con ictus isquémico agudo. Este Plan también ha impulsado estudios de investigación basados en registros como es el registro poblacional de reperusión SONIA.³⁷⁹

4.1.2. PERÍODO DE ESTUDIO

Se incluyeron pacientes ingresados de forma prospectiva en el registro poblacional SONIA desde enero de 2011 hasta diciembre de 2015.

4.1.3. ÁMBITO DE ESTUDIO

El proyecto se llevó a cabo principalmente en los seis centros participantes: Hospital del Mar - Parc de Salut Mar, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Hospital Clínic, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Hospital Germans Trias i Pujol y Hospital de Bellvitge. Los seis son centros de tercer nivel acreditados como centros terciarios de ictus. Estos centros dan cobertura al código ictus durante 24 h los 365 días del año. Los pacientes incluidos pertenecían al registro poblacional SONIA.

El código ictus es un protocolo coordinado de emergencia, implantado en toda Cataluña en 2006, que sirve para identificar de forma rápida pacientes con clínica de ictus isquémico agudo para trasladarlos de forma urgente al hospital más cercano con capacidad especializada de diagnóstico y tratamiento. Cualquier profesional de la cadena asistencial puede activar el protocolo del código ictus tras identificar a un paciente con clínica sugestiva.

Actualmente en Cataluña hay un total de veintiocho centros receptores de ictus, distribuidos en toda la región que brindan atención especializada a una población total de 7,5 millones de habitantes. Catorce centros de la red teleictus, distribuidos por todo el territorio, con capacidad para realizar una evaluación inicial y administrar tratamiento trombolítico intravenoso, guiados por un neurólogo experto a distancia. Ocho centros de referencia de ictus, con unidad y equipos de ictus, capacidades para administrar tratamiento trombolítico, ingresar el paciente en una unidad de ictus y, en algunos de ellos, realizar tratamientos neuroquirúrgicos de baja complejidad. Y, finalmente, seis centros terciarios de ictus, que añaden la capacidad de realizar tratamientos altamente especializados como son la TM o intervenciones neuroquirúrgicas complejas. En los centros terciarios, el paciente tiene acceso a un equipo especializado que cuenta con un neurólogo vascular y un neurorradiólogo intervencionista de guardia.

En 2007 se implementó la primera versión del proyecto teleictus para dar respuesta rápida a los casos de ictus que tenían lugar en los territorios más alejados. El objetivo principal este proyecto fue establecer un canal de comunicación entre los hospitales comarcales y los centros hospitalarios de tercer nivel para poder disponer de un neurólogo de guardia y así poder tratar los ictus de la forma más adecuada. Estas herramientas permitieron la evaluación de los pacientes, la reducción de tiempo en el inicio del tratamiento y evitar traslados entre hospitales. Así, en el año 2013, nació la red de teleictus 2.0 como una

evolución del modelo inicial, basado en conexiones punto a punto entre hospitales comarcales y un hospital de referencia (figura 14 y tablas 28 y 29). El nuevo proyecto hizo posible la monitorización y el seguimiento de la actividad de pacientes localizados en diferentes centros comarcales, gracias a herramientas de telemedicina. En la actualidad, el proyecto teleictus cuenta con catorce centros y una guardia centralizada 24 h durante los trecientos sesenta y cinco días del año por parte de neurólogos especialistas y neurólogos vasculares expertos. De esta forma, los profesionales pueden apoyar y asesorar al equipo asistencial de los hospitales comarcales en el manejo clínico y terapéutico más adecuados.

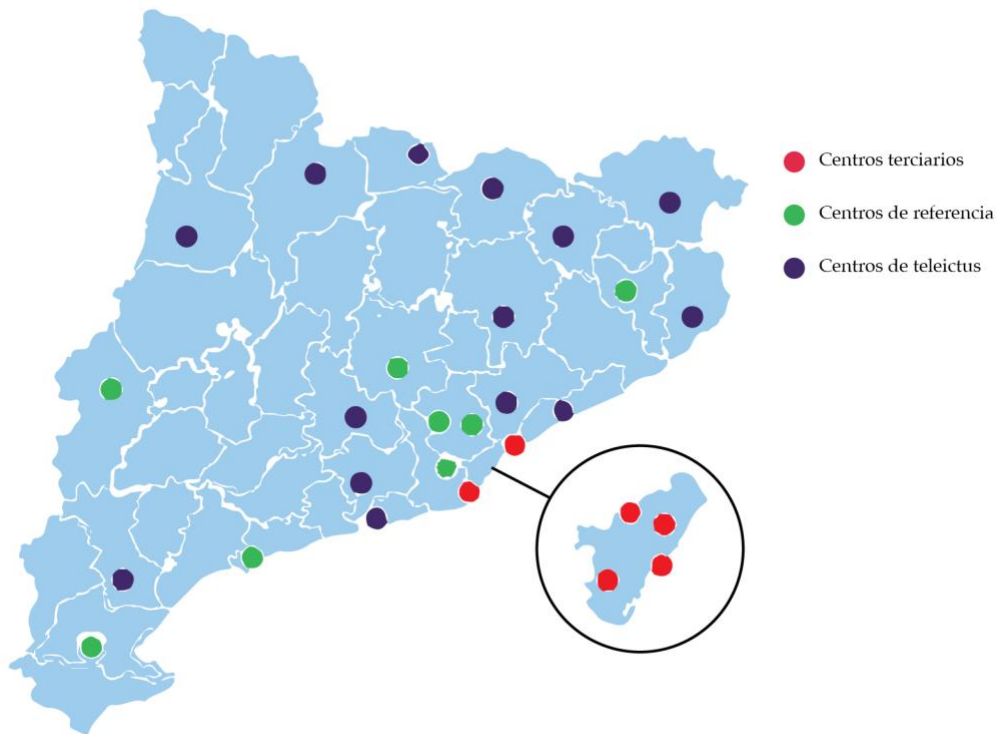


Figura 14. Modelo de teleictus presente en Cataluña desde el año 2013. Figura adaptada de <https://www.fundacioictus.com/es/professionales/red-atencion-ictus>.³⁸⁰

Tabla 28. Modelo de teleictus presente en Cataluña desde el año 2013. Hospitales por categoría. Tabla adaptada de <https://www.fundacioictus.com/es/profesionales/red-atencion-ictus>.³⁸⁰

Hospitales por categoría
Centros terciarios
Hospital del Mar - Parc de Salut Mar
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau
Hospital Clínic
Hospital Universitari Vall d'Hebron
Hospital Germans Trias i Pujol
Hospital de Bellvitge
Centros de referencia
ConSORCI Corporació Sanitària Parc Taulí de Sabadell
Hospital Universitari Mútua Terrassa
Hospital de Sant Joan Despí Moisés Broggi
Centre Hospitalari de Manresa - Fundació Althaia
Hospital Universitari Dr. Josep Trueta
Hospital Universitari Arnau de Vilanova
Hospital Joan XXIII
Hospital de Tortosa Verge de la Cinta
Centros teleictus
Hospital de Figueres - Fundació Salut Empordà
Hospital de Palamós
Hospital de Mataró (ConSORCI Sanitari del Maresme)
Hospital General de Granollers
ConSORCI Hospitalari de Vic
Hospital de lo Cerdanya
Hospital Comarcal del Pallars
Fundació Sant Hospital de la Seu d'Urgell
Hospital d'Igualada
Hospital Comarcal de l'Alt Penedés
ConSORCI Sanitari Garraf
Hospital Comarcal de Móra d'Ebre
Hospital d'Olot i Comarcal de la Garrotxa
Hospital de Campdevàrol

Tabla 29. Modelo de teleictus presente en Cataluña desde el año 2013. Hospitales por demarcaciones. Tabla adaptada de <https://www.fundacioictus.com/es/professionales/red-atencion-ictus>.³⁸⁰

Hospitales por demarcaciones
Barcelona
Hospital del Mar - Parc de Salut Mar
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau
Hospital Clínic
Hospital Universitari Vall d'Hebron
Hospital Germans Trias i Pujol
Hospital de Bellvitge
Consorti Corporació Sanitària Parc Taulí de Sabadell
Hospital Universitari Mútua Terrassa
Hospital de Sant Joan Despí Moisès Broggi
Centre Hospitalari de Manresa - Fundació Althaia
Hospital de Mataró (Consorti Sanitari del Maresme)
Hospital General de Granollers
Consorti Hospitalari de Vic
Hospital d'Igualada
Hospital Comarcal de l'Alt Penedès
Consorti Sanitari Garraf
Tarragona
Hospital Joan XXIII
Hospital de Tortosa Verge de la Cinta
Hospital Comarcal de Móra d'Ebre
Lleida
Hospital Universitari Arnau de Vilanova
Hospital Comarcal del Pallars
Fundació Sant Hospital de la Seu d'Urgell
Girona
Hospital Universitari Dr. Josep Trueta
Hospital de Figueres - Fundació Salut Empordà
Hospital de Palamós
Hospital de la Cerdanya
Hospital d'Olot i Comarcal de la Garrotxa
Hospital de Campdevànol

4.1.4. SELECCIÓN DE LA POBLACIÓN A ESTUDIO

La población de estudio fue constituida por todos los pacientes que cumplieron los criterios de inclusión/exclusión.

4.1.4.1. Criterios de inclusión

Se incluyeron todos aquellos pacientes con oclusión arterial intracraneal aguda que recibieron TM endovascular con o sin rtPA intravenoso previo incluidos en el registro poblacional prospectivo SONIAA.

- Los pacientes candidatos a TM fueron los siguientes:
 - Pacientes con ictus isquémico agudo no elegibles o con contraindicaciones para recibir tratamiento trombolítico intravenoso
 - Pacientes sin discapacidad funcional significativa previa al ictus ($mRS \leq 1$)
 - Pacientes con puntuación NIHSS ≥ 6 obtenida en el momento previo al tratamiento endovascular
 - Pacientes con edad entre ≥ 18 y ≤ 85
 - Pacientes con oclusión intracraneal (grado ≤ 1 en la escala de *Thrombolysis In Cerebral Infarction*) adecuada para tratamiento endovascular, demostrado por Angio-TC, Angio-RM o arteriografía convencional, con o sin oclusión o estenosis de la ACI cervical ipsilateral
 - Pacientes con oclusión intracraneal en los siguientes territorios: ACI intracraneal (ACI distal u «oclusiones en T»), oclusiones en tándem ACI/ACM-M1, ACM-M1, ACM-M2, ACA, AV, AB, ACP-P1 y ACP-P2
 - Pacientes tratables dentro de las ocho primeras h posteriores al inicio de los síntomas. La aparición de los síntomas se define como el momento en el que el paciente fue visto asintomático por última vez. El inicio del tratamiento se define como una punción femoral.
 - Pacientes con consentimiento informado obtenido del paciente o sustituto del paciente

4.1.4.2. Criterios de exclusión

- Pacientes con sintomatología de ictus isquémico agudo no tratados con terapia de reperfusión endovascular debido a una o varias de las siguientes razones:
 - Pacientes con diátesis hemorrágica conocida, coagulopatías o tratamiento con anticoagulantes orales con INR > 3,0
 - Pacientes con recuento de plaquetas < 30000/ μ l previo a la TM
 - Pacientes con niveles de glucosa en sangre < 50 mg/dl o > 400 mg/dl previos a la TM
 - Pacientes con hipertensión grave y sostenida (PAS > 185 mmHg o PAD > 110 mmHg). Si la presión arterial pudo reducirse con éxito y mantenerse en un nivel aceptable utilizando la medicación recomendada por las pautas de la *European Stroke Organization* si se pudo tratar al paciente con TM
 - Pacientes en coma (NIHSS nivel de conciencia > 1). Los pacientes intubados para el traslado fueron tratados solo en caso de que un neurólogo obtuviera una puntuación objetiva en la escala NIHSS antes del transporte
 - Pacientes con convulsiones al inicio del ictus isquémico las cuales impidieron obtener una puntuación objetiva en la escala NIHSS de referencia previo al tratamiento
 - Pacientes con enfermedad grave, avanzada o terminal con una esperanza de vida prevista de menos de un año
 - Pacientes con antecedentes de reacción anafiláctica potencialmente mortal al medio de contraste intravenoso
 - Pacientes que recibieron tratamiento con rtPA intravenoso más allá de las 4,5 h tras el comienzo de los síntomas
 - Pacientes con ictus isquémico agudo en las primeras 48 h tras tratamientos cardiacos o cerebrovasculares percutáneos intervencionistas o cirugía mayor
 - Pacientes con insuficiencia renal con creatinina \geq 3 mg / dl
 - Mujeres en edad fértil que se supo que estaba embarazada, lactante o con prueba de embarazo positiva al ingreso

- Pacientes que participaban en algún estudio que involucraba un fármaco en investigación o dispositivo potencialmente incompatible con la terapia endovascular
- Pacientes con vasculitis cerebral
- Pacientes con una enfermedad neurológica o psiquiátrica preexistente que impidiese las evaluaciones neurológicas o funcionales, la puntuación mRS al inicio debía ser ≤ 1 . Este criterio excluyó a los pacientes con demencia grave, que requerían asistencia constante en un entorno tipo asilo de ancianos o que vivieran en casa sin ser completamente independientes en las actividades de la vida diaria
- Pacientes con ASPECTS < 7 en TCSC o < 6 en RM-DWI. Se excluyeron los pacientes de 81 a 85 años con puntuación ASPECTS en TCSC o RM-DWI < 9
- Pacientes con evidencia de hemorragia por TC o RM. La presencia de microhemorragias no fue un criterio de exclusión
- Pacientes con efecto de masa significativo con desplazamiento de la línea media
- Pacientes con evidencia de oclusión de ACI ipsilateral, estenosis de alto grado o disección arterial en el segmento extracraneal o petroso intratable o que impidiese el acceso al coágulo intracraneal o la colocación del dispositivo endovascular debido a una tortuosidad excesiva de los vasos cervicales
- Pacientes con oclusiones en múltiples territorios vasculares
- Pacientes con evidencia de tumor intracraneal (excepto meningiomas pequeños)
- Pacientes tratados únicamente con rtPA intravenoso
- Pacientes que no dispongan de seguimiento clínico a los 3 meses tras el ictus isquémico agudo
- Pacientes tratados con TM con dispositivos no pertenecientes a dispositivos de tercera generación o *stentriever*s

4.1.4.3. Cálculo del tamaño muestral

Aceptando un riesgo alfa de 0,05 y un riesgo beta de 0,2 en un contraste bilateral, se precisan 1383 pacientes para detectar un riesgo relativo mínimo de 2 y si la tasa de enfermos en el grupo de no expuestos es del 0,05. Se estimó una tasa de pérdidas de seguimiento del 10 %.

4.1.5. VARIABLES ESTUDIADAS

4.1.5.1. Variables clínicas

Se recogieron los datos epidemiológicos, clínicos, factores de riesgo cardiovascular y tratamiento farmacológico previo de cada paciente. Se utilizó la escala NIHSS para determinar la gravedad del ictus isquémico. En el caso de la supervivencia del paciente, su nivel de discapacidad se contabilizó con el mRS.

4.1.5.2. Variables radiológicas

Una vez que el paciente llegó a la sala de urgencias y tras activarse el código ictus, se realizó una TCSC para descartar un infarto hemorrágico o un infarto isquémico establecido de gran tamaño, que excluiría al paciente del tratamiento trombolítico.

En los casos en los que el paciente no mostró ningún signo clínico o radiológico que contraindicara el tratamiento trombolítico, se evaluó con un protocolo neurorradiológico de ictus multimodal que incluyó imágenes de angiografía (Angio-TC o Angio-RM) y perfusión.

En pacientes con cronología incierta, ictus del despertar o clínica concordante con afectación del territorio vértebrobasilar se aceptó de forma universal que la indicación de las terapias de perfusión debía reservarse a los pacientes con evidencia de tejido cerebral rescatable (penumbra) para lo que se hizo imprescindible el realizar estudios de perfusión.

En todos los pacientes sometidos a terapias de perfusión se realizó una TC de control (opcionalmente una RM con secuencias T2*, FLAIR, T1, difusión y Angio-RM TOF) a las 24-36 h a no ser que estuviera indicado antes por deterioro neurológico. En caso de empeoramiento clínico de más de 4 puntos en la escala NIHSS se realizó inmediatamente una TC craneal para descartar complicación.

4.1.6. PROCEDIMIENTO ENDOVASCULAR

Todos los procedimientos fueron realizados evitando la intubación orotraqueal electiva, sin anestesia general, excepto en pacientes con agitación y/o inestabilidad hemodinámica o respiratoria. Una vez que la oclusión arterial fue confirmada mediante arteriografía convencional, utilizando preferentemente

un abordaje femoral, se colocó un catéter guía en la ACI. Mediante un catéter intermedio se navegó un microcatéter distal al trombo para posteriormente liberar el *stentriever* englobando al trombo. Tras 2-3 min de espera, para permitir que el coágulo se integrase en la malla metálica del stent, se realizó la TM con aspiración distal continua (y, en ocasiones, flujo invertido usando un catéter-guía-balón proximal). Para evitar el daño endotelial se fijó un máximo de 6 pases. El procedimiento se concluyó tras lograr la recanalización arterial completa o tras superar el número de pases establecido. En todos los pacientes se realizó una última arteriografía cerebral convencional tras el procedimiento para confirmar la recanalización y reperusión del segmento ocluido. Esta es la práctica clínica habitual de todos los centros participantes; sin embargo, pueden existir casos particulares en los que el procedimiento se efectuara con alguna variación.

4.1.7. SEGUIMIENTO Y RECOGIDA DE INFORMACIÓN

El registro SONIA, como se ha apuntado anteriormente, se cumplimenta de forma prospectiva en todos los centros primarios de ictus y centros terciarios de Cataluña a través de una aplicación web. Todos los casos son de declaración obligatoria. Desde el *Pla Director de la Malaltia Vasculat Cerebral de Catalunya* se realiza anualmente una monitorización de los pacientes incluidos mediante la comparación con los datos de las altas hospitalarias del *Conjunt Mínim Bàsic de Dades* y de la Historia Compartida de Cataluña.

4.1.7.1. Seguimiento de todos los pacientes

El seguimiento se realizará desde la llegada al hospital hasta 3 meses postratamiento o hasta el fallecimiento (si se produce dentro de este período).

4.1.7.2. Definición de variables de seguimiento

4.1.7.2.1. Variables resultado según los objetivos

4.1.7.2.1.1. Variables resultado del objetivo específico 1

- Tiempo de duración del procedimiento definido como el tiempo transcurrido desde la punción arterial hasta el tiempo de restauración del flujo inicial (momento en que se documenta por primera vez el paso significativo de contraste a las arterias previamente ocluidas, ya sea a través del dispositivo desplegado o después de la recanalización)
- HICS: hematoma parenquimatoso con aumento en la escala NIHSS de ≥ 4 puntos en las primeras 24 h
- Mejoría clínica significativa: puntuación en la escala NIHSS ≤ 1 o disminución de ≥ 10 puntos en la escala NIHSS a las 24 h
- Independencia funcional: mRS ≤ 2 puntos a los 3 meses
- Tasa de mortalidad a los 3 meses
- Tasa de recanalización completa: grado $\geq 2b$ en la escala de TICI
- Lesiones vasculares iatrogénicas: disección y perforación arteriales

4.1.7.2.1.2. Variables resultado del objetivo específico 2

- Tiempo de duración del procedimiento definido como el tiempo transcurrido desde la punción arterial hasta el tiempo de restauración del flujo inicial (momento en que se documenta por primera vez el paso significativo de contraste a las arterias previamente ocluidas, ya sea a través del dispositivo desplegado o después de la recanalización)
- HICS: hematoma parenquimatoso con aumento en la escala NIHSS de ≥ 4 puntos en las primeras 24 h
- Mejoría clínica: Disminución de ≥ 4 puntos en la escala NIHSS a las 24 h
- Independencia funcional: mRS ≤ 2 puntos a los 3 meses
- Tasa de mortalidad a los 3 meses
- Tasa de recanalización parcial: grado $\geq 2a$ en la escala de TICI
- Tasa de recanalización completa: grado $\geq 2b$ en la escala de *Thrombolysis In Cerebral Infarction*

1.7.2.2. Variables independientes

- Datos de identificación

- Datos demográficos
- Variables clínicas pre, peri y posre canalización

4.1.8. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El análisis estadístico fue realizado utilizando el paquete estadístico SPSS v27. Las variables categóricas se presentaron como porcentajes, mientras que las continuas como medias y desviación estándar (DE) de la media en el caso de seguir una distribución normal o como medianas y rangos intercuartílicos (RIQ) si no la siguieron. Se calcularon índices de recanalización y Riesgos Relativos (RR) y sus Intervalos de Confianza (IC) al 95 % para analizar la asociación entre el tipo de tratamiento (TM \pm rtPA intravenoso) y las tasas de las variables resultado.

La significación estadística para diferencias intergrupo se evaluó mediante los tests Chi cuadrado de Pearson o exacto de Fisher para variables categóricas o mediante los tests t de Student o U de Mann-Whitney para variables continuas. Para estudiar correlaciones entre variables continuas se utilizó el coeficiente de correlación de Spearman. El valor predictivo y el punto de cada variable explicativa que mejor predijo la variable explicada se estableció mediante la utilización de curvas *Receiver Operating Characteristic* (ROC).

4.1.9. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

En relación con el sesgo de confusión, se controlaron como posibles factores de confusión variables como la edad, el sexo y todos los factores asociados con el pronóstico del ictus isquémico agudo mediante análisis estratificado y multivariable.

Para el control de sesgos de selección se incluyeron todos los pacientes que recibieron tratamiento de recanalización endovascular de forma consecutiva. Para evitar pérdidas selectivas de información que también puedan producir este sesgo, toda la información se recogió de forma prospectiva.

Para el control del sesgo de información todas las pruebas radiológicas se hicieron según técnicas estándares, las mismas en todos los pacientes. La medición del efecto (alteración clínica y radiológica

compatible con ictus isquémico agudo), se hizo por neurólogos vasculares y neurorradiólogos usando los mismos criterios para su diagnóstico.

4.1.10. ASPECTOS ÉTICOS

Todos los procedimientos se realizaron conforme a la Declaración de Helsinki. Se siguieron las normas sobre protección de datos. Se solicitó el consentimiento informado a todos los pacientes antes de su inclusión en el estudio.

4.2. METODOLOGÍA DEL OBJETIVO ESPECÍFICO 3

- Comparar la efectividad en la restauración mecánica del flujo cerebral con el dispositivo Solitaire® respecto a otros dispositivos de igual mecanismo de acción.

4.2.1. DISEÑO DEL ESTUDIO

Se realizó un estudio de cohortes prospectivo en el que se incluyeron todos los pacientes que recibieron TM endovascular incluidos en el registro prospectivo de pacientes con ictus isquémico agudo del Hospital Universitario Vall d'Hebron.

4.2.2. PERÍODO DE ESTUDIO

Se incluyeron pacientes ingresados en el registro prospectivo de reperusión arterial del Hospital Universitario Vall d'Hebron desde julio de 2012 hasta abril de 2016.

4.2.3. ÁMBITO DE ESTUDIO

El proyecto se realizó íntegramente en el Hospital Universitario Vall d'Hebron. Es un centro de tercer nivel acreditado como centro terciario de ictus dando cobertura al código ictus durante veinticuatro h los trescientos sesenta y cinco días del año. El Hospital Universitario Vall d'Hebron es uno de los 6 centros terciarios de ictus disponibles en Cataluña. En este centro, el paciente tiene acceso a un equipo neurovascular especializado compuesto por un neurólogo vascular y un neurorradiólogo intervencionista de guardia con capacidad de realizar tratamientos altamente especializados como son la TM o intervenciones neuroquirúrgicas complejas.

4.2.4. SELECCIÓN DE LA POBLACIÓN A ESTUDIO

La población de estudio fue constituida por todos los pacientes que cumplieron los criterios de inclusión/exclusión.

4.2.4.1. Criterios de inclusión

Se incluyeron todos los pacientes con ictus isquémico agudo que recibieron TM incluidos de forma prospectiva en la base de datos del Hospital Universitario Vall d'Hebron.

- Pacientes tratados con dispositivos tipo *stentriever*s, incluyendo los siguientes dispositivos: Solitaire®, Trevo®, Preset®, Eric®, Capture®, Zilver® y Embotrap®.
- Los pacientes candidatos a TM fueron los siguientes:
 - Pacientes con ictus isquémico agudo no elegibles o con contraindicaciones para recibir tratamiento trombolítico intravenoso
 - Pacientes sin discapacidad funcional significativa previa al ictus (mRS ≤ 1)
 - Pacientes con puntuación NIHSS ≥ 6 obtenida en el momento previo al tratamiento endovascular
 - Pacientes con edad ≥ 18 años
 - Pacientes con oclusión intracraneal (grado ≤ 1 en la escala de *Thrombolysis In Cerebral Infarction*) adecuada para tratamiento endovascular, demostrado por Angio-TC, Angio-RM o arteriografía convencional, con o sin oclusión o estenosis de la ACI cervical ipsilateral
 - Pacientes con oclusión intracraneal en los siguientes territorios: ACI intracraneal (ACI distal u «oclusiones en T»), oclusiones en tándem ACI/ACM-M1, ACM-M1, ACM-M2, ACA, AV, AB, ACP-P1 y ACP-P2
 - Pacientes tratables dentro de las ocho primeras h posteriores al inicio de los síntomas. La aparición de los síntomas se define como el momento en el que el paciente fue visto asintomático por última vez. El inicio del tratamiento se define como una punción femoral.
 - Pacientes con consentimiento informado obtenido del paciente o sustituto del paciente

4.2.4.2. Criterios de exclusión

- Pacientes con sintomatología de ictus isquémico agudo no tratados con terapia de reperfusión endovascular debido a una o varias de las siguientes razones:
 - Pacientes con diátesis hemorrágica conocida, coagulopatías o tratamiento con anticoagulantes orales con INR > 3,0
 - Pacientes con recuento de plaquetas < 30000/ μ l previo a la TM
 - Pacientes con niveles de glucosa en sangre < 50 mg/dl o > 400 mg/dl previos a la TM
 - Pacientes con hipertensión grave y sostenida (PAS > 185 mmHg o PAD > 110 mmHg). Si la presión arterial pudo reducirse con éxito y mantenerse en un nivel aceptable utilizando la medicación recomendada por las pautas de la *European Stroke Organization* si se pudo tratar al paciente con TM
 - Pacientes en coma (NIHSS nivel de conciencia > 1). Los pacientes intubados para el traslado fueron tratados solo en caso de que un neurólogo obtuviera una puntuación objetiva en la escala NIHSS antes del transporte
 - Pacientes con convulsiones al inicio del ictus isquémico las cuales impidieron obtener una puntuación objetiva en la escala NIHSS de referencia previo al tratamiento
 - Pacientes con enfermedad grave, avanzada o terminal con una esperanza de vida prevista de menos de un año
 - Pacientes con antecedentes de reacción anafiláctica potencialmente mortal al medio de contraste intravenoso
 - Pacientes que recibieron tratamiento con rtPA intravenoso más allá de las 4,5 h tras el comienzo de los síntomas
 - Pacientes con ictus isquémico agudo en las primeras 48 h tras tratamientos cardiacos o cerebrovasculares percutáneos intervencionistas o cirugía mayor
 - Pacientes con insuficiencia renal con creatinina \geq 3 mg / dl
 - Mujeres en edad fértil que se supo que estaba embarazada, lactante o con prueba de embarazo positiva al ingreso

- Pacientes que participaban en algún estudio que involucraba un fármaco en investigación o dispositivo potencialmente incompatible con la terapia endovascular
- Pacientes con vasculitis cerebral
- Pacientes con una enfermedad neurológica o psiquiátrica preexistente que impidiese las evaluaciones neurológicas o funcionales, la puntuación mRS al inicio debía ser ≤ 1 . Este criterio excluyó a los pacientes con demencia grave, que requerían asistencia constante en un entorno tipo asilo de ancianos o que vivieran en casa sin ser completamente independientes en las actividades de la vida diaria
- Pacientes con ASPECTS < 7 en TCSC o < 6 en RM-DWI. Se excluyeron los pacientes de 81 a 85 años con puntuación ASPECTS en TCSC o RM-DWI < 9
- Pacientes con evidencia de hemorragia por TC o RM. La presencia de microhemorragias no fue un criterio de exclusión
- Pacientes con efecto de masa significativo con desplazamiento de la línea media
- Pacientes con evidencia de oclusión de ACI ipsilateral, estenosis de alto grado o disección arterial en el segmento extracraneal o petroso intratable o que impidiese el acceso al coágulo intracraneal o la colocación del dispositivo endovascular debido a una tortuosidad excesiva de los vasos cervicales
- Pacientes con oclusiones en múltiples territorios vasculares
- Pacientes con evidencia de tumor intracraneal (excepto meningiomas pequeños)
- Pacientes tratados únicamente con rtPA intravenoso

4.2.4.3. Cálculo del tamaño muestral

Aceptando un riesgo alfa de 0,05 y un riesgo beta de 0,2 en un contraste bilateral, y una razón expuestos/no expuestos de 0,8, se precisan 203 pacientes para detectar un riesgo relativo mínimo de 2 y si la tasa de enfermos en el grupo de no expuestos es del 0,2. Se estimó una tasa de pérdidas de seguimiento del 10 %.

4.2.5. VARIABLES ESTUDIADAS

4.2.5.1. Variables clínicas

Se recogieron los datos epidemiológicos, clínicos, factores de riesgo cardiovascular y tratamiento farmacológico previo de cada paciente. Se utilizó la escala NIHSS para determinar la gravedad del ictus isquémico. En el caso de la supervivencia del paciente, su nivel de discapacidad se contabilizó con el mRS.

4.2.5.2. Variables radiológicas

Una vez que el paciente llegó a la sala de urgencias y tras activarse el código ictus, se realizó una TCSC para descartar un infarto hemorrágico o un infarto isquémico establecido de gran tamaño, que excluiría al paciente del tratamiento trombolítico.

En los casos en los que el paciente no mostró ningún signo radiológico o clínico que contraindicara el tratamiento trombolítico, se evaluó con un protocolo neurorradiológico de ictus multimodal que incluyó imágenes de angiografía (Angio-TC o Angio-RM) y perfusión.

En pacientes con cronología incierta, ictus del despertar o clínica concordante con afectación del territorio vértebrobasilar se aceptó de forma universal que la indicación de las terapias de perfusión debía reservarse a los pacientes con evidencia de tejido cerebral rescatable (penumbra) para lo que se hizo imprescindible el realizar estudios de perfusión.

En todos los pacientes sometidos a terapias de perfusión se realizó una TC de control (opcionalmente una RM con secuencias T2*, FLAIR, T1, difusión y Angio-RM TOF) a las 24-36 h a no ser que estuviera indicado antes por deterioro neurológico. En caso de empeoramiento clínico de más de 4 puntos en la escala NIHSS se realizó inmediatamente una TC craneal para descartar complicación.

4.2.6. PROCEDIMIENTO ENDOVASCULAR

Todos los procedimientos fueron realizados evitando la intubación orotraqueal electiva, sin anestesia general, excepto en pacientes con agitación y/o inestabilidad hemodinámica o respiratoria. Una

vez que la oclusión arterial fue confirmada mediante arteriografía convencional, utilizando preferentemente un abordaje femoral, se colocó un catéter guía en la ACI. Mediante un catéter intermedio se navegó un microcatéter distal al trombo para posteriormente liberar el *stentriever* englobando al trombo. Tras 2-3 min de espera, para permitir que el coágulo sea integrado en la malla del stent, se realizó la trombectomía mediante flujo invertido y aspiración distal continua. En nuestro centro la mayoría de los pacientes fueron tratados sin catéter-guía-balón proximal. Para evitar el daño endotelial se fijó un máximo de seis pases. El procedimiento se concluyó tras lograr la recanalización arterial completa o tras superar el número de pases establecido. En todos los pacientes se realizó una última arteriografía tras el procedimiento para confirmar la recanalización y reperfusión del segmento ocluido.

4.2.7. SEGUIMIENTO Y RECOGIDA DE INFORMACIÓN

El registro de reperfusión del Hospital Universitario Vall d'Hebron se cumplimenta de forma prospectiva por neurólogos vasculares especializados.

4.2.7.1. Seguimiento de todos los pacientes

La base de datos del Hospital Universitario Vall d'Hebron incluye todas las variables necesarias para responder a los objetivos del estudio de cohortes. Se cumplimento en todos los sujetos incluidos en el estudio. Las variables fueron recogidas siguiendo las definiciones y criterios previamente acordados y que no fueron modificados a lo largo del estudio.

4.2.7.2. Definición de variables de seguimiento

4.2.7.2.1. Variables resultado

- Tiempo de duración del procedimiento definido como el tiempo transcurrido desde la punción arterial hasta el tiempo de restauración del flujo inicial (momento en que se documenta por primera vez el paso significativo de contraste a las arterias previamente ocluidas, ya sea a través del dispositivo desplegado o después de la recanalización)

- HICS: hematoma parenquimatoso con aumento en la escala NIHSS de ≥ 4 puntos en las primeras 24 h
- Mejoría clínica significativa: NIHSS ≤ 1 o disminución de ≥ 10 puntos en la escala NIHSS a las 24 h
- Independencia funcional: mRS ≤ 2 puntos a los 3 meses
- Tasa de mortalidad a los 3 meses
- Tasa de recanalización completa: grado $\geq 2b$ en la escala de TICI

4.2.7.2.2. Variables independientes

- Datos de identificación
- Datos demográficos
- Variables clínicas pre, peri y posrecanalización

4.2.8. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El análisis estadístico fue realizado utilizando el paquete estadístico SPSS v27. Las variables categóricas se presentaron como porcentajes, mientras que las continuas como medias y DE de la media en el caso de seguir una distribución normal o como medianas y RIQ si no la siguieron. Se calcularon índices de recanalización y RR y sus IC al 95 % para analizar la asociación entre el tipo de *stent* usado realizado y la tasas de HICS, mejoría clínica significativa, independencia funcional (mRS ≤ 2) a los 90 días, tasa de mortalidad a los 3 meses y recanalización. Se calculó la OR y su IC al 95% ajustado mediante regresión logística para estimar la relación anterior ajustando por posibles factores de confusión.

La significación estadística para diferencias intergrupo se evaluó mediante los tests Chi cuadrado de Pearson o exacto de Fisher para variables categóricas o mediante los tests t de Student o U de Mann-Whitney para variables continuas. Para estudiar correlaciones entre variables continuas se utilizó el coeficiente de correlación de Spearman. El valor predictivo y el punto de cada variable explicativa que mejor predijo la variable explicada se estableció mediante la utilización de curvas ROC.

4.2.9. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

En relación con el sesgo de confusión, se controlaron como posibles factores de confusión variables como la edad, el sexo y todos los factores asociados con el pronóstico del ictus isquémico agudo mediante análisis estratificado y multivariable.

Para el control de sesgos de selección se incluyeron todos los pacientes que recibieron tratamiento de recanalización endovascular de forma consecutiva. Para evitar pérdidas selectivas de información que también puedan producir este sesgo, toda la información se recogió de forma prospectiva.

Para el control del sesgo de información todas las pruebas radiológicas se hicieron según técnicas estándares, las mismas en todos los pacientes. La medición del efecto (alteración clínica y radiológica compatible con ictus isquémico agudo), se hizo por neurólogos vasculares y neurorradiólogos usando los mismos criterios para su diagnóstico.

4.2.10. ASPECTOS ÉTICOS

Todos los procedimientos se realizaron conforme a la Declaración de Helsinki. Se siguieron las normas sobre protección de datos. Se solicitó el consentimiento informado a todos los pacientes antes de su inclusión en el estudio.

4.3. METODOLOGÍA DEL OBJETIVO ESPECÍFICO 4

- Caracterizar la seguridad y efectividad de la TM en pacientes menores de 18 años con ictus isquémico agudo.

4.3.1. DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio descriptivo de serie de casos en el que se incluyeron todos los pacientes con ictus isquémico agudo, menores de 18 años, que recibieron TM en Cataluña durante el período de estudio.

4.3.2. PERÍODO DE ESTUDIO

Se incluyeron pacientes registrados de forma prospectiva en las bases de datos hospitalarias de reperusión arterial desde enero de 2011 hasta febrero de 2017.

4.3.3. ÁMBITO DE ESTUDIO

El proyecto se llevó a cabo en el Hospital Universitario Vall d'Hebron. Los pacientes incluidos fueron tratados en dos centros de Cataluña. El Hospital Universitario Vall d'Hebron y el Hospital del Mar (Parc de Salut Mar), ambos son centros de tercer nivel acreditados como centros terciarios de ictus. Estos centros dan cobertura al código ictus durante veinticuatro h los trescientos sesenta y cinco días del año y constituyen dos de los seis centros terciarios de ictus disponibles en Cataluña. En estos centros, el paciente tiene acceso a un equipo especializado que cuenta con un neurólogo vascular y un neurorradiólogo intervencionista de guardia con capacidad de realizar tratamientos altamente especializados.

Independientemente de donde se realizase el procedimiento endovascular, todos los pacientes fueron trasladados al Hospital Universitario Vall d'Hebron para completar el tratamiento posictus. El

Servicio de Pediatría del Hospital Universitario Vall d'Hebron integra diversas secciones y unidades de áreas específicas pediátricas. Además, es uno de los centros con más capacidad de resolución de procesos pediátricos complejos en Cataluña y España.

4.3.4. SELECCIÓN DE LA POBLACIÓN A ESTUDIO

La población de estudio fue constituida por todos los pacientes que cumplieron los criterios de inclusión/exclusión.

4.3.4.1. Criterios de inclusión

Se incluyeron todos los pacientes que presentaron una oclusión arterial intracraneal aguda y que recibieron tratamiento de recanalización endovascular con TM incluidos de forma prospectiva en las bases de datos hospitalarias de reperusión arterial de Cataluña

- Los pacientes candidatos a TM fueron los siguientes:
 - Pacientes con ictus isquémico agudo no elegibles o con contraindicaciones para recibir tratamiento trombolítico intravenoso
 - Pacientes sin discapacidad funcional significativa previa al ictus ($mRS \leq 1$)
 - Pacientes con puntuación NIHSS ≥ 6 obtenida en el momento previo al tratamiento endovascular
 - Pacientes con edad < 18 años. Los pacientes de 18 años fueron excluidos
 - Pacientes con oclusión intracraneal (grado ≤ 1 en la escala de *Thrombolysis In Cerebral Infarction*) adecuada para tratamiento endovascular, demostrado por Angio-TC, Angio-RM o arteriografía convencional, con o sin oclusión o estenosis de la ACI cervical ipsilateral
 - Pacientes con oclusión intracraneal en los siguientes territorios: ACI intracraneal (ACI distal u «oclusiones en T»), oclusiones en tándem ACI/ACM-M1, ACM-M1, ACM-M2, ACA, AV, AB, ACP-P1 y ACP-P2
 - Pacientes con consentimiento informado obtenido del paciente o sustituto del paciente

4.3.4.2. Criterios de exclusión

- Pacientes con sintomatología de ictus isquémico agudo no tratados con terapia de reperfusión endovascular debido a una o varias de las siguientes razones:
 - Pacientes con diátesis hemorrágica conocida, coagulopatías o tratamiento con anticoagulantes orales con INR > 3,0
 - Pacientes con recuento de plaquetas < 30000/ μ l previo a la TM
 - Pacientes con niveles de glucosa en sangre < 50 mg/dl o > 400 mg/dl previos a la TM
 - Pacientes con hipertensión grave y sostenida (PAS > 185 mmHg o PAD > 110 mmHg). Si la presión arterial pudo reducirse con éxito y mantenerse en un nivel aceptable utilizando la medicación recomendada por las pautas de la *European Stroke Organization* si se pudo tratar al paciente con TM
 - Pacientes en coma (NIHSS nivel de conciencia > 1). Los pacientes intubados para el traslado fueron tratados solo en caso de que un neurólogo obtuviera una puntuación objetiva en la escala NIHSS antes del transporte
 - Pacientes con convulsiones al inicio del ictus isquémico las cuales impidieron obtener una puntuación objetiva en la escala NIHSS de referencia previo al tratamiento
 - Pacientes con enfermedad grave, avanzada o terminal con una esperanza de vida prevista de menos de un año
 - Pacientes con antecedentes de reacción anafiláctica potencialmente mortal al medio de contraste intravenoso
 - Pacientes que recibieron tratamiento con rtPA intravenoso más allá de las 4,5 h tras el comienzo de los síntomas
 - Pacientes con ictus isquémico agudo en las primeras 48 h tras tratamientos cardiacos o cerebrovasculares percutáneos intervencionistas o cirugía mayor
 - Pacientes con insuficiencia renal con creatinina \geq 3 mg/dl
 - Mujeres en edad fértil que se supo que estaba embarazada, lactante o con prueba de embarazo positiva al ingreso

- Pacientes que participaban en algún estudio que involucraba un fármaco en investigación o dispositivo potencialmente incompatible con la terapia endovascular
- Pacientes con vasculitis cerebral
- Pacientes con una enfermedad neurológica o psiquiátrica preexistente que impidiese las evaluaciones neurológicas o funcionales, la puntuación mRS al inicio debía ser ≤ 1 . Este criterio excluyó a los pacientes con demencia grave, que requerían asistencia constante en un entorno tipo asilo de ancianos o que vivieran en casa sin ser completamente independientes en las actividades de la vida diaria
- Pacientes con ASPECTS < 7 en TCSC o < 6 en RM-DWI. Se excluyeron los pacientes de 81 a 85 años con puntuación ASPECTS en TCSC o RM-DWI < 9
- Pacientes con evidencia de hemorragia por TC o RM. La presencia de microhemorragias no fue un criterio de exclusión
- Pacientes con efecto de masa significativo con desplazamiento de la línea media
- Pacientes con evidencia de oclusión de ACI ipsilateral, estenosis de alto grado o disección arterial en el segmento extracraneal o petroso intratable o que impidiese el acceso al coágulo intracraneal o la colocación del dispositivo endovascular debido a una tortuosidad excesiva de los vasos cervicales
- Pacientes con oclusiones en múltiples territorios vasculares
- Pacientes con evidencia de tumor intracraneal (excepto meningiomas pequeños)
- Pacientes tratados únicamente con rtPA intravenoso
- Pacientes que no dispongan de seguimiento clínico a los 3 meses tras el ictus isquémico agudo

4.3.5. Variables estudiadas

4.3.5.1. Variables clínicas

Se recogieron los datos epidemiológicos, clínicos, factores de riesgo cardiovascular y tratamiento farmacológico previo de cada paciente. Se utilizó la escala NIHSS para determinar la gravedad del ictus isquémico. En el caso de la supervivencia del paciente, su nivel de discapacidad se contabilizó el mRS.

4.3.5.2. Variables radiológicas

Una vez que se activó el código ictus, debido a la complejidad del ictus pediátrico, se realizó una TC o una RM según la clínica del paciente y disponibilidad en cada centro.

4.3.6. PROCEDIMIENTO ENDOVASCULAR

El procedimiento endovascular en pacientes pediátricos se realizó preferiblemente con anestesia general e intubación orotraqueal electiva. Una vez que la oclusión arterial fue confirmada mediante arteriografía convencional, utilizando preferentemente un abordaje femoral, se colocó un catéter guía en la ACI. Mediante un catéter intermedio se navegó un microcatéter distal al trombo para posteriormente liberar el *stentriever* englobando al trombo. Tras 2-3 min de espera, para permitir que el coágulo sea integrado en la malla del stent, se realizó la trombectomía mediante flujo invertido y aspiración distal continua. Para evitar el daño endotelial se fijó un máximo de seis pases.

Se utilizó, asimismo, la técnica ADAPT, del inglés, *A Direct Aspiration first Pass Technique*, en algunos de los casos. La técnica ADAPT consiste en usar el microcatéter y la microguía con el fin de facilitar la navegación del catéter de aspiración hasta aproximadamente 1-2 cm del trombo, momento en el que se retiran la microguía y el microcatéter y la llave en 'Y' avanzando el catéter de aspiración hasta que deja de refluir sangre por el *hub*.

El procedimiento se concluyó tras lograr la recanalización arterial completa o tras superar el número de pases establecido. En todos los pacientes se realizó una última arteriografía tras el procedimiento para confirmar la recanalización y reperusión del segmento ocluido.

4.3.7. SEGUIMIENTO Y RECOGIDA DE INFORMACIÓN

Los registros de reperusión de los centros terciarios de ictus en Cataluña se cumplimentan de forma prospectiva por neurólogos vasculares especializados.

4.3.7.1. Seguimiento de todos los pacientes

Las bases de datos de los centros que incluyeron pacientes en el análisis incluía todas las variables necesarias para responder a los objetivos del estudio de cohortes. Se cumplimentó en todos los sujetos incluidos en el estudio. Las variables fueron recogidas siguiendo las definiciones y criterios previamente acordados y que no fueron modificados a lo largo del estudio.

4.3.7.2. Definición de variables de seguimiento

4.3.7.2.1. Variables resultado

- Tiempo de duración del procedimiento definido como el tiempo transcurrido desde la punción arterial hasta el tiempo de restauración del flujo inicial (momento en que se documenta por primera vez el paso significativo de contraste a las arterias previamente ocluidas, ya sea a través del dispositivo desplegado o después de la recanalización)
- HICS: hematoma parenquimatoso con aumento en la escala NIHSS de ≥ 4 puntos en las primeras 24 h
- Mejoría clínica significativa: NIHSS ≤ 1 o disminución de ≥ 10 puntos en la escala NIHSS a las 24 h
- Independencia funcional: mRS ≤ 2 puntos a los 3 meses
- Tasa de mortalidad a los 3 meses
- Tasa de recanalización completa: grado $\geq 2b$ en la escala de TICI

4.3.7.2.2. Variables independientes

- Datos de identificación
- Datos demográficos
- Variables clínicas pre, peri y posrecanalización

4.3.8. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El análisis estadístico fue realizado utilizando el paquete estadístico SPSS v27. Las variables categóricas se presentaron como porcentajes, mientras que las continuas como medias y DE de la media en el caso de seguir una distribución normal o como medianas y RIQ si no la siguieron. Las medidas de tendencia central se calcularon para las variables cuantitativas, mientras que las descriptivas se resumieron por frecuencias y porcentajes.

4.3.9. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Para el control de sesgos de selección se incluyeron todos los pacientes que recibieron tratamiento de recanalización endovascular de forma consecutiva. Para evitar pérdidas selectivas de información que también puedan producir este sesgo, toda la información se recogió de forma prospectiva.

Debido a que no existe un protocolo de neuroimagen establecido se actuó en cada paciente de forma independiente.

4.3.10. ASPECTOS ÉTICOS

Todos los procedimientos se realizaron conforme a la Declaración de Helsinki. Se siguieron las normas sobre protección de datos. Se solicitó el consentimiento informado a los responsables legales de los pacientes antes de su inclusión en el estudio.

5. RESULTADOS

5.1. RESULTADOS OBJETIVOS ESPECÍFICOS 1 Y 2

- Caracterizar las CAI derivadas de la TM en el tratamiento del ictus isquémico agudo.
- Comparar los resultados clínicos y radiológicos de la TM en pacientes con ictus isquémico agudo con o sin alteplasa sistémica previa.

5.1.1. SELECCIÓN DE LA POBLACIÓN A ESTUDIO

Para la realización de los dos primeros objetivos, se incluyeron 1639 pacientes registrados en la base de datos poblacional SONIA.

De los 1639 pacientes con opción a tratamiento endovascular, 75 se habían recanalizado por lo que solo se realizó una arteriografía diagnóstica, 84 recibieron TM con tratamiento farmacológico intraarterial, 30 recibieron tratamiento intraarterial local, 4 pacientes eran menores de 18 años y 1 se excluyó por otros motivos. Finalmente, se incluyeron en nuestro estudio 1445 pacientes que recibieron TM con o sin alteplasa previa (TM+rtPA: 688; TM-rtPA: 757).

Del total de casos, 54 se complicaron con una perforación o disección arterial intracraneal. En la figura 15 se muestra el diagrama de flujo.

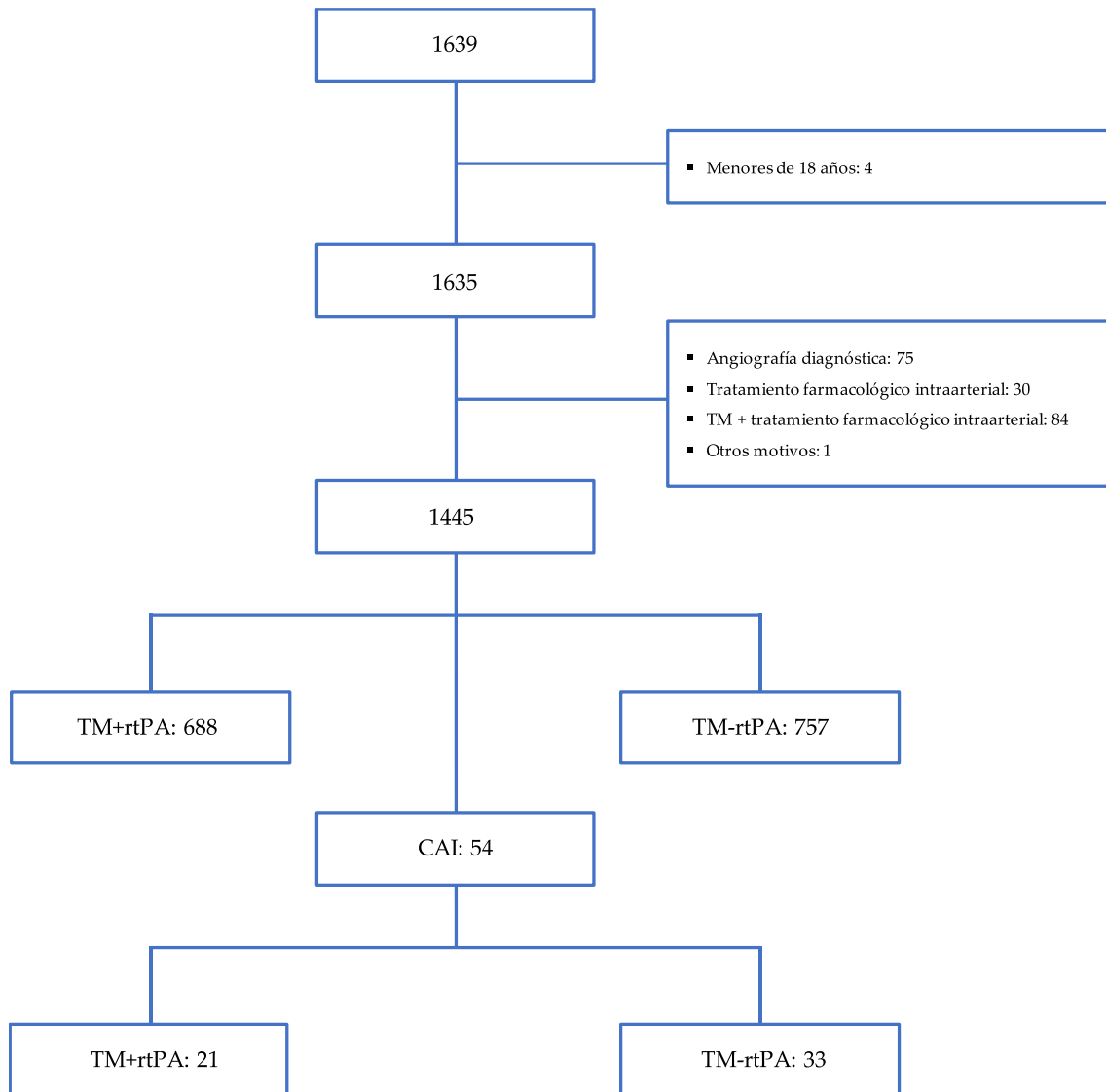


Figura 15. Diagrama de flujo. Proceso de selección de la población a estudio.

TM: Trombectomía mecánica; rtPA: forma recombinante del activador tisular del plasminógeno, del inglés, *recombinant tissue Plasminogen Activator* (rtPA); CAI: complicaciones arteriales intraprocedimiento.

5.1.2. DESCRIPCIÓN DE LA POBLACIÓN A ESTUDIO

5.1.2.1. Características basales de la población general

En la tabla 30 se muestran las características principales de los 1445 pacientes incluidos en el estudio. El 54,88 % (n = 793) de los pacientes fueron hombres; con una edad media 67,59 (DE: 13,17) años y una puntuación NIHSS basal de 17 (RIQ: 12-21). Por etiología, los tipos más frecuentes de ictus fueron el cardioembólico (45,95 %; n = 664) seguido de aterotrombótico (18,75 %; n = 271). Doscientos noventa y un pacientes (20,1 %) presentaron un ictus de inicio indeterminado.

Respecto a los factores de riesgo de ictus isquémico agudo, como se muestra en la tabla 31, los más frecuentes fueron: hipertensión (62,35 %; n = 901); dislipemia (41,04 %; n = 593); y fibrilación auricular (30,10 %; n = 435). El 12,87 % (n = 186) presentaba un antecedente de AIT. Como se muestra en la tabla 32, en la mayoría de los pacientes la oclusión arterial se localizó en el hemisferio izquierdo (49,62 %; n = 717), en el territorio anterior (89,07 %; n = 1287) y en un segmento proximal (88,03 %; n = 1272). Por vasos, el vaso más frecuentemente afectado fue la ACM en el segmento M1 (47,25 %; n = 683), seguido de la ACM segmento M2 (11,42 %; n = 165) y ACI-T (9,76 %; n = 141). En el 8,44 % (n = 122) la oclusión se localizó en la AB.

Tabla 30. Características clínicas basales de la población a estudio.

		Pacientes tratados con trombectomía mecánica	
		Población total	
Pacientes, n (%)		1445	100,00
Sexo, n (%)	Mujeres	652	45,12
	Hombres	793	54,88
Edad, años	Media (DE)	67,59	13,17
NIHSS basal	Mediana (Q25-Q75)	17	12-21
Etiología del ictus, n (%)	Aterotrombótico	271	18,75
	Cardioembólico	664	45,95
	Otros	363	25,10
	Perdidos	147	10,20
Ictus del despertar, n (%)	No	1154	79,86
	Si	291	20,14

DE: Desviación estándar; NIHSS: del inglés, *National Institute of Health Stroke Scale* (NIHSS); Q25-Q75: cuartil 25-cuartil 75.

Tabla 31. Factores de riesgo de ictus isquémico agudo de la población a estudio.

		Pacientes tratados con trombectomía mecánica	
		Población total	
		Número de casos	Porcentaje (%)
Pacientes		1445	100,00
Alcohol	No	1355	93,77
	Si	90	6,23
Tabaco actual	No	1167	80,76
	Si	278	19,24
AIT previo	No	1259	8,13
	Si	186	12,87
Cardiopatía isquémica	No	1245	86,16
	Si	200	13,84
Diabetes mellitus	No	1167	80,76
	Si	278	19,24
Dislipemia	No	852	58,96
	Si	593	41,04
Enfermedad arterial periférica	No	1384	95,78
	Si	61	4,22
Fibrilación auricular	No	1010	69,90
	Si	435	30,10
Hipertensión	No	544	37,65
	Si	901	62,35
Insuficiencia cardiaca	No	1363	94,33
	Si	82	5,67
Antiagregantes previos	No	1047	72,46
	Si	398	27,54
Anticoagulantes previos	No	1163	80,48
	Si	282	19,52
Antidiabéticos orales	No	1255	86,85
	Si	190	13,15
ARAII	No	1250	86,51
	Si	195	13,49
Betabloqueantes	No	1142	79,03
	Si	303	20,97

Tabla 31. Continuación.

Hipolipemiantes	No	989	68,44
	Si	456	31,56
IECA	No	1057	73,15
	Si	388	26,85
Diuréticos	No	1152	79,72
	Si	293	20,28

AIT: accidente isquémico transitorio; ARA II: antagonistas de los receptores de la angiotensina II; ECA: Inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina.

Tabla 32. Características radiológicas basales de la población a estudio.

		Pacientes tratados con trombectomía mecánica	
		Población total	
		Número de casos	Porcentaje (%)
Pacientes		1445	100,00
Hemisferio	Derecho	611	42,28
	Izquierdo	717	49,62
	Perdidos	117	8,10
Circulación	Anterior	1287	89,07
	Posterior	173	11,97
Circulación	Proximal	1272	88,03
	Distal	173	11,97
Lugar de oclusión	Tándem	187	12,94
	Sifón carotídeo	18	1,25
	ACI-T	141	9,76
	ACI	89	6,16
	ACM-M1	683	47,25
	ACM-M2	165	11,42
	ACA-A1	2	0,14
	ACA-A2	2	0,14
	AV-V1	17	1,18
	AV-V2	2	0,14
	AB	122	8,44
	ACP-P1	13	0,90
	ACP-P2	4	0,28

ACI: arteria carótida interna; ACM: arteria cerebral media; ACA: arteria cerebral anterior; AV: arteria vertebral; AB: arteria basilar; ACP: arteria cerebral posterior.

5.1.2.2. Características del procedimiento endovascular

La mediana de tiempo puerta-inyección de rtPA fue de 41 min; puerta-punción femoral fue de 104 min y la mediana de duración del procedimiento fue de 75 min. Solo en 237 (16,40 %) pacientes, el procedimiento se llevo a cabo con anestesia general. El 47,61 % (n = 688) de los pacientes recibieron rtPA previo a la TM. Las características generales del procedimiento endovascular se resumen en la tabla 33.

Tabla 33. Características del procedimiento endovascular de la población a estudio.

		Pacientes tratados con trombectomía mecánica	
		Población total	
Pacientes, n (%)		1445	100,00
Tiempo puerta-inyección de rtPA, min	Mediana (Q25-Q75)	41	30-55
Tiempo puerta-punción femoral, min	Mediana (Q25-Q75)	104	69-149
Duración del procedimiento, min	Mediana (Q25-Q75)	75	45-115
Anestesia general, n (%)	No	1208	83,60
	Si	237	16,40
rtPA, n (%)	No	757	52,39
	Si	688	47,61

rtPA: forma recombinante del activador tisular del plasminógeno, del inglés, *recombinant tissue Plasminogen Activator* (rtPA); Q25-Q75: cuartil 25-cuartil 75.

5.1.2.3. Resultados clínicos y radiológicos de la población general

La tasa de recanalización global fue de 78,48 % (n = 1134) y la tasa de HICS fue de 3,81 % (n = 55). El 63,39 % (n = 916) de los pacientes presentaron una mejoría clínica significativa a las 24 h y el 41,80 % (n = 604) alcanzaron la independencia funcional a los 3 meses. En cuanto a las complicaciones, 29 (2,01 %) pacientes presentaron una disección intracraneal y 25 (1,73 %) una perforación. Los resultados clínicos y radiológicos de la población general se resumen en la tabla 34.

Tabla 34. Resultados clínicos y radiológicos de la población a estudio.

Pacientes tratados con trombectomía mecánica			
Población total			
		Número de casos	Porcentaje (%)
Pacientes		1445	100,00
Recanalización	≤ 2a	311	21,52
	≥ 2b	1134	78,48
Hemorragia intracraneal sintomática	No	1382	95,64
	Si	55	3,81
	Perdidos	8	0,55
Mejoría clínica significativa 24 h	No	413	29,76
	Si	916	63,39
	Perdidos	99	6,85
Independencia funcional 3 meses	No	841	58,20
	Si	604	41,80
Valor mRS 3 meses	0	194	13,43
	1	215	14,88
	2	195	13,49
	3	192	13,29
	4	173	11,97
	5	73	5,05
	6	243	16,82
	Perdidos	160	11,07
Mortalidad 3 meses	No	1179	81,59
	Si	266	18,41
Complicaciones	No	1235	85,47
	Disección	29	2,01
	Perforación	25	1,73
	Embolia	39	2,70
	Hematoma local	18	1,25
	Relacionado con anestesia	8	0,55
	Otros	91	6,30

mRS: escala de Rankin modificada, del inglés, *modified Rankin Scale* (mRS).

5.1.3. OBJETIVO ESPECÍFICO 1: RESULTADOS CLÍNICOS Y RADIOLÓGICOS

Como se muestra en las tablas 35 y 36, no se identificaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en cuanto a las características clínicas basales y los factores de riesgo de ictus isquémico agudo. La única diferencia significativa que encontramos entre los dos grupos fue un antecedente de AIT significativamente mayor en los pacientes con CAI (12,44 % frente a 24,07 %; $p = 0,012$).

Respecto a las características radiológicas, como se muestra en la tabla 37, no se identificaron diferencias estadísticamente significativas respecto a la tasa de CAI por hemisferios ($p = 0,589$) ni respecto a la circulación proximal y distal ($p = 0,843$). Sin embargo, si se identificó una mayor tasa de CAI en la circulación posterior respecto a la anterior ($p = 0,024$). En la circulación anterior, la mayoría de las lesiones se produjeron en la ACM segmento M1 (38,89 %; $n = 21$); ACI (14,81 %; $n = 8$) y ACM segmento M2 (11,11 %; $n = 6$). En la circulación posterior, todas las lesiones se produjeron en el segmento V1 de la arteria vertebral (20,37 %; $n = 11$).

Las características del procedimiento endovascular se resumen en la tabla 38. La duración del procedimiento fue significativamente mayor en los pacientes que se complicaron ($p < 0,001$). Asimismo, los procedimientos que se complicaron se realizaron de forma significativamente más frecuente con anestesia general ($p = 0,021$). Un dato relevante es que no hubo relación entre las CAI y el tratamiento con rtPA ($p = 0,191$).

Los pacientes con CAI presentaron una tasa de recanalización menor ($p < 0,001$), una mayor tasa de HICS ($p < 0,001$), una menor tasa de mejoría clínica significativa a los 3 meses ($p < 0,001$), una menor tasa de independencia funcional ($p < 0,001$) y una mayor tasa de mortalidad a los 3 meses ($p < 0,001$). Los resultados clínicos y radiológicos se resumen en la tabla 39. Además, es importante destacar que tampoco se identificó relación estadísticamente significativa entre las complicaciones intraprocedimiento y la administración de rtPA (tabla 40).

La complicación con menor tasa de independencia funcional a los 3 meses fue la perforación. La tasa de independencia funcional a los 3 meses según el tipo de complicaciones intraprocedimiento se resume en la tabla 41.

Tabla 35. Estudio comparativo entre pacientes sin y con complicaciones arteriales durante el procedimiento. Características clínicas basales.

Pacientes tratados con trombectomía mecánica						
		Pacientes sin CAI		Pacientes con CAI		Valor p
Pacientes, n (%)		1391	96,26	54	3,74	
Sexo, n (%)	Mujeres	630	45,29	22	40,74	0,510
	Hombres	761	54,71	32	59,26	
Edad, años	Media (DE)	67,60	13,24	67,28	11,31	0,859
NIHSS basal	Mediana (Q25-Q75)	17	12-21	15	9,5-20	0,172
Etiología del ictus, n (%)	Aterotrombótico	257	20,53	14	30,43	0,090
	Cardioembólico	646	51,60	18	39,13	
	Otros	349	27,88	14	30,43	
Ictus del despertar, n (%)	No	1114	80,09	40	74,07	0,280
	Si	277	19,91	14	25,93	

CAI: complicaciones arteriales intraprocedimiento; DE: Desviación estándar; NIHSS: del inglés, *National Institute of Health Stroke Scale* (NIHSS); Q25-Q75: cuartil 25-cuartil 75.

Tabla 36. Estudio comparativo entre pacientes sin y con complicaciones arteriales durante el procedimiento. Factores de riesgo de ictus isquémico agudo.

Pacientes tratados con trombectomía mecánica						
		Pacientes sin CAI		Pacientes con CAI		Valor p
		Número de casos	Porcentaje (%)	Número de casos	Porcentaje (%)	
Pacientes		1391	96,26	54	3,74	
Alcohol	No	1305	93,82	50	92,59	0,575
	Si	86	6,18	4	7,41	
Tabaco	No	1125	80,88	42	77,78	0,571
	Si	266	19,12	12	22,22	
AIT previo	No	1218	87,56	41	75,93	0,012
	Si	173	12,44	13	24,07	
Cardiopatía isquémica	No	1200	86,27	45	83,33	0,540
	Si	191	13,73	9	16,67	
Diabetes mellitus	No	1128	81,09	39	72,22	0,105
	Si	263	18,91	15	27,78	
Dislipemia	No	825	59,31	27	50,00	0,172

Tabla 36. Continuación.

	Si	566	40,69	27	50,00	
Enfermedad arterial periférica	No	1334	95,90	50	92,59	0,283
	Si	57	4,10	4	7,41	
Fibrilación auricular	No	971	69,81	39	72,22	0,704
	Si	420	30,19	15	27,78	
Hipertensión	No	527	37,89	17	31,48	0,341
	Si	864	62,11	37	68,52	
Insuficiencia cardíaca	No	1310	94,18	53	98,15	0,363
	Si	81	5,82	1	1,85	
Antiagregantes previos	No	1011	72,68	36	66,67	0,332
	Si	380	27,32	18	33,33	
Anticoagulantes previos	No	1120	80,52	43	79,63	0,872
	Si	271	19,48	11	20,37	
Antidiabéticos orales	No	1210	86,99	45	83,33	0,436
	Si	181	13,01	9	16,67	
ARAI	No	1206	86,70	44	81,48	0,271
	Si	185	13,30	10	18,52	
Betabloqueantes	No	1101	79,15	41	75,93	0,568
	Si	290	20,85	13	24,07	
Hipolipemiantes	No	956	68,72	33	61,11	0,237
	Si	435	31,27	21	38,89	
IECA	No	1017	73,11	40	74,07	0,876
	Si	374	26,89	14	25,93	
Diuréticos	No	1111	79,87	41	75,93	0,479
	Si	280	20,13	13	24,07	

CAI: complicaciones arteriales intraprocedimiento; AIT: accidente isquémico transitorio; ARA II: antagonistas de los receptores de la angiotensina II; IECA: Inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina.

Tabla 37. Estudio comparativo entre pacientes sin y con complicaciones arteriales durante el procedimiento. Características radiológicas basales.

Pacientes tratados con trombectomía mecánica						
		Pacientes sin CAI		Pacientes con CAI		Valor p
		Número de casos	Porcentaje (%)	Número de casos	Porcentaje (%)	
Pacientes		1391	96,26	54	3,74	
Hemisferio	Derecho	589	45,87	22	50,00	0,589
	Izquierdo	695	54,13	22	50,00	
Circulación	Anterior	1244	89,43	43	79,62	0,024
	Posterior	147	10,56	11	20,37	
Circulación	Proximal	1224	87,99	48	88,89	0,843
	Distal	67	12,01	6	11,11	
Lugar de oclusión	Tándem	179	12,87	8	14,81	< 0,001
	Sifón carotídeo	18	1,29	0	0,00	
	ACI-T	141	10,14	0	0,00	
	ACI	81	5,82	8	14,81	
	ACM-M1	662	47,59	21	38,89	
	ACM-M2	159	11,43	6	11,11	
	ACA-A1	2	0,14	0	0,00	
	ACA-A2	2	0,14	0	0,00	
	AV-V1	6	0,43	11	20,37	
	AV-V2	2	0,14	0	0,00	
	AB	122	8,77	0	0,00	
	ACP-P1	13	0,93	0	0,00	
	ACP-P2	4	0,29	0	0,00	

CAI: complicaciones arteriales intraprocedimiento; ACI: arteria carótida interna; ACM: arteria cerebral media; ACA: arteria cerebral anterior; AV: arteria vertebral; AB: arteria basilar; ACP: arteria cerebral posterior.

Tabla 38. Estudio comparativo entre pacientes sin y con complicaciones arteriales durante el procedimiento. Características del procedimiento endovascular.

		Pacientes tratados con trombectomía mecánica				
		Pacientes sin CAI		Pacientes con CAI		
						Valor p
Pacientes, n (%)		1391	96,26	54	3,74	
Tiempo puerta-inyección de rtPA, min	Mediana (Q25-Q75)	41	30-55	45	33,5-63,5	0,280
Duración del procedimiento, min	Mediana (Q25-Q75)	74	45-110	105	58,75-148,75	< 0,001
Anestesia general, n (%)	No	1169	84,04	39	72,22	0,021
	Si	222	15,96	15	27,78	
rtPA, n (%)	No	724	52,05	33	61,11	0,191
	Si	667	47,95	21	38,89	

CAI: complicaciones arteriales intraprocedimiento; Q25-Q75: cuartil 25-cuartil 75; rtPA: forma recombinante del activador tisular del plasminógeno, del inglés, *recombinant tissue Plasminogen Activator* (rtPA).

Tabla 39. Estudio comparativo entre pacientes sin y con complicaciones arteriales durante el procedimiento. Resultados clínicos y radiológicos.

Pacientes tratados con trombectomía mecánica						
		Pacientes sin CAI		Pacientes con CAI		Valor p
		Número de casos	Porcentaje (%)	Número de casos	Porcentaje (%)	
Pacientes		1391	96,26	54	3,74	
Recanalización	≤ 2a	276	19,84	35	64,81	< 0,001
	≥ 2b	1115	80,16	19	35,19	
HICS	No	1337	96,67	45	83,33	< 0,001
	Si	46	3,33	9	16,67	
Mejoría clínica significativa 24 h	No	388	29,92	42	85,71	< 0,001
	Si	909	70,08	7	14,29	
Independencia funcional 3 meses	No	794	57,08	47	87,04	< 0,001
	Si	597	42,92	7	12,96	
Valor mRS 3 meses	0	192	15,48	2	4,44	< 0,001
	1	213	17,18	2	4,44	
	2	192	15,48	3	6,67	
	3	187	15,08	5	6,67	
	4	167	13,47	7	15,56	
	5	68	5,48	5	11,11	
	6	221	17,82	22	48,89	
Mortalidad 3 meses	No	1151	82,75	28	51,85	< 0,001
	Si	240	17,25	26	48,15	

CAI: complicaciones arteriales intraprocedimiento; HICS: hemorragia intracraneal sintomática; mRS: escala de Rankin modificada, del inglés, *modified Rankin Scale* (mRS).

Tabla 40. Relación entre complicaciones intraprocedimiento y administración de rtPA.

		Pacientes tratados con trombectomía mecánica		
		Población total		Valor p
		Número de casos	Porcentaje (%)	
Pacientes		1445	100,00	
No complicaciones	rtPA no	637	51,58	0,459
	rtPA si	598	48,42	
Disección	rtPA no	17	58,62	
	rtPA si	12	41,38	
Perforación	rtPA no	16	64,00	
	rtPA si	9	36,00	
Embolia	rtPA no	21	53,85	
	rtPA si	18	46,15	
Hematoma local	rtPA no	8	44,44	
	rtPA si	10	55,56	
Relacionado con anestesia	rtPA no	3	37,50	
	rtPA si	5	62,50	
Otros	rtPA no	55	60,44	
	rtPA si	36	39,56	

rtPA: forma recombinante del activador tisular del plasminógeno, del inglés, *recombinant tissue Plasminogen Activator* (rtPA).

Tabla 41. Independencia funcional a los 3 meses según el tipo de complicaciones intraprocedimiento.

		Pacientes tratados con trombectomía mecánica		
		Población total		Valor p
		Número de casos	Porcentaje (%)	
Pacientes		1445	100,00	
No complicaciones	mRS > 2	682	55,22	< 0,001
	mRS ≤ 2	553	44,78	
Disección	mRS > 2	24	82,76	
	mRS ≤ 2	5	17,24	
Perforación	mRS > 2	23	92,00	
	mRS ≤ 2	2	8,00	
Embolia	mRS > 2	25	64,10	
	mRS ≤ 2	14	35,90	
Hematoma local	mRS > 2	15	83,33	
	mRS ≤ 2	3	16,67	
Relacionado con anestesia	mRS > 2	5	62,50	
	mRS ≤ 2	3	37,50	
Otros	mRS > 2	67	73,63	
	mRS ≤ 2	24	26,37	

mRS: escala de Rankin modificada, del inglés, *modified Rankin Scale* (mRS).

5.1.4. OBJETIVO ESPECÍFICO 2: RESULTADOS CLÍNICOS Y RADIOLÓGICOS

Para la realización de este segundo objetivo específico, se dividieron los 1445 pacientes en dos grupos según hubieran recibido rtPA previo a la TM o no [688 (47,61 %) pacientes en el grupo TM+rtPA y 757 (52,39 %) en el grupo con TM-rtPA (figura 15).

Como se muestran en las tablas 42 y 43 se identificaron varias diferencias estadísticamente significativas entre los grupos respecto a las características basales y los factores de riesgo cardiovascular. Así se identificaron diferencias en las tasas de: ictus del despertar ($p < 0,001$), AIT previo ($p = 0,006$); cardiopatía isquémica ($p = 0,030$); diabetes mellitus ($p = 0,040$); enfermedad arterial periférica ($p = 0,018$); fibrilación auricular ($p < 0,001$); hipertensión ($p = 0,039$); e insuficiencia cardíaca ($p < 0,001$). La etiología del ictus también fue significativamente diferente entre los grupos ($p = 0,001$). Asimismo, también se

identificaron diferencias significativas respecto al tratamiento farmacológico previo como en los antiagregantes plaquetarios ($p = 0,039$), anticoagulantes ($p < 0,001$) e IECA ($p = 0,005$).

Respecto a la localización de las lesiones (tabla 44), no se observaron diferencias significativas por hemisferio ($p = 0,082$) y circulación proximal y distal ($p = 0,059$). Sin embargo, si se observó un mayor número de lesiones en la circulación posterior en el grupo de TM-rtPA respecto al grupo TM+rtPA y esta diferencia fue estadísticamente significativa ($p = 0,010$). También se observaron diferencias estadísticamente significativas ($p = 0,008$); en la localización de las lesiones: la oclusión en tándem; en el sífon carotideo, ACI, ACA segmento A2, AV segmento V1, AB y ACP fueron más frecuentes en el grupo de TM-rtPA.

La duración del procedimiento fue significativamente mayor en los pacientes que no recibieron rtPA ($p = 0,002$). Los detalles del procedimiento de los dos grupos de estudio se comparan en la tabla 45.

Respecto a los resultados clínicos y radiológicos solo se objetivaron diferencias estadísticamente significativas en la mortalidad a los 3 meses. Los pacientes del grupo TM-rtPA tuvieron una tasa de mortalidad mayor (21,66 %; $n = 164$) frente a los pacientes del grupo de TM+rtPA (14,83 %; $n = 102$; $p = 0,001$). Los resultados clínicos y radiológicos se resumen en la tabla 46. Asimismo, se calcularon los factores pronósticos de mortalidad a los 3 meses ajustados mediante regresión logística (tabla 47).

Tabla 42. Estudio comparativo entre pacientes con y sin rtPA previo a la trombectomía mecánica. Características clínicas basales.

		Pacientes tratados con trombectomía mecánica				
		TM+rtPA		TM-rtPA		Valor p
Pacientes, n (%)		688	47,61	757	52,39	
Sexo, n (%)	Mujeres	304	44,19	348	45,97	0,496
	Hombres	384	55,81	409	54,03	
Edad, años	Media (DE)	67,75	12,85	67,45	13,47	0,666
NIHSS basal	Mediana (Q25-Q75)	17	12-20	17	12-21	0,888
Etiología del ictus, n (%)	Aterotrombótico	125	21,15	146	20,65	0,001
	Cardioembólico	279	47,21	385	54,46	
	Otros	187	31,64	176	24,89	
Ictus del despertar, n (%)	No	649	94,33	505	66,71	< 0,001
	Si	39	5,67	252	33,29	

TM: trombectomía mecánica; rtPA: forma recombinante del activador tisular del plasminógeno, del inglés, *recombinant tissue Plasminogen Activator* (rtPA); DE: Desviación estándar; NIHSS: del inglés, *National Institute of Health Stroke Scale* (NIHSS); Q25-Q75: cuartil 25-cuartil 75.

Tabla 43. Estudio comparativo entre pacientes con y sin rtPA previo a la trombectomía mecánica. Factores de riesgo de ictus isquémico agudo.

Pacientes tratados con trombectomía mecánica						
		Población total				
		TM+rtPA		TM-rtPA		
		Número de casos	Porcentaje (%)	Número de casos	Porcentaje (%)	Valor p
Pacientes		688	47,61	757	52,39	
Alcohol	No	641	93,17	714	94,32	0,366
	Si	47	6,83	43	5,68	
Tabaco	No	555	80,67	612	80,85	0,932
	Si	133	19,33	145	19,15	
AIT previo	No	617	89,68	642	84,81	0,006
	Si	71	10,32	115	15,19	
Cardiopatía isquémica	No	607	88,23	638	84,28	0,030
	Si	81	11,77	119	15,72	
Diabetes mellitus	No	571	82,99	596	78,73	0,040
	Si	117	17,01	161	21,27	
Dislipemia	No	399	57,99	453	59,84	0,476
	Si	289	42,01	304	40,16	
Enfermedad arterial periférica	No	668	97,09	716	94,58	0,018
	Si	20	2,91	41	5,42	
Fibrilación auricular	No	545	79,22	465	61,43	0,001
	Si	143	20,78	292	38,57	
Hipertensión	No	278	40,41	266	35,14	0,039
	Si	410	59,59	491	64,86	
Insuficiencia cardíaca	No	666	96,80	697	92,07	< 0,001
	Si	22	3,20	60	7,93	
Antiagregantes previos	No	481	69,91	566	74,77	0,039
	Si	207	30,09	191	25,23	
Anticoagulantes previos	No	640	93,02	523	69,09	< 0,001
	Si	48	6,98	234	30,91	
Antidiabéticos orales	No	601	87,35	654	86,39	0,589
	Si	87	12,65	103	13,61	
ARAI	No	589	85,61	661	87,32	0,343
	Si	99	14,39	96	12,68	

Tabla 43. Continuación.

Betabloqueantes	No	557	80,96	585	77,28	0,086
	Si	131	19,04	172	22,72	
Hipolipemiantes	No	477	69,33	512	67,64	0,488
	Si	211	30,67	245	32,36	
IECA	No	527	76,60	530	70,01	0,005
	Si	161	23,40	227	29,99	
Diuréticos	No	543	78,92	609	80,45	0,472
	Si	145	21,08	148	19,55	

TM: trombectomía mecánica; rtPA: forma recombinante del activador tisular del plasminógeno, del inglés, *recombinant tissue Plasminogen Activator* (rtPA); AIT: accidente isquémico transitorio; ARA II: antagonistas de los receptores de la angiotensina II; ECA: Inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina.

Tabla 44. Estudio comparativo entre pacientes con y sin rtPA previo a la trombectomía mecánica. Características radiológicas basales.

Pacientes tratados con trombectomía mecánica						
		TM+rtPA		TM-rtPA		Valor p
		Número de casos	Porcentaje (%)	Número de casos	Porcentaje (%)	
Pacientes		688	47,61	757	52,39	
Hemisferio	Derecho	313	48,45	298	43,70	0,082
	Izquierdo	333	51,55	384	56,31	
Circulación	Anterior	628	91,28	659	87,05	0,010
	Posterior	60	8,72	98	12,95	
Circulación	Proximal	594	86,34	678	89,56	0,059
	Distal	94	13,66	79	10,44	
Lugar de oclusión	Tándem	87	12,65	100	13,21	0,008
	Sifón carotídeo	8	1,16	10	1,32	
	ACI-T	70	10,17	71	9,38	
	ACI	35	5,09	54	7,13	
	ACI-M1	340	49,42	343	45,31	
	ACM-M2	87	12,65	78	10,30	
	ACA-A1	1	0,15	1	0,13	
	ACA-A2	0	0,00	2	0,26	
	AV-V1	3	0,44	14	1,85	
	AV-V2	2	0,29	0	0,00	
	AB	46	6,69	76	10,04	
	ACP-P1	5	0,73	8	1,06	
	ACP-P2	4	0,58	0	0,00	

TM: trombectomía mecánica; rtPA: forma recombinante del activador tisular del plasminógeno, del inglés, *recombinant tissue Plasminogen Activator* (rtPA); ACI: arteria carótida interna; ACM: arteria cerebral media; ACA: arteria cerebral anterior; AV: arteria vertebral; AB: arteria basilar; ACP: arteria cerebral posterior.

Tabla 45. Estudio comparativo entre pacientes con y sin rtPA previo a la trombectomía mecánica. Características del procedimiento endovascular.

Pacientes tratados con trombectomía mecánica						
		TM+rtPA		TM-rtPA		Valor p
Pacientes, n (%)		688	47,61	757	52,39	
Tiempo puerta-inyección de rtPA, min	Mediana (Q25-Q75)	41	30-55			
Tiempo puerta-punción femoral, min	Mediana (Q25-Q75)	104	68-150	104,5	69,25-145,75	0,651
Duración del procedimiento, min	Mediana (Q25-Q75)	70	45-105	78	50-120	0,002
Anestesia general, n (%)	No	579	84,16	629	83,09	0,585
	Si	109	15,84	128	16,91	

TM: trombectomía mecánica; rtPA: forma recombinante del activador tisular del plasminógeno, del inglés, *recombinant tissue Plasminogen Activator* (rtPA); Q25-Q75: cuartil 25-cuartil 75.

Tabla 46. Estudio comparativo entre pacientes con y sin rtPA previo a la trombectomía mecánica. Resultados clínicos y radiológicos.

Pacientes tratados con trombectomía mecánica						
		TM+rtPA		TM-rtPA		Valor p
		Número de casos	Porcentaje (%)	Número de casos	Porcentaje (%)	
Pacientes		688	47,61	757	52,39	
Recanalización	≤ 2a	133	19,33	178	23,51	0,053
	≥ 2b	555	80,67	579	76,49	
HICS	No	649	95,30	733	96,96	0,089
	Si	32	4,70	23	3,04	
Mejoría clínica significativa 24 h	No	207	32,29	223	31,63	0,795
	Si	434	67,71	482	68,37	
Independencia funcional 3 meses	No	387	56,25	454	59,97	0,152
	Si	301	43,75	303	40,03	
Mortalidad 3 meses	No	586	85,17	593	78,34	0,001
	Si	102	14,83	164	21,66	

TM: trombectomía mecánica; rtPA: forma recombinante del activador tisular del plasminógeno, del inglés, *recombinant tissue Plasminogen Activator* (rtPA); HICS: hemorragia intracraneal sintomática.

Tabla 47. Estudio comparativo entre pacientes con y sin rtPA previo a la trombectomía mecánica. Factores pronósticos de mortalidad a los 3 meses ajustados mediante regresión logística.

	Pacientes tratados con trombectomía mecánica			
	Valor p	OR	Intervalo de confianza 95%	
			Límite superior	Límite inferior
Sexo	0,130	0,780	0,566	1,076
Edad	0,000	1,038	1,022	1,054
Ictus del despertar	0,053	0,650	0,420	1,006
AIT previo	0,181	1,338	0,873	2,050
Cardiopatía isquémica	0,301	1,243	0,823	1,876
Diabetes mellitus	< 0,001	1,923	1,350	2,740
Hipertensión	0,625	1,093	0,764	1,564
Insuficiencia cardíaca	0,344	1,338	0,733	2,443
Anticoagulantes previos	0,309	1,225	0,829	1,809
Hemisferio Derecho frente a izquierdo	0,211	1,224	0,892	1,680
Circulación Anterior frente a posterior	0,012	2,601	1,237	5,469
Circulación Proximal frente a distal	0,422	0,823	0,511	1,325
Duración del procedimiento	0,324	1,002	0,999	1,005
rtPA previo	0,086	1,363	0,957	1,942
Complicaciones intraprocedimiento	0,056	1,473	0,991	2,190
Recanalización completa	< 0,001	0,314	0,219	0,451

AIT: accidente isquémico transitorio; rtPA: forma recombinante del activador tisular del plasminógeno, del inglés, *recombinant tissue Plasminogen Activator* (rtPA).

5.2. RESULTADOS OBJETIVO ESPECÍFICO 3

- Comparar la efectividad en la restauración mecánica del flujo cerebral con el dispositivo Solitaire® respecto a otros dispositivos de igual mecanismo de acción.

5.2.1. SELECCIÓN DE LA POBLACIÓN A ESTUDIO

Para la realización del objetivo específico 3, se incluyeron 1727 pacientes registrados en la base de datos del Hospital Universitario Vall d'Hebron.

De los 1727 pacientes con ictus isquémico agudo, 25 no recibieron ningún tratamiento, 2 eran menores de 18 años, 1047 solo recibieron rtPA y 89 fueron tratados con tenecteplasa. Además, de los pacientes a los que se les realizó una punción arterial, 13 se habían recanalizado en el momento del procedimiento endovascular por lo que solo se realizó una arteriografía diagnóstica, 3 recibieron tratamiento farmacológico intraarterial, 12 recibieron farmacológico intraarterial junto con TM, en 15 pacientes se uso únicamente catéter de aspiración y 312 se excluyeron por otros motivos.

Finalmente, se incluyeron 209 pacientes tratados con dispositivos tipo *stentriever*s. El diagrama de flujo se muestra en la figura 16.

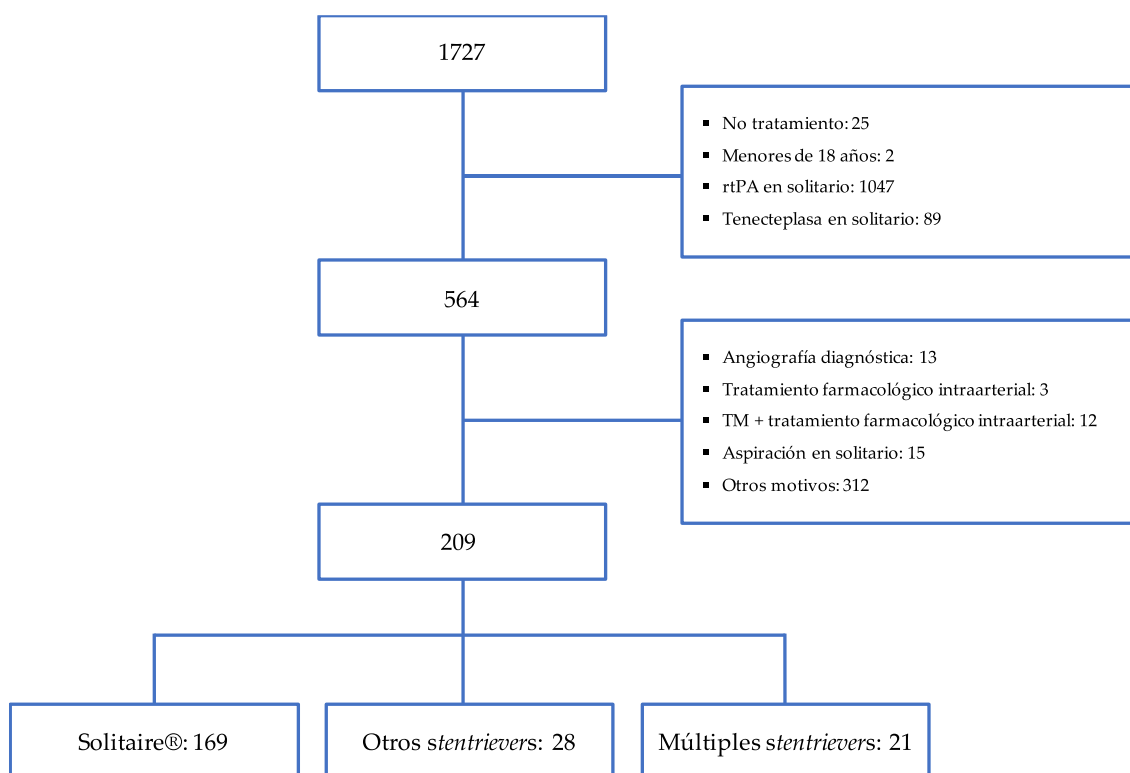


Figura 16. Diagrama de flujo. Proceso de selección de la población a estudio.

TM: Trombectomía mecánica; rtPA: forma recombinante del activador tisular del plasminógeno, del inglés, *recombinant tissue Plasminogen Activator* (rtPA).

5.2.2. DESCRIPCIÓN DE LA POBLACIÓN A ESTUDIO

5.2.2.1. Características basales de la población general

En las tablas 48 y 49 se muestran las características clínicas basales de los 209 pacientes incluidos en el estudio. El 50,24 % (n = 105) de los pacientes fueron mujeres; con una edad media de 70,22 (DE: 13,14) años y una puntuación NIHSS basal de 17 (RIQ: 11-20). El tipo más frecuentes de ictus fue el cardioembólico (57,41 %; n = 120). El 23,36 % (n = 53) de los pacientes presentaron un ictus de inicio indeterminado.

Respecto a los factores de riesgo de ictus isquémico agudo, los más frecuentes fueron: hipertensión (67,94 %; n = 142); dislipemia (49,76 %; n = 104); y fibrilación auricular (33,97 %; n = 71). El 15,31 % (n = 32) presentaba un antecedente de ictus previo. En la mayoría de los pacientes la oclusión arterial se localizó en la ACM, en el segmento M1 (43,54 %; n = 91), seguido de la ACI-T (23,44 %; n = 49) y la ACM, segmento M2 (16,27 %; n = 34). El 9,57 % (n = 20) presentaban una buena circulación colateral. Las características radiológicas se resumen en la tabla 50.

Tabla 48. Características clínicas basales de la población a estudio.

		Pacientes tratados con trombectomía mecánica	
		Población total	
Pacientes, n (%)		209	100,00
Sexo, n (%)	Mujeres	105	50,24
	Hombres	104	49,76
Edad, años	Media (DE)	70,22	13,14
NIHSS basal	Mediana (Q25-Q75)	17	11-20
Etiología del ictus, n (%)	Aterotrombótico	33	15,78
	Cardioembólico	120	57,41
	Otros	56	26,81
Ictus del despertar, n (%)	No	156	74,64
	Si	53	25,36

DE: Desviación estándar; NIHSS: del inglés, *National Institute of Health Stroke Scale* (NIHSS); Q25-Q75: cuartil 25-cuartil 75.

Tabla 49. Factores de riesgo de ictus isquémico agudo de la población a estudio.

		Pacientes tratados con trombectomía mecánica	
		Población total	
		Número de casos	Porcentaje (%)
Pacientes		209	100,00
Tabaco	No	154	73,68
	Si	36	17,22
	Ex fumador	19	9,09
Ictus previo	No	176	84,21
	Si	32	15,31
	Perdidos	1	0,48
Diabetes mellitus	No	156	74,64
	Si	53	25,36
Dislipemia	No	105	50,24
	Si	104	49,76
Enfermedad coronaria	No	173	82,78
	Si	36	17,22
Fibrilación auricular	No	138	66,03
	Si	71	33,97
Hipertensión	No	67	32,06

Tabla 48. Continuación.

	Si	142	67,94
Antiagregantes/ Anticoagulantes previos	No	105	50,24
	Antiagregantes	52	24,88
	Anticoagulantes	52	24,88
Antidiabéticos orales	No	162	77,51
	Si	46	22,01
	Perdidos	1	0,48
Antihipertensivos	No	74	35,41
	Si	133	63,63
	Perdidos	2	0,96
Betabloqueantes	No	113	54,07
	Si	14	6,70
	Perdidos	82	39,23
Hipolipemiantes	No	128	61,24
	Si	80	38,28
	Perdidos	1	0,48
Insulina	No	197	94,26
	Si	12	5,74

Tabla 50. Características radiológicas basales de la población a estudio.

		Pacientes tratados con trombectomía mecánica	
		Población total	
		Número de casos	Porcentaje (%)
Pacientes		209	100
Hemisferio	Derecho	94	44,98
	Izquierdo	92	44,02
	No aplicable	21	10,04
	Perdidos	2	0,96
Lugar de oclusión	ACI-T	49	23,44
	ACM-M1	91	43,54
	ACM-M2	34	16,27
	ACA	3	1,44
	AV	1	0,48
	AB	21	10,05
	ACP	4	1,91
	Perdidos	6	2,87
Circulación colateral	Mala	4	1,91
	Intermedia	14	6,7
	Buena	20	9,57
	Perdidos	171	81,82

ACI: arteria carótida interna; ACM: arteria cerebral media; ACA: arteria cerebral anterior; AV: arteria vertebral; AB: arteria basilar; ACP: arteria cerebral posterior.

5.2.2.2. Características del procedimiento endovascular

La mediana de tiempo puerta-inyección de rtPA fue de 30,5 min, la mediana de tiempo puerta-punción femoral fue de 75 min y la mediana de duración del procedimiento fue de 38 min. Solo en 21 (10,05 %) pacientes, el procedimiento se llevo a cabo con anestesia general. El 29,67 % (n = 62) de los pacientes recibieron rtPA previo a la TM. En 130 (62,20 %) pacientes se utilizó aspiración distal y en 446 (22,01 %) catéter-guía-balón. La mediana de pases fue de 2 y el 8,13 % (n = 17) pacientes requirieron angioplastia. Asimismo, el 12,92 % (n = 27) de los pacientes presentaban una oclusión de la ACI extracraneal. Las características generales del procedimiento endovascular se resumen en la tabla 51.

Tabla 51. Características del procedimiento endovascular de la población a estudio.

		Pacientes tratados con trombectomía mecánica	
		Población total	
Pacientes, n (%)		209	100,00
Tiempo puerta-inyección de rtPA, min	Mediana (Q25-Q75)	30,5	21-44
Tiempo puerta-punción femoral, min	Mediana (Q25-Q75)	75	50-115
Duración del procedimiento, min	Mediana (Q25-Q75)	38	25-59
Anestesia general, n (%)	No	188	89,95
	Si	21	10,05
rtPA previo, n (%)	No	147	70,33
	Si	62	29,67
Aspiración distal, n (%)	No	53	25,36
	Si	130	62,20
	Perdidos	26	12,44
Catéter-guía-balón, n (%)	No	100	47,85
	Si	46	22,01
	Perdidos	63	30,14
Número de pases	mediana (Q25-Q75)	2	1-3
Otros tratamientos vasculares, n (%)	No	177	84,69
	Angioplastia	17	8,13
	<i>Stent</i>	10	4,78
	Otros	0	0
	Perdidos	5	2,39
Estenosis de ACI extracraneal, n (%)	No	126	60,29
	< 50 %	30	14,35
	> 50 %	8	3,83
	Casi-oclusión	12	5,74
	Oclusión	27	12,92
	Perdidos	6	2,87

rtPA: forma recombinante del activador tisular del plasminógeno, del inglés, *recombinant tissue Plasminogen Activator* (rtPA); Q25-Q75: cuartil 25-cuartil 75; ACI: arteria carótida interna.

5.2.2.3. Resultados clínicos y radiológicos de la población general

La tasa de recanalización global fue de 78,47 % (n = 164) y la tasa de HICS fue de 8,61 % (n = 18). El 50,72 % (n = 106) de los pacientes presentaron una mejoría clínica significativa a las 24 h y el 35,41 % (n = 74) alcanzaron la independencia funcional a los 3 meses. En cuanto a las complicaciones, 8 (3,83 %) pacientes presentaron una disección intracraneal y 4 (1,91 %) una perforación. Los resultados clínicos y radiológicos de la población general se resumen en la tabla 52.

Tabla 52. Resultados clínicos y radiológicos de la población general.

Pacientes tratados con trombectomía mecánica			
		Población total	
		Número de casos	Porcentaje (%)
Pacientes		209	100,00
Recanalización	≤ 2a	42	20,10
	≥ 2b	164	78,47
	Perdidos	3	1,44
HICS	No	191	91,39
	Si	18	8,61
Hemorragia	No	157	75,12
	IH1	10	4,78
	IH2	14	6,70
	HP1	6	2,87
	HP2	10	4,78
	Remoto/extraaxial	12	5,74
Mejoría clínica significativa 24 h	No	98	46,89
	Si	106	50,72
	Perdidos	5	2,39
Independencia funcional 3 meses	No	101	48,33
	Si	74	35,41
	Perdidos	34	16,27
Mortalidad hospitalaria	No	177	84,69
	Si	25	11,96
	Perdidos	7	3,35
Mortalidad 3 meses	No	129	61,72
	Si	46	22,01
	Perdidos	34	16,27
Complicaciones	No	162	77,51
	Diseción	8	3,83
	Perforación	4	1,91
	Embolia	11	5,26
	Otras	23	11,00
	Perdidos	1	0,48

HICS: hemorragia intracraneal sintomática; IH: infarto hemorrágico; HP: hematoma parenquimatoso.

5.2.3. OBJETIVO ESPECÍFICO 3: RESULTADOS CLÍNICOS Y RADIOLÓGICOS

Para la realización del objetivo específico 3 se dividieron a los 209 pacientes en 3 grupos (figura 16). El primer grupo de pacientes fue tratado con el dispositivo de TM Solitaire® (76,55 %; n = 160). El segundo grupo fue tratado con un dispositivo tipo *stentriever*, diferente del Solitaire®. Los dispositivos utilizados fueron los siguientes Trevo®, Zilver®, Eric®, Embotrap®, Capture® y Preset® (13,40 %; n = 28). Y el tercer grupo de pacientes fue tratado con una combinación de dispositivos, también pertenecientes al grupo de los *stentriever*s (10,05 %; n = 21).

Como se muestra en las tablas 53 y 54, no se identificaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en cuanto a las características clínicas basales y los factores de riesgo de ictus isquémico agudo. La única diferencia significativa que encontramos entre los dos grupos fue un porcentaje de mujeres significativamente mayor en los pacientes tratados con varios dispositivos ($p = 0,012$). Las oclusiones se localizaron más frecuentemente

Respecto a las características radiológicas, no se identificaron diferencias estadísticamente significativas por hemisferios ($p = 0,611$) ni en la colateralidad ($p = 0,587$). Las oclusiones se localizaron fundamentalmente en la ACM, segmento M1 en los tres grupos. Las características radiológicas se resumen en la tabla 55.

Las características del procedimiento endovascular se resumen en la tabla 56. No se identificaron diferencias significativas respecto a los 3 grupos. En los 3 grupos predominó la aspiración distal ($p = 0,385$) y se utilizó el catéter-guía-balón en menos de la mitad de los casos en los 3 grupos ($p = 0,349$). La oclusión carotídea fue en torno al 10 % en los 3 grupos ($p = 0,917$).

La tasa de recanalización fue significativamente menor en el grupo de pacientes tratados con varios dispositivos ($p = 0,027$). Respecto a las tasas de HICS, mejoría clínica significativa, independencia funcional y mortalidad no se identificaron diferencias significativas ($p = 0,074$; $p = 0,076$; $p = 0,355$; $p = 0,313$). Tampoco se objetivaron diferencias respecto a la tasa de complicaciones ($p = 0,676$). Los resultados clínicos y radiológicos se resumen en la tabla 57.

Tabla 53. Estudio comparativo entre pacientes tratados con el dispositivo Solitaire®, pacientes tratados con otros *stentriever*s y con combinación de varios *stentriever*s. Características clínicas basales.

		Pacientes tratados con trombectomía mecánica						Valor p
		Solitaire®		Otros		Múltiples		
Pacientes, n (%)		160	76,55	28	13,40	21	10,05	
Sexo, n (%)	Mujeres	75	46,88	13	46,43	17	80,95	0,012
	Hombres	85	53,12	15	53,57	4	19,05	
Edad, años	Media (DE)	69,96	13,53	70,68	12,51	71,67	11,28	0,839
NIHSS basal	Mediana (Q25-Q75)	17	11-21	16,50	8,50-19,75	16	9-20	0,858
Etiología del ictus, n (%)	Atero-trombótico	26	16,25	4	14,29	3	14,29	0,641
	Cardioem-bólico	92	57,50	17	60,71	11	52,38	
	Otros	42	26,25	7	25	7	33,33	
Ictus del despertar, n (%)	No	119	74,38	22	78,57	15	71,43	0,840
	Si	41	25,62	6	21,43	6	28,57	

DE: Desviación estándar; NIHSS: del inglés, *National Institute of Health Stroke Scale* (NIHSS); Q25-Q75: cuartil 25-cuartil 75.

Tabla 54. Estudio comparativo entre pacientes tratados con el dispositivo Solitaire®, pacientes tratados con otros *stentriever*s y con combinación de varios *stentriever*s. Factores de riesgo de ictus isquémico agudo.

		Pacientes tratados con trombectomía mecánica						
		Solitaire®		Otros		Múltiples		
		Número de casos	Porcentaje (%)	Número de casos	Porcentaje (%)	Número de casos	Porcentaje (%)	Valor p
Tabaco	No	116	72,50	21	75,00	17	80,95	0,947
	Si	29	18,13	13	14,29	3	14,29	
	Ex fumador	15	9,37	3	10,71	1	4,76	
Ictus previo	No	139	87,42	20	71,43	17	80,95	0,083
	Si	20	12,58	8	28,57	4	19,05	
Diabetes mellitus	No	119	74,38	21	75,00	16	76,19	0,983
	Si	41	25,62	7	25,00	5	23,81	
Dislipemia	No	81	50,63	13	46,43	11	52,38	0,900
	Si	79	49,37	15	53,57	10	47,62	
Enfermedad coronaria	No	136	85,00	22	78,57	15	71,43	0,247
	Si	24	15,00	6	21,43	6	28,57	
Fibrilación auricular	No	104	65,00	19	67,86	15	71,43	0,823
	Si	56	35,00	9	32,14	6	28,57	
Hipertensión	No	58	36,25	4	14,29	5	23,81	0,050
	Si	102	63,75	24	85,71	16	76,19	
Antiagregantes/ Anticoagulantes previos	No	84	52,50	11	39,29	10	47,62	0,551
	Antiagregantes	35	21,88	8	28,57	5	23,81	
	Anticoagulantes	41	25,62	9	32,14	6	28,57	
Antidiabéticos orales	No	122	76,73	24	85,71	16	76,19	0,912
	Si	29	18,24	3	10,71	4	19,05	
Antihipertensivos	No	61	38,61	6	21,43	7	33,33	0,211
	Si	97	61,39	22	78,57	14	66,67	
Beta-bloqueantes	No	85	91,40	15	83,33	13	81,25	0,243
	Si	8	8,60	3	16,67	3	18,75	
Hipo-lipemiantes	No	100	62,89	15	53,57	13	61,90	0,646
	Si	59	47,11	13	46,43	8	38,10	
Insulina	No	2	22,22	0	0,00	1	100,00	0,944
	Si	7	77,78	2	100,00	0	0,00	

Tabla 55. Estudio comparativo entre pacientes tratados con el dispositivo Solitaire®, pacientes tratados con otros *stentriever*s y con combinación de varios *stentriever*s. Características radiológicas.

Pacientes tratados con trombectomía mecánica								
		Solitaire®		Otros		Múltiples		Valor p
		Número de casos	Porcentaje (%)	Número de casos	Porcentaje (%)	Número de casos	Porcentaje (%)	
Pacientes		160	76,55	28	13,40	21	10,05	
Hemisferio	Derecho	69	50,36	16	57,14	9	42,86	0,611
	Izquierdo	68	49,64	12	42,86	12	57,14	
Lugar de oclusión	ACI-T	40	25,00	3	10,71	6	28,57	0,002
	ACM-M1	71	44,38	10	35,71	10	47,62	
	ACM-M2	19	11,88	10	35,71	5	23,81	
	ACA	0	0,00	3	10,71	0	0,00	
	AV	1	0,62	0	0,00	0	0,00	
	AB	21	13,12	0	0,00	0	0,00	
	ACP	3	1,88	1	3,57	0	0,00	
Circulación colateral	Mala	4	12,90	0	0,00	0	0,00	0,587
	Intermedia	10	32,26	3	50,00	1	100,00	
	Buena	17	54,84	3	50,00	0	0,00	

Tabla 56. Estudio comparativo entre pacientes tratados con el dispositivo Solitaire®, pacientes tratados con otros *stentriever*s y con combinación de varios *stentriever*s. Características del procedimiento endovascular.

		Pacientes tratados con trombectomía mecánica						
		Solitaire®		Otros		Múltiples		
								Valor P
Pacientes, n (%)		160	76,55	28	13,40	21	10,05	
Puerta-inyección de rtPA, min	Mediana (Q25-Q75)	32,50	22,75-50,50	27,50	18-35,50	28	19,50-44,25	0,383
Puerta-punción femoral, min	Mediana (Q25-Q75)	73	49-113,50	74	52-115,25	97,50	46,75-131	0,879
Procedimiento, min	Mediana (Q25-Q75)	37	25-58	35	23,30-54,30	56	40-75	0,020
Anestesia general, n (%)	No	138	86,79	28	100,00	21	100,00	0,045
	Si	21	13,21	0	0,00	0	0,00	
rtPA previo, n (%)	No	80	50	13	46,43	11	52,38	0,911
	Si	80	50	15	53,57	10	47,62	
Aspiración distal, n (%)	No	36	26,28	10	37,04	7	36,84	0,385
	Si	101	73,72	17	62,96	12	63,16	
Catéter-guía-balón, n (%)	No	74	68,52	13	59,09	13	81,25	0,349
	Si	34	31,48	9	40,91	3	18,75	
Número de pases	Mediana (Q25-Q75)	2	1-3	1	1-2,75	4,50	3-6,75	0,383
Otros tratamientos vasculares, n (%)	No	119	74,38	25	89,29	19	90,48	
	Angioplastia	13	8,12	2	7,14	1	4,76	
	Stent	15	9,38	1	3,57	0	0,00	
	Otros	5	3,12	0	0,00	1	4,76	
	Perdidos	8	5,00	0	0,00	0	0,00	
Estenosis ACI intracraneal, n (%)	No	95	59,38	17	60,71	14	66,67	0,917
	< 50 %	22	13,75	5	17,86	3	14,29	
	> 50 %	5	3,12	2	7,14	1	4,76	
	Casioclusión	11	6,88	1	3,57	0	0,00	
	Oclusión	22	13,75	3	10,71	2	9,52	
	Perdidos	5	3,12	0	0,00	1	4,76	

rtPA: forma recombinante del activador tisular del plasminógeno, del inglés, *recombinant tissue Plasminogen Activator* (rtPA); Q25-Q75: cuartil 25-cuartil 75; ACI: arteria carótida interna.

Tabla 57. Estudio comparativo entre pacientes tratados con el dispositivo Solitaire®, pacientes tratados con otros *stentriever*s y con combinación de varios *stentriever*s. Resultados clínicos y radiológicos.

Pacientes tratados con trombectomía mecánica								
		Solitaire®		Otros		Múltiples		Valor p
		Número de casos	Porcentaje (%)	Número de casos	Porcentaje (%)	Número de casos	Porcentaje (%)	
Pacientes		160	76,55	28	13,40	21	10,05	
Recanalización	≤ 2a	30	18,99	3	11,11	9	42,86	0,027
	≥ 2b	128	81,01	24	88,89	12	57,14	
HICS	No	150	93,75	23	82,14	18	85,71	0,074
	Si	10	6,25	5	17,86	3	14,29	
Hemorragia	No	121	75,62	21	75,00	15	71,43	0,225
	IH1	10	6,25	0	0,00	0	0,00	
	IH2	8	5,00	2	7,14	4	19,05	
	HP1	6	3,75	0	0,00	0	0,00	
	HP2	7	4,38	3	10,71	0	0,00	
	Remoto/ extraaxial	8	5,00	2	7,14	2	9,52	
Mejoría clínica significativa 24 h	No	70	45,16	13	46,43	15	71,43	0,076
	Si	85	54,84	15	53,57	6	28,57	
Independencia funcional 3 meses	No	75	55,15	13	61,90	13	72,22	0,355
	Si	61	44,85	8	38,10	5	27,78	
Mortalidad hospitalaria	No	136	88,9	22	78,6	19	90,5	0,313
	Si	17	11,1	6	21,4	2	9,5	
Complicaciones	No	123	77,36	24	85,71	15	71,43	0,676
	Disección	6	3,77	0	0,00	2	9,52	
	Perforación	3	1,89	1	3,57	0	0,00	
	Embolia	8	5,03	1	3,57	2	9,52	
	Otras	19	11,95	2	7,14	2	9,52	

HICS: hemorragia intracraneal sintomática; IH: infarto hemorrágico ; HP: hematoma parenquimatoso.

5.3. RESULTADOS OBJETIVO ESPECÍFICO 4

- Caracterizar la seguridad y efectividad de la TM en pacientes menores de 18 años con ictus isquémico agudo.

5.3.1. SELECCIÓN DE LA POBLACIÓN A ESTUDIO

Dentro del período de estudio, se identificaron un total de 4 pacientes menores de 18 años con ictus isquémico agudo tratados con TM. Los pacientes fueron numerados del 1 al 4 de forma cronológica.

5.3.2. DESCRIPCIÓN DE LA POBLACIÓN A ESTUDIO

5.3.2.1. Características clínicas basales

Todos los pacientes eran mujeres. Dos de los pacientes tenían 13 años (pacientes 2 y 4), uno tenía 14 (paciente 1) y otro 16 (paciente 3). La puntuación basal NIHSS fue de 19, 7, 8 y 18 respectivamente.

El paciente 1 no tenía ninguna afección subyacente conocida. El paciente 2 tenía la enfermedad de Rendu-Osler-Weber con múltiples malformaciones arteriovenosas pulmonares, así como una mutación en el gen de la protrombina. El paciente 3 estaba en tratamiento con anticonceptivos orales para los dolores menstruales. Sin embargo, no se identificaron alteraciones en el perfil de coagulación hematológica. El paciente 4 tenía un canal auriculoventricular completo previamente reparado quirúrgicamente (tipo 1 de Rastelli) con estenosis mitral residual, que requirió una válvula mitral mecánica y estaba tomando acenocumarol. Se consideró que la etiología de su ictus isquémico fue el incumplimiento de esta medicación.

En cuanto a la presentación clínica, el paciente 1 presentó dolor de cabeza súbito mientras dormía. Se tomó un ibuprofeno y se volvió a dormir. Sin embargo, aproximadamente 15 minutos después, se despertó de nuevo y su madre objetivó una afasia global y una hemiplejía derecha completa (NIHSS = 19). El paciente 2 se presentó en el servicio de urgencias con dolor de cabeza, bradipsiquia, paresia de las

extremidades superiores y hemihipoestesia del lado derecho (NIHSS = 7). El paciente 3 se despertó con un inicio súbito de afasia de expresión. Veintinueve días antes de esta sintomatología, la paciente se había sometido a una embolización de una de las fístulas pulmonares, la cual transcurrió sin incidencias. No se objetivaron déficits motores (NIHSS = 8). El paciente 4 se presentó en el servicio de urgencias con desviación oculocefálica derecha, hemianopsia homónima izquierda, parálisis facial izquierda y hemiplejía completa del lado izquierdo (NIHSS = 18). Las características clínicas basales de los 4 pacientes se resumen en la tabla 58.

Tabla 58. Características clínicas basales de la población a estudio.

Pacientes tratados con trombectomía mecánica				
	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3	Paciente 4
Sexo	Mujer	Mujer	Mujer	Mujer
Edad, años	14	13	16	13
NIHSS a la presentación	19	7	8	18
mRS preictus	0	1	0	1
Patología de base	Inexistente	Síndrome de Rendu-Osler-Weber + mutación en el gen de la protrombina	Inexistente	Cardiopatía congénita intervenida
Causa de ictus	Idiopática	Embólica	Idiopática	No adherencia al tratamiento

mRS: escala de Rankin modificada, del inglés, *modified Rankin Scale* (mRS); NIHSS: del inglés, *National Institute of Health Stroke Scale* (NIHSS).

5.3.2.2. Características radiológicas basales y de procedimiento

Respecto a la modalidad de imagen para el diagnóstico de ictus isquémico agudo, tanto en el paciente 1 como en el 3, se utilizó el protocolo estándar de neuroimagen establecido para el diagnóstico de pacientes adultos con clínica de ictus isquémico agudo (paciente 1: TC multimodal, paciente 3: RM multimodal). Para el diagnóstico en el caso del paciente 2, se realizó una RM sin contraste intravenoso que incluía secuencias Angio-RM-TOF, DWI y T2-FLAIR intracraneales. Para el diagnóstico del paciente 4, se realizó una TCSC y una Angio-TC de una fase de cabeza y cuello.

El paciente 1 mostró una leve pérdida de la diferenciación de la sustancia gris-sustancia blanca en la ínsula izquierda (ASPECTS=9) así como una oclusión del segmento M1 de la ACM izquierda en la Angio-

TC. La PTC mostró un aumento del TTM en el territorio de la ACM izquierda sin cambios en FSC o VSF. La RM del paciente 2 mostró un área de alta señal en T2-FLAIR. La Angio-RM mostró una oclusión en el segmento distal de la AB. En el caso del paciente 3, la RM mostró un área de difusión restringida cortico-subcortical frontoinsular izquierda sin alteraciones en las secuencias potenciadas en T2 (DWI-ASPECTS= 7). La Angio-RM mostró una oclusión en el segmento M2 de la ACM izquierda. La PRM mostró un defecto de perfusión en la división anterior del territorio de la ACM izquierda. En el paciente 4, la TCSC mostró hipoatenuación del córtex insular derecho (ASPECTS= 9). La Angio-TC confirmó la oclusión en tándem de la ACI y el segmento M1 de la ACM derecha.

Respecto al tratamiento, ningún paciente recibió TIV antes de la TM. Se utilizó catéter-guía-balón en los pacientes 1 y 4, aspiración distal en el paciente 3. En el paciente 4 se utilizó la técnica de aspiración directa de primer paso (duración de la aspiración: 30 s). Dos pacientes requirieron anestesia general (pacientes 2 y 4). El tiempo medio de procedimiento fue de 68,4 min (DE: 26,4 min). No se identificaron complicaciones intraprocedimiento. Las características radiológicas y los detalles del procedimiento se resumen en las tablas 59 y 60.

Tabla 59. Características radiológicas basales de la población a estudio.

Pacientes tratados con trombectomía mecánica				
	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3	Paciente 4
Técnica de imagen	TC multimodal	Angio-RM	RM multimodal	Angio-TC
Lugar de la oclusión	ACM: M1 izquierda	AB	ACM: M2 izquierda	ACI derecha + ACM: M1 izquierda
ASPECTS	9	NA*	7**	9

*Isquemia de la circulación posterior; **DWI-ASPECTS. NA: No aplicable; TC: tomografía computarizada, RM: resonancia magnética; Angio-TC: angiografía por TC; ACM: arteria cerebral media.

Tabla 60. Características del procedimiento endovascular de la población a estudio.

Pacientes tratados con trombectomía mecánica				
	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3	Paciente 4
Anestesia general	No	Si	No	Si
Técnica	<i>Stentriever</i> + aspiración distal	ADAPT	<i>Stentriever</i> + aspiración distal	<i>Stentriever</i> + aspiración distal
Tiempo puerta-aguja, min	70	30	50	87
Procedimiento, min	66	25	21	99
Número pases	1	NA	1	3
Lugar de punción	Arteria femoral derecha	Arteria femoral derecha	Arteria femoral derecha	Arteria femoral derecha
Introduccion	8 French x 11 cm introductor femoral	6 French x 80 cm Neuro Max®	6 French x 90 cm Neuro Max®	8 French x 11 cm introductor femoral
Catéter-guía-balón	8 French x 95 cm Merci®	No usado	No usado	8 French x 95 cm Merci®
Aspiración	No usado	6/1,67 French x 132 cm MAX Reperfusion Catheter®	5,2 French x 115 cm Navien Intracranial Support Catheter®	No usado
Microcatéter	2,7/2,4 French x 160 cm Microcatéter Rebar-18®	2,7/2,4 French x 160 cm Microcatéter Rebar-18®	2,7/2,4 French x 160 cm Microcatéter Rebar-18®	2,7/2,4-French x 160 cm Microcatéter Rebar-18®
<i>Stentriever</i>	4 mm x 20 mm Solitaire®	No usado	4 mm x 20 mm Solitaire®	4 mm x 20 mm Solitaire®
Dispositivo de cierre femoral	No usado	No usado	Dispositivo MynxGrip®	No usado

NA: No aplicable.

5.3.3. RESULTADOS CLÍNICOS Y RADIOLÓGICOS

Todos los pacientes lograron una recanalización completa, con TICI 3 en los pacientes 2 y 3 y TICI 2b en los pacientes 1 y 4. La puntuación NIHSS fue de 4, 5, 0 y 4 respectivamente. Todos los pacientes alcanzaron independencia funcional a los 3 meses. Los resultados clínicos y radiológicos de la población a estudio se resumen en la tabla 61.

Tabla 61. Resultados clínicos y radiológicos de la población a estudio.

Pacientes tratados con trombectomía mecánica				
	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3	Paciente 4
Duración estancia posprocedimiento, días	5	37	3	11
mTICI final	2b	3	3	2b
NIHSS 24 h	4	5	0	4
mRS 3 meses	1	2	0	1
Último resultado de mRS (meses)	1 (86 meses)	2 (69 meses)	0 (42 meses)	1 (39 meses)
Imagen de control 24 h	TC sin contraste	RM sin contraste	TCSC	TCSC
Imagen de seguimiento (12 meses posprocedimiento)	RM sin contraste	RM sin contraste	TCSC	TCSC

mTICI: del inglés, *modified Thrombolysis In Cerebral Infarction* (mTICI); mRS: escala de Rankin modificada, del inglés, *modified Rankin Scale* (mRS); NIHSS: del inglés, *National Institute of Health Stroke Scale* (NIHSS); TC: tomografía computarizada, RM: resonancia magnética; TCSC: TC sin contraste endovenoso.

6. DISCUSIÓN

6.1. BREVE DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS OBTENIDOS

El ictus isquémico agudo es uno de los problemas más importantes que afronta la salud pública mundial en la actualidad.

- La TM no es una técnica inocua. A pesar de las complicaciones, aproximadamente el 13 % de los pacientes con CAI consiguen buenos resultados clínicos a largo plazo.
- La TM en solitario o junto con alteplasa es la técnica de elección para pacientes con ictus isquémico agudo y OGV.
- Los dispositivos de TM de tercera generación o *stentriever*s, han mostrado una clara superioridad respecto a sus predecesores y no parece que haya diferencias entre los diferentes modelos existentes en el mercado.
- El ictus isquémico agudo es una causa cada vez más reconocida de mortalidad y morbilidad en la infancia. Parece que la TM es una técnica segura y eficaz en pacientes menores de 18 años que cumplen criterios clínicos y radiológicos similares a los dictados en las guías de tratamiento para adultos.

6.1.1. OBJETIVO ESPECÍFICO 1: DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS

Como se ha mencionado con anterioridad, las tasas de complicaciones de la TM publicadas en los grandes ensayos clínicos aleatorizados oscilan entre el 4 % y el 29 %^{2-6,263,301} y en estudios prospectivos y otros registros entre el 7 % y el 31 %.³⁰²⁻³⁰⁷ Sin embargo; es difícil de estimar la verdadera tasa de complicaciones en estos estudios ya que no todos describen el mismo tipo de complicaciones ni las clasifican de igual manera. Por lo tanto, estos porcentajes son difíciles de extrapolar y comparar con los obtenidos en nuestro estudio.

De los 1445 pacientes incluidos en este estudio, 54 (3,74 %) presentaron alguna complicación arterial intracraneal atribuible al procedimiento. Los pacientes que se complicaron tenían como antecedente más frecuente AIT. Asimismo, las complicaciones fueron en proporción más frecuentes en la circulación posterior y especialmente en el segmento V1 de la arteria vertebral.

Los pacientes con CAI presentaron una mayor duración del procedimiento, requirieron anestesia general más frecuentemente; obtuvieron una menor tasa de recanalización completa, menor mejoría clínica a las 24 h, menor independencia funcional y mayor tasa mortalidad a los 3 meses. A pesar de estos datos, aproximadamente un 13 % de los pacientes con CAI alcanzaron la independencia funcional a los 90 días.

6.1.2. OBJETIVO ESPECÍFICO 2: DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS

A pesar de los avances en el tratamiento del ictus isquémico agudo, persiste una duda fundamental. Ésta es si debe utilizarse la alteplasa en combinación con la TM o no. Tradicionalmente, existen dos corrientes de intervencionistas opuestas; los que creen que la alteplasa facilita el tratamiento endovascular y los que creen que lo dificultaba. Este último grupo alega, entre otras razones, que el rtPA podría contribuir a la fragmentación del trombo y complicar, por lo tanto, su captura con el *stentriever*.³⁸¹

Para llevar a cabo nuestro objetivo, dividimos los 1445 pacientes en dos grupos según hubieran recibido rtPA previo a la TM o no. El 47,61 % (n = 688) recibieron tratamiento previo con rtPA y el 52,39 % (n = 757) no. El ictus del despertar fue más frecuente en los pacientes que no recibieron rtPA. Además, los pacientes que no recibieron rtPA previo tenían una mayor tasa de AIT previo, cardiopatía isquémica, diabetes mellitus, enfermedad arterial periférica, fibrilación auricular, hipertensión e insuficiencia cardiaca.

La duración del procedimiento fue significativamente menor en los pacientes en los que se utilizó rtPA previo. La tasa de recanalización fue mayor en los pacientes con rtPA previo, sin embargo, no alcanzó la significación estadística. Las tasas de HICS, la mejoría clínica a las 24 h e independencia funcional a los 3 meses fueron similar en ambos grupos. Es importante destacar que la tasa de mortalidad a los 90 días fue significativamente mayor en los pacientes del grupo TM-rtPA.

6.1.3. OBJETIVO ESPECÍFICO 3: DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS

Tras el éxito de los 5 ensayos clínicos de casos y controles, prospectivos y aleatorizados²⁻⁶ que compararon el tratamiento de recanalización intraarterial con el tratamiento médico estándar y que concluyeron clara superioridad a la TM, los *stentriever*s se posicionaron como estándar de tratamiento de esta patología. Así, la industria comenzó a fabricar diferentes modelos de *stentriever*s, cada uno de ellos con pequeñas diferencias respecto a los previamente existentes. Es por ello que decidimos comparar los resultados obtenidos con diferentes dispositivos, todos pertenecientes a los dispositivos *stentriever*s.

Se dividieron a los 209 pacientes en grupos según el dispositivo utilizado. El primer grupo de pacientes fue tratado con el dispositivo de TM Solitaire®. El segundo grupo fue tratado con un dispositivo tipo *stentriever*, diferente del Solitaire®. Los dispositivos utilizados fueron los siguientes: Trevo®, Zilver®, Eric®, Embotrap®, Capture® y Preset®. Y el tercer grupo de pacientes fue tratado con una combinación de dispositivos, también pertenecientes al grupo de los *stentriever*s.

En el tercer grupo predominaron significativamente las mujeres. No hubo otras diferencias estadísticamente significativas entre los grupos respecto a las características clínicas basales o los factores de riesgo cardiovascular.

Respecto a los resultados clínicos y radiológicos, la tasa de recanalización completa fue significativamente menor en el grupo de pacientes tratados con varios dispositivos. Las tasas de mejoría clínica significativa a las 24 h e independencia funcional a los 3 meses fueron menores en el tercer grupo pero no alcanzaron la significación estadística. No se identificaron diferencias en los resultados entre los pacientes del primer y segundo grupo.

6.1.4. OBJETIVO ESPECÍFICO 4: DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS

El ictus isquémico pediátrico puede tener consecuencias personales, familiares y económicas devastadoras. Los niños pueden experimentar déficits neurológicos permanentes. Existen desafíos en la evaluación y el manejo de estos pacientes desde el reconocimiento hasta el diagnóstico y el tratamiento. En la actualidad se realiza un pequeño número de TM en la población pediátrica, es posible que una de las causas sea el infradiagnóstico y el retraso en el diagnóstico.

Dado que no existe literatura suficiente al respecto decidimos evaluar los casos de ictus isquémico agudo en pacientes menores de 18 años tratados con TM en nuestro centro.

Los 4 pacientes incluidos fueron mujeres. En 2 pacientes se utilizó el protocolo estándar de neuroimagen establecido para el diagnóstico de pacientes adultos con clínica de ictus isquémico agudo. Respecto al tratamiento, ningún paciente recibió TIV previo a la TM. Los 4 pacientes obtuvieron una recanalización completa y alcanzaron independencia funcional a los 3 meses.

6.2. REVISIÓN DE LA LITERATURA EXISTENTE Y CONTRIBUCIÓN DE LOS RESULTADOS OBTENIDOS

El ictus isquémico agudo con su diagnóstico y tratamiento es, sin duda, una de las grandes revoluciones de la medicina moderna. Es por ello, que nos propusimos evaluar como la Neurorradiología diagnóstica y terapéutica ha contribuido a llevar a cabo este gran cambio.

6.2.1. LITERATURA SOBRE COMPLICACIONES ARTERIALES INTRAPROCEDIMIENTO DE LA TROMBECTOMÍA MECÁNICA Y DISCUSIÓN DE NUESTROS RESULTADOS

Las disecciones y perforaciones arteriales son, afortunadamente, complicaciones poco frecuentes de la TM con *stentriever*. Es por ello que su mecanismo, factores de riesgo, tratamiento y resultados a largo plazo no han sido descritos de manera fiable.

El metaanálisis HERMES,¹³⁶ incluyó 10 (1,6 %) perforaciones que se produjeron en un total de 634 pacientes aleatorizados para recibir terapia endovascular. Estas perforaciones se distribuyeron del siguiente modo: 5 en REVASCAT,⁵ 2 en MR CLEAN,² 1 en EXTEND IA,⁶ 1 en ESCAPE,³ y 1 en SWIFT PRIME.⁴ Sin embargo, este metaanálisis no publicó otras complicaciones intraprocedimiento. Estos datos son similares a los obtenidos en nuestro estudio. El 2,01 % (n = 29) de los pacientes presentaron una disección arterial intracraneal y el 1,73 % (n = 25) una perforación.

Por otro lado, es muy frecuente el hallazgo de HSA en las imágenes de seguimiento en pacientes sometidos a TM con *stentriever*. Sin embargo, la literatura sugiere que la HSA en las imágenes posprocedimiento rara vez se relaciona con una perforación franca del vaso reconocida previamente por un intervencionista durante el procedimiento. Como ejemplo, Yoon et al.³¹⁷ mostraron, en un estudio de 74 pacientes consecutivos con ictus isquémico agudo tratados con TM, que el 16 % de los casos mostraba HSA pura o HSA mixta con extravasación de contraste. Este estudio no identificó ninguna perforación o disección arterial en los pacientes incluidos.

Los mecanismos propuestos para explicar estas disecciones o perforaciones arteriales angiográficamente ocultas con extravasación de sangre y/o contraste endovenoso, se basan en el estiramiento de las arteriolas y las vénulas acompañantes en el espacio subaracnoideo durante el despliegue del *stentriever*, así como en la rotura de las barreras de permeabilidad microvascular cerebral.^{317,382} En los ensayos clínicos SWIFT¹⁷³ y TREVO 2,²⁸⁷ que compararon los *stentriever*s Solitaire® y Trevo® con el dispositivo de primera generación, Merci®, encontraron que el 4 % y el 11 % de los pacientes tratados en el grupo de los *stentriever*s tenían HSA respectivamente. Sin embargo, solo se identificó una perforación arterial en cada ensayo clínico. Estos casos de HSA posprocedimiento sin diagnóstico de perforación arterial intraprocedimiento se caracterizan por un curso bastante benigno. En el estudio de Yoon et al.,³¹⁷ independientemente de la HSA posprocedimiento, los pacientes tenían tasas similares de mejoría clínica e independencia funcional a los 3 meses. De manera similar, otros estudios tampoco mostraron relación entre TM con *stentriever* y HSA posprocedimiento y peores resultados clínicos.^{383,384}

Acorde con la literatura existente, en nuestro caso no se contabilizó la HSA posprocedimiento como marcador de complicaciones; sin embargo, si que se requirió un diagnóstico previo durante el procedimiento por parte del intervencionista.

En nuestro estudio se pueden observar varias tendencias que indican que los pacientes que finalmente, se complicaron podrían tener un riesgo predisponente al daño vascular. Primero, los pacientes con CAI tenían un antecedente de AIT significativamente mayor (24,07 % frente a 12,44 %; $p = 0,012$). Esto podría ser un marcador del estado de los vasos intracraneales. Por tanto, los pacientes con antecedente de AIT tendrían una peor calidad de los vasos intracraneales, precipitando complicaciones vasculares. En segundo lugar, se produjo una mayor proporción de complicaciones en la circulación posterior relacionadas con el daño del segmento V1 de la AV (20,37 % frente a 0,43 %; $p < 0,001$). El segmento V1 es probablemente más débil en comparación con las arterias de circulación anterior. Así al navegar el microcatéter o *stentriever* a través de este segmento podría disecar o romper la arteria.

No hubo más complicaciones en las oclusiones distales (12,01 % frente a 11,11 %; $p = 0,843$) respecto a las proximales, como si se ha observado en estudios previos con menor número de pacientes.³¹¹ Tampoco se identificaron diferencias respecto al hemisferio afectado ($p = 0,589$).

El tiempo puerta-inyección de rtPA fue similar en ambos grupos ($p = 0,280$); sin embargo, la duración del procedimiento fue significativamente mayor en los pacientes con complicaciones ($p < 0,001$).

Esto se deriva probablemente de los tratamientos de rescate que requieren estos pacientes tras producirse la CAI.

Respecto al tipo de sedación, los pacientes con CAI requirieron anestesia general de forma más frecuente alcanzando la significación estadística (15,96 % frente a 27,78 %; $p = 0,021$). Esto plantea dos cuestiones. Por un lado, puede ser que en estos pacientes con complicaciones se comenzara el procedimiento con sedación consciente y al producirse la complicación requirieran anestesia general intraprocedimiento o que realmente estos pacientes con CAI desde el principio recibieran anestesia general. De ocurrir esta última premisa, este hallazgo apoyaría la corriente que indicaba que la anestesia general podría influir negativamente, al contrario de lo que se pensaba tradicionalmente, sobre los resultados clínicos de estos pacientes. Esta teoría se ha confirmado recientemente.³⁸⁵

La tasa de recanalización completa fue significativamente menor en los pacientes con complicaciones (80,16 % frente a 35,19 %; $p < 0,001$). Aún así, el 35 % lograron la realización completa. La HICS también fue significativamente mayor en los pacientes con (CAI 3,33 % frente a 16,67 %; $p < 0,001$).

Nuestro estudio indica un mal resultado clínico en pacientes con este tipo de complicaciones. Casi la mitad de los pacientes que se complicaron fallecieron después de 3 meses y la tasa global de mejoría clínica significativa a las 24 h fue tan solo del 14,29 %. Sin embargo, el 12,96 % de los pacientes alcanzaron la independencia funcional a los 3 meses. Esto sugiere que algunos pacientes a pesar de la complicación intraprocedimiento tienen potencial para una buena recuperación, avalando, aún más, el papel tan importante de la TM en pacientes con ictus isquémico agudo. Un dato relevante que se deriva de este estudio es que no se identificó relación entre el tipo de complicaciones intraprocedimiento y la administración de rtPA. La complicación intraprocedimiento que menor tasa de independencia funcional a los 3 meses alcanzó fue la perforación.

Existen pocas publicaciones acerca de posibles técnicas de rescate en caso de perforación/disección arterial durante la TM con *stentriever*. El manejo de tales complicaciones generalmente sigue los mismos principios que el tratamiento endovascular de aneurismas y otras lesiones vasculares.³⁰⁰

La perforación arterial intraprocedimiento requiere una rápida actuación por parte del equipo de neurointervencionismo; similar a cualquier procedimiento de rotura de un vaso. El primer paso es la comprobación de la perforación mediante una arteriografía cerebral convencional. Las medidas iniciales incluyen reducir la presión arterial y revertir la anticoagulación. Además, si el paciente está recibiendo

infusión de rtPA, éste debe detenerse de inmediato. El dispositivo con el que se ha producido la lesión vascular no debe retirarse inmediatamente ya que puede estar ocluyendo parcialmente el sitio de la perforación. Tras esto se puede considerar el inflar un balón intracraneal para tamponar el sangrado, desplegar un *coil* sin liberarlo o incluso realizar compresión manual sobre la ACI cervical. Si el sangrado persiste después haber mantenido el balón inflado durante un periodo de tiempo suficiente, se puede proceder a inyectar agentes embólicos líquidos o liberar *coils* para ocluir el segmento arterial dañado e interrumpir la hemorragia. Estos pacientes serán monitorizados muy de cerca. Las consecuencias de la oclusión arterial a menudo resultan en un ictus isquémico agudo de gran tamaño con los consiguientes riesgos de discapacidad grave, necesidad de hemicraniectomía descompresiva y muerte.

En el caso de las disecciones arteriales, las opciones de tratamiento incluyen el uso de anticoagulantes o antiagregantes para disecciones que no limitan el flujo o casos asintomáticos. En casos graves limitantes de flujo puede ser necesario la colocación de un *stent*.

Es importante saber que existen importantes diferencias en las estrategias de tratamiento de los casos de TM complicados por disección o perforación entre los intervencionistas. Algunos consideran estos casos como ACV hemorrágicos y se centran en lograr la hemostasia, mientras que otros consideran que la reperusión completa debe ser el objetivo final y, manteniendo la estabilidad clínica del paciente, persiguen este resultado. Estas diferencias interoperatorio dificultan el análisis de los resultados clínicos.

En resumen, la tasa de complicaciones obtenida en nuestro estudio es acorde con las publicadas previamente en la literatura como se ha comentado anteriormente. Las estrategias de diagnóstico y tratamiento difieren entre intervencionistas y por lo tanto es difícil comparar estos resultados con otras series. Estudios futuros con técnicas diagnósticas y terapéuticas estandarizadas permitirán obtener datos que reflejen exactamente la práctica real y con ellos podremos establecer un tratamiento extrapolable a otros casos similares. Los mensajes que deben derivarse de este estudio son; primero, que la tasa de CAI es relativamente baja por lo que la TM es una técnica segura; y, que; a pesar de las complicaciones, aproximadamente un 35 % consiguen una recanalización completa y casi un 13 % de estos pacientes alcanzan la independencia funcional a los 3 meses. Estos resultados colocan, una vez más, a la TM como una técnica eficaz a pesar de potenciales complicaciones.

6.2.2. LITERATURA EXISTENTE SOBRE TROMBECTOMÍA MECÁNICA EN SOLITARIO

FRENTE A TROMBECTOMÍA MECÁNICA CON rtPA Y DISCUSIÓN DE NUESTROS

RESULTADOS

El tratamiento con rtPA se considera hoy en día una de las piezas angulares del tratamiento del ictus isquémico. Sin embargo, en numerosas ocasiones, la alteplasa no consigue la reperusión arterial, especialmente en vasos de gran tamaño. En estos casos la TM se ha mostrado muy útil.²⁻⁶

El beneficio de combinar o no TIV con TM respecto a la TM en solitario aún no ha sido completamente establecido. Como consecuencia de esta situación, se han publicado en los últimos años varios estudios como el llevado a cabo por nosotros para conocer los posibles beneficios o perjuicios y ventajas o inconvenientes de la realización de la TM con o sin la administración de rtPA previo. Estos estudios han mostrado resultados diversos a lo largo del tiempo.^{266,274,278,386,387}

Es por ello que nos planteamos comprobar si la alteplasa que por sí sola ya logra la recanalización completa en el 6 % al 30 %³⁸⁸ de los pacientes con OGV aguda, o en combinación con la TM brinda beneficios adicionales a los resultados de los pacientes sometidos a TM, una modalidad de tratamiento que ofrece una tasa de recanalización completa del 70 % al 80 %.²⁻⁶

Las guías actuales de tratamiento respaldan la pauta de ofrecer alteplasa a pacientes elegibles incluso si están siendo considerados para TM.¹²⁰ Sin embargo, la realidad es que en la actualidad existe información contradictoria al respecto. Diversos estudios concluyen que los resultados clínicos obtenidos en pacientes tratados con TM-rtPA son equiparables a los obtenidos en pacientes tratados con TM+rtPA.^{277,278,389} Otros, en cambio, apoyan la idea de que el la administración de alteplasa facilita la recanalización intracraneal con TM, resultando en tiempos de procedimiento más cortos, mayores tasas de independencia funcional y menor mortalidad. Además, en estos estudios, la alteplasa no parece influir en el desarrollo de HICS.^{280,281,386}

Nuestro estudio incluyó 1445 pacientes a los que dividimos en dos grupos según hubieran recibido rtPA previo a la TM o no. La duración del procedimiento fue significativamente menor en los pacientes tratados con TM+rtPA (70 min frente a 78 min; $p = 0,002$). Esto podría indicar que la alteplasa de alguna forma facilita el tratamiento endovascular. Así, el rtPA puede facilitar la extracción o inducir la

recanalización incluso antes de que el dispositivo alcance el coágulo, lo que favorece un tiempo de procedimiento más corto. Reflejo de esto es que en un pequeño porcentaje de pacientes incluidos en los grandes ensayos clínicos multicéntricos de TM (4-7 %), la alteplasa previa anuló la necesidad de TM posterior.^{136,390} En nuestro caso en 75/1639 y 13/1727 pacientes (figuras 15 y 16) la inyección de rtPA consiguió una recanalización completa que eliminó la TM mecánica posterior. Sin embargo, un dato importante es que en los pacientes del grupo TM-rtPA, la oclusión se localizó de forma más frecuente en la circulación posterior (8,72 % frente a 12,95 %; $p = 0,010$). Los ictus de circulación posterior han sido relacionados con una mayor duración del procedimiento por sí mismos respecto a los ictus de circulación anterior.³⁹¹

Los pacientes del grupo TM+rtPA obtuvieron una mayor tasa de recanalización completa que alcanzó el límite de la significación estadística (80,67 % frente a 76,49 %; $p = 0,053$). Estos resultados avalan que la alteplasa sistémica podría facilitar la TM y servir como complemento para lograr tasas de recanalización más altas. Además, estas mayores tasas de recanalización completa en pacientes tratados con rtPA podrían indicar que la alteplasa también muestra beneficios en la isquemia multifocal y en trombos distales a los que no accede la TM como se ha descrito previamente.³⁹²

La tasa de mortalidad a los 3 meses fue significativamente menor en los pacientes tratados con alteplasa (14,03 % frente a 21,33 %; $p = 0,001$). Además, a pesar de no ser estadísticamente significativo los pacientes del grupo TM+rtPA alcanzaron una mayor tasa de independencia funcional a los 3 meses (43,75 % frente a 40,03 %; $p = 0,152$). No hubo prácticamente diferencias en cuanto a la tasa de mejoría clínica significativa a las 24 h (67,71 % frente a 68,37 %; $p = 0,795$).

Estos resultados favorables en los pacientes que recibieron alteplasa pueden explicarse por dos razones. La primera es que los pacientes que no recibieron rtPA tenían una presentación más tardía y tasas más altas de AIT previo, cardiopatía isquémica, diabetes mellitus, enfermedad arterial periférica, fibrilación auricular, hipertensión e insuficiencia cardíaca. Así mismo, también tenían un mayor antecedente de ingesta de fármacos antiagregantes, anticoagulantes e IECAS. Esto puede ser reflejo del estado vascular intracraneal resultando en peores datos clínicos tras la TM. Como consecuencia, es lógico que los pacientes en el grupo de TM-rtPA tuvieran menos probabilidades de alcanzar una recanalización completa y un mejor resultado funcional. Por otro lado, estos mejores resultados clínicos en los pacientes con TM+rtPA podrían ser el resultado de una tasa más alta de recanalización completa y un tiempo de procedimiento más corto.

Un dato fundamental de nuestro estudio es que la tasa de HICS no fue diferente entre los dos grupos ($p = 0,089$). Aunque los pacientes que reciben anticoagulación, y por lo tanto no elegibles para recibir alteplasa, tienen mayores posibilidades de complicaciones hemorrágicas, también se sabe que los trombolíticos intravenosos inducen una coagulopatía transitoria que puede aumentar e igualar el riesgo de complicaciones hemorrágicas entre los dos grupos.^{393,394} Coutinho et al.³⁹⁰ estudiaron específicamente la relación entre la alteplasa y la coagulopatía y no encontraron evidencia de aumento de HICS en pacientes tratados con TM+rtPA. Este estudio también sugiere que la terapia combinada se asocia con una mayor mejoría neurológica temprana, independencia funcional de 3 meses y menor mortalidad.

Los resultados obtenidos en nuestro estudio son equiparables a los publicados en un metaanálisis reciente que incluyó 30 estudios desde enero de 2017 hasta junio de 2020 con 7191 pacientes en el grupo de TM+rtPA y 4891 pacientes en el grupo de TM-rtPA.³⁸⁶ Mostraron que, en comparación con los pacientes tratados con TM-rtPA, los tratados con TM+rtPA obtuvieron mayores tasas de recanalización completa, mejores resultados clínicos y menor tasa de mortalidad a los 90 días sin aumentar el riesgo de complicaciones hemorrágicas a corto plazo.

Del mismo modo, un estudio de China en el que se incluyeron un total de 7674 pacientes de 592 centros,³⁹⁵ mostró que el uso previo de TIV resultaba en tasas más altas de mejoría clínica significativa. Sin embargo, también se asociaba con un mayor riesgo de hemorragia intracraneal.

De forma opuesta otro ensayo clínico prospectivo de casos y controles desarrollado en China, mostró que la TM en solitario no era inferior en cuanto al resultado funcional, con un margen de confianza del 20 %, a la TM precedida de alteplasa administrada en las 4,5 h siguientes al inicio de los síntomas.²⁷⁸

Abilleira S et al.³⁸⁷ publicaron un análisis retrospectivo en 2017 utilizando también el registro poblacional SONIA. Compararon pacientes con y sin rtPA previo a la TM. Sin embargo, sus criterios de inclusión difieren de los nuestros. En nuestro estudio se incluyeron los pacientes con ictus de circulación posterior y se excluyeron los pacientes que habían recibido tratamiento trombolítico intraarterial junto con la TM con intención de homogeneizar la muestra. Este estudio concluyó que no existían diferencias entre los grupos. El hecho de que en nuestro estudio los pacientes del grupo TM-rtPA tuvieran significativamente mayor tasa de ictus en la circulación posterior respecto al grupo TM+rtPA pudo influir positivamente en nuestros resultados. Un dato importante de este estudio es que el grupo de TM-rtPA tuvo un tiempo desde el inicio de los síntomas hasta la punción mayor respecto al grupo de TM+rtPA. Esto es razonable debido a

que uno de los criterios de inelegibilidad para recibir alteplasa sistémica es la presentación tardía. Respecto a este dato, la literatura existente es bastante dispar. Hay estudios que ratifican que efectivamente en los pacientes que no reciben alteplasa el tiempo desde el inicio de los síntomas hasta la punción es significativamente más prolongado.^{387,396} Por el contrario, otros estudios muestran que este tiempo es menor³⁹⁶⁻³⁹⁹ y otros no muestran diferencias.^{277,390,400-403} El hecho de que en ocasiones el tiempo desde el inicio de los síntomas hasta la punción sea mayor en el grupo de pacientes que reciben TM+rtPA puede deberse a que una proporción significativa de pacientes con ictus isquémico agudo reciben rtPA en centros no terciarios donde la TM no está disponible. Dichos centros aplican un protocolo de envío cuando se identifica un candidato a TM. Esta transferencia posterior puede provocar retrasos en el inicio del tratamiento endovascular.

Estos resultados tan dispares sugieren la necesidad de ensayos clínicos prospectivos más amplios que permitan comparar la terapia endovascular en solitario con el tratamiento combinado, de tal manera que se implementen y renueven las guías de tratamiento vigente en el caso de ser necesario.

6.2.3. LITERATURA EXISTENTE SOBRE DISTINTOS DISPOSITIVOS ENDOVASCULARES TIPO *STENTRIEVER* Y DISCUSIÓN DE NUESTROS RESULTADOS

El paradigma del tratamiento del ictus isquémico agudo ha cambiado drásticamente en los últimos años debido a la introducción de nuevos dispositivos de TM.²⁻⁶ Estos dispositivos, conocidos como *stentriever*s son dispositivos de tercera generación y consiguieron demostrar la superioridad de la TM frente a la alteplasa y cambiar así el rumbo del manejo del ictus isquémico agudo.

El dispositivo Solitaire AB® fue el primer *stentriever* utilizado para el tratamiento del ictus isquémico agudo.⁴⁰⁴ Inicialmente se diseñó como un *stent* desmontable y se aprobó para el tratamiento de aneurismas, posteriormente se aprobó una versión para el tratamiento del ictus isquémico en Europa. Los primeros informes comenzaron a publicarse en 2009, demostrando la efectividad del dispositivo Solitaire® como *stentriever*.⁴⁰⁴ A su vez, otros dispositivos de la misma categoría comenzaron a ser desarrollados por la competencia. Se utilizó el mismo concepto de *stent* «recuperable» pero con pequeñas modificaciones en el material, en la fuerza radial, en el diseño de la malla metálica del *stent* o en el extremo distal. Históricamente y hoy en día el dispositivo Solitaire® es uno de los más utilizados^{173,404-407}.

Por todo ello, el objetivo de nuestro estudio fue la comparación del dispositivo Solitaire® con otros de la misma categoría: Trevo®, Zilver®, Eric®, Embotrap®, Capture® y Preset®. Asimismo, se compararon estos dos grupos con un tercero tratados con varios dispositivos de tipo *stentriever*.

Las características clínicas basales y los factores de riesgo cardiovascular de los pacientes fueron similares entre los dos grupos. El porcentaje de mujeres en el tercer grupo fue significativamente mayor que en los otros dos. Igualmente, el lugar de oclusión fue distinto entre los 3 grupos, no teniendo el tercer grupo ninguna oclusión en territorio posterior. Estos datos se explican, probablemente, por el pequeño tamaño de la muestra.

No hubo diferencias en cuanto a los tiempos de procedimientos, tipo de anestesia o maniobras técnicas. Usamos aspiración distal en la mayoría de los casos. Una ventaja de utilizar el método de aspiración distal es que no requiere atravesar la oclusión, por lo que, en teoría, se reduce el riesgo de complicaciones. Park y Kwak⁴⁰⁸ demostraron un excelente perfil de seguridad de la aspiración distal con un catéter de reperusión 4MAX Penumbra (Penumbra Inc.) en una serie de 22 pacientes que presentaban una oclusión M2. Además, un estudio más reciente concluye que los *stentriever*s y un abordaje combinado para las oclusiones M2 parecen más efectivos que la aspiración distal directa. Sin embargo, estos métodos generan una mayor tasa de HSA en la imagen posprocedimiento.⁴⁰⁹

La tasa de recanalización completa fue similar en el grupo de pacientes tratados con Solitaire® respecto a los tratados con otro dispositivo tipo *stentriever* (81,01 % frente a 88,89 %); sin embargo, la tasa de recanalización completa en los pacientes tratados con varios dispositivos fue significativamente menor (57,14 %; $p = 0,027$). Es un dato razonable teniendo en cuenta que en los casos difíciles una de las estrategias que se pueden llevar a cabo es cambiar de material, utilizando un segundo o tercer dispositivo con perfil diferente, para así intentar resolver la contrariedad.

Las tasas de mejoría clínica significativa a las 24 h y la independencia funcional a los 3 meses fueron superiores en los dos primeros grupos respecto al tercero; pero no se alcanzó la significación estadística. Como se ha mencionado anteriormente, los casos en los que se utiliza distinto material suelen ser situaciones con un grado de dificultad mayor. Esto explicaría unos peores resultados clínicos.

No se identificó ninguna complicación relacionada con los dispositivos. Además, tampoco hubo diferencias significativas en el número de pases entre los grupos. A pesar de no funcionar la primera opción

de *stentriever* único, el 27,78 % de los pacientes tratados con múltiples dispositivos alcanzaron la independencia funcional a los 3 meses y no se incrementó la tasa de complicaciones intraprocedimiento.

En resumen, no se objetivaron diferencias entre los grupos tratados con un único dispositivo de tipo *stentriever*. Los resultados clínicos fueron peores en el tercer grupo, debido, probablemente, al mayor grado de dificultad de los casos. A pesar de esto, la combinación de dispositivos parece ser efectiva y segura en casos seleccionados. El dispositivo Solitarie®, fue el *stentriever* mayoritariamente utilizado en los grandes ensayos clínicos publicados en 2015 y la indicación actual se basa en estos resultados. Los demás dispositivos no tienen una validación tan sólida y este estudio puede contribuir a mostrar su seguridad y eficacia.

6.2.4. LITERATURA EXISTENTE SOBRE TROMBECTOMÍA MECÁNICA EN PACIENTES MENORES DE 18 AÑOS Y DISCUSIÓN DE NUESTROS RESULTADOS

El ictus isquémico agudo es una causa cada vez más reconocida de mortalidad y morbilidad en la infancia.⁴¹⁰⁻⁴¹³ Es una causa importante de discapacidad, y los niños suelen presentar déficits neurológicos persistentes.^{414,415} El tratamiento del ictus en la edad pediátrica a menudo es un desafío debido a los factores de riesgo y etiologías diversas dependientes de la edad, a la alta frecuencia de presentación clínica sutil o atípica y a la falta de datos basados en la evidencia sobre las terapias de recanalización aguda.³⁵⁷

Existen muchos obstáculos aún por vencer en el manejo del ictus en la infancia. Es por lo que en este estudio nos propusimos describir las características y evolución clínica de 4 pacientes menores de 18 años que sufrieron un ictus isquémico agudo y fueron tratados con TM.

A pesar de que nuestra institución es un hospital terciario con un enfoque estandarizado para el diagnóstico y tratamiento del ictus isquémico agudo en adultos, no existen circuitos establecidos para pacientes menores de 18 años con esta patología. Es por ello que en estos casos la técnica de imagen se decidió de acuerdo al médico responsable en la urgencia en ese momento. Esto es un reflejo de la necesidad de estandarizar protocolos para la población menor de 18 años con síntomas de ictus isquémico. En la mayoría de los centros, no hay un neurólogo o neurorradiólogo pediátrico disponible las 24 h del día, los 7 días de la semana. Esto dificulta aún más la toma de decisiones. En estas situaciones, es cuando las guías

estandarizadas ayudarían de forma eficiente. Un protocolo simple y fácilmente adaptable no solo ahorraría tiempo en el diagnóstico, si no que también permitiría una mayor efectividad en la toma de decisiones.

En el caso del diagnóstico, en nuestros pacientes se utilizó el protocolo para adultos vigente en el momento de presentación. Sin embargo, las directrices actuales establecen que siempre se debe preferir la RM cerebral a la TC en todos los pacientes con sintomatología de ictus en la infancia debido a su mayor sensibilidad y especificidad.^{349,416-419} De hecho, un artículo publicado en Australia demostró que hasta en el 84 % de las ocasiones que los niños se presentan con ictus isquémico agudo la TC es falsamente negativa.⁴¹⁹ La adquisición de imágenes de RM urgente es necesaria para lograr un diagnóstico diferencial rápido debido al gran número de patologías que pueden imitar clínicamente a un ictus en edad pediátrica e igualmente, para decidir la terapia más adecuada.³⁴⁹

En la actualidad, el papel del tratamiento de revascularización en la infancia es controvertido. Los resultados de la trombólisis con rtPA en pediatría son muy escasos con resultados variables. Esto no es necesariamente debido a la poca eficacia de la TIV, sino que hay un retraso en la presentación del ictus isquémico agudo en niños. En estos casos la TM sigue siendo una opción terapéutica. Es por todo ello, que ninguno de los pacientes incluidos en este estudio recibió alteplasa.

Los grandes ensayos clínicos advierten de la efectividad de la TM en pacientes con OGV y síntomas de hasta 24 h de duración.^{2-6,137,138} Sin embargo, no incluyen pacientes menores de 18 años y la experiencia existente consiste en pequeñas series de casos.⁴²⁰⁻⁴²⁵ Aparte de estas series de casos, principalmente acompañadas de presentación de 1 a 3 casos, existen otras revisiones que incluyen un mayor número de pacientes.^{369,426,427} Satti et al.⁴²⁶ publicó un total de 29 pacientes menores de 18 años que se sometieron a TM. El 13,8 % recibieron TIV antes de la TM. El resultado clínico se describió en 23 de 29 pacientes. Veinte de estos 23 pacientes (86,7 %) logró independencia funcional (mRS \leq 2) a los 3 meses. Cappellari et al.⁴²⁷ comparó pacientes menores de 18 años tratados con TM primaria frente a pacientes tratados con TM secundaria. Concluyeron que no existían diferencias importantes en la eficacia y seguridad entre la TM primaria y secundaria para el ictus isquémico de circulación anterior en niños. Bhatia et al.,³⁶⁹ en una revisión sistemática de la literatura desde 1999 hasta de 2019, incluyeron 113 casos de TM en 110 pacientes pediátricos. A pesar de que los datos de seguimiento completos no estaban disponibles para todos los pacientes, 87 de 96 (90,6 %) tuvieron independencia funcional (mRS \leq 2) a los 3 meses y 86 de 98 (87,8 %) alcanzaron recanalización completa (TICI \geq 2b). Un paciente tuvo HICS y 2 pacientes murieron.

En nuestra serie, ninguno de los pacientes recibió TIV. Las oclusiones fueron en tándem (ACI+ACM) (n = 1), de ACM (n = 2) y de AB (n = 1). Los 3 pacientes con oclusión de circulación anterior alcanzaron mejoría neurológica significativa a las 24 h. El paciente con oclusión de la AB alcanzó la independencia funcional (mRS \leq 2) a los 3 meses; sin embargo, persistieron síntomas residuales.

A pesar de presentarse fuera de la ventana de tiempo ideal para recibir tratamiento endovascular, nuestros 4 pacientes presentaron un *mismatch* clínico-radiológico y ninguno de ellos tenía un gran *core* o transformación hemorrágica establecida. Además, todos eran adolescentes y se podría argumentar que aquellos cercanos a la edad de los adultos podrían ser candidatos más obvios de TM. Razón por la cual en nuestro caso se puso en marcha el protocolo de población adulta tras una consulta multidisciplinaria con neurólogos pediátricos.

En 2019, la AHA y la ASA publicaron unas nuevas guías sobre el ACV pediátrico en las que se incluye el manejo específico de pacientes con ictus isquémico agudo en la infancia, incluyendo por primera vez, las terapias de reperfusión como una opción terapéutica tras un enfoque multidisciplinar.³⁴⁹

Es fundamental alcanzar una mayor conciencia pública y profesional sobre el ictus isquémico agudo en la infancia, así como sobre el valor potencial del diagnóstico y tratamiento tempranos. Al igual que los protocolos de flujo terapéutico para pacientes adultos con ictus isquémico agudo son cada vez más eficientes, hecho que beneficia colateralmente a la población pediátrica, se deberían establecer flujos para pacientes menores de 18 años. Esto facilitaría un diagnóstico rápido y correcto y un tratamiento, si fuera necesario, más efectivo.

6.3. FORTALEZAS Y LIMITACIONES DEL ESTUDIO

6.3.1. FORTALEZAS

- Tanto el registro poblacional SONIA como la base de datos de ictus isquémico agudo del Hospital Universitario Vall d'Hebron son registros prospectivos lo que ha permitido minimizar los errores en la medición de la exposición.
- Para la realización de los 4 objetivos se han utilizado poblaciones homogéneas y a su vez reflejo de la práctica clínica real. En todos los análisis se han incluido los ictus isquémicos agudos de circulación posterior. Se sabe que los ictus de circulación anterior y posterior se comportan clínicamente de formas diferentes; sin embargo, consideramos fundamental incluirlos en nuestro estudio para aumentar el poder de reproducibilidad.
- Los 3 primeros objetivos se llevaron a cabo mediante estudios de cohortes prospectivos. Esto permitió mostrar la secuencia temporal entre exposición y desenlace; permitió estimar la incidencia y el riesgo relativo; pudimos establecer claramente la secuencia de sucesos de interés como es la exposición-enfermedad y evitamos el sesgo de supervivencia.
- Los resultados obtenidos en los 4 objetivos respaldan lo publicado en la literatura y aportan nuevos datos importantes para el manejo de pacientes con ictus isquémico agudo.

Objetivo 1

- Nuestro estudio aporta nuevos e importantes datos ya que las disecciones y perforaciones arteriales son poco frecuentes y no existe literatura extensa.
- La frecuencia de CAI obtenida en nuestro estudio es equiparable a la obtenida en el metaanálisis HERMES.¹³⁶
- Nuestros datos reflejan que a pesar de las CAI durante la TM un porcentaje no bajo de pacientes alcanzan la recanalización completa y la independencia funcional a los 3 meses, situando, de nuevo, a la TM como la técnica de elección en pacientes con ictus isquémico agudo.

Objetivo 2

- Nuestro estudio aporta nuevos datos a uno de los temas más controvertidos en la actualidad sobre el manejo del ictus isquémico agudo y podría contribuir a un cambio de las guías actuales de tratamiento.
- Nuestros resultados son equiparables a los publicados en un metaanálisis reciente, el mayor y más actual publicado hasta la fecha.³⁸⁶
- Incluimos pacientes con ictus de circulación posterior y excluimos aquellos que habían recibido tratamiento trombolítico intraarterial con intención de homogeneizar la muestra, de forma opuesta a otro estudio publicado con el mismo registro poblacional.

Objetivo 3

- Nuestro estudio es, a nuestro entender, el primero en comparar distintos dispositivos del mismo tipo (*stentriever*s).
- Incluimos pacientes tratados exclusivamente con dispositivos de tercera generación y excluimos a todos los pacientes tratados con aspiración para así homogeneizar la muestra.
- Incluimos en el estudio comparativo un grupo de pacientes tratados con varios dispositivos, también pertenecientes al grupo de los *stentriever*s, que refleja la realidad en la práctica clínica en situaciones de dificultad cuando una de las estrategias para solventar el problema es el cambio de material. Reflejo de la dificultad son los peores resultados clínicos obtenidos en este grupo de pacientes.

Objetivo 4

- Consideramos que nuestros resultados son importantes para la comunidad científica debido a la escasez de datos al respecto.
- Estos resultados podrían contribuir a la creación futura de estudios prospectivos que incluyan población pediátrica con ictus isquémico agudo.
- Hay un tamaño de muestra pequeño debido a la rareza, pero es por esta misma razón que cada adición a la literatura es significativa para construir evidencia.

6.3.2. LIMITACIONES

Objetivo 1

- El registro SONIA incluye pacientes que fueron tratados con terapias de reperfusión y no todos los pacientes que fueron elegibles para terapias de reperfusión o que cumplieron con los criterios de elegibilidad del estudio.
- El registro SONIA no recoge todos los detalles del procedimiento, por lo que es posible que en algún caso no se hayan reportado todas las complicaciones o falten detalles que podrían ser relevantes.

Objetivo 2

- Los pacientes que se sometieron a TM no fueron aleatorizados para recibir rtPA o no.
- Los pacientes de ambos grupos (TM+rtPA frente a TM-rtPA) eran inherentemente diferentes según la elegibilidad para recibir alteplasa sistémica.
- Este análisis también está limitado por la falta de datos de pacientes individuales.

Objetivo 3

- El pequeño tamaño de la muestra de los grupos 2 y 3 no permite sacar conclusiones que puedan ser generalizadas.
- Los dispositivos se utilizaron según el criterio de cada intervencionista y no de forma aleatorizada.
- Los pacientes incluidos en el grupo 2 fueron tratados con nuevos dispositivos, menos usados que el Solitaire®, por lo que muchos de estos casos representan los primeros en los que los neurointervencionistas utilizaban un dispositivo tipo *stentriever* diferente del Solitaire®. Es necesario tener en cuenta el efecto de la curva de aprendizaje en los resultados de este estudio.
- Los datos son de una sola institución y pueden no ser representativos de los que se encuentran en otros grupos de neurointervencionismo.

- No es un ensayo clínico prospectivo y aleatorizado por lo que los resultados deben interpretarse con precaución ya que los pacientes que fueron tratados con dispositivos de tercera generación no Solitaire® no fueron aleatorizados para ello y se dejó a criterio del neurointervencionista.

Objetivo 4

- El diseño del registro en el que se incluyeron estos 4 pacientes está basado en modelos de TM para adultos y, como resultado, podría carecer de algunos detalles que podrían ser relevantes para caracterizar el ictus isquémico en la infancia.
- El registro poblacional de ictus isquémico agudo del Hospital Universitario Vall d'Hebron no incluye pacientes menores de 18 años que sufrieron ictus isquémico agudo pero que no fueron tratados con TM.
- El tamaño de la muestra es muy pequeño y esto no facilita la extrapolación de nuestros resultados a otras poblaciones.
- Existe un sesgo de selección debido a los diferentes métodos de neuroimagen utilizados para seleccionar a los pacientes.
- Nuestros criterios de selección no están ampliamente estandarizados en los centros de terciarios de ictus isquémico agudo por lo que no se pueden establecer la aplicación general de nuestros resultados.
- A pesar de ser todos pacientes pediátricos ya eran todos adolescentes y los resultados no se pueden aplicar a población más joven.

6.4. ENSAYOS CLÍNICOS EN CURSO RELACIONADOS CON EL ESTUDIO

6.4.1. SWIFT DIRECT²⁷⁹

Solitaire With the Intention for Thrombectomy Plus Intravenous t-PA Versus DIRECT Solitaire Stent-Retriever Thrombectomy in Acute Anterior Circulation Stroke.

Clinical Trial Registration: ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03192332.

Este estudio ha finalizado y se ha presentado un análisis preliminar en el séptimo Congreso Europeo de Ictus, del inglés, *European Stroke Organisation Conference (ESOC)* a la espera de la publicación de los resultados definitivos.

Study Description: Brief Summary

“Intravenous thrombolysis with recombinant tissue-type plasminogen activator (IV t-PA) has been the only proven therapy for acute ischemic stroke (AIS) for almost 20 years. Whether IV t-PA prior to endovascular clot retrieval is beneficial for AIS patients with a proximal vessel occlusion in the anterior circulation has currently become a matter of debate and is a relevant unanswered question in clinical practice. The main objective is to determine whether subjects experiencing an AIS due to large intracranial vessel occlusion in the anterior circulation will have non-inferior functional outcome at 90 days when treated with direct mechanical thrombectomy (MT) compared to subjects treated with combined IV t-PA and MT. The secondary objectives are to study causes of mortality, dependency and quality of life in these AIS patients.”

Tabla 62. SWIFT DIRECT *Clinical Trial*. Tabla adaptada de <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03192332>.²⁷⁹

SWIFT DIRECT	
Condition or disease	Ischemic Stroke
Intervention/treatment	Device: Stent-retriever thrombectomy with revascularization device of the Solitaire™ type. Drug: Intravenous thrombolysis with recombinant tissue-type plasminogen activator (IV t-PA)
Study Type	Interventional (Clinical Trial)
Actual Enrollment	410 participants
Allocation	Randomized
Intervention Model:	Parallel Assignment
Intervention Model Description	Prospective, randomized, open label, blinded endpoint (PROBE)
Masking	Single (Outcomes Assessor)
Masking Description	Assessment of the primary outcome will be performed by an independent and blinded person
Primary Purpose	Treatment
Official Title	Solitaire™ With the Intention For Thrombectomy Plus Intravenous t-PA Versus DIRECT Solitaire™ Stent-retriever Thrombectomy in Acute Anterior Circulation Stroke
Actual Study Start Date	November 29, 2017
Estimated Primary Completion Date	December 31, 2022
Estimated Study Completion Date	December 31, 2023

6.4.2. RACECAT⁴²⁸

Direct Transfer to an Endovascular Center Compared to Transfer to the Closest Stroke Center in Acute Stroke

*Patients With Suspected Large Vessel Occlusion.*⁴²⁹

Clinical Trial Registration: ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02795962.

Study Description: Brief Summary

“To evaluate the hypothesis that direct transfer to an Endovascular Stroke Center, compared to transfer to the closest Local Stroke Center, offers a better outcome in the distribution of the modified Rankin Scale scores at 90 days in acute ischemic stroke patients with clinically suspected Large Vessel Occlusion identified by Emergency Medical Services (EMS).”

Tabla 63. RACECAT *Clinical Trial*. Tabla adaptada de <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02795962>.⁴²⁸

RACECAT	
Condition or disease	Stroke
Intervention/treatment	Other: Direct transfer to an Endovascular Center
Study Type	Interventional (Clinical Trial)
Actual Enrollment	1401 participants
Allocation	Randomized
Intervention Model	Parallel Assignment
Masking	Single (Outcomes Assessor)
Primary Purpose	Health Services Research
Official Title	A Trial Comparing Transfer to the Closest Local Stroke Center vs. Direct Transfer to Endovascular Stroke Center of Acute Stroke Patients With Suspected Large Vessel Occlusion in the Catalan Territory.
Actual Study Start Date	March 1, 2017
Actual Primary Completion Date	October 1, 2020
Actual Study Completion Date	October 1, 2020

6.4.3. DIRECT-SAFE⁴³⁰

A Randomized Controlled Trial of DIRECT Endovascular Clot Retrieval Versus Standard Bridging Thrombolysis With Endovascular Clot Retrieval.

Clinical Trial Registration: ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03494920.

Study Description: Brief Summary

“The study will be a multicentre, prospective, randomized, open label, blinded endpoint (PROBE) phase 3 trial (2 arm with 1:1 randomization) in ischemic stroke patients within 4.5 hours of stroke onset. Randomised patients will be stratified for site of baseline arterial occlusion into one of three groups: 1. internal carotid artery (ICA) 2. middle cerebral artery (MCA) 3. basilar artery (BA). Patients will be randomised to either bridging intravenous thrombolysis with endovascular clot retrieval (ECR), or direct endovascular clot retrieval.”

Tabla 64. DIRECT-SAFE *Clinical Trial*. Tabla adaptada de <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03494920>.⁴³⁰

DIRECT-SAFE. Phase III	
Condition or disease	Stroke
Intervention/treatment	Other: Direct endovascular clot retrieval. Bridging thrombolysis followed by ECR
Study Type	Interventional (Clinical Trial)
Estimated Enrollment	780 participants
Allocation	Randomized
Intervention Model	Parallel Assignment
Intervention Model Description	Patients will be randomised to either direct endovascular clot retrieval or to bridging intravenous thrombolysis with endovascular clot retrieval.
Masking	Single (Outcomes Assessor)
Masking Description	Blinded core laboratory adjudications of the primary outcome. NIHSS and mRS (secondary outcomes) performed by blinded assessor.
Primary Purpose	Treatment
Official Title	DIRECT-SAFE: A Randomized Controlled Trial of DIRECT Endovascular Clot Retrieval Versus Standard Bridging Thrombolysis With Endovascular Clot Retrieval Within 4.5 Hours of Stroke Onset
Actual Study Start Date	April 27, 2018
Estimated Primary Completion Date	February 2023
Estimated Study Completion Date	May 2023

6.4.4. MR CLEAN-NO IV

Multicenter randomised controlled trial of endovascular treatment for acute ischemic stroke in the Netherlands.

Clinical Trial Registration: ISRCTN80619088. Registered on 31 October 2017. www.isrctn.com.⁴³¹

“Background: Endovascular treatment (EVT) has greatly improved the prognosis of acute ischemic stroke (AIS) patients with a proximal intracranial large vessel occlusion (LVO) of the anterior circulation. Currently, there is clinical equipoise concerning the added benefit of intravenous alteplase administration (IVT) prior to EVT. The aim of this study is to assess the efficacy and safety of omitting IVT before EVT in patients with AIS caused by an anterior circulation LVO.

Methods: MR CLEAN-NO IV is a multicenter randomized open-label clinical trial with blinded outcome assessment (PROBE design). Patients ≥ 18 years of age with a pre-stroke mRS < 3 with an LVO confirmed

on CT angiography/MR angiography eligible for both IVT and EVT are randomized to receive either IVT (0.9 mg/kg) followed by EVT, or direct EVT in a 1:1 ratio. The primary objective is to assess superiority of direct EVT. Secondly, non-inferiority of direct EVT compared to IVT before EVT will be explored. The primary outcome is the score on the modified Rankin Scale at 90 days. Ordinal regression with adjustment for prognostic variables will be used to estimate treatment effect. Secondary outcomes include reperfusion graded with the eTICI scale after EVT and stroke severity (National Institutes of Health Stroke Scale) at 24 h. Safety outcomes include intracranial hemorrhages scored according to the Heidelberg criteria. A total of 540 patients will be included.

Discussion: IVT prior to EVT might facilitate early reperfusion before EVT or improved reperfusion rates during EVT. Conversely, among other potential adverse effects, the increased risk of bleeding could nullify the beneficial effects of IVT. MR CLEAN-NO IV will provide insight into whether IVT is still of added value in patients eligible for EVT.”⁴³²

6.4.5. ACT⁴³³

Alteplase Compared to Tenecteplase in Patients With Acute Ischemic Stroke.

Clinical Trial Registration: ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03889249.

Study Description: Brief Summary

“The proposed trial is a pragmatic, registry based, prospective, randomized (1:1) controlled, open-label parallel group clinical trial with blinded endpoint assessment of 1600 patients to test if intravenous tenecteplase (0.25 mg/kg body weight, max dose 25 mg) is non-inferior to intravenous alteplase (0.9 mg/kg body weight) in patients with acute ischemic stroke otherwise eligible for intravenous thrombolysis as per standard care. All patients will have standard of care medical management on an acute stroke unit. There are no additional trial specific management recommendations. Patients will be followed for approximately 90-120 days.”

Tabla 65. AcT *Clinical Trial*. Tabla adaptada de <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03889249>.⁴³³

AcT. Phase III	
Condition or disease	Stroke, Acute Thromboses, Intracranial
Intervention/treatment	Drug: Tenecteplase Drug: Alteplase
Study Type	Interventional (Clinical Trial)
Estimated Enrollment	1600 participants
Allocation	Randomized
Intervention Model	Parallel Assignment
Intervention Model Description	The proposed trial is a pragmatic, registry based, prospective, randomized (1:1) controlled, open-label parallel group clinical trial with blinded endpoint assessment of 1600 patients to test if intravenous tenecteplase (0.25 mg/kg body weight, max dose 25 mg) is non-inferior to intravenous alteplase (0.9 mg/kg body weight) in patients with acute ischemic stroke otherwise eligible for intravenous thrombolysis as per standard care.
Masking	None (Open Label)
Primary Purpose	Treatment
Official Title	Alteplase Compared to Tenecteplase in Patients With Acute Ischemic Stroke: QuICR & OPTIMISE Registry Based Pragmatic Randomized Controlled Trial
Actual Study Start Date	December 10, 2019
Estimated Primary Completion	December 31, 2022
Estimated Study Completion	December 31, 2022

6.4.6. TIMELESS⁴³⁴

Tenecteplase in Stroke Patients Between 4.5 and 24 Hours.

Clinical Trial Registration: ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03785678.

Study Description: Brief Summary

“This study will evaluate the efficacy and safety of tenecteplase compared with placebo in participants with acute ischemic stroke. All patients will receive standard-of-care therapy according to AHA/ASA guidelines (2018). To determine eligibility for randomization, patients will undergo multimodal CT or MRI at baseline. Only patients with vessel occlusion (ICA or MCA M1/M2) and penumbral tissue will be randomized. The primary analysis is to compare the efficacy of tenecteplase vs. placebo in patients at Day 90.”

Tabla 66. TIMELESS *Clinical Trial*. Tabla adaptada de <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03785678>.⁴³⁴

TIMELESS. Phase III	
Condition or disease	THROMBOLYSIS
Intervention/treatment	Biological: Tenecteplase. Other: Placebo
Study Type	Interventional (Clinical Trial)
Estimated Enrollment	456 participants
Allocation	Randomized
Intervention Model	Parallel Assignment
Masking	Quadruple (Participant, Care Provider, Investigator, Outcomes Assessor)
Primary Purpose	Treatment
Official Title	A Phase III, Prospective, Double-blind, Randomized, Placebo-controlled Trial of Thrombolysis in Imaging-eligible, Late-window Patients to Assess the Efficacy and Safety of Tenecteplase (TIMELESS)
Actual Study Start Date	March 2, 2019
Estimated Primary Completion	November 30, 2021
Estimated Study Completion	April 30, 2022

6.4.7. ETERNAL-LVO⁴³⁵

Extending the Time Window for Tenecteplase by Effective Reperfusion in Patients With Large Vessel Occlusion.

Clinical Trial Registration: ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04454788.

Study Description: Brief Summary

“Patients presenting to the emergency department with an acute ischemic stroke due to a large vessel occlusion eligible for thrombectomy and target mismatch on computed tomography perfusion imaging within 24 hours of onset will be assessed determine their eligibility for randomization into the trial. If the patient gives informed consent they will be randomised using a central computerised allocation process to either standard of care (no intravenous thrombolytic treatment or intravenous alteplase 0.9mg/kg) or tenecteplase before undergoing intra-arterial clot retrieval. The trial is prospective, randomised, open-label, blinded endpoint (PROBE) design.”

Tabla 67. ETERNAL-LVO *Clinical Trial*. Tabla adaptada de <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04454788>.⁴³⁵

ETERNAL-LVO. Phase III	
Condition or disease	Ischemic stroke
Intervention/treatment	Drug: Tenecteplase. Drug: Standard Care (which may include intravenous Alteplase)
Study Type	Interventional (Clinical Trial)
Estimated Enrollment	740 participants
Allocation	Randomized
Intervention Model	Parallel Assignment
Masking	None (Open Label)
Primary Purpose	Treatment
Official Title	Extending the Time Window for Tenecteplase by Effective Reperfusion of peNumbrAL Tissue in Patients With Large Vessel Occlusion
Actual Study Start Date	August 1, 2020
Estimated Primary Completion	June 1, 2025
Estimated Study Completion	December 1, 2025

6.4.8. IPPS⁴³⁶

Database for Stroke in Infants and Children: the International Pediatric Stroke Study.

Clinical Trial Registration: ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00084292.

Study Description: Brief Summary

“The International Pediatric Stroke Study (IPSS) was established in 2003 as a multi-center, multi-national clinical research registry. Over the years, it has grown to become a highly successful study vehicle for pediatric stroke research across over 100 institutions worldwide. Today, The IPSS continues to serve as the global data and imaging core for multi-disciplinary pediatric experts who perform international collaborative research in an effort to better understand, prevent, and improve outcomes in pediatric stroke. The robust dataset and cohesive network enable high caliber and ground-breaking research in the field. Participating sites enroll neonates or children who have had an ischemic stroke or are at high risk of having a stroke into the registry. Participants have their medical and research records reviewed for information about their stroke and abstracted into a secure electronic database called REDCap. The IPSS also provides an attractive imaging platform (through the Stroke Imaging Lab for Children, SILC, housed at SickKids) for

sites to share clinically acquired brain images that will complement the clinical dataset. The clinical and imaging datasets will improve our understanding of the processes underlying plasticity and recovery in childhood stroke.

All information captured in the study is de-identified.

This study does not require any interventions or additional visits for research. Two outcome measures are typically administered during a follow-up clinic visit: the Paediatric Stroke Outcome Measure (PSOM) and the Recovery and Recurrence Questionnaire (RRQ). The PSOM is used during clinic visits by the study PI or co-investigator; the RRQ is a parental questionnaire that can be completed during clinic visits or by telephone interview for those parents who cannot attend the follow up appointment. Both measures assess neurological function in the following 5 domains: sensory, motor, language, cognition and behavior.

Participating investigators will retain ownership of their own (single-site) data. However, by entering data into the IPSS, co-investigators give implicit permission for the IPSS to analyze the collective dataset. These contributing investigators are recognized through authorship.

The activities of the network are creating the opportunity for manuscript writing, grant development and collaboration on clinical challenges in pediatric stroke.”

Tabla 68. IPSS *Clinical Trial*. Tabla adaptada de <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00084292>.⁴³⁶

International Pediatric Stroke Study	
Condition or disease	Cerebrovascular Accident
Study Type	Observational [Patient Registry]
Estimated Enrollment	12000 participants
Observational Model	Cohort
Time Perspective	Prospective
Target Follow-Up Duration	12 Months
Official Title	International Pediatric Stroke Study
Study Start Date	January 2003
Estimated Primary Completion	December 2030
Estimated Study Completion	December 2030

6.4.9. Save ChildS Pro

Clinical Trial Registration: Save ChildS Pro is registered at the German Clinical Trials Registry (DRKS; identifier: DRKS00018960).⁴³⁷

“Rationale: Early evidence for the benefit of mechanical thrombectomy (MT) in pediatric patients with intracranial large vessel occlusion has been shown in previous retrospective cohorts. Higher-level evidence is needed to overcome the limitations of these studies such as the lack of a control group and the retrospective design. Randomized trials will very likely not be feasible, and several open questions remain, for example, the impact of arteriopathic etiologies or a possible lower age limit for MT. Save ChildS Pro therefore aims to demonstrate the safety and effectiveness of MT in pediatric patients compared to the best medical management and intravenous thrombolysis.

Design: Save ChildS Pro is designed as a worldwide multicenter prospective registry comparing the safety and effectiveness of MT to the best medical care alone in the treatment of pediatric arterial ischemic stroke (AIS). It will include pediatric patients (< 18 years) with symptomatic acute intracranial arterial occlusion who underwent either MT or best medical treatment including intravenous thrombolysis.

Outcomes: The primary endpoint of Save ChildS Pro is the modified Rankin Scale score at 90 days post-stroke. Secondary endpoints will comprise the decrease of the Pediatric National Institutes of Health Stroke Scale score from admission to discharge and rate of complications.

Discussion: Save ChildS Pro aims to provide high-level evidence for MT for pediatric patients with AIS, thereby improving functional outcome and quality of life and reducing the individual, societal, and economic burden of death and disability resulting from pediatric stroke.”⁴³⁸

7. CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

1. Las CAI, que afortunadamente ocurren en una pequeña proporción de los pacientes tratados con TM, se asocian con peores resultados clínicos y radiológicos tanto a corto como a largo plazo. Sin embargo, un porcentaje significativo de estos pacientes consiguen la independencia funcional a los 3 meses. Esto refuerza aún más la necesidad y efectividad de la TM en pacientes con ictus isquémico agudo y OGV, a pesar de no ser una técnica inocua.

2. La TM en solitario o junto con alteplasa es la técnica de elección para pacientes con ictus isquémico agudo y OGV. La infusión previa de rtPA de forma sistémica ayuda al tratamiento endovascular reduciendo la duración del procedimiento, aumentando la tasa de recanalización completa y de independencia funcional. Asimismo, la mortalidad a los 3 meses fue significativamente menor en los pacientes que recibieron TIV.

3. Los dispositivos de TM de tercera generación o *stentriever*, han mostrado una clara superioridad respecto a sus predecesores. No existen diferencias entre los diferentes modelos existentes en el mercado. Según la frecuencia de uso de cada dispositivo por del neurointervencionista y las diferentes curvas de aprendizaje, los resultados clínicos obtenidos pueden variar según el *stentriever*. La combinación de varios dispositivos es segura y efectiva en casos en los que no se alcanza la recanalización con un solo dispositivo.

4. El ictus isquémico agudo es cada vez una causa más reconocida de mortalidad y morbilidad en la infancia. La TM es una técnica segura y eficaz en pacientes menores de 18 años con ictus isquémico agudo y discordancia clínico-radiológica. Especialmente en pacientes adolescentes que cumplen criterios clínicos y radiológicos similares a los dictados en las guías internacionales estandarizadas de tratamiento para adultos. La RM debería establecerse como técnica diagnóstica de elección, consiguiendo un diagnóstico etiológico detallado, facilitando el diagnóstico diferencial de patologías asociadas y reduciendo la radiación ionizante.



8.

LÍNEAS DE FUTURO

8.1. SITUACIÓN ACTUAL Y FUTURAS PERSPECTIVAS DE LAS TÉCNICAS DE IMAGEN EN EL ICTUS ISQUÉMICO AGUDO

Los avances en el tratamiento del ictus isquémico, incluido el uso de la TM en pacientes con OGV y, más recientemente, la terapia en una ventana de tiempo prolongada,^{246,439} han dado lugar a un cambio de paradigma en la forma en que se utilizan las imágenes en estos pacientes. Este cambio, combinado con la idea de que «el tiempo es cerebro»¹¹⁸ significa que las imágenes deben ser rápidas, precisas y disponibles las 24 h del día para conseguir decisiones clínicas adecuadas.

La TCSC tiene una amplia disponibilidad y además fue la técnica de neuroimagen de elección en los grandes ensayos clínicos.²⁻⁶ El tiempo de adquisición de una TCSC es muy corto. Además, la adición de la Angio-TC y la PTC no aumentan el tiempo de forma excesiva. Esto hace que el tiempo de administración del rtPA no se vea significativamente afectado. En este contexto surge uno de los principales argumentos en contra del uso rutinario de la RM para el diagnóstico del ictus isquémico agudo en adultos. El tiempo necesario para realizar un estudio completo es generalmente mayor. A pesar de la existencia de protocolos rápidos que la hacen competitiva frente a la TC, el tiempo real requerido desde que se solicita el estudio hasta que todos los datos son procesados y listos para ser interpretados es largo. Este hecho ha limitado el uso de la RM como la técnica de rutina para evaluar a los pacientes con ictus isquémico agudo para la elegibilidad para la TM.¹⁷⁶

En este contexto, la TC se ha convertido en la modalidad de imagen de elección en la primera línea. El diagnóstico de la OGV mediante la Angio-TC se ha vuelto esencial para seleccionar a los pacientes para la TM. Asimismo, las técnicas de neuroimagen para la valoración de la circulación colateral por Angio-TC y la cuantificación del flujo sanguíneo para predecir el pronóstico del tejido mediante la PTC son herramientas fundamentales.

La inteligencia artificial (IA) es un campo que se está expandiendo muy rápidamente. Tiene muchas aplicaciones en el diagnóstico de los ictus isquémicos agudos, incluyendo los subtipos isquémicos y hemorrágicos. La identificación rápida del ictus isquémico agudo es fundamental para iniciar una intervención rápida y reducir la morbilidad y la mortalidad asociadas a esta patología. La IA puede ayudar

con varios aspectos, incluidos la detección de isquemia o hemorragia, segmentación, clasificación y detección de OGV. De este modo, a pesar de que la TCSC tiene una sensibilidad y especificidad superiores al 95 %, no es perfecta. Estudios recientes demuestran que la IA parece poder igualar o incluso aumentar esta sensibilidad y especificidad en el diagnóstico.^{440,441} De igual modo, uno de los principales problemas del ASPECTS, es la variabilidad entre observadores.¹⁴¹ Esta situación parece que puede mejorarse con la utilización de sistemas automáticos de lectura basados en la IA como se ha sugerido recientemente.⁴⁴²⁻⁴⁴⁴

El trabajo multidisciplinar y los protocolos estandarizados contribuyen a mejorar los tiempos de tratamiento y, a su vez, mejorar los resultados clínicos.

8.2. SITUACIÓN ACTUAL Y FUTURAS PERSPECTIVAS DEL TRATAMIENTO

TROMBOLÍTICO EN EL ICTUS ISQUÉMICO AGUDO

La alteplasa sistémica es la terapia de reperfusión más accesible para el ictus isquémico agudo ya que la TM está restringida a los principales centros de ictus y no está completamente disponible en muchas partes del mundo.

- Limitaciones y líneas de investigación relacionadas con la terapia trombolítica con rtPA:

1. Estrecha ventana terapéutica
2. Baja tasa de recanalización completa
3. Complicaciones hemorrágicas: HICS
4. TM en solitario frente a TM combinada con alteplasa sistémica

Diversos estudios han intentado ampliar la ventana terapéutica más allá de las 4,5 h mostrando cierta superioridad frente al placebo; sin embargo, también aumento la tasa de HICS.²⁴⁶ A pesar de esto, actualmente la evidencia para el tratamiento en ventana ampliada es muy limitada. A esto se le añade que pacientes con determinadas patologías o fármacos previos no son candidatos a este tratamiento. Todo ello supone que el número de pacientes con ictus isquémico agudo que pueden acceder a este tipo de tratamiento es bajo.^{445,446}

La tasa de recanalización completa en OGV que se puede conseguir con alteplasa en solitario es significativamente menor a tasas obtenidas con la TM en la práctica clínica.⁴⁴⁷⁻⁴⁴⁹ Han aparecido nuevos fármacos trombolíticos para mejorar la especificidad y capacidad de actuación de la alteplasa como es el caso de la tenecteplasa. Respecto a la tenecteplasa, a pesar de que parece ser una alternativa válida y en ciertos aspectos superior al rtPA, actualmente no está autorizada para su uso como tratamiento para el ictus. Los ensayos clínicos de fase 3 en curso de Tenecteplasa tienen como objetivo establecer definitivamente el

papel de tenecteplasa para pacientes ictus isquémico agudo incluida la combinación potencial de tenecteplasa con TM en una ventana de tiempo ampliada (AcT, TIMELESS y ETERNAL-LVO).

Las complicaciones hemorrágicas descritas en el tratamiento con rtPA son superiores a las derivadas de la TM. La transformación hemorrágica asocia intrínsecamente a un peor resultado funcional y a una mayor tasa mortalidad.⁴⁵⁰

Por último, como se ha mencionado con anterioridad, otro dilema de la terapia trombolítica, es su necesidad real en pacientes que van a recibir TM. Existen en la actualidad diversos ensayos clínicos en curso que ayudarán a resolver esta contrariedad existente en la actualidad (SWIFT DIRECT, RACECAT, DIRECT SAFE y MR CLEAN-NO IV).

A pesar de estas desventajas, la realidad es que el estándar actual de tratamiento en pacientes con ictus isquémico agudo es administrar rtPA y proceder con la TM lo más rápido posible. La infusión de alteplasa dentro de las 3 h posteriores al inicio de los síntomas aumenta aproximadamente en un 30 % las posibilidades de independencia funcional a los 3 meses. El beneficio depende del tiempo y es mucho mayor cuando el fármaco se administra dentro de la primera 1,5 h tras el inicio de los síntomas. Los pacientes de edad avanzada y aquellos con clínica grave en el momento de la presentación tienen peor pronóstico pero aún pueden beneficiarse del rtPA.²⁵³

El estándar actual de tratamiento es administrar rtPA y proceder con la TM lo más rápido posible. Es por ello que existen estudios para mejorar la eficacia de la administración intravenosa que tienen un gran valor potencial. Además, los estudios actuales están explorando la adición de agentes adyuvantes que puedan mejorar la administración. De igual modo, se están investigando nuevos fármacos que disuelven los coágulos y se dirigen a otros componentes estructurales de los trombos, inhibidores de la fibrinólisis y estrategias mecánicas, como la sonotrombólisis.^{451,452}

En conclusión, a pesar de sus limitaciones y con una eficacia y seguridad demostrada, la terapia trombolítica con rtPA en las primeras 4,5 h tras el inicio de los síntomas y hasta las 9 h en pacientes que cumplen criterios de selección específicos, es actualmente el único fármaco trombolítico recomendado en las guías de práctica clínica.^{120,245}

8.3. SITUACIÓN ACTUAL Y FUTURAS PERSPECTIVAS DEL TRATAMIENTO

ENDOVASCULAR EN EL ICTUS ISQUÉMICO AGUDO

La TM con *stentriever* o dispositivo de aspiración es el tratamiento de elección en pacientes con ictus isquémico agudo, OGV en la circulación anterior y una puntuación de ASPECTS alta que puedan ser tratados dentro de las 6 primeras h tras al inicio de los síntomas. Esto es independientemente del tratamiento con alteplasa.¹²⁰ Además, dos ensayos clínicos revolucionaron completamente el concepto de ventana de tiempo en el ictus isquémico agudo, mostrando excelentes resultados clínicos en pacientes tratados hasta 24 h desde el inicio de los síntomas.¹³⁷⁻¹³⁹

- Limitaciones y líneas de investigación relacionadas con el tratamiento endovascular:
 1. Organización territorial de los recursos: ampliar los centros con capacidad de TM frente a ambulancias medicalizadas
 2. TM con sedación consciente o anestesia general
 3. Tratamiento agudo de las lesiones en tándem
 4. Pruebas de imagen utilizadas para la selección de candidatos al tratamiento
 5. Necesidad de pruebas de imagen en pacientes con sintomatología clara de ictus isquémico agudo
 6. Tratamiento en el ictus isquémico agudo de circulación posterior
 7. Tratamiento en pacientes con ictus isquémico agudo y leve sintomatología (NIHSS bajo)
 8. Tratamiento en pacientes con dependencia previa (mRS alto)
 9. Tratamiento en pacientes con isquemia establecida (ASPECTS bajo)
 10. Complicaciones arteriales derivadas de un tratamiento invasivo

Respecto a la organización territorial de los recursos, la principal limitación de la TM es la necesidad de una importante inversión económica y desarrollar una curva de aprendizaje.^{453,454} Esto hace que no sea accesible en todas las regiones del mundo. Otra línea de investigación en auge es la utilidad de las unidades móviles de ictus, del inglés, *Mobile Stroke Units* (MSU). Estos dispositivos pretenden reducir el tiempo desde el inicio de los síntomas hasta la infusión del rtPA ya que tienen la posibilidad de realizar pruebas de imagen como TC en la propia MSU. Diversos estudios han mostrado su efectividad en zonas urbanas densamente pobladas reduciendo significativamente los tiempos desde el inicio de los síntomas hasta la administración de alteplasa en comparación con los métodos de traslado convencionales.^{455,456}

En cuanto al tipo de anestesia durante la terapia endovascular un metaanálisis publicado en 2015 sugirió un mejor pronóstico en pacientes tratados con sedación consciente.⁴⁵⁷ Sin embargo, se han llevado a cabo diversos ensayos clínicos aleatorizados que no han conseguido evidenciar diferencias en los resultados clínicos. Estos estudios son *Sedation vs Intubation for Endovascular Stroke Treatment* (SIESTA),⁴⁵⁸ *Anesthesia During Stroke* (ANSTROKE),⁴⁵⁹ y *General Or Local Anaesthesia in Intra Arterial THERapy* (GOLIATH).⁴⁶⁰

Las guías actuales de tratamiento del ictus isquémico agudo no incluyen directrices específicas respecto al tratamiento de las lesiones en tándem de forma aguda o diferida.⁴⁶¹ Sin embargo, diversos estudios han mostrado que la realización de *stenting* con o sin angioplastia de la ACI extracraneal parece disminuir el riesgo de recurrencia.^{462,463} No obstante, la colocación de un *stent* requiere el inicio de tratamiento antiagregante lo que puede aumentar el riesgo de HICS.⁴⁶⁴

Existe gran diversidad en las técnicas de imagen usadas para la selección de los pacientes candidatos a TM. Por un lado, cada ensayo clínico utilizó unas técnicas de imagen diferentes. Así, MR CLEAN no incluyó criterios de imagen; EXTEND-IA y SWIFT-PRIME incluyeron estudios de perfusión; ESCAPE incluyó la evaluación de la circulación colateral; y REVASCAT incluyó pacientes con ASPECTS > 7 (6 en DWI-ASPECTS). Por otro lado, los estudios de ventana ampliada¹³⁷⁻¹³⁹ incluyeron estudios de perfusión con estrictos criterios de inclusión por lo que han sido muy criticados. Futuros estudios deberían establecer unos criterios de inclusión más reales para extrapolarlos y conseguir un mayor número de pacientes beneficiados. Estudios posteriores reafirman la superioridad de la TM en pacientes que no cumplan los criterios de imagen predefinidos.⁴⁶⁵

Otra línea de investigación actual es la eliminación de las pruebas de imagen diagnósticas tradicionales (TC, RM) en pacientes candidatos a tratamiento endovascular para realizar así una

transferencia directa a la sala de intervencionismo. Parece que en un subgrupo de pacientes, el traslado directo y el triaje en la sala de intervencionismo es factible, seguro, logra una reducción significativa en los tiempos de flujo de trabajo hospitalario y un aumento en la tasa de independencia funcional.^{214,215}

El ictus de circulación posterior se considera clínica y radiológicamente diferente al de circulación anterior, es por lo que se han realizado diversos ensayos que estudian exclusivamente los ictus de territorio vértebrobasilar. La eficacia de la terapia endovascular en pacientes con ictus isquémico agudo causado por la oclusión de la arteria basilar no ha sido bien estudiada. El ensayo clínico *Endovascular Therapy for Stroke Due to Basilar-Artery Occlusion* (BASICS)⁴⁶⁶ incluyó 300 pacientes (154 en el grupo de terapia endovascular y 146 en el grupo de atención médica). La TIV se utilizó en el 78,6 % de los pacientes del grupo endovascular y en el 79,5 % de los del grupo médico. Alcanzaron la independencia funcional a los 3 meses el 44,2 % de los pacientes en el grupo endovascular y el 37,7 % en el grupo médico; mostrando que, entre los pacientes con ictus isquémico agudo por oclusión de la arteria basilar, la terapia endovascular y la terapia médica no difirieron significativamente con respecto a un resultado funcional favorable. Por ello se necesitan ensayos clínicos más amplios para determinar la eficacia y seguridad de la terapia endovascular en pacientes con oclusión de la AB.

Existe controversia en el hecho de tratar o no a los pacientes con clínica leve (NIHSS bajo). A pesar de la existencia de varios estudios que pretenden demostrar la eficacia de la TM frente al tratamiento médico, no se ha conseguido demostrar un beneficio significativo del tratamiento endovascular.^{467,468} La ausencia de evidencia ha propiciado el diseño de nuevos ensayos clínicos y en las guías clínicas actuales se considera justificado el tratamiento con un grado moderado de evidencia.¹²⁰

El tratamiento en pacientes con un estado basal previo deteriorado es un concepto controvertido y debe suponer evaluaciones individualizadas. Los pacientes con un mRS ≥ 4 son candidatos a TM en situaciones excepcionales. Sin embargo, los pacientes con mRS= 2 se incluyen en los protocolos de tratamiento de la mayoría de los centros, a pesar de su escasa representación en los ensayos publicados. La principal duda se plantea en los pacientes con mRS+ 3, en su mayoría con gran independencia funcional. Respecto a este dilema varios estudios plantean que probablemente el TM sea beneficioso en este grupo de pacientes.⁴⁶⁹⁻⁴⁷¹

Se desconoce si la TM aumenta la tasa de independencia funcional en pacientes con ASPECTS ≤ 6 . Un metaanálisis reciente comparó la TM con el tratamiento médico.⁴⁷² Mostró que en los pacientes con

ASPECTS= 5-6 tenían resultados funcionales similares; los pacientes con ASPECTS= 4 se beneficiaban relativamente (aproximadamente un 25 % alcanzaba la independencia funcional a los 3 meses); y respecto a los pacientes con ASPECTS \leq 3 solo el 14 % alcanzó la independencia funcional. En las guías clínicas actuales se considera justificado el tratamiento endovascular en pacientes con ASPECTS \leq 6 con un grado moderado de evidencia.¹²⁰

La TM no es una técnica inocua; sin embargo, las complicaciones graves son escasas por lo que el tratamiento endovascular está justificado.¹³⁶ Las complicaciones más frecuentes son el vasoespasmio y la embolización distal, además suelen ser tratables durante el procedimiento. El gran avance de la industria en las técnicas de imagen, los materiales y dispositivos en el tratamiento del ictus isquémico agudo permitirá reducir cada vez más esta tasa de complicaciones.⁴⁷³

8.4. SITUACIÓN ACTUAL Y FUTURAS PERSPECTIVAS DEL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO EN EL ICTUS ISQUÉMICO AGUDO EN PACIENTES MENORES DE 18 AÑOS

El ictus pediátrico es una patología poco frecuente; sin embargo, cada año en Cataluña aproximadamente 2-12/100.000 niños en Cataluña sufren un ictus isquémico agudo.⁴⁷⁴

A pesar de su rareza, tiene un resultado potencialmente grave y discapacidades resultantes con efectos sociales y económicos a largo plazo. Tradicionalmente se suponía que la mayoría de los pacientes pediátricos con ictus isquémico agudo tenían un buen pronóstico a largo plazo debido a su gran capacidad de plasticidad neuronal. Sin embargo, en la actualidad se sabe que los pacientes pediátricos que presentan una OGV en la circulación anterior o posterior con una puntuación alta en la escala del PedNIHSS al ingreso tienen una alta morbilidad y mortalidad.

Por todo ello, en 2020 se puso en marcha el Código ictus pediátrico en Cataluña para conseguir un diagnóstico y tratamiento adecuado en casos hasta 15 años.³⁸⁰ Este protocolo tiene varios centros de referencia en Cataluña con un neuropediatra que valora la clínica y que se desplaza para valorar el caso al hospital con neurointervencionista de adultos que esta de guardia ese día.

La falta de datos conduce por un lado a un conflicto ético en la aleatorización de pacientes entre TM y tratamiento médico y por otro a la falta de guías estandarizadas para el tratamiento de estos pacientes. Estos nuevos protocolos permitirán centralizar los casos en determinados centros y así en cierto modo generalizar el diagnóstico y tratamiento.

No existe evidencia científica respecto al tipo de tratamiento que se debe usar en pacientes con ictus isquémico agudo menores de 18 años y OGV. La realidad en la práctica clínica es que se examina cada caso de forma multidisciplinar e individual.

Para intentar aumentar el poder científico del tratamiento en este grupo de pacientes existen registros internacionales que incluyen pacientes con ictus isquémico agudo menores de 18 años como es el caso del IPSS.⁴³⁶

Sporns et al.³⁶⁷ en una revisión reciente sobre el tratamiento del ictus isquémico en la infancia considera, que a pesar de los avances en este campo y de la necesidad potencial de grandes ensayos clínicos prospectivos en la población pediátrica, existe una gran dificultad para el reclutamiento de pacientes por lo que quedan aún numerosas preguntas esenciales sin respuesta respecto a la selección de pacientes y el tipo de tratamientos.

A pesar de lo que se ha avanzado en los últimos años queda un largo camino por recorrer, que esperamos conlleve a mejorar los resultados clínicos de estos pacientes.

9.
BIBLIOGRAFÍA

1. Parra-Farinas C. How to Fight the Fear under the X-Ray Beam: Interventional Neuroradiology Fellow Mom to Be. *Stroke*. 2020;(July): E121-3.
2. Berkhemer OA, Fransen PSS, Beumer D, van den Berg LA, Lingsma HF, Yoo AJ, et al. A Randomized Trial of Intraarterial Treatment for Acute Ischemic Stroke. *N Engl J Med* [Internet]. 2014 Dec 17;372(1):11-20. Available from: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1411587>.
3. 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* [Internet]. 2015 Feb 11;372(11):1019-30. Available from: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1414905>.
4. Saver JL, Goyal M, Bonafe A, Diener H-C, Levy EI, Pereira VM, et al. Stent-Retriever Thrombectomy after Intravenous t-PA vs. t-PA Alone in Stroke. *N Engl J Med* [Internet]. 2015 Apr 17;372(24):2285-95. Available from: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1415061>.
5. Jovin TG, Chamorro A, Cobo E, de Miquel MA, Molina CA, Rovira A, et al. Thrombectomy within 8 hours after symptom onset in ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2015 Jun;372(24):2296-306.
6. Campbell BC V, 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* [Internet]. 2015 Feb 11;372(11):1009-18. Available from: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1414792>.
7. Cole W. A physico-medical essay, concerning the late frequency of apoplexies. Together with a general method of their prevention and cure. In a letter to a physician. The second. London: Printed for Dan. Browne, ..., and Sam. Smith ...; 1693.
8. Sacco RL, Kasner SE, Broderick JP, Caplan LR, Connors JJB, Culebras A, et al. An updated definition of stroke for the 21st century: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2013 Jul;44(7):2064-89.
9. Aho K, Harmsen P, Hatano S, Marquardsen J, Smirnov VE, Strasser T. Cerebrovascular disease in the community: results of a WHO collaborative study. *Bull World Health Organ* [Internet]. 1980;58(1):113-30. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6966542>.
10. A Classification and Outline of Cerebrovascular Diseases II. *Stroke* [Internet]. 1975 Sep 1;6(5):564-616. Available from: <https://doi.org/10.1161/01.STR.6.5.564>.
11. Easton JD, Saver JL, Albers GW, Alberts MJ, Chaturvedi S, Feldmann E, et al. Definition and evaluation of transient ischemic attack: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart

Association/American Stroke Association Stroke Council; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; Council on Cardi. Stroke. 2009 Jun;40(6):2276-93.

12. Abbott AL, Silvestrini M, Topakian R, Golledge J, Brunser AM, de Borst GJ, et al. Optimizing the Definitions of Stroke, Transient Ischemic Attack, and Infarction for Research and Application in Clinical Practice. *Front Neurol*. 2017;8:537.

13. Feigin VL, Nguyen G, Cercy K, Johnson CO, Alam T, Parmar PG, et al. Global, Regional, and Country-Specific Lifetime Risks of Stroke, 1990 and 2016. *N Engl J Med*. 2018 Dec;379(25):2429-37.

14. Dmytriw AA, Ku JC, Yang VXD, Hui N, Uchida K, Morimoto T, et al. Do Outcomes between Women and Men Differ after Endovascular Thrombectomy? A Meta-analysis. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2021 May;42(5):910-5.

15. Cordonnier C, Sprigg N, Sandset EC, Pavlovic A, Sunnerhagen KS, Caso V, et al. Stroke in women - from evidence to inequalities. *Nat Rev Neurol* [Internet]. 2017;13(9):521-32. Available from: <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2017.95>.

16. Roy-O'Reilly M, McCullough LD. Age and Sex Are Critical Factors in Ischemic Stroke Pathology. *Endocrinology* [Internet]. 2018 Aug 1;159(8):3120-31. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30010821>.

17. Roth DL, Sheehan OC, Huang J, Rhodes JD, Judd SE, Kilgore M, et al. Medicare claims indicators of healthcare utilization differences after hospitalization for ischemic stroke: Race, gender, and caregiving effects. *Int J stroke Off J Int Stroke Soc*. 2016 Oct;11(8):928-34.

18. Global, regional, and national burden of stroke, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol*. 2019 May;18(5):439-58.

19. Global, regional, and national age-sex specific mortality for 264 causes of death, 1980-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet (London, England)*. 2017 Sep;390(10100):1151-210.

20. Di Carlo A. Human and economic burden of stroke. *Age Ageing* [Internet]. 2009 Jan 1;38(1):4-5. Available from: <https://doi.org/10.1093/ageing/afn282>.

21. Rajsic S, Gothe H, Borba HH, Sroczynski G, Vujcic J, Toell T, et al. Economic burden of stroke: a systematic review on post-stroke care. *Eur J Heal Econ HEPAC Heal Econ Prev care*. 2019 Feb;20(1):107-34.

22. Girotra T, Lekoubou A, Bishu KG, Ovbiagele B. A contemporary and comprehensive analysis of the costs of stroke in the United States. *J Neurol Sci*. 2020 Mar;410:116643.
23. Ovbiagele B, Goldstein LB, Higashida RT, Howard VJ, Johnston SC, Khavjou OA, et al. Forecasting the future of stroke in the United States: a policy statement from the American Heart Association and American Stroke Association. *Stroke*. 2013 Aug;44(8):2361-75.
24. Cayuela A, Cayuela L, Ortega Belmonte MJ, Rodríguez-Domínguez S, Escudero-Martínez I, González A. Has stroke mortality stopped declining in Spain? *Neurología*. 2019 Nov; S0213-4853(19)30106-9.
25. Ofori-Asenso R, Zomer E, Chin KL, Si S, Markey P, Tacey M, et al. Effect of Comorbidity Assessed by the Charlson Comorbidity Index on the Length of Stay, Costs and Mortality among Older Adults Hospitalised for Acute Stroke. *Int J Environ Res Public Health*. 2018 Nov;15(11).
26. O'Donnell MJ, Xavier D, Liu L, Zhang H, Chin SL, Rao-Melacini P, et al. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study. *Lancet (London, England)*. 2010 Jul;376(9735):112-23.
27. O'Donnell MJ, Chin SL, Rangarajan S, Xavier D, Liu L, Zhang H, et al. Global and regional effects of potentially modifiable risk factors associated with acute stroke in 32 countries (INTERSTROKE): a case-control study. *Lancet (London, England)*. 2016 Aug;388(10046):761-75.
28. Diener H-C, Hankey GJ. Primary and Secondary Prevention of Ischemic Stroke and Cerebral Hemorrhage: JACC Focus Seminar. *J Am Coll Cardiol*. 2020 Apr;75(15):1804-18.
29. Flusty B, de Havenon A, Prabhakaran S, Liebeskind DS, Yaghi S. Intracranial Atherosclerosis Treatment: Past, Present, and Future. *Stroke*. 2020 Mar;51(3):e49-53.
30. Campbell BC V, Khatri P. Stroke. *Lancet (London, England)*. 2020 Jul;396(10244):129-42.
31. Knight-Greenfield A, Nario JJQ, Gupta A. Causes of Acute Stroke: A Patterned Approach. *Radiol Clin North Am*. 2019 Nov;57(6):1093-108.
32. Campbell BC V, De Silva DA, Macleod MR, Coutts SB, Schwamm LH, Davis SM, et al. Ischaemic stroke. *Nat Rev Dis Prim*. 2019 Oct;5(1):70.
33. Malhotra K, Gornbein J, Saver JL. Ischemic Strokes Due to Large-Vessel Occlusions Contribute Disproportionately to Stroke-Related Dependence and Death: A Review. *Front Neurol*. 2017;8:651.

34. Dozois A, Hampton L, Kingston CW, Lambert G, Porcelli TJ, Sorenson D, et al. PLUMBER Study (Prevalence of Large Vessel Occlusion Strokes in Mecklenburg County Emergency Response). *Stroke*. 2017 Dec;48(12):3397-9.
35. Rai AT, Seldon AE, Boo S, Link PS, Domico JR, Tarabishy AR, et al. A population-based incidence of acute large vessel occlusions and thrombectomy eligible patients indicates significant potential for growth of endovascular stroke therapy in the USA. *J Neurointerv Surg* [Internet]. 2017 Aug 1;9(8):722 LP - 726. Available from: <http://jn.is.bmj.com/content/9/8/722.abstract>.
36. Rennert RC, Wali AR, Steinberg JA, Santiago-Dieppa DR, Olson SE, Pannell JS, et al. Epidemiology, Natural History, and Clinical Presentation of Large Vessel Ischemic Stroke. *Neurosurgery* [Internet]. 2019 Jul 1;85(suppl_1):S4-8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31197329>.
37. Sweid A, Hammoud B, Ramesh S, Wong D, Alexander TD, Weinberg JH, et al. Acute ischaemic stroke interventions: large vessel occlusion and beyond. *Stroke Vasc Neurol* [Internet]. 2020 Mar 1;5(1):80 LP - 85. Available from: <http://svn.bmj.com/content/5/1/80.abstract>.
38. Al Kasab S, Almadidy Z, Spiotta AM, Turk AS, Chaudry MI, Hungerford JP, et al. Endovascular treatment for AIS with underlying ICAD. *J Neurointerv Surg*. 2017 Oct;9(10):948-51.
39. Kasab S Al, Holmstedt CA, Jauch EC, Schrock J. Acute Ischemic Stroke Due to Large Vessel Occlusion. *Emerg Med Rep* [Internet]. 2018 Jan;39(2). Available from: <https://search.proquest.com/scholarly-journals/acute-ischemic-stroke-due-large-vessel-occlusion/docview/2001054093/se-2?accountid=47695>.
40. Holmstedt CA, Turan TN, Chimowitz MI. Atherosclerotic intracranial arterial stenosis: risk factors, diagnosis, and treatment. *Lancet Neurol*. 2013 Nov;12(11):1106-14.
41. Jia B, Feng L, Liebeskind DS, Huo X, Gao F, Ma N, et al. Mechanical thrombectomy and rescue therapy for intracranial large artery occlusion with underlying atherosclerosis. *J Neurointerv Surg* [Internet]. 2018 Aug 1;10(8):746 LP - 750. Available from: <http://jn.is.bmj.com/content/10/8/746.abstract>.
42. Amarenco P, Bogousslavsky J, Caplan LR, Donnan GA, Hennerici MG. Classification of stroke subtypes. *Cerebrovasc Dis*. 2009;27(5):493-501.
43. Amarenco P, Cohen A, Tzourio C, Bertrand B, Hommel M, Besson G, et al. Atherosclerotic disease of the aortic arch and the risk of ischemic stroke. *N Engl J Med*. 1994 Dec;331(22):1474-9.
44. Johansen MC, De Vasconcellos HD, Gottesman RF. Understanding Atrial Cardiopathy: an Under-Recognized Contributor to Cardioembolic Stroke. *Curr Treat Options Neurol*. 2019 Jun;21(7):32.

45. Bencivenga L, Komici K, Nocella P, Grieco FV, Spezzano A, Puzone B, et al. Atrial fibrillation in the elderly: a risk factor beyond stroke. *Ageing Res Rev.* 2020 Aug;61:101092.
46. Novy E, Sonnevile R, Mazighi M, Klein IF, Mariotte E, Mourvillier B, et al. Neurological complications of infective endocarditis: new breakthroughs in diagnosis and management. *Med Mal Infect.* 2013 Dec;43(11-12):443-50.
47. Bond KM, Krings T, Lanzino G, Brinjikji W. Intracranial dissections: A pictorial review of pathophysiology, imaging features, and natural history. *J Neuroradiol.* 2020 Apr;48(3):176-188.
48. Burton TM, Bushnell CD. Reversible Cerebral Vasoconstriction Syndrome. *Stroke.* 2019 Aug;50(8):2253-8.
49. Arboix A, Jiménez C, Massons J, Parra O, Besses C. Hematological disorders: a commonly unrecognized cause of acute stroke. *Expert Rev Hematol.* 2016 Sep;9(9):891-901.
50. Hart RG, Diener H-C, Coutts SB, Easton JD, Granger CB, O'Donnell MJ, et al. Embolic strokes of undetermined source: the case for a new clinical construct. *Lancet Neurol.* 2014 Apr;13(4):429-38.
51. Ntaios G. Embolic Stroke of Undetermined Source: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol.* 2020 Jan;75(3):333-40.
52. Regenhardt RW, Das AS, Ohtomo R, Lo EH, Ayata C, Gurol ME. Pathophysiology of Lacunar Stroke: History's Mysteries and Modern Interpretations. *J stroke Cerebrovasc Dis Off J Natl Stroke Assoc.* 2019 Aug;28(8):2079-97.
53. Regenhardt RW, Das AS, Lo EH, Caplan LR. Advances in Understanding the Pathophysiology of Lacunar Stroke: A Review. *JAMA Neurol.* 2018 Oct;75(10):1273-81.
54. Fisher CM. Lacunes: Small, deep cerebral infarcts. *Neurology.* 2011 Dec;77(24):2104.
55. Adams HPJ, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke.* 1993 Jan;24(1):35-41.
56. Arsava EM, Ballabio E, Benner T, Cole JW, Delgado-Martinez MP, Dichgans M, et al. The Causative Classification of Stroke system: an international reliability and optimization study. *Neurology.* 2010 Oct;75(14):1277-84.
57. Amarenco P, Bogousslavsky J, Caplan LR, Donnan GA, Wolf ME, Hennerici MG. The ASCOD phenotyping of ischemic stroke (Updated ASCO Phenotyping). *Cerebrovasc Dis.* 2013;36(1):1-5.

58. Wardlaw JM, Smith EE, Biessels GJ, Cordonnier C, Fazekas F, Frayne R, et al. Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration. *Lancet Neurol*. 2013 Aug;12(8):822-38.
59. Poirier J, Derouesne C. Cerebral lacunae. A proposed new classification. Vol. 3, *Clinical neuropathology*. Germany; 1984. p. 266.
60. Fisher CM. Lacunar strokes and infarcts: a review. *Neurology*. 1982 Aug;32(8):871-6.
61. Thal DR, Grinberg LT, Attems J. Vascular dementia: different forms of vessel disorders contribute to the development of dementia in the elderly brain. *Exp Gerontol*. 2012 Nov;47(11):816-24.
62. Lammie GA. Hypertensive cerebral small vessel disease and stroke. *Brain Pathol*. 2002 Jul;12(3):358-70.
63. Yaghi S, Prabhakaran S, Khatri P, Liebeskind DS. Intracranial Atherosclerotic Disease. Vol. 50, *Stroke*. United States; 2019. p. 1286-93.
64. White H, Boden-Albala B, Wang C, Elkind MS V, Rundek T, Wright CB, et al. Ischemic stroke subtype incidence among whites, blacks, and Hispanics: the Northern Manhattan Study. *Circulation*. 2005 Mar;111(10):1327-31.
65. Wong LKS. Global burden of intracranial atherosclerosis. *Int J stroke Off J Int Stroke Soc*. 2006 Aug;1(3):158-9.
66. Mazighi M, Labreuche J, Gongora-Rivera F, Duyckaerts C, Hauw J-J, Amarenco P. Autopsy prevalence of intracranial atherosclerosis in patients with fatal stroke. *Stroke*. 2008 Apr;39(4):1142-7.
67. Banerjee C, Chimowitz MI. Stroke Caused by Atherosclerosis of the Major Intracranial Arteries. *Circ Res*. 2017 Feb;120(3):502-13.
68. Xu W-H, Li M-L, Gao S, Ni J, Yao M, Zhou L-X, et al. Middle cerebral artery intraplaque hemorrhage: prevalence and clinical relevance. *Ann Neurol*. 2012 Feb;71(2):195-8.
69. Yang W-J, Wong K-S, Chen X-Y. Intracranial Atherosclerosis: From Microscopy to High-Resolution Magnetic Resonance Imaging. *J stroke*. 2017 Sep;19(3):249-60.
70. Chimowitz MI, Lynn MJ, Derdeyn CP, Turan TN, Fiorella D, Lane BF, et al. Stenting versus aggressive medical therapy for intracranial arterial stenosis. *N Engl J Med*. 2011 Sep;365(11):993-1003.
71. Sangha RS, Naidech AM, Corado C, Ansari SA, Prabhakaran S. Challenges in the Medical Management of Symptomatic Intracranial Stenosis in an Urban Setting. *Stroke*. 2017 Aug;48(8):2158-63.
72. A classification and outline of cerebrovascular diseases. *Neurology*. 1958 May;8(5):395-434.

73. Mohr JP, Caplan LR, Melski JW, Goldstein RJ, Duncan GW, Kistler JP, et al. The Harvard Cooperative Stroke Registry: a prospective registry. *Neurology*. 1978 Aug;28(8):754-62.
74. Foulkes MA, Wolf PA, Price TR, Mohr JP, Hier DB. The Stroke Data Bank: design, methods, and baseline characteristics. *Stroke*. 1988 May;19(5):547-54.
75. Bogousslavsky J, Van Melle G, Regli F. The Lausanne Stroke Registry: analysis of 1,000 consecutive patients with first stroke. *Stroke*. 1988 Sep;19(9):1083-92.
76. Johnson CJ, Kittner SJ, McCarter RJ, Sloan MA, Stern BJ, Buchholz D, et al. Interrater reliability of an etiologic classification of ischemic stroke. *Stroke*. 1995 Jan;26(1):46-51.
77. Arboix A, Alvarez-Sabín J, Soler L. [Stroke. Classification and diagnostic criteria. Ad hoc Editorial Committee of the Task Force on Cerebrovascular Diseases of SEN]. *Neurología*. 1998;13 Suppl 3:3-10.
78. Ay H, Furie KL, Singhal A, Smith WS, Sorensen AG, Koroshetz WJ. An evidence-based causative classification system for acute ischemic stroke. *Ann Neurol*. 2005 Nov;58(5):688-97.
79. Han SW, Kim SH, Lee JY, Chu CK, Yang JH, Shin HY, et al. A new subtype classification of ischemic stroke based on treatment and etiologic mechanism. *Eur Neurol*. 2007;57(2):96-102.
80. Ay H, Benner T, Arsava EM, Furie KL, Singhal AB, Jensen MB, et al. A computerized algorithm for etiologic classification of ischemic stroke: the Causative Classification of Stroke System. *Stroke*. 2007 Nov;38(11):2979-84.
81. Amarenco P, Bogousslavsky J, Caplan LR, Donnan GA, Hennerici MG. New approach to stroke subtyping: the A-S-C-O (phenotypic) classification of stroke. *Cerebrovasc Dis*. 2009;27(5):502-8.
82. Gao S, Wang YJ, Xu AD, Li YS, Wang DZ. Chinese ischemic stroke subclassification. *Front Neurol*. 2011;2:6.
83. Bogiatzi C, Wannarong T, McLeod AI, Heisel M, Hackam D, Spence JD. SPARKLE (Subtypes of Ischaemic Stroke Classification System), incorporating measurement of carotid plaque burden: a new validated tool for the classification of ischemic stroke subtypes. *Neuroepidemiology*. 2014;42(4):243-51.
84. Sobrino García P, García Pastor A, García Arratibel A, Vicente Peracho G, Rodríguez Cruz PM, Pérez Sánchez JR, et al. [Aetiological classification of ischaemic strokes: comparison of the new A-S-C-O classification and the classification by the Spanish Society of Neurology's Cerebrovascular Disease Study Group]. *Neurologia*. 2013 Sep;28(7):417-24.

85. Schulz UGR, Rothwell PM. Differences in vascular risk factors between etiological subtypes of ischemic stroke: importance of population-based studies. *Stroke*. 2003 Aug;34(8):2050-9.
86. Lovett JK, Coull AJ, Rothwell PM. Early risk of recurrence by subtype of ischemic stroke in population-based incidence studies. *Neurology*. 2004 Feb;62(4):569-73.
87. Low molecular weight heparinoid, ORG 10172 (danaparoid), and outcome after acute ischemic stroke: a randomized controlled trial. The Publications Committee for the Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST) Investigators. *JAMA*. 1998 Apr;279(16):1265-72.
88. Kolominsky-Rabas PL, Weber M, Gefeller O, Neundoerfer B, Heuschmann PU. Epidemiology of ischemic stroke subtypes according to TOAST criteria: incidence, recurrence, and long-term survival in ischemic stroke subtypes: a population-based study. *Stroke*. 2001 Dec;32(12):2735-40.
89. Shi Z, Guan Y, Huo YR, Liu S, Zhang M, Lu H, et al. Elevated Total Homocysteine Levels in Acute Ischemic Stroke Are Associated With Long-Term Mortality. *Stroke*. 2015 Sep;46(9):2419-25.
90. Dash D, Bhashin A, Pandit AK, Tripathi M, Bhatia R, Prasad K, et al. Risk factors and etiologies of ischemic strokes in young patients: a tertiary hospital study in north India. *J stroke*. 2014 Sep;16(3):173-7.
91. Hao Z, Liu M, Wang D, Wu B, Tao W, Chang X. Etiologic subtype predicts outcome in mild stroke: prospective data from a hospital stroke registry. *BMC Neurol*. 2013 Oct;13:154.
92. Purroy F, Montaner J, Molina CA, Delgado P, Ribo M, Alvarez-Sabín J. Patterns and predictors of early risk of recurrence after transient ischemic attack with respect to etiologic subtypes. *Stroke*. 2007 Dec;38(12):3225-9.
93. Landau WM, Nassief A. Editorial comment--time to burn the TOAST. *Vol. 36, Stroke. United States*; 2005. p. 902-4.
94. Meschia JF, Barrett KM, Chukwudelunzu F, Brown WM, Case LD, Kissela BM, et al. Interobserver agreement in the trial of org 10172 in acute stroke treatment classification of stroke based on retrospective medical record review. *J stroke Cerebrovasc Dis Off J Natl Stroke Assoc*. 2006;15(6):266-72.
95. Cho A-H, Kang D-W, Kwon SU, Kim JS. Is 15 mm size criterion for lacunar infarction still valid? A study on strictly subcortical middle cerebral artery territory infarction using diffusion-weighted MRI. *Cerebrovasc Dis*. 2007;23(1):14-9.

96. Potter G, Doubal F, Jackson C, Sudlow C, Dennis M, Wardlaw J. Associations of clinical stroke misclassification ('clinical-imaging dissociation') in acute ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis*. 2010;29(4):395-402.
97. Asdaghi N, Jeerakathil T, Hameed B, Saini M, McCombe JA, Shuaib A, et al. Oxfordshire community stroke project classification poorly differentiates small cortical and subcortical infarcts. *Stroke*. 2011 Aug;42(8):2143-8.
98. Norrving B. Evolving Concept of Small Vessel Disease through Advanced Brain Imaging. *J stroke*. 2015 May;17(2):94-100.
99. Kim BJ, Kim JS. Ischemic stroke subtype classification: an asian viewpoint. *J stroke*. 2014 Jan;16(1):8-17.
100. Kim JS, Yoon Y. Single subcortical infarction associated with parental arterial disease: important yet neglected sub-type of atherothrombotic stroke. *Int J stroke Off J Int Stroke Soc*. 2013 Apr;8(3):197-203.
101. Comess KA, DeRook FA, Beach KW, Lytle NJ, Golby AJ, Albers GW. Transesophageal echocardiography and carotid ultrasound in patients with cerebral ischemia: prevalence of findings and recurrent stroke risk. *J Am Coll Cardiol*. 1994 Jun;23(7):1598-603.
102. Rahmatullah AF, Rahko PS, Stein JH. Transesophageal echocardiography for the evaluation and management of patients with cerebral ischemia. *Clin Cardiol*. 1999 Jun;22(6):391-6.
103. Ay H. Advances in the diagnosis of etiologic subtypes of ischemic stroke. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2010 Jan;10(1):14-20.
104. Selvarajah JR, Glaves M, Wainwright J, Jha A, Vail A, Tyrrell PJ. Classification of minor stroke: intra- and inter-observer reliability. *Cerebrovasc Dis*. 2009;27(3):209-14.
105. Adams HP, Biller J. Classification of Subtypes of Ischemic Stroke. *Stroke* [Internet]. 2015 May 1;46(5):e114-7. Available from: <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.114.007773>.
106. Brouns R, De Deyn PP. The complexity of neurobiological processes in acute ischemic stroke. *Clin Neurol Neurosurg*. 2009 Jul;111(6):483-95.
107. Hossmann K-A. Pathophysiology and therapy of experimental stroke. *Cell Mol Neurobiol*. 2006;26(7-8):1057-83.
108. Zhang H, Prabhakar P, Sealock R, Faber JE. Wide genetic variation in the native pial collateral circulation is a major determinant of variation in severity of stroke. *J Cereb blood flow Metab Off J Int Soc Cereb Blood Flow Metab*. 2010 May;30(5):923-34.

109. Leigh R, Knutsson L, Zhou J, van Zijl PC. Imaging the physiological evolution of the ischemic penumbra in acute ischemic stroke. *J Cereb blood flow Metab Off J Int Soc Cereb Blood Flow Metab*. 2018 Sep;38(9):1500-16.
110. Astrup J, Siesjö BK, Symon L. Thresholds in cerebral ischemia - the ischemic penumbra. *Stroke*. 1981;12(6):723-5.
111. George PM, Steinberg GK. Novel Stroke Therapeutics: Unraveling Stroke Pathophysiology and Its Impact on Clinical Treatments. *Neuron*. 2015 Jul;87(2):297-309.
112. Zhang H, Ofengeim D, Shi Y, Zhang F, Hwang J-Y, Chen J, et al. 5 - Molecular and Cellular Mechanisms of Ischemia-Induced Neuronal Death. In: Grotta JC, Albers GW, Broderick JP, Kasner SE, Lo EH, Mendelow AD, et al., editors. London: Elsevier; 2016. p. 60-79.e5. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780323295444000050>.
113. Kanekar SG, Zacharia T, Roller R. Imaging of stroke: Part 2, Pathophysiology at the molecular and cellular levels and corresponding imaging changes. *AJR Am J Roentgenol*. 2012 Jan;198(1):63-74.
114. Demaerschalk BM, Scharf EL, Cloft H, Barrett KM, Sands KA, Miller DA, et al. Contemporary Management of Acute Ischemic Stroke Across the Continuum: From TeleStroke to Intra-Arterial Management. *Mayo Clin Proc*. 2020 Jul;95(7):1512-29.
115. Balami JS, Chen RL, Buchan AM. Stroke syndromes and clinical management. *QJM*. 2013 Jul;106(7):607-15.
116. Vilela P. Acute stroke differential diagnosis: Stroke mimics. *Eur J Radiol*. 2017 Nov;96:133-44.
117. Overview of the evaluation of stroke - UpToDate [Internet]. [cited 2021 Sep 7]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-evaluation-of-stroke>.
118. Saver JL. Time is brain--quantified. *Stroke*. 2006 Jan;37(1):263-6.
119. Langhorne P, Ramachandra S. Organised inpatient (stroke unit) care for stroke: network meta-analysis. *Cochrane database Syst Rev*. 2020 Apr;4(4):CD000197.
120. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, Becker K, et al. Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: 2019 Update to the 2018 Guidelines for the Early Management of Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke. Vol. 50, *Stroke*. United States; 2019. p. e344-418.

121. Potter CA, Vagal AS, Goyal M, Nunez DB, Leslie-Mazwi TM, Lev MH. CT for Treatment Selection in Acute Ischemic Stroke: A Code Stroke Primer. *Radiogr a Rev Publ Radiol Soc North Am Inc.* 2019 Oct;39(6):1717-38.
122. Srinivasan A, Goyal M, Azri F Al, Lum C. State-of-the-Art Imaging of Acute Stroke. *RadioGraphics.* 2006 Oct;26 Suppl 1:S75-95. doi: 10.1148/rg.26si065501.
123. Pavlina AA, Radhakrishnan R, Vagal AS. Role of Imaging in Acute Ischemic Stroke. *Semin Ultrasound CT MR.* 2018 Oct;39(5):412-24.
124. Hetts S, Khangura R. Imaging of Acute Stroke: Current State. *Radiol Clin North Am.* 2019 Nov;57(6):1083-91.
125. Salmela MB, Mortazavi S, Jagadeesan BD, Broderick DF, Burns J, Deshmukh TK, et al. ACR Appropriateness Criteria® Cerebrovascular Disease. *J Am Coll Radiol.* 2017 May;14(5S):S34-S61. doi: 10.1016/j.jacr.2017.01.051.
126. Puig J, Shankar J, Liebeskind D, Terceño M, Nael K, Demchuk AM, et al. From “Time is Brain” to “Imaging is Brain”: A Paradigm Shift in the Management of Acute Ischemic Stroke. *J Neuroimaging.* 2020 Sep;30(5):562-71.
127. Lyden P, Brott T, Tilley B, Welch KM, Mascha EJ, Levine S, et al. Improved reliability of the NIH Stroke Scale using video training. NINDS TPA Stroke Study Group. *Stroke.* 1994 Nov;25(11):2220-6.
128. Montaner J, Alvarez-Sabín J. [NIH stroke scale and its adaptation to Spanish]. *Neurología.* 2006 May;21(4):192-202.
129. Phipps MS, Cronin CA. Management of acute ischemic stroke. *BMJ.* 2020 Feb;368:l6983.
130. Zerna C, Thomalla G, Campbell BC V, Rha J-H, Hill MD. Current practice and future directions in the diagnosis and acute treatment of ischaemic stroke. *Lancet (London, England).* 2018 Oct;392(10154):1247-56.
131. Chalela JA, Kasner SE. The fogging effect. *Neurology.* 2000 Jul;55(2):315.
132. Skriver EB, Olsen TS. Transient disappearance of cerebral infarcts on CT scan, the so-called fogging effect. *Neuroradiology.* 1981;22(2):61-5.
133. Becker H, Desch H, Hacker H, Pencz A. CT fogging effect with ischemic cerebral infarcts. *Neuroradiology.* 1979 Oct;18(4):185-92.

134. Ricarte IF, Pedroso JL, Carvalho FA, Abrahão A, Valiente RA, Alves MM, et al. The essential can be invisible to the eyes: the “fogging effect” phenomenon in the subacute stage of ischemic stroke. *J stroke Cerebrovasc Dis Off J Natl Stroke Assoc.* 2013 Nov;22(8):e628-9.
135. Barber PA, Demchuk AM, Zhang J, Buchan AM. Validity and reliability of a quantitative computed tomography score in predicting outcome of hyperacute stroke before thrombolytic therapy. ASPECTS Study Group. Alberta Stroke Programme Early CT Score. *Lancet.* 2000 May 13;355(9216):1670-4. doi: 10.1016/S0140-6736(00)02237-6.
136. Goyal M, Menon BK, van Zwam WH, Dippel DWJ, Mitchell PJ, Demchuk AM, et al. Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from five randomised trials. *Lancet [Internet].* 2016 Nov 22;387(10029):1723-31. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)00163-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00163-X).
137. Nogueira RG, Jadhav AP, Haussen DC, Bonafe A, Budzik RF, Bhuva P, et al. Thrombectomy 6 to 24 Hours after Stroke with a Mismatch between Deficit and Infarct. *N Engl J Med.* 2018 Jan;378(1):11-21.
138. Albers GW, Marks MP, Kemp S, Christensen S, Tsai JP, Ortega-Gutierrez S, et al. Thrombectomy for Stroke at 6 to 16 Hours with Selection by Perfusion Imaging. *N Engl J Med [Internet].* 2018 Jan 24;378(8):708-18. Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1713973>.
139. Mokin M, Abou-Chebl A, Castonguay AC, Nogueira RG, English JD, Farid H, et al. Real-world stent retriever thrombectomy for acute ischemic stroke beyond 6 hours of onset: analysis of the NASA and TRACK registries. *J Neurointerv Surg [Internet].* 2018 Dec 14;neurintsurg-2018-014272. Available from: <http://jn.is.bmj.com/content/early/2018/12/14/neurintsurg-2018-014272.abstract>.
140. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, Becker K, et al. 2018 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2018 Mar;49(3):e46-e110. doi: 10.1161/STR.0000000000000158.
141. Naylor J, Churilov L, Rane N, Chen Z, Campbell BC V, Yan B. Reliability and Utility of the Alberta Stroke Program Early Computed Tomography Score in Hyperacute Stroke. *J stroke Cerebrovasc Dis Off J Natl Stroke Assoc.* 2017 Nov;26(11):2547-52.

142. Olga F, Verity J, Robert Y, Dar D, Peter H, Liying Z, et al. Interobserver Agreement of ASPECT Score Distribution for Noncontrast CT, CT Angiography, and CT Perfusion in Acute Stroke. *Stroke* [Internet]. 2013 Jan 1;44(1):234-6. Available from: <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.112.665208>.
143. Berkhemer OA, Fransen PSS, Beumer D, van den Berg LA, Lingsma HF, Yoo AJ, et al. A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2015 Jan;372(1):11-20.
144. Herweh C, Ringleb PA, Rauch G, Gerry S, Behrens L, Möhlenbruch M, et al. Performance of e-ASPECTS software in comparison to that of stroke physicians on assessing CT scans of acute ischemic stroke patients. *Int J Stroke* [Internet]. 2016 Feb 15;11(4):438-45. Available from: <https://doi.org/10.1177/1747493016632244>.
145. Nagel S, Sinha D, Day D, Reith W, Chapot R, Papanagiotou P, et al. e-ASPECTS software is non-inferior to neuroradiologists in applying the ASPECT score to computed tomography scans of acute ischemic stroke patients. *Int J Stroke* [Internet]. 2016 Dec 1;12(6):615-22. Available from: <https://doi.org/10.1177/1747493016681020>.
146. Maegerlein C, Fischer J, Mönch S, Berndt M, Wunderlich S, Seifert CL, et al. Automated Calculation of the Alberta Stroke Program Early CT Score: Feasibility and Reliability. *Radiology* [Internet]. 2019 Feb 5;291(1):141-8. Available from: <https://doi.org/10.1148/radiol.2019181228>.
147. Menon BK. Neuroimaging in Acute Stroke. *Contin Lifelong Learn Neurol*. 2020;26(2):287-309.
148. Goyal M, Derdeyn CP, Fiorella D, Ross J, Schaefer P, Tarr R, et al. Recent Endovascular Trials: Implications for Radiology Departments, Radiology Residency, and Neuroradiology Fellowship Training at Comprehensive Stroke Centers. *Radiology*. 2016 Mar;278(3):642-5.
149. Dittrich R, Akdeniz S, Kloska SP, Fischer T, Ritter MA, Seidensticker P, et al. Low rate of contrast-induced Nephropathy after CT perfusion and CT angiography in acute stroke patients. *J Neurol*. 2007 Nov;254(11):1491-7.
150. Rowe AS, Hawkins B, Hamilton LA, Ferrell A, Henry J, Wiseman BF, et al. Contrast-Induced Nephropathy in Ischemic Stroke Patients Undergoing Computed Tomography Angiography: CINISter Study. *J stroke Cerebrovasc Dis Off J Natl Stroke Assoc*. 2019 Mar;28(3):649-54.
151. Piero V, N. TL, M. BN, Souvik S, Noam E. CT Angiography in Acute Ischemic Stroke. *Stroke* [Internet]. 2002 Jan 1;33(1):276-8. Available from: <https://doi.org/10.1161/hs0102.101223>.
152. Qazi E, Al-Ajlan FS, Najm M, Menon BK. The Role of Vascular Imaging in the Initial Assessment of Patients with Acute Ischemic Stroke. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2016 Apr;16(4):32.

153. Bhatia R, Bal SS, Shobha N, Menon BK, Tymchuk S, Puetz V, et al. CT angiographic source images predict outcome and final infarct volume better than noncontrast CT in proximal vascular occlusions. *Stroke*. 2011 Jun;42(6):1575-80.
154. Coutts SB, Lev MH, Eliasziw M, Roccatagliata L, Hill MD, Schwamm LH, et al. ASPECTS on CTA source images versus unenhanced CT: added value in predicting final infarct extent and clinical outcome. *Stroke*. 2004 Nov;35(11):2472-6.
155. Puetz V, Dzialowski I, Hill MD, Subramaniam S, Sylaja PN, Krol A, et al. Intracranial thrombus extent predicts clinical outcome, final infarct size and hemorrhagic transformation in ischemic stroke: the clot burden score. *Int J stroke Off J Int Stroke Soc*. 2008 Nov;3(4):230-6.
156. Tan IYL, Demchuk AM, Hopyan J, Zhang L, Gladstone D, Wong K, et al. CT angiography clot burden score and collateral score: correlation with clinical and radiologic outcomes in acute middle cerebral artery infarct. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2009 Mar;30(3):525-31.
157. Li G, Wu G, Qin Z, Li H, Cheng X, Cai Y. Prognostic Value of Clot Burden Score in Acute Ischemic Stroke after Reperfusion Therapies: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J stroke Cerebrovasc Dis Off J Natl Stroke Assoc*. 2019 Oct;28(10):104293.
158. Berkhemer OA, Jansen IGH, Beumer D, Fransen PSS, van den Berg LA, Yoo AJ, et al. Collateral Status on Baseline Computed Tomographic Angiography and Intra-Arterial Treatment Effect in Patients With Proximal Anterior Circulation Stroke. *Stroke*. 2016 Mar;47(3):768-76.
159. 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*. 2013 Dec;136(Pt 12):3554-60.
160. 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 Off J Natl Stroke Assoc*. 2016 Oct;25(10):2423-9.
161. Piedade GS, Schirmer CM, Goren O, Zhang H, Aghajanian A, Faber JE, et al. Cerebral Collateral Circulation: A Review in the Context of Ischemic Stroke and Mechanical Thrombectomy. *World Neurosurg*. 2019 Feb;122:33-42.
162. Menon BK, d'Esterre CD, Qazi EM, Almekhlafi M, Hahn L, Demchuk AM, et al. Multiphase CT Angiography: A New Tool for the Imaging Triage of Patients with Acute Ischemic Stroke. *Radiology*. 2015 May;275(2):510-20.

163. Raymond SB, Schaefer PW. Imaging Brain Collaterals: Quantification, Scoring, and Potential Significance. *Top Magn Reson Imaging*. 2017 Apr;26(2):67-75.
164. McVerry F, Liebeskind DS, Muir KW. Systematic review of methods for assessing leptomeningeal collateral flow. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2012 Mar;33(3):576-82.
165. Christoforidis GA, Karakasis C, Mohammad Y, Caragine LP, Yang M, Slivka AP. Predictors of hemorrhage following intra-arterial thrombolysis for acute ischemic stroke: the role of pial collateral formation. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2009 Jan;30(1):165-70.
166. Tan JC, Dillon WP, Liu S, Adler F, Smith WS, Wintermark M. Systematic comparison of perfusion-CT and CT-angiography in acute stroke patients. *Ann Neurol*. 2007 Jun;61(6):533-43.
167. 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*. 2009 Aug;132(Pt 8):2231-8.
168. Hoeffner EG, Case I, Jain R, Gujar SK, Shah G V, Deveikis JP, et al. Cerebral perfusion CT: technique and clinical applications. *Radiology*. 2004 Jun;231(3):632-44.
169. Heit JJ, Wintermark M. Perfusion Computed Tomography for the Evaluation of Acute Ischemic Stroke: Strengths and Pitfalls. *Stroke*. 2016 Apr;47(4):1153-8.
170. Guzmán-De-Villoria JA, Fernández-García P, Mateos-Pérez JM, Desco M. Studying cerebral perfusion using magnetic susceptibility techniques: Technique and applications. *Radiologia*. 2012;54(3):208-20.
171. Cha S, Knopp EA, Johnson G, Wetzel SG, Litt AW, Zagzag D. Intracranial mass lesions: dynamic contrast-enhanced susceptibility-weighted echo-planar perfusion MR imaging. *Radiology*. 2002 Apr;223(1):11-29.
172. Paciaroni M, Caso V, Agnelli G. The concept of ischemic penumbra in acute stroke and therapeutic opportunities. *Eur Neurol*. 2009;61(6):321-30.
173. 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 (London, England)*. 2012 Oct;380(9849):1241-9.
174. Lansberg MG, Straka M, Kemp S, Mlynash M, Wechsler LR, Jovin TG, et al. MRI profile and response to endovascular reperfusion after stroke (DEFUSE 2): a prospective cohort study. *Lancet Neurol*. 2012 Oct;11(10):860-7.

175. Jovin TG, Saver JL, Ribo M, Pereira V, Furlan A, Bonafe A, et al. Diffusion-weighted imaging or computerized tomography perfusion assessment with clinical mismatch in the triage of wake up and late presenting strokes undergoing neurointervention with Trevo (DAWN) trial methods. *Int J stroke Off J Int Stroke Soc.* 2017 Aug;12(6):641-52.
176. Vert C, Parra-Fariñas C, Rovira À. MR imaging in hyperacute ischemic stroke. *Eur J Radiol.* 2017;96.
177. Yaghi S, Eisenberger A, Willey JZ. Symptomatic intracerebral hemorrhage in acute ischemic stroke after thrombolysis with intravenous recombinant tissue plasminogen activator: a review of natural history and treatment. *JAMA Neurol* [Internet]. 2014 Sep;71(9):1181-5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25069522>.
178. Dannenberg S, Scheitz JF, Rozanski M, Erdur H, Brunecker P, Werring DJ, et al. Number of cerebral microbleeds and risk of intracerebral hemorrhage after intravenous thrombolysis. *Stroke.* 2014 Oct;45(10):2900-5.
179. Menon BK, Goyal M. Imaging Paradigms in Acute Ischemic Stroke: A Pragmatic Evidence-based Approach. *Radiology.* 2015 Oct;277(1):7-12.
180. Sanelli PC, Sykes JB, Ford AL, Lee J-M, Vo KD, Hallam DK. Imaging and treatment of patients with acute stroke: an evidence-based review. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2014 Jun;35(6):1045-51.
181. Latchaw RE, Alberts MJ, Lev MH, Connors JJ, Harbaugh RE, Higashida RT, et al. Recommendations for imaging of acute ischemic stroke: a scientific statement from the American Heart Association. *Stroke.* 2009 Nov;40(11):3646-78.
182. Kidwell CS, Wintermark M. Imaging of intracranial haemorrhage. *Lancet Neurol.* 2008 Mar;7(3):256-67.
183. Fiebach JB, Schellinger PD, Gass A, Kucinski T, Siebler M, Villringer A, et al. Stroke magnetic resonance imaging is accurate in hyperacute intracerebral hemorrhage: a multicenter study on the validity of stroke imaging. *Stroke.* 2004 Feb;35(2):502-6.
184. Fiehler J, Albers GW, Boulanger J-M, Derex L, Gass A, Hjort N, et al. Bleeding risk analysis in stroke imaging before thrombolysis (BRASIL): pooled analysis of T2*-weighted magnetic resonance imaging data from 570 patients. *Stroke.* 2007 Oct;38(10):2738-44.
185. Rovira A, Orellana P, Alvarez-Sabín J, Arenillas JF, Aymerich X, Grivé E, et al. Hyperacute ischemic stroke: middle cerebral artery susceptibility sign at echo-planar gradient-echo MR imaging. *Radiology.* 2004 Aug;232(2):466-73.

186. Kaya D, Dinçer A, Yildiz ME, Cizmeli MO, Erzen C. Acute ischemic infarction defined by a region of multiple hypointense vessels on gradient-echo T2* MR imaging at 3T. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2009 Jun;30(6):1227-32.
187. Nandigam RNK, Viswanathan A, Delgado P, Skehan ME, Smith EE, Rosand J, et al. MR imaging detection of cerebral microbleeds: effect of susceptibility-weighted imaging, section thickness, and field strength. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2009 Feb;30(2):338-43.
188. Thomalla G, Gerloff C. Acute imaging for evidence-based treatment of ischemic stroke. *Curr Opin Neurol.* 2019 Aug;32(4):521-9.
189. Meyer JR, Gutierrez A, Mock B, Hebron D, Prager JM, Gorey MT, et al. High-b-value diffusion-weighted MR imaging of suspected brain infarction. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2000;21(10):1821-9.
190. Muir KW, Buchan A, von Kummer R, Rother J, Baron J-C. Imaging of acute stroke. *Lancet Neurol.* 2006 Sep;5(9):755-68.
191. Lee LJ, Kidwell CS, Alger J, Starkman S, Saver JL. Impact on stroke subtype diagnosis of early diffusion-weighted magnetic resonance imaging and magnetic resonance angiography. *Stroke.* 2000 May;31(5):1081-9.
192. Lev MH. Acute stroke imaging: what is sufficient for triage to endovascular therapies? Vol. 33, *AJNR. American journal of neuroradiology.* United States; 2012. p. 790-2.
193. Guadagno J V, Warburton EA, Jones PS, Fryer TD, Day DJ, Gillard JH, et al. The diffusion-weighted lesion in acute stroke: heterogeneous patterns of flow/metabolism uncoupling as assessed by quantitative positron emission tomography. *Cerebrovasc Dis.* 2005;19(4):239-46.
194. Campbell BC V, Purushotham A, Christensen S, Desmond PM, Nagakane Y, Parsons MW, et al. The infarct core is well represented by the acute diffusion lesion: sustained reversal is infrequent. *J Cereb blood flow Metab Off J Int Soc Cereb Blood Flow Metab.* 2012 Jan;32(1):50-6.
195. Rovira A, Pericot I, Alonso J, Rio J, Grivé E, Montalban X. Serial diffusion-weighted MR imaging and proton MR spectroscopy of acute large demyelinating brain lesions: case report. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2002;23(6):989-94.
196. Thomalla G, Gerloff C. Treatment Concepts for Wake-Up Stroke and Stroke With Unknown Time of Symptom Onset. *Stroke.* 2015 Sep;46(9):2707-13.

197. Moseley ME, Kucharczyk J, Mintorovitch J, Cohen Y, Kurhanewicz J, Derugin N, et al. Diffusion-weighted MR imaging of acute stroke: correlation with T2-weighted and magnetic susceptibility-enhanced MR imaging in cats. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1990 May;11(3):423-9.
198. Geraldo AF, Berner L-P, Haesebaert J, Chabrol A, Cho T-H, Derex L, et al. Does b1000-b0 Mismatch Challenge Diffusion-Weighted Imaging-Fluid Attenuated Inversion Recovery Mismatch in Stroke? *Stroke*. 2016 Mar;47(3):877-81.
199. Pandya A, Eggman AA, Kamel H, Gupta A, Schackman BR, Sanelli PC. Modeling the Cost Effectiveness of Neuroimaging-Based Treatment of Acute Wake-Up Stroke. *PLoS One*. 2016;11(2):e0148106.
200. Rubiera M, Ribo M, Delgado-Mederos R, Santamarina E, Delgado P, Montaner J, et al. Tandem internal carotid artery/middle cerebral artery occlusion: an independent predictor of poor outcome after systemic thrombolysis. *Stroke*. 2006 Sep;37(9):2301-5.
201. Thomalla G, Boutitie F, Fiebach JB, Simonsen CZ, Nighoghossian N, Pedraza S, et al. Stroke With Unknown Time of Symptom Onset: Baseline Clinical and Magnetic Resonance Imaging Data of the First Thousand Patients in WAKE-UP (Efficacy and Safety of MRI-Based Thrombolysis in Wake-Up Stroke: A Randomized, Doubleblind, Placebo-Controlled Tri. *Stroke*. 2017 Mar;48(3):770-3.
202. Jauch EC, Saver JL, Adams HPJ, Bruno A, Connors JJB, Demaerschalk BM, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2013 Mar;44(3):870-947.
203. Serfaty JM, Chirossel P, Chevallier JM, Ecochard R, Froment JC, Douek PC. Accuracy of three-dimensional gadolinium-enhanced MR angiography in the assessment of extracranial carotid artery disease. *AJR Am J Roentgenol*. 2000 Aug;175(2):455-63.
204. Forkert ND, Kaesemann P, Treszl A, Siemonsen S, Cheng B, Handels H, et al. Comparison of 10 TTP and Tmax estimation techniques for MR perfusion-diffusion mismatch quantification in acute stroke. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2013 Sep;34(9):1697-703.
205. Covarrubias DJ, Rosen BR, Lev MH. Dynamic magnetic resonance perfusion imaging of brain tumors. *Oncologist*. 2004;9(5):528-37.
206. Cha S. Perfusion MR imaging: basic principles and clinical applications. *Magn Reson Imaging Clin N Am*. 2003 Aug;11(3):403-13.

207. Fisher M, Albers GW. Advanced imaging to extend the therapeutic time window of acute ischemic stroke. *Ann Neurol*. 2013 Jan;73(1):4-9.
208. Zerna C, Hegedus J, Hill MD. Evolving Treatments for Acute Ischemic Stroke. *Circ Res*. 2016 Apr;118(9):1425-42.
209. Tong E, Hou Q, Fiebach JB, Wintermark M. The role of imaging in acute ischemic stroke. *Neurosurg Focus FOC* [Internet]. 36(1):E3. Available from: <https://thejns.org/focus/view/journals/neurosurg-focus/36/1/article-pE3.xml>.
210. González RG, Copen WA, Schaefer PW, Lev MH, Pomerantz SR, Rapalino O, et al. The Massachusetts General Hospital acute stroke imaging algorithm: an experience and evidence based approach. *J Neurointerv Surg*. 2013 May;5 Suppl 1(Suppl 1):i7-12.
211. Liebeskind DS. Collaterals in acute stroke: beyond the clot. *Neuroimaging Clin N Am*. 2005 Aug;15(3):553-73, x. doi: 10.1016/j.nic.2005.08.012.
212. Liebeskind DS, Sanossian N. How well do blood flow imaging and collaterals on angiography predict brain at risk? *Neurology*. 2012 Sep;79(13 Suppl 1):S105-9.
213. Graf J, Skutta B, Kuhn FP, Ferbert A. Computed tomographic angiography findings in 103 patients following vascular events in the posterior circulation: potential and clinical relevance. *J Neurol*. 2000 Oct;247(10):760-6.
214. Beatriz M, Manuel R, Ana A, Nuno M, Sandra B, Marta R, et al. Direct Transfer to Angio-Suite to Reduce Workflow Times and Increase Favorable Clinical Outcome. *Stroke* [Internet]. 2018 Nov 1;49(11):2723-7. Available from: <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.118.021989>.
215. Ribo M, Boned S, Rubiera M, Tomasello A, Coscojuela P, Hernández D, et al. Direct transfer to angiosuite to reduce door-to-puncture time in thrombectomy for acute stroke. *J Neurointerv Surg*. 2018 Mar;10(3):221-4.
216. Nicholson P, Cancelliere NM, Bracken J, Hummel E, van Nijnatten F, Withagen P, et al. Novel flat-panel cone-beam CT compared to multi-detector CT for assessment of acute ischemic stroke: A prospective study. *Eur J Radiol*. 2021 May;138:109645.
217. Zaidat OO, Yoo AJ, Khatri P, Tomsick TA, Von Kummer R, Saver JL, et al. Recommendations on angiographic revascularization grading standards for acute ischemic stroke: A consensus statement. *Stroke*. 2013;44(9):2650-63.

218. Almekhlafi MA, Mishra S, Desai JA, Nambiar V, Volny O, Goel A, et al. Not all “successful” angiographic reperfusion patients are an equal validation of a modified TICI scoring system. *Interv Neuroradiol*. Jan-Feb 2014;20(1):21-7. doi: 10.15274/INR-2014-10004.
219. Tung EL, McTaggart RA, Baird GL, Yaghi S, Hemendinger M, Dibiasio EL, et al. Rethinking Thrombolysis in Cerebral Infarction 2b: Which Thrombolysis in Cerebral Infarction Scales Best Define Near Complete Recanalization in the Modern Thrombectomy Era? *Stroke*. 2017 Sep;48(9):2488-93.
220. Dargazanli C, Fahed R, Blanc R, Gory B, Labreuche J, Duhamel A, et al. Modified Thrombolysis in Cerebral Infarction 2C/Thrombolysis in Cerebral Infarction 3 Reperfusion Should Be the Aim of Mechanical Thrombectomy: Insights From the ASTER Trial (Contact Aspiration Versus Stent Retriever for Successful Revascularization). *Stroke*. 2018 May;49(5):1189-96.
221. Liebeskind DS, Bracard S, Guillemin F, Jahan R, Jovin TG, Majoie CBLM, et al. eTICI reperfusion: defining success in endovascular stroke therapy. *J Neurointerv Surg* [Internet]. 2019 May 1;11(5):433 LP - 438. Available from: <http://jn.is.bmj.com/content/11/5/433.abstract>.
222. Rha JH, Saver JL. The impact of recanalization on ischemic stroke outcome: A meta-analysis. *Stroke*. 2007 Mar;38(3):967-73.
223. Dargazanli C, Consoli A, Barral M, Labreuche J, Redjem H, Ciccio G, et al. Impact of Modified TICI 3 versus Modified TICI 2b Reperfusion Score to Predict Good Outcome following Endovascular Therapy. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2017 Jan;38(1):90-6.
224. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 1995 Dec;333(24):1581-7.
225. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, Brozman M, Dávalos A, Guidetti D, et al. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2008 Sep;359(13):1317-29.
226. 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 (London, England)*. 2014 Nov;384(9958):1929-35.
227. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, Toni D, Lesaffre E, von Kummer R, et al. Intravenous Thrombolysis With Recombinant Tissue Plasminogen Activator for Acute Hemispheric Stroke: The European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS). *JAMA* [Internet]. 1995 Oct 4;274(13):1017-25. Available from: <https://doi.org/10.1001/jama.1995.03530130023023>.

228. Fletcher AP, Alkjaersig N, Lewis M, Tulevski V, Davies A, Brooks JE, et al. A pilot study of urokinase therapy in cerebral infarction. *Stroke*. 1976;7(2):135-42.
229. von Kummer R, Allen KL, Holle R, Bozzao L, Bastianello S, Manelfe C, et al. Acute stroke: usefulness of early CT findings before thrombolytic therapy. *Radiology* [Internet]. 1997 Nov 1;205(2):327-33. Available from: <https://doi.org/10.1148/radiology.205.2.9356611>.
230. A. D, D. T, F. I, E. L, S. B, J. C. Neurological Deterioration in Acute Ischemic Stroke . *Stroke* [Internet]. 1999 Dec 1;30(12):2631-6. Available from: <https://doi.org/10.1161/01.STR.30.12.2631>.
231. Pexman JH, Barber PA, Hill MD, Sevick RJ, Demchuk AM, Hudon ME, et al. Use of the Alberta Stroke Program Early CT Score (ASPECTS) for assessing CT scans in patients with acute stroke. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2001 Sep;22(8):1534-42.
232. Aviv RI, Mandelcorn J, Chakraborty S, Gladstone D, Malham S, Tomlinson G, et al. Alberta Stroke Program Early CT Scoring of CT Perfusion in Early Stroke Visualization and Assessment. *Am J Neuroradiol* [Internet]. 2007 Nov 1;28(10):1975 LP - 1980. Available from: <http://www.ajnr.org/content/28/10/1975.abstract>.
233. Puetz V, Dzialowski I, Hill MD, Demchuk AM. The Alberta Stroke Program Early CT Score in Clinical Practice: What have We Learned? *Int J Stroke* [Internet]. 2009 Oct 1;4(5):354-64. Available from: <https://doi.org/10.1111/j.1747-4949.2009.00337>.
234. K.F. MH, K.W. YK, Pek-Lan K, S.C. CA, Pui-Wai C, K.M. A-YP, et al. Hypodensity of >1/3 Middle Cerebral Artery Territory Versus Alberta Stroke Programme Early CT Score (ASPECTS). *Stroke* [Internet]. 2003 May 1;34(5):1194-6. Available from: <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000069162.64966.71>.
235. Brott TG, Haley ECJ, Levy DE, Barsan W, Broderick J, Sheppard GL, et al. Urgent therapy for stroke. Part I. Pilot study of tissue plasminogen activator administered within 90 minutes. *Stroke*. 1992 May;23(5):632-40.
236. Haley ECJ, Levy DE, Brott TG, Sheppard GL, Wong MC, Kongable GL, et al. Urgent therapy for stroke. Part II. Pilot study of tissue plasminogen activator administered 91-180 minutes from onset. *Stroke*. 1992 May;23(5):641-5.
237. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, von Kummer R, Davalos A, Meier D, et al. Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke

(ECASS II). Second European-Australasian Acute Stroke Study Investigators. *Lancet* (London, England). 1998 Oct;352(9136):1245-51.

238. Clark WM, Wissman S, Albers GW, Jhamandas JH, Madden KP, Hamilton S. Recombinant tissue-type plasminogen activator (Alteplase) for ischemic stroke 3 to 5 hours after symptom onset. The ATLANTIS Study: a randomized controlled trial. Alteplase Thrombolysis for Acute Noninterventional Therapy in Ischemic Stroke. *JAMA*. 1999 Dec;282(21):2019-26.

239. Wahlgren N, Ahmed N, Dávalos A, Ford GA, Grond M, Hacke W, et al. Thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke in the Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study (SITS-MOST): an observational study. *Lancet* (London, England). 2007 Jan;369(9558):275-82.

240. Wahlgren N, Ahmed N, Eriksson N, Aichner F, Bluhmki E, Dávalos A, et al. Multivariable 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 Dec;39(12):3316-22.

241. Li KHC, Jesuthasan A, Kui C, Davies R, Tse G, Lip GYH. Acute ischemic stroke management: concepts and controversies. A narrative review. *Expert Rev Neurother*. 2020 Nov;1-15.

242. Lees KR, Bluhmki E, von Kummer R, Brodt TG, Toni D, Grotta JC, et al. Time to treatment with intravenous alteplase and outcome in stroke: an updated pooled analysis of ECASS, ATLANTIS, NINDS, and EPITHET trials. *Lancet* (London, England). 2010 May;375(9727):1695-703.

243. Sandercock P, Wardlaw JM, Lindley RI, Dennis M, Cohen G, Murray G, et al. The benefits and harms of intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator within 6 h of acute ischaemic stroke (the third international stroke trial [IST-3]): a randomised controlled trial. *Lancet* (London, England). 2012 Jun;379(9834):2352-63.

244. Demaerschalk BM, Kleindorfer DO, Adeoye OM, Demchuk AM, Fugate JE, Grotta JC, et al. Scientific Rationale for the Inclusion and Exclusion Criteria for Intravenous Alteplase in Acute Ischemic Stroke: A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2016 Feb;47(2):581-641.

245. Thomalla G, Simonsen CZ, Boutitie F, Andersen G, Berthezene Y, Cheng B, et al. MRI-Guided Thrombolysis for Stroke with Unknown Time of Onset. *N Engl J Med*. 2018 May;379(7):611-22.

246. Ma H, Campbell BC V, Parsons MW, Churilov L, Levi CR, Hsu C, et al. Thrombolysis Guided by Perfusion Imaging up to 9 Hours after Onset of Stroke. *N Engl J Med*. 2019 May;380(19):1795-803.
247. Yamaguchi T, Mori E, Minematsu K, Nakagawara J, Hashi K, Saito I, et al. Alteplase at 0.6 mg/kg for acute ischemic stroke within 3 hours of onset: Japan Alteplase Clinical Trial (J-ACT). *Stroke*. 2006 Jul;37(7):1810-5.
248. Whiteley WN, Slot KB, Fernandes P, Sandercock P, Wardlaw J. Risk factors for intracranial hemorrhage in acute ischemic stroke patients treated with recombinant tissue plasminogen activator: a systematic review and meta-analysis of 55 studies. *Stroke*. 2012 Nov;43(11):2904-9.
249. Tsivgoulis G, Goyal N, Kerro A, Katsanos AH, Krishnan R, Malhotra K, et al. Dual antiplatelet pretreatment in IV thrombolysis for acute ischemic stroke. *Neurology*. 2018 Sep;91(11):e1067-76.
250. Malhotra K, Katsanos AH, Goyal N, Ahmed N, Strbian D, Palaiodimou L, et al. Safety and efficacy of dual antiplatelet pretreatment in patients with ischemic stroke treated with IV thrombolysis: A systematic review and meta-analysis. *Neurology*. 2020 Feb;94(7):e657-66.
251. Siedler G, Sommer K, Macha K, Marsch A, Breuer L, Stoll S, et al. Heart Failure in Ischemic Stroke: Relevance for Acute Care and Outcome. *Stroke*. 2019 Nov;50(11):3051-6.
252. Findler M, Molad J, Bornstein NM, Auriel E. Worse Outcome in Patients with Acute Stroke and Atrial Fibrillation Following Thrombolysis. *Isr Med Assoc J*. 2017 May;19(5):293-5.
253. Rabinstein AA. Update on Treatment of Acute Ischemic Stroke. *Continuum (Minneapolis)*. 2020;26(2):268-86.
254. Logallo N, Novotny V, Assmus J, Kvistad CE, Alteheld L, Rønning OM, et al. Tenecteplase versus alteplase for management of acute ischaemic stroke (NOR-TEST): a phase 3, randomised, open-label, blinded endpoint trial. *Lancet Neurol*. 2017 Oct;16(10):781-8.
255. Haley ECJ, Thompson JLP, Grotta JC, Lyden PD, Hemmen TG, Brown DL, et al. Phase IIB/III trial of tenecteplase in acute ischemic stroke: results of a prematurely terminated randomized clinical trial. *Stroke*. 2010 Apr;41(4):707-11.
256. Parsons M, Spratt N, Bivard A, Campbell B, Chung K, Miteff F, et al. A Randomized Trial of Tenecteplase versus Alteplase for Acute Ischemic Stroke. *N Engl J Med [Internet]*. 2012 Mar 21;366(12):1099-107. Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1109842>.

257. Huang X, Cheripelli BK, Lloyd SM, Kalladka D, Moreton FC, Siddiqui A, et al. Alteplase versus tenecteplase for thrombolysis after ischaemic stroke (ATTEST): a phase 2, randomised, open-label, blinded endpoint study. *Lancet Neurol.* 2015 Apr;14(4):368-76.
258. Campbell BC V, Mitchell PJ, Churilov L, Yassi N, Kleinig TJ, Dowling RJ, et al. Tenecteplase versus Alteplase before Thrombectomy for Ischemic Stroke. *N Engl J Med.* 2018 Apr;378(17):1573-82.
259. Turc G, Bhogal P, Fischer U, Khatri P, Lobotesis K, Mazighi M, et al. European Stroke Organisation (ESO) - European Society for Minimally Invasive Neurological Therapy (ESMINT) Guidelines on Mechanical Thrombectomy in Acute Ischaemic Stroke Endorsed by Stroke Alliance for Europe (SAFE). *Eur stroke J.* 2019 Mar;4(1):6-12.
260. del Zoppo GJ, Higashida RT, Furlan AJ, Pessin MS, Rowley HA, Gent M. PROACT: a phase II randomized trial of recombinant pro-urokinase by direct arterial delivery in acute middle cerebral artery stroke. PROACT Investigators. Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism. *Stroke.* 1998 Jan;29(1):4-11.
261. Furlan A, Higashida R, Wechsler L, Gent M, Rowley H, Kase C, et al. Intra-arterial prourokinase for acute ischemic stroke. The PROACT II study: a randomized controlled trial. Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism. *JAMA.* 1999 Dec;282(21):2003-11.
262. Boyle K, Joundi RA, Aviv RI. An historical and contemporary review of endovascular therapy for acute ischemic stroke. *Neurovascular Imaging.* 2017;3(1):1.
263. Bracard S, Ducrocq X, Mas JL, Soudant M, Oppenheim C, Moulin T, et al. Mechanical thrombectomy after intravenous alteplase versus alteplase alone after stroke (THRACE): a randomised controlled trial. *Lancet Neurol.* 2016 Oct;15(11):1138-47.
264. Kidwell CS, Jahan R, Gornbein J, Alger JR, Nenov V, Ajani Z, et al. A trial of imaging selection and endovascular treatment for ischemic stroke. *N Engl J Med.* 2013 Mar;368(10):914-23.
265. Broderick JP, Palesch YY, Demchuk AM, Yeatts SD, Khatri P, Hill MD, et al. Endovascular therapy after intravenous t-PA versus t-PA alone for stroke. *N Engl J Med.* 2013 Mar;368(10):893-903.
266. Ciccone A, Valvassori L, Nichelatti M, Sgoifo A, Ponzio M, Sterzi R, et al. Endovascular treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med.* 2013 Mar;368(10):904-13.
267. Albers GW, Thijs VN, Wechsler L, Kemp S, Schlaug G, Skalabrin E, et al. Magnetic resonance imaging profiles predict clinical response to early reperfusion: the diffusion and perfusion imaging evaluation for understanding stroke evolution (DEFUSE) study. *Ann Neurol.* 2006 Nov;60(5):508-17.

268. Davis SM, Donnan GA, Parsons MW, Levi C, Butcher KS, Peeters A, et al. Effects of alteplase beyond 3 h after stroke in the Echoplanar Imaging Thrombolytic Evaluation Trial (EPITHET): a placebo-controlled randomised trial. *Lancet Neurol.* 2008 Apr;7(4):299-309.
269. Demchuk AM, Investigators IMSIII. IMS III: comparison of outcomes between IV and IV/IA treatment in baseline CTA confirmed ICA, M1, M2 and basilar occlusions. *International Stroke Conference.* 2013;
270. Moreno A, Hernández-Fernández F. [IMSIII, SYNTHESIS, and MR-RESCUE studies: the end of endovascular treatment for stroke?]. *Radiologia.* 2014;56(1):2-6.
271. Goyal M, Almekhlafi MA, Fan L, Menon BK, Demchuk AM, Yeatts SD, et al. Evaluation of interval times from onset to reperfusion in patients undergoing endovascular therapy in the Interventional Management of Stroke III trial. *Circulation.* 2014 Jul;130(3):265-72.
272. Menon BK, Almekhlafi MA, Pereira VM, Gralla J, Bonafe A, Davalos A, et al. Optimal workflow and process-based performance measures for endovascular therapy in acute ischemic stroke: analysis of the Solitaire FR thrombectomy for acute revascularization study. *Stroke.* 2014 Jul;45(7):2024-9.
273. Laurent P, Colin D. Interventionalist Perspective on the New Endovascular Trials. *Stroke.* 2015 Jun;46(6):1440-6.
274. Kass-Hout T, Kass-Hout O, Mokin M, Thesier DM, Yashar P, Orion D, et al. Is bridging with intravenous thrombolysis of any benefit in endovascular therapy for acute ischemic stroke? *World Neurosurg.* 2014;82(3-4):e453-8.
275. Wardlaw JM, Murray V, Berge E, del Zoppo GJ. Thrombolysis for acute ischaemic stroke. *Cochrane database Syst Rev.* 2014 Jul;2014(7):CD000213.
276. Rai AT, Boo S, Buseman C, Adcock AK, Tarabishy AR, Miller MM, et al. Intravenous thrombolysis before endovascular therapy for large vessel strokes can lead to significantly higher hospital costs without improving outcomes. *J Neurointerv Surg.* 2018 Jan;10(1):17-21.
277. Kaesmacher J, Mordasini P, Arnold M, López-Cancio E, Cerdá N, Boeckh-Behrens T, et al. Direct mechanical thrombectomy in tPA-ineligible and -eligible patients versus the bridging approach: a meta-analysis. *J Neurointerv Surg.* 2019 Jan;11(1):20-7.
278. Yang P, Zhang Y, Zhang L, Zhang Y, Treurniet KM, Chen W, et al. Endovascular Thrombectomy with or without Intravenous Alteplase in Acute Stroke. *N Engl J Med.* 2020 May;382(21):1981-93.

279. Bridging Thrombolysis Versus Direct Mechanical Thrombectomy in Acute Ischemic Stroke - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2021 Sep 6]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03192332>.
280. Katsanos AH, Malhotra K, Goyal N, Arthur A, Schellinger PD, Köhrmann M, et al. Intravenous thrombolysis prior to mechanical thrombectomy in large vessel occlusions. *Ann Neurol*. 2019 Sep;86(3):395-406.
281. Mistry EA, Mistry AM, Nakawah MO, Chitale R V, James RF, Volpi JJ, et al. Mechanical Thrombectomy Outcomes With and Without Intravenous Thrombolysis in Stroke Patients. 2017 Sep;48(9):2450-2456. doi: 10.1161/STROKEAHA.117.017320.
282. Katz JM, Gobin YP. Merci Retriever in acute stroke treatment. *Expert Rev Med Devices*. 2006 May;3(3):273-80.
283. Smith WS, Sung G, Starkman S, Saver JL, Kidwell CS, Gobin YP, et al. Safety and Efficacy of Mechanical Embolectomy in Acute Ischemic Stroke. *Stroke* [Internet]. 2005 Jun 30;36(7):1432 LP - 1438. Available from: <http://stroke.ahajournals.org/content/36/7/1432.abstract>.
284. Smith WS, Sung G, Saver J, Budzik R, Duckwiler G, Liebeskind DS, et al. Mechanical thrombectomy for acute ischemic stroke: final results of the Multi MERCI trial. *Stroke*. 2008 Apr;39(4):1205-12.
285. The Penumbra Pivotal Stroke Trial. *Stroke* [Internet]. 2009 Jul 27;40(8):2761 LP - 2768. Available from: <http://stroke.ahajournals.org/content/40/8/2761.abstract>.
286. Jahan R. Solitaire flow-restoration device for treatment of acute ischemic stroke: safety and recanalization efficacy study in a swine vessel occlusion model. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2010 Nov;31(10):1938-43.
287. Nogueira RG, Lutsep HL, Gupta R, Jovin TG, Albers GW, Walker GA, et al. Trevo versus Merci retrievers for thrombectomy revascularisation of large vessel occlusions in acute ischaemic stroke (TREVO 2): a randomised trial. *Lancet (London, England)*. 2012 Oct;380(9849):1231-40.
288. Kurre W, Aguilar-Pérez M, Martinez-Moreno R, Schmid E, Bänzner H, Henkes H. Stent Retriever Thrombectomy of Small Caliber Intracranial Vessels Using pREset LITE: Safety and Efficacy. *Clin Neuroradiol* [Internet]. 2016/01/21. 2017 Sep;27(3):351-60. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26795038>.

289. Raoult H, Redjem H, Bourcier R, Gaultier-Lintia A, Daumas-Duport B, Ferré J-C, et al. Mechanical thrombectomy with the ERIC retrieval device: initial experience. *J Neurointerv Surg*. 2017 Jun;9(6):574-7.
290. Valente I, Nappini S, Renieri L, Pedicelli A, Lozupone E, Colosimo C, et al. Initial experience with the novel EmboTrap II clot-retrieving device for the treatment of ischaemic stroke. *Interv Neuroradiol* [Internet]. 2019/02/04. 2019 Jun;25(3):271-6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30714502>.
291. Gupta R, Saver JL, Levy E, Zaidat OO, Yavagal D, Liebeskind DS, et al. New Class of Radially Adjustable Stentrievers for Acute Ischemic Stroke. *Stroke* [Internet]. 2021 May 1;52(5):1534-44. Available from: <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.121.034436>.
292. Levy EI, Mehta R, Gupta R, Hanel RA, Chamczuk AJ, Fiorella D, et al. Self-expanding stents for recanalization of acute cerebrovascular occlusions. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2007 May;28(5):816-22.
293. Al-Bayati AR, Nogueira RG, Samaniego EA, Haussen DC. Mechanical Thrombectomy: Techniques and Hybrid Approaches for Recanalization BT - Acute Stroke Management in the Era of Thrombectomy. In: Samaniego EA, Hasan D, editors. Cham: Springer International Publishing; 2019. p. 87-103. Available from: https://doi.org/10.1007/978-3-030-17535-1_8.
294. Turk AS, Spiotta A, Frei D, Mocco J, Baxter B, Fiorella D, et al. Initial clinical experience with the ADAPT technique: a direct aspiration first pass technique for stroke thrombectomy. *J Neurointerv Surg*. 2014 Apr;6(3):231-7.
295. Maegerlein C, Mönch S, Boeckh-Behrens T, Lehm M, Hedderich DM, Berndt MT, et al. PROTECT: PRoximal balloon Occlusion TogEther with direCt Thrombus aspiration during stent retriever thrombectomy - evaluation of a double embolic protection approach in endovascular stroke treatment. *J Neurointerv Surg*. 2018 Aug;10(8):751-5.
296. Secretaria ORG. Tratamiento.Endovascular-Ictus-Agudo_estandar de trabajo. 2015;1.
297. Chueh J-Y, Kühn AL, Puri AS, Wilson SD, Wakhloo AK, Gounis MJ. Reduction in distal emboli with proximal flow control during mechanical thrombectomy: a quantitative in vitro study. *Stroke*. 2013 May;44(5):1396-401.
298. Lee JS, Hong JM, Lee S-J, Joo IS, Lim YC, Kim SY. The combined use of mechanical thrombectomy devices is feasible for treating acute carotid terminus occlusion. *Acta Neurochir (Wien)*. 2013 Apr;155(4):635-41.

299. Haussen DC, Rebello LC, Nogueira RG. Optimizing Clot Retrieval in Acute Stroke: The Push and Fluff Technique for Closed-Cell Stentriever. *Stroke*. 2015 Oct;46(10):2838-42.
300. Balami JS, White PM, McMeekin PJ, Ford GA, Buchan AM. Complications of endovascular treatment for acute ischemic stroke: Prevention and management. *Int J stroke Off J Int Stroke Soc*. 2018 Jun;13(4):348-61.
301. Muir KW, Ford GA, Messow C-M, Ford I, Murray A, Clifton A, et al. Endovascular therapy for acute ischaemic stroke: the Pragmatic Ischaemic Stroke Thrombectomy Evaluation (PISTE) randomised, controlled trial. *J Neurol Neurosurg & Psychiatry* [Internet]. 2017 Jan 1;88(1):38 LP - 44. Available from: <http://jnnp.bmj.com/content/88/1/38.abstract>.
302. Minnerup J, Wersching H, Teuber A, Wellmann J, Eyding J, Weber R, et al. Outcome After Thrombectomy and Intravenous Thrombolysis in Patients With Acute Ischemic Stroke: A Prospective Observational Study. *Stroke*. 2016 Jun;47(6):1584-92.
303. Serles W, Gattringer T, Mutzenbach S, Seyfang L, Trenkler J, Killer-Oberpfalzer M, et al. Endovascular stroke therapy in Austria: a nationwide 1-year experience. *Eur J Neurol* [Internet]. 2016;23(5):906-11. Available from: <https://doi.org/10.1111/ene.12958>.
304. Urra X, Abilleira S, Dorado L, Ribó M, Cardona P, Millán M, et al. Mechanical Thrombectomy in and Outside the REVASCAT Trial: Insights From a Concurrent Population-Based Stroke Registry. *Stroke*. 2015 Dec;46(12):3437-42.
305. Gascou G, Lobotesis K, Machi P, Maldonado I, Vendrell JF, Riquelme C, et al. Stent retrievers in acute ischemic stroke: complications and failures during the perioperative period. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2014 Apr;35(4):734-40.
306. Behme D, Gondecki L, Fiethen S, Kowoll A, Mpotsaris A, Weber W. Complications of mechanical thrombectomy for acute ischemic stroke-a retrospective single-center study of 176 consecutive cases. *Neuroradiology*. 2014 Jun;56(6):467-76.
307. Kuntze Söderqvist A, Kaijser M, Söderman M, Holmin S, Wahlgren N, Andersson T. Mechanical thrombectomy in acute ischemic stroke-experience from 6 years of practice. *Neuroradiology* [Internet]. 2014/04/01. 2014 Jun;56(6):477-86. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24687568>.

308. Shah VA, Martin CO, Hawkins AM, Holloway WE, Junna S, Akhtar N. Groin complications in endovascular mechanical thrombectomy for acute ischemic stroke: a 10-year single center experience. *J Neurointerv Surg*. 2016 Jun;8(6):568-70.
309. Mocco J, O. ZO, Rüdiger von K, J. YA, Rishi G, Demetrius L, et al. Aspiration Thrombectomy After Intravenous Alteplase Versus Intravenous Alteplase Alone. *Stroke* [Internet]. 2016 Sep 1;47(9):2331-8. Available from: <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.116.013372>.
310. Akpınar SH, Yılmaz G. Periprocedural complications in endovascular stroke treatment. *Br J Radiol* [Internet]. 2015/11/03. 2016;89(1057):20150267. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26529228>
311. Mokin M, Fargen KM, Primiani CT, Ren Z, Dumont TM, Brasiliense LBC, et al. Vessel perforation during stent retriever thrombectomy for acute ischemic stroke: technical details and clinical outcomes. *J Neurointerv Surg*. 2017 Oct;9(10):922-8.
312. Leishangthem L, Satti SR. Vessel perforation during withdrawal of Trevo ProVue stent retriever during mechanical thrombectomy for acute ischemic stroke. *J Neurosurg*. 2014 Oct;121(4):995-8.
313. Davis MC, Deveikis JP, Harrigan MR. Clinical Presentation, Imaging, and Management of Complications due to Neurointerventional Procedures. *Semin Intervent Radiol* [Internet]. 2015 Jun;32(2):98-107. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26038618>.
314. Papanagiotou P, White CJ. Endovascular Reperfusion Strategies for Acute Stroke. *JACC Cardiovasc Interv*. 2016 Feb;9(4):307-17.
315. Darkhabani Z, Nguyen T, Lazzaro MA, Zaidat OO, Lynch JR, Fitzsimmons B-F, et al. Complications of endovascular therapy for acute ischemic stroke and proposed management approach. *Neurology*. 2012 Sep;79(13 Suppl 1):S192-8.
316. Saver JL, Goyal M, Bonafe A, Diener H-C, Levy EI, Pereira VM, et al. Aspiration Thrombectomy After Intravenous Alteplase Versus Intravenous Alteplase Alone. *N Engl J Med* [Internet]. 2017 Nov 17;378(1):11-21. Available from: <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.116.013372>.
317. Yoon W, Jung MY, Jung SH, Park MS, Kim JT, Kang HK. Subarachnoid Hemorrhage in a Multimodal Approach Heavily Weighted Toward Mechanical Thrombectomy With Solitaire Stent in Acute Stroke. *Stroke* [Internet]. 2013 Jan 18;44(2):414 LP - 419. Available from: <http://stroke.ahajournals.org/content/44/2/414.abstract>.

318. Gupta R. Arterial vasospasm during mechanical thrombectomy for acute stroke. *J Neuroimaging*. 2009 Jan;19(1):61-4.
319. Akins PT, Amar AP, Pakbaz RS, Fields JD. Complications of endovascular treatment for acute stroke in the SWIFT trial with solitaire and Merci devices. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2014 Mar;35(3):524-8.
320. Castaño C, Dorado L, Remollo S, García-Bermejo P, Gomis M, Pérez de la Ossa N, et al. Unwanted detachment of the Solitaire device during mechanical thrombectomy in acute ischemic stroke. *J Neurointerv Surg*. 2016 Dec;8(12):1226-30.
321. Masoud H, Nguyen TN, Martin CO, Holloway WE, Ambekar S, Yavagal DR, et al. Inadvertent Stent Retriever Detachment: A Multicenter Case Series and Review of Device Experience FDA Reports. *Interv Neurol* [Internet]. 2015/11/20. 2016 Mar;4(3-4):75-82. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27051402>.
322. Kim ST, Jin S-C, Jeong HW, Seo JH, Ha SY, Pyun HW. Unexpected Detachment of Solitaire Stents during Mechanical Thrombectomy. *J Korean Neurosurg Soc* [Internet]. 2014/12/31. 2014 Dec;56(6):463-8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25628804>.
323. Ganesh A, Al-Ajlan FS, Sabiq F, Assis Z, Rempel JL, Butcher K, et al. Infarct in a New Territory After Treatment Administration in the ESCAPE Randomized Controlled Trial (Endovascular Treatment for Small Core and Anterior Circulation Proximal Occlusion With Emphasis on Minimizing CT to Recanalization Times). *Stroke*. 2016 Dec;47(12):2993-8.
324. Kasner SE. Clinical interpretation and use of stroke scales. *Lancet Neurol*. 2006 Jul;5(7):603-12.
325. Kenmuir CL, Hammer M, Jovin T, Reddy V, Wechsler L, Jadhav A. Predictors of Outcome in Patients Presenting with Acute Ischemic Stroke and Mild Stroke Scale Scores. *J stroke Cerebrovasc Dis Off J Natl Stroke Assoc*. 2015 Jul;24(7):1685-9.
326. Molina CA, Alexandrov A V, Demchuk AM, Saqqur M, Uchino K, Alvarez-Sabín J. Improving the predictive accuracy of recanalization on stroke outcome in patients treated with tissue plasminogen activator. *Stroke*. 2004 Jan;35(1):151-6.
327. Bousslama M, Haussen DC, Aghaebrahim A, Grossberg JA, Walker G, Rangaraju S, et al. Predictors of Good Outcome After Endovascular Therapy for Vertebrobasilar Occlusion Stroke. *Stroke*. 2017 Dec;48(12):3252-7.

328. RANKIN J. Cerebral vascular accidents in patients over the age of 60. II. Prognosis. *Scott Med J*. 1957 May;2(5):200-15.
329. Duncan PW, Jorgensen HS, Wade DT. Outcome measures in acute stroke trials: a systematic review and some recommendations to improve practice. *Stroke*. 2000 Jun;31(6):1429-38.
330. Wilson JTL, Hareendran A, Grant M, Baird T, Schulz UGR, Muir KW, et al. Improving the assessment of outcomes in stroke: use of a structured interview to assign grades on the modified Rankin Scale. *Stroke*. 2002 Sep;33(9):2243-6.
331. van Swieten JC, Koudstaal PJ, Visser MC, Schouten HJ, van Gijn J. Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. *Stroke*. 1988 May;19(5):604-7.
332. MAHONEY FI, BARTHEL DW. FUNCTIONAL EVALUATION: THE BARTHEL INDEX. *Md State Med J*. 1965 Feb;14:61-5.
333. Wolfe CD, Taub NA, Woodrow EJ, Burney PG. Assessment of scales of disability and handicap for stroke patients. *Stroke*. 1991 Oct;22(10):1242-4.
334. Muchada M, Rodriguez-Luna D, Pagola J, Flores A, Sanjuan E, Meler P, et al. Impact of Time to Treatment on Tissue-Type Plasminogen Activator-Induced Recanalization in Acute Ischemic Stroke. *Stroke* [Internet]. 2014 Sep 1;45(9):2734-8. Available from: <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.114.006222>.
335. Fransen PSS, Berkhemer OA, Lingsma HF, Beumer D, van den Berg LA, Yoo AJ, et al. Time to Reperfusion and Treatment Effect for Acute Ischemic Stroke: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol*. 2016 Feb;73(2):190-6.
336. Menon BK, Sajobi TT, Zhang Y, Rempel JL, Shuaib A, Thornton J, et al. Analysis of Workflow and Time to Treatment on Thrombectomy Outcome in the Endovascular Treatment for Small Core and Proximal Occlusion Ischemic Stroke (ESCAPE) Randomized, Controlled Trial. *Circulation*. 2016 Jun;133(23):2279-86.
337. Bozzao L, Fantozzi LM, Bastianello S, Bozzao A, Fieschi C. Early collateral blood supply and late parenchymal brain damage in patients with middle cerebral artery occlusion. *Stroke*. 1989 Jun;20(6):735-40.
338. Harrison MJ, Marshall J. The variable clinical and CT findings after carotid occlusion: the role of collateral blood supply. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1988 Feb;51(2):269-72.
339. Henderson RD, Eliasziw M, Fox AJ, Rothwell PM, Barnett HJ. Angiographically defined collateral circulation and risk of stroke in patients with severe carotid artery stenosis. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET) Group. *Stroke*. 2000 Jan;31(1):128-32.

340. Kucinski T, Koch C, Eckert B, Becker V, Krömer H, Heesen C, et al. Collateral circulation is an independent radiological predictor of outcome after thrombolysis in acute ischaemic stroke. *Neuroradiology*. 2003 Jan;45(1):11-8.
341. Moulin T, Crépin-Leblond T, Chopard JL, Bogousslavsky J. Hemorrhagic infarcts. *Eur Neurol*. 1994;34(2):64-77.
342. Larrue V, von Kummer R R, Müller A, Bluhmki E. Risk factors for severe hemorrhagic transformation in ischemic stroke patients treated with recombinant tissue plasminogen activator: a secondary analysis of the European-Australasian Acute Stroke Study (ECASS II). *Stroke*. 2001 Feb;32(2):438-41.
343. Zaidi SF, Aghaebrahim A, Urrea X, Jumaa MA, Jankowitz B, Hammer M, et al. Final Infarct Volume Is a Stronger Predictor of Outcome Than Recanalization in Patients With Proximal Middle Cerebral Artery Occlusion Treated With Endovascular Therapy. *Stroke* [Internet]. 2012 Dec 1;43(12):3238-44. Available from: <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.112.671594>.
344. Ribo M, Flores A, Mansilla E, Rubiera M, Tomasello A, Coscojuela P, et al. Age-adjusted infarct volume threshold for good outcome after endovascular treatment. *J Neurointerv Surg* [Internet]. 2014 Jul 1;6(6):418 LP - 422. Available from: <http://jn.is.bmj.com/content/6/6/418.abstract>.
345. Efficacy and safety of very early mobilisation within 24 h of stroke onset (AVERT): a randomised controlled trial. *Lancet (London, England)*. 2015 Jul;386(9988):46-55.
346. Wolf SL, Thompson PA, Winstein CJ, Miller JP, Blanton SR, Nichols-Larsen DS, et al. The EXCITE stroke trial: comparing early and delayed constraint-induced movement therapy. *Stroke*. 2010 Oct;41(10):2309-15.
347. Corbetta D, Sirtori V, Castellini G, Moja L, Gatti R. Constraint-induced movement therapy for upper extremities in people with stroke. *Cochrane database Syst Rev*. 2015 Oct;2015(10):CD004433.
348. Kwakkel G, Winters C, van Wegen EEH, Nijland RHM, van Kuijk AAA, Visser-Meily A, et al. Effects of Unilateral Upper Limb Training in Two Distinct Prognostic Groups Early After Stroke: The EXPLICIT-Stroke Randomized Clinical Trial. *Neurorehabil Neural Repair*. 2016 Oct;30(9):804-16.
349. Ferriero DM, Fullerton HJ, Bernard TJ, Billinghamurst L, Daniels SR, DeBaun MR, et al. Management of Stroke in Neonates and Children: A Scientific Statement From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2019 Mar;50(3):e51-96.
350. Dunbar M, Kirton A. Perinatal stroke: mechanisms, management, and outcomes of early cerebrovascular brain injury. *Lancet Child Adolesc Heal*. 2018 Sep;2(9):666-76.

351. deVeber GA, Kirton A, Booth FA, Yager JY, Wirrell EC, Wood E, et al. Epidemiology and Outcomes of Arterial Ischemic Stroke in Children: The Canadian Pediatric Ischemic Stroke Registry. *Pediatr Neurol*. 2017 Apr;69:58-70.
352. Gerstl L, Weinberger R, Heinen F, Bonfert M V, Borggraefe I, Schroeder AS, et al. Arterial ischemic stroke in infants, children, and adolescents: results of a Germany-wide surveillance study 2015-2017. *J Neurol*. 2019 Dec;266(12):2929-41.
353. Rambaud T, Legris N, Bejot Y, Bellesme C, Lapergue B, Jouvent E, et al. Acute ischemic stroke in adolescents. *Neurology*. 2020 Jan;94(2):e158-69.
354. Grunt S, Mazenauer L, Buerki SE, Boltshauser E, Mori AC, Datta AN, et al. Incidence and outcomes of symptomatic neonatal arterial ischemic stroke. *Pediatrics*. 2015 May;135(5):e1220-8.
355. Mallick AA, Ganesan V, Kirkham FJ, Fallon P, Hedderly T, McShane T, et al. Childhood arterial ischaemic stroke incidence, presenting features, and risk factors: a prospective population-based study. *Lancet Neurol*. 2014 Jan;13(1):35-43.
356. Fullerton HJ, Wu YW, Zhao S, Johnston SC. Risk of stroke in children: ethnic and gender disparities. *Neurology*. 2003 Jul;61(2):189-94.
357. Mastrangelo M, Giordo L, Ricciardi G, De Michele M, Toni D, Leuzzi V. Acute ischemic stroke in childhood: a comprehensive review. *Eur J Pediatr*. 2021 Jul 29. doi: 10.1007/s00431-021-04212-x.
358. Bernson-Leung ME, Rivkin MJ. Stroke in Neonates and Children. *Pediatr Rev*. 2016 Nov;37(11):463-77.
359. Rivkin MJ, Bernard TJ, Dowling MM, Amlie-Lefond C. Guidelines for Urgent Management of Stroke in Children. *Pediatr Neurol*. 2016 Mar;56:8-17.
360. Wharton JD, Barry MM, Lee CA, Massey K, Ladner TR, Jordan LC. Pediatric Acute Stroke Protocol Implementation and Utilization Over 7 Years. *J Pediatr*. 2020 May;220:214-220.e1.
361. Ferriero DM, Fullerton HJ, Bernard TJ, Billingham L, Daniels SR, Debaun MR, et al. Management of stroke in neonates and children: A scientific statement from the American Heart Association/American stroke association. Vol. 50, *Stroke*. 2019. 51-96 p.
362. Ichord RN, Bastian R, Abraham L, Askalan R, Benedict S, Bernard TJ, et al. Interrater reliability of the Pediatric National Institutes of Health Stroke Scale (PedNIHSS) in a multicenter study. *Stroke*. 2011 Mar;42(3):613-7.

363. Robertson RL, Palasis S, Rivkin MJ, Pruthi S, Bartel TB, Desai NK, et al. ACR Appropriateness Criteria® Cerebrovascular Disease-Child. *J Am Coll Radiol* [Internet]. 2020;17(5):S36-54. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jacr.2020.01.036>.
364. van Es ACGM, Hunfeld MAW, van den Wijngaard I, Kraemer U, Engelen M, van Hasselt BAAM, et al. Endovascular Treatment for Acute Ischemic Stroke in Children. *Stroke* [Internet]. 2021 Mar 1;52(3):781-8. Available from: <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.120.030210>.
365. Sporns PB, Kemmling A, Hanning U, Minnerup J, Sträter R, Niederstadt T, et al. Thrombectomy in Childhood Stroke. *J Am Heart Assoc*. 2019;8(5):1-6.
366. Sporns PB, Sträter R, Minnerup J, Wiendl H, Hanning U, Chapot R, et al. Feasibility, Safety, and Outcome of Endovascular Recanalization in Childhood Stroke: The Save ChildS Study. *JAMA Neurol*. 2020 Jan;77(1):25-34.
367. Sporns PB, Fullerton HJ, Lee S, Kirton A, Wildgruber M. Current treatment for childhood arterial ischaemic stroke. *Lancet Child Adolesc Heal*. 2021 Jul 28;S2352-4642(21)00167-X.
368. Amlie-Lefond C, Shaw DWW, Cooper A, Wainwright MS, Kirton A, Felling RJ, et al. Risk of Intracranial Hemorrhage Following Intravenous tPA (Tissue-Type Plasminogen Activator) for Acute Stroke Is Low in Children. *Stroke*. 2020 Feb;51(2):542-8.
369. Bhatia K, Kortman H, Blair C, Parker G, Brunacci D, Ang T, et al. Mechanical thrombectomy in pediatric stroke: systematic review, individual patient data meta-analysis, and case series. *J Neurosurg Pediatr*. 2019 Aug;1-14.
370. Nasr DM, Biller J, Rabinstein AA. Use and in-hospital outcomes of recombinant tissue plasminogen activator in pediatric arterial ischemic stroke patients. *Pediatr Neurol*. 2014 Nov;51(5):624-31.
371. Goldenberg NA, Bernard TJ, Fullerton HJ, Gordon A, deVeber G. Antithrombotic treatments, outcomes, and prognostic factors in acute childhood-onset arterial ischaemic stroke: a multicentre, observational, cohort study. *Lancet Neurol*. 2009 Dec;8(12):1120-7.
372. Marini C, Totaro R, Carolei A. Long-term prognosis of cerebral ischemia in young adults. National Research Council Study Group on Stroke in the Young. *Stroke*. 1999 Nov;30(11):2320-5.
373. Leys D, Bandu L, Hénon H, Lucas C, Mounier-Vehier F, Rondepierre P, et al. Clinical outcome in 287 consecutive young adults (15 to 45 years) with ischemic stroke. *Neurology*. 2002 Jul;59(1):26-33.

374. Greenham M, Gordon A, Anderson V, Mackay MT. Outcome in Childhood Stroke. *Stroke*. 2016 Apr;47(4):1159-64.
375. Lo W, Gordon A, Hajek C, Gomes A, Greenham M, Perkins E, et al. Social competence following neonatal and childhood stroke. *Int J stroke Off J Int Stroke Soc*. 2014 Dec;9(8):1037-44.
376. Goeggel Simonetti B, Cavelti A, Arnold M, Bigi S, Regényi M, Mattle HP, et al. Long-term outcome after arterial ischemic stroke in children and young adults. *Neurology*. 2015 May;84(19):1941-7.
377. Asamblea Mundial de la Salud 29. Novena Revisión de la Clasificación Internacional de Enfermedades [Internet]. Ginebra PP - Ginebra: Organización Mundial de la Salud; Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/105306>.
378. Pla director. Departament de Salut [Internet]. [cited 2021 Sep 21]. Available from: https://salutweb.gencat.cat/ca/ambits_actuacio/linies_dactuacio/estrategies_salut/aparell_circulatori/pla_director.
379. Gallofré M, Abilleira S, Tresserras R, de la Puente ML. [The stroke programme of Catalonia]. *Med Clin (Barc)*. 2009 Oct;133(15):589-93.
380. Xarxa atenció ictus a Catalunya | Fundació Ictus [Internet]. [cited 2021 Sep 6]. Available from: <https://www.fundacioictus.com/es/professionales/red-atencion-ictus>.
381. Yi HJ, Sung JH, Lee DH. Bridging Intravenous Thrombolysis Before Mechanical Thrombectomy for Large Artery Occlusion May be Detrimental with Thrombus Fragmentation. *Curr Neurovasc Res*. 2020;17(1):18-26.
382. Yoon W, Seo JJ, Kim JK, Cho KH, Park JG, Kang HK. Contrast enhancement and contrast extravasation on computed tomography after intra-arterial thrombolysis in patients with acute ischemic stroke. *Stroke*. 2004 Apr;35(4):876-81.
383. Parrilla G, Garcia-Villalba B, Espinosa de Rueda M, Zamarro J, Carrion E, Hernandez-Fernandez F, et al. Hemorrhage/contrast staining areas after mechanical intra-arterial thrombectomy in acute ischemic stroke: imaging findings and clinical significance. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2012 Oct;33(9):1791-6.
384. Dorn F, Stehle S, Lockau H, Zimmer C, Liebig T. Endovascular treatment of acute intracerebral artery occlusions with the solitaire stent: single-centre experience with 108 recanalization procedures. *Cerebrovasc Dis*. 2012;34(1):70-7.

385. Cappellari M, Pracucci G, Forlivesi S, Saia V, Nappini S, Nencini P, et al. General Anesthesia Versus Conscious Sedation and Local Anesthesia During Thrombectomy for Acute Ischemic Stroke. *Stroke* [Internet]. 2020 Jul 1;51(7):2036-44. Available from: <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.120.028963>.
386. Wang Y, Wu X, Zhu C, Mossa-Basha M, Malhotra A. Bridging Thrombolysis Achieved Better Outcomes Than Direct Thrombectomy After Large Vessel Occlusion. *Stroke* [Internet]. 2021 Jan 1;52(1):356-65. Available from: <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.120.031477>.
387. Abilleira S, Ribera A, Cardona P, Rubiera M, López-Cancio E, Amaro S, et al. Outcomes After Direct Thrombectomy or Combined Intravenous and Endovascular Treatment Are Not Different. *Stroke* [Internet]. 2017 Jan 6; Available from: <http://stroke.ahajournals.org/content/early/2017/01/06/STROKEAHA.116.015857.abstract>.
388. Goyal M, Menon BK, van Zwam WH, Dippel DWJ, Mitchell PJ, Demchuk AM, et al. Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from five randomised trials. *Lancet* [Internet]. 2017 Jul 18;387:1723-31. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)00163-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00163-X).
389. Suzuki K, Matsumaru Y, Takeuchi M, Morimoto M, Kanazawa R, Takayama Y, et al. Effect of Mechanical Thrombectomy Without vs With Intravenous Thrombolysis on Functional Outcome Among Patients With Acute Ischemic Stroke: The SKIP Randomized Clinical Trial. *JAMA* [Internet]. 2021 Jan 19;325(3):244-53. Available from: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.23522>.
390. Coutinho JM, Liebeskind DS, Slater L-A, Nogueira RG, Clark W, Davalos A, et al. Combined Intravenous Thrombolysis and Thrombectomy vs Thrombectomy Alone for Acute Ischemic Stroke: A Pooled Analysis of the SWIFT and STAR Studies. *JAMA Neurol*. 2017 Mar;74(3):268-74.
391. Jahan R, Liebeskind DS, Zaidat OO, Mueller-kronast NH. Stent Retriever Thrombectomy for Anterior vs . Posterior Circulation Ischemic Stroke : Analysis of the STRATIS Registry. 2021;12(August):1-9.
392. Chang A, Beheshtian E, Llinas EJ, Idowu OR, Marsh EB. Intravenous Tissue Plasminogen Activator in Combination With Mechanical Thrombectomy: Clot Migration, Intracranial Bleeding, and the Impact of “Drip and Ship” on Effectiveness and Outcomes. *Front Neurol* [Internet]. 2020 Dec 9;11:585929. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33424741>.

393. Vandelli L, Marietta M, Gambini M, Cavazzuti M, Trenti T, Cenci MA, et al. Fibrinogen decrease after intravenous thrombolysis in ischemic stroke patients is a risk factor for intracerebral hemorrhage. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2015 Feb;24(2):394-400.
394. Lee VH, Connors JJ, Cutting S, Song SY, Bernstein RA, Prabhakaran S. Elevated international normalized ratio as a manifestation of post-thrombolytic coagulopathy in acute ischemic stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2014 Sep;23(8):2139-44.
395. Geng C, Li S-D, Zhang D-D, Ma L, Liu G-W, Jiao L-Q, et al. Endovascular Thrombectomy Versus Bridging Thrombolysis: Real-World Efficacy and Safety Analysis Based on a Nationwide Registry Study. *J Am Heart Assoc.* 2021 Feb;10(3):e018003.
396. Rai AT, Boo S, Buseman C, Adcock AK, Tarabishy AR, Miller MM, et al. Intravenous thrombolysis before endovascular therapy for large vessel strokes can lead to significantly higher hospital costs without improving outcomes. 2017;1-6.
397. Gerschenfeld G, Muresan I-P, Blanc R, Obadia M, Abrivard M, Piotin M, et al. Two Paradigms for Endovascular Thrombectomy After Intravenous Thrombolysis for Acute Ischemic Stroke. *JAMA Neurol.* 2017 May;74(5):549-56.
398. Broeg-Morvay A, Mordasini P, Bernasconi C, Bühlmann M, Pult F, Arnold M, et al. Direct Mechanical Intervention Versus Combined Intravenous and Mechanical Intervention in Large Artery Anterior Circulation Stroke. *Stroke* [Internet]. 2016 Mar 28;47(4):1037 LP - 1044. Available from: <http://stroke.ahajournals.org/content/47/4/1037.abstract>.
399. Sallustio F, Koch G, Di Legge S, Rossi C, Rizzato B, Napolitano S, et al. Intra-arterial thrombectomy versus standard intravenous thrombolysis in patients with anterior circulation stroke caused by intracranial arterial occlusions: a single-center experience. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2013 Nov;22(8):e323-31.
400. Behme D, Kabbasch C, Kowoll A, Dorn F, Liebig T, Weber W, et al. Intravenous Thrombolysis Facilitates Successful Recanalization with Stent-Retriever Mechanical Thrombectomy in Middle Cerebral Artery Occlusions. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2016 Apr;25(4):954-9.
401. Guedin P, Larcher A, Decroix J, Labreuche J, Dreyfus J, Evrard S, et al. Prior IV Thrombolysis Facilitates Mechanical Thrombectomy in Acute Ischemic Stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis* [Internet]. 2015;24(5):952-7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2014.12.015>.

402. Leker RR, Pikis S, Gomori JM, Cohen JE. Is Bridging Necessary? A Pilot Study of Bridging versus Primary Stentriever-Based Endovascular Reperfusion in Large Anterior Circulation Strokes. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2015 Jun;24(6):1163-7.
403. Mulder MJ, Berkhemer OA, Fransen PS, Beumer D, van den Berg LA, Lingsma HF, et al. Treatment in patients who are not eligible for intravenous alteplase: MR CLEAN subgroup analysis. *Int J Stroke.* 2016 Aug;11(6):637-45.
404. Castaño C, Serena J, Dávalos A. Use of the New Solitaire (TM) AB Device for Mechanical Thrombectomy when Merci Clot Retriever Has Failed to Remove the Clot. A Case Report. *Interv Neuroradiol J peritherapeutic Neuroradiol Surg Proced Relat Neurosci.* 2009 Jul;15(2):209-14.
405. Castaño C, Dorado L, Guerrero C, Millán M, Gomis M, Perez de la Ossa N, et al. Mechanical thrombectomy with the Solitaire AB device in large artery occlusions of the anterior circulation: a pilot study. *Vol. 41, Stroke. United States; 2010. p. 1836-40.*
406. McCabe JJ, Phillips TJ, Phatouros C, Singh T, Blacker D, Hankey GJ, et al. Mechanical thrombectomy with the Solitaire AB device in large intracerebral artery occlusions. *J Med Imaging Radiat Oncol.* 2013 Apr;57(2):149-55.
407. Dávalos A, Pereira VM, Chapot R, Bonafé A, Andersson T, Gralla J. Retrospective multicenter study of Solitaire FR for revascularization in the treatment of acute ischemic stroke. *Stroke.* 2012 Oct;43(10):2699-705.
408. Park JS, Kwak HS. Manual aspiration thrombectomy using penumbra catheter in patients with acute M2 occlusion: A single-center analysis. *J Korean Neurosurg Soc.* 2016;59(4):352-6.
409. Renieri L, Valente I, Dmytriw AA, Puri AS, Singh J, Nappini S, et al. Mechanical thrombectomy beyond the circle of Willis: efficacy and safety of different techniques for M2 occlusions. *J Neurointerv Surg.* 2021 Jul 5;neurintsurg-2021-017425. doi: 10.1136/neurintsurg-2021-017425.
410. Fullerton HJ, Chetkovich DM, Wu YW, Smith WS, Johnston SC. Deaths from stroke in US children, 1979 to 1998. *Neurology.* 2002 Jul;59(1):34-9.
411. Lynch JK, Hirtz DG, DeVeber G, Nelson KB. Report of the National Institute of Neurological Disorders and Stroke workshop on perinatal and childhood stroke. *Vol. 109, Pediatrics. United States; 2002. p. 116-23.*
412. Schoenberg BS, Mellinger JF, Schoenberg DG. Moyamoya disease in children. *South Med J.* 1978 Mar;71(3):237-41.
413. Lynch JK. Cerebrovascular disorders in children. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2004 Mar;4(2):129-38.

414. De Schryver EL, Kappelle LJ, Jennekens-Schinkel A, Boudewyn Peters AC. Prognosis of ischemic stroke in childhood: a long-term follow-up study. *Dev Med Child Neurol*. 2000 May;42(5):313-8.
415. deVeber GA, MacGregor D, Curtis R, Mayank S. Neurologic outcome in survivors of childhood arterial ischemic stroke and sinovenous thrombosis. *J Child Neurol*. 2000 May;15(5):316-24.
416. Vert C, Parra-Farinas C, Rovira A. MR imaging in hyperacute ischemic stroke. *Eur J Radiol*. 2017 Jun;
417. Mackay MT, Chua ZK, Lee M, Yock-Corrales A, Churilov L, Monagle P, et al. Stroke and nonstroke brain attacks in children. *Neurology*. 2014 Apr;82(16):1434-40.
418. Rafay MF, Pontigon A-M, Chiang J, Adams M, Jarvis DA, Silver F, et al. Delay to diagnosis in acute pediatric arterial ischemic stroke. *Stroke*. 2009 Jan;40(1):58-64.
419. Srinivasan J, Miller SP, Phan TG, Mackay MT. Delayed recognition of initial stroke in children: need for increased awareness. *Pediatrics*. 2009 Aug;124(2):e227-34.
420. Andrew M, Vegh P, Johnston M, Bowker J, Ofosu F, Mitchell L. Maturation of the hemostatic system during childhood. *Blood*. 1992 Oct;80(8):1998-2005.
421. Buompadre MC, Andres K, Slater L-A, Mohseni-Bod H, Guerguerian A-M, Branson H, et al. Thrombectomy for Acute Stroke in Childhood: A Case Report, Literature Review, and Recommendations. *Pediatr Neurol*. 2017 Jan;66:21-7.
422. Huded V, Kamath V, Chauhan B, de Souza R, Nair R, Sapare A, et al. Mechanical Thrombectomy Using Solitaire in a 6-Year-Old Child. *J Vasc Interv Neurol*. 2015 May;8(2):13-6.
423. Hu YC, Chugh C, Jeevan D, Gillick JL, Marks S, Stiefel MF. Modern endovascular treatments of occlusive pediatric acute ischemic strokes: case series and review of the literature. *Child's Nerv Syst ChNS Off J Int Soc Pediatr Neurosurg*. 2014 May;30(5):937-43.
424. Ellis MJ, Amlie-Lefond C, Orbach DB. Endovascular therapy in children with acute ischemic stroke: review and recommendations. *Neurology*. 2012 Sep;79(13 Suppl 1):S158-64.
425. Madaelil TP, Kansagra AP, Cross DT, Moran CJ, Derdeyn CP. Mechanical thrombectomy in pediatric acute ischemic stroke: Clinical outcomes and literature review. *Interv Neuroradiol J peritherapeutic Neuroradiol Surg Proced Relat Neurosci*. 2016 Aug;22(4):426-31.
426. Satti S, Chen J, Sivapatham T, Jayaraman M, Orbach D. Mechanical thrombectomy for pediatric acute ischemic stroke: review of the literature. *J Neurointerv Surg*. 2017 Aug;9(8):732-7.

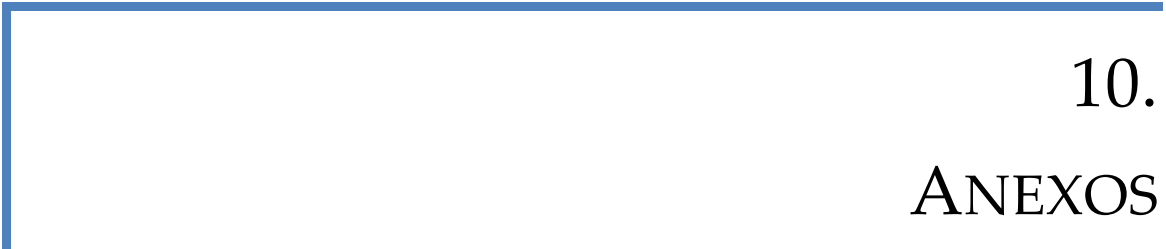
427. Cappellari M, Moretto G, Grazioli A, Ricciardi GK, Bovi P, Ciceri EFM. Primary versus secondary mechanical thrombectomy for anterior circulation stroke in children: An update. *J Neuroradiol = J Neuroradiol*. 2018 Mar;45(2):102-7.
428. Direct Transfer to an Endovascular Center Compared to Transfer to the Closest Stroke Center in Acute Stroke Patients With Suspected Large Vessel Occlusion - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2021 Sep 6]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02795962>.
429. Abilleira S, Pérez de la Ossa N, Jiménez X, Cardona P, Cocho D, Purroy F, et al. Transfer to the Local Stroke Center versus Direct Transfer to Endovascular Center of Acute Stroke Patients with Suspected Large Vessel Occlusion in the Catalan Territory (RACECAT): Study protocol of a cluster randomized within a cohort trial. *Int J stroke Off J Int Stroke Soc*. 2019 Oct;14(7):734-44.
430. DIRECT-SAFE: A Randomized Controlled Trial of DIRECT Endovascular Clot Retrieval Versus Standard Bridging Thrombolysis With Endovascular Clot Retrieval - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2021 Sep 6]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03494920>.
431. ISRCTN Registry [Internet]. [cited 2021 Sep 6]. Available from: <https://www.isrctn.com>.
432. Treurniet KM, LeCouffe NE, Kappelhof M, Emmer BJ, van Es ACGM, Boiten J, et al. MR CLEAN-NO IV: intravenous treatment followed by endovascular treatment versus direct endovascular treatment for acute ischemic stroke caused by a proximal intracranial occlusion-study protocol for a randomized clinical trial. *Trials*. 2021 Feb;22(1):141.
433. Alteplase Compared to Tenecteplase in Patients With Acute Ischemic Stroke - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2021 Sep 6]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03889249>.
434. Tenecteplase in Stroke Patients Between 4.5 and 24 Hours - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2021 Sep 6]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03785678>.
435. Extending the Time Window for Tenecteplase by Effective Reperfusion in Patients With Large Vessel Occlusion - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2021 Sep 6]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04454788>.
436. Database for Stroke in Infants and Children: the International Pediatric Stroke Study - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2021 Sep 6]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00084292>.

437. DRKS - Deutsches Register Klinischer Studien (German Clinical Trials Register) [Internet]. [cited 2021 Sep 6]. Available from: https://www.drks.de/drks_web.
438. Sporns PB, Kemmling A, Lee S, Fullerton H, Kunz WG, Wilson JL, et al. A Prospective Multicenter Registry on Feasibility, Safety, and Outcome of Endovascular Recanalization in Childhood Stroke (Save ChildS Pro) [Internet]. Vol. 12, *Frontiers in Neurology*. 2021. p. 1468. Available from: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fneur.2021.736092>.
439. Silva GS, Nogueira RG. Endovascular Treatment of Acute Ischemic Stroke. *Continuum (Minneapolis)*. 2020 Apr;26(2):310-31.
440. Kuo W, Häne C, Mukherjee P, Malik J, Yuh EL. Expert-level detection of acute intracranial hemorrhage on head computed tomography using deep learning. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2019 Nov;116(45):22737-45.
441. Soun JE, Chow DS, Nagamine M, Takhtawala RS, Filippi CG, Yu W, et al. Artificial Intelligence and Acute Stroke Imaging. *Am J Neuroradiol* [Internet]. 2020 Nov 26; Available from: <http://www.ajnr.org/content/early/2020/11/26/ajnr.A6883.abstract>.
442. Wolff L, Berkhemer OA, van Es ACGM, van Zwam WH, Dippel DWJ, Majoie CBLM, et al. Validation of automated Alberta Stroke Program Early CT Score (ASPECTS) software for detection of early ischemic changes on non-contrast brain CT scans. *Neuroradiology*. 2021 Apr;63(4):491-498. doi: 10.1007/s00234-020-02533-6.
443. Kuang H, Qiu W, Najm M, Dowlatshahi D, Mikulik R, Poppe AY, et al. Validation of an automated ASPECTS method on non-contrast computed tomography scans of acute ischemic stroke patients. *Int J stroke Off J Int Stroke Soc*. 2020 Jul;15(5):528-34.
444. Marta O-G, Carlos C, Cristina G, Maria H-P, Natalia P de la O, Carlos L, et al. Deep Learning Based Software to Identify Large Vessel Occlusion on Noncontrast Computed Tomography. *Stroke* [Internet]. 2020 Oct 1;51(10):3133-7. Available from: <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.120.030326>.
445. de Los Ríos la Rosa F, Khoury J, Kissela BM, Flaherty ML, Alwell K, Moomaw CJ, et al. Eligibility for Intravenous Recombinant Tissue-Type Plasminogen Activator Within a Population: The Effect of the European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS) III Trial. *Stroke*. 2012 Jun;43(6):1591-5.
446. Katzan IL, Hammer MD, Furlan AJ, Hixson ED, Nadzam DM. Quality improvement and tissue-type plasminogen activator for acute ischemic stroke: a Cleveland update. *Stroke*. 2003 Mar;34(3):799-800.

447. Seners P, Turc G, Naggara O, Henon H, Piotin M, Arquizan C, et al. Post-Thrombolysis Recanalization in Stroke Referrals for Thrombectomy: Incidence, Predictors, and Prediction Scores. *Stroke*. 2018 Dec;49(12):2975-2982.
448. Wolpert SM, Bruckmann H, Greenlee R, Wechsler L, Pessin MS, del Zoppo GJ. Neuroradiologic evaluation of patients with acute stroke treated with recombinant tissue plasminogen activator. The rt-PA Acute Stroke Study Group. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1993;14(1):3-13.
449. Alexandrov A V., Grotta JC. Arterial reocclusion in stroke patients treated with intravenous tissue plasminogen activator. *Neurology*. 2002 Sep 24;59(6):862-7. doi: 10.1212/wnl.59.6.862.
450. Seet RCS, Rabinstein AA. Symptomatic intracranial hemorrhage following intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke: a critical review of case definitions. *Cerebrovasc Dis*. 2012;34(2):106-14.
451. Martinod K, Wagner DD. Thrombosis: tangled up in NETs. *Blood*. 2014 May;123(18):2768-76.
452. Rubiera M, Alexandrov A V. Sonothrombolysis in the management of acute ischemic stroke. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2010;10(1):5-10.
453. Kunz WG, Hunink MG, Dimitriadis K, Huber T, Dorn F, Meinel FG, et al. Cost-effectiveness of Endovascular Therapy for Acute Ischemic Stroke: A Systematic Review of the Impact of Patient Age. *Radiology*. 2018 Aug;288(2):518-26.
454. Eesa M, Burns PA, Almekhlafi MA, Menon BK, Wong JH, Mitha A, et al. Mechanical thrombectomy with the Solitaire stent: is there a learning curve in achieving rapid recanalization times? *J Neurointerv Surg*. 2014 Nov;6(9):649-51.
455. Kummer BR, Lerario MP, Hunter MD, Wu X, Efraim ES, Salehi Omran S, et al. Geographic Analysis of Mobile Stroke Unit Treatment in a Dense Urban Area: The New York City METRONOME Registry. *J Am Heart Assoc [Internet]*. 2019 Dec 17;8(24):e013529. Available from: <https://doi.org/10.1161/JAHA.119.013529>
456. Shuaib A, Jeerakathil T. The mobile stroke unit and management of acute stroke in rural settings. *Can Med Assoc J [Internet]*. 2018 Jul 16;190(28):E855 LP-E858. Available from: <http://www.cmaj.ca/content/190/28/E855.abstract>.
457. Brinjikji W, Murad MH, Rabinstein AA, Cloft HJ, Lanzino G, Kallmes DF. Conscious sedation versus general anesthesia during endovascular acute ischemic stroke treatment: a systematic review and meta-analysis. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2015 Mar;36(3):525-9.

458. Schönenberger S, Uhlmann L, Hacke W, Schieber S, Mundiyanapurath S, Purrucker JC, et al. Effect of Conscious Sedation vs General Anesthesia on Early Neurological Improvement Among Patients With Ischemic Stroke Undergoing Endovascular Thrombectomy: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2016 Nov;316(19):1986-96.
459. Löwhagen Hendén P, Rentzos A, Karlsson J-E, Rosengren L, Leiram B, Sundeman H, et al. General Anesthesia Versus Conscious Sedation for Endovascular Treatment of Acute Ischemic Stroke: The AnStroke Trial (Anesthesia During Stroke). *Stroke*. 2017 Jun;48(6):1601-7.
460. Simonsen CZ, Yoo AJ, Sørensen LH, Juul N, Johnsen SP, Andersen G, et al. Effect of General Anesthesia and Conscious Sedation During Endovascular Therapy on Infarct Growth and Clinical Outcomes in Acute Ischemic Stroke: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol*. 2018 Apr;75(4):470-7.
461. Behme D, Molina CA, Selim MH, Ribo M. Emergent Carotid Stenting After Thrombectomy in Patients With Tandem Lesions. *Stroke*. 2017 Apr;48(4):1126-8.
462. Assis Z, Menon BK, Goyal M, Demchuk AM, Shankar J, Rempel JL, et al. Acute ischemic stroke with tandem lesions: technical endovascular management and clinical outcomes from the ESCAPE trial. *J Neurointerv Surg*. 2018 May;10(5):429-33.
463. Jadhav AP, Zaidat OO, Liebeskind DS, Yavagal DR, Haussen DC, Hellinger FRJ, et al. Emergent Management of Tandem Lesions in Acute Ischemic Stroke. *Stroke*. 2019 Feb;50(2):428-33.
464. Heck D V, Brown MD. Carotid stenting and intracranial thrombectomy for treatment of acute stroke due to tandem occlusions with aggressive antiplatelet therapy may be associated with a high incidence of intracranial hemorrhage. *J Neurointerv Surg*. 2015 Mar;7(3):170-5.
465. Chen Z, Zhang R, Zhou Y, Gong X, Zhang M, Shi F, et al. Patients With Ischemic Core ≥ 70 ml Within 6 h of Symptom Onset May Still Benefit From Endovascular Treatment. *Front Neurol*. 2018;9:933.
466. Langezaal LCM, van der Hoeven EJRJ, Mont'Alverne FJA, de Carvalho JJF, Lima FO, Dippel DWJ, et al. Endovascular Therapy for Stroke Due to Basilar-Artery Occlusion. *N Engl J Med* [Internet]. 2021 May 19;384(20):1910-20. Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2030297>.
467. Wang G-F, Zhao X, Liu S-P, Xiao Y-L, Lu Z-N. Efficacy and Safety of Mechanical Thrombectomy for Acute Mild Ischemic Stroke with Large Vessel Occlusion. *Med Sci Monit* [Internet]. 2020 Jul 6;26:e926110-e926110. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32628645>.

468. Kaesmacher J, Chaloulos-Iakovidis P, Panos L, Mordasini P, Heldner MR, Kurmann CC, et al. Clinical effect of successful reperfusion in patients presenting with NIHSS <8: data from the BEYOND-SWIFT registry. *J Neurol* [Internet]. 2019/01/08. 2019 Mar;266(3):598-608. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30617997>.
469. Seker F, Pfaff J, Schönenberger S, Herweh C, Nagel S, Ringleb PA, et al. Clinical Outcome after Thrombectomy in Patients with Stroke with Premorbid Modified Rankin Scale Scores of 3 and 4: A Cohort Study with 136 Patients. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2019 Feb;40(2):283-6.
470. Goldhoorn R-JB, Verhagen M, Dippel DWJ, van der Lugt A, Lingsma HF, Roos YBWEM, et al. Safety and Outcome of Endovascular Treatment in Prestroke-Dependent Patients. *Stroke*. 2018 Oct;49(10):2406-14.
471. Leker RR, Gavriiliuc P, Yaghmour NE, Gomori JM, Cohen JE. Increased Risk for Unfavorable Outcome in Patients with Pre-Existing Disability Undergoing Endovascular Therapy. *J stroke Cerebrovasc Dis Off J Natl Stroke Assoc*. 2018 Jan;27(1):92-6.
472. Cagnazzo F, Derraz I, Dargazanli C, Lefevre P-H, Gascou G, Riquelme C, et al. Mechanical thrombectomy in patients with acute ischemic stroke and ASPECTS ≤ 6 : a meta-analysis. *J Neurointerv Surg* [Internet]. 2020 Apr 1;12(4):350 LP - 355. Available from: <http://jn.is.bmj.com/content/12/4/350.abstract>.
473. Matei N, Camara J, Zhang JH. The Next Step in the Treatment of Stroke [Internet]. Vol. 11, *Frontiers in Neurology*. 2021. p. 1930. Available from: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fneur.2020.582605>.
474. Ictus infantil | Fundació Ictus [Internet]. [cited 2021 Sep 6]. Available from: <https://www.fundacioictus.com/es/vida/viure-despres-de-ictus/ictus-infantil>.
475. ECR 2017 - BOOK OF ABSTRACTS. *Insights Imaging* [Internet]. 2017;8(1):1-583. Available from: <https://doi.org/10.1007/s13244-017-0546-5>.
476. CIRSE 2017. *Cardiovasc Intervent Radiol* [Internet]. 2017;40(2):25-412. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00270-017-1725-y>.
477. Abstract Book. *Interv Neuroradiol* [Internet]. 2017 Oct 1;23(1_suppl):60-335. Available from: <https://doi.org/10.1177/1591019917727410>.
478. Parra-Fariñas C, Dmytriw AA, Delgado-Álvarez I, Sánchez-Montáñez Á, de Miquel MA, Sola T, et al. Primary endovascular treatment for acute ischemic stroke in teenage patients: a short case series. *Neuroradiology*. 2020 Jul;62(7):851-60.



10.
ANEXOS

10.1. TRABAJOS PRESENTADOS EN CONGRESOS

10.1.1. EUROPEAN CONGRESS OF RADIOLOGY (ECR). VIENA, AUSTRIA (2017)

10.1.1.1. Comunicación 1

- ECR 2017 - BOOK OF ABSTRACTS. Insights Imaging [Internet]. 2017;8(1):1-583. Available from: <https://doi.org/10.1007/s13244-017-0546-5>.⁴⁷⁵

Scientific Sessions	
10:30 - 12:00	Room E2
Neuro	
SS 611	
Stroke: endovascular treatment	
<p>Moderators: S. Rohde, Dortmund/DE M.A. van Buchem, Leiden/NL</p> <p>K-08 10:30 Keynote lecture A. Krahn, Gronoble/FR</p> <p>B-0446 10:39 Iatrogenic complications during mechanical thrombectomy for acute ischaemic stroke: potential mechanisms, rescue strategies, and clinical outcomes in a multicentre study C. Parra-Farinas, A. Tomasello Weitz, P. Cardona Portela, M. de Miquel, M. Gomis Cortina, C. Castaño Duque, J. Blasco, X. Urra, M. Ribó Jacobi; Barcelona/ES (carmenparrafarinas@gmail.com)</p> <p>Purpose: Mechanical thrombectomy has emerged as valuable armamentarium for acute ischaemic stroke. Complications due to arterial rupture and dissection have not been formally described. This study aimed to report our intra-procedural vessel damage and discuss its technical details and clinical significance.</p> <p>Methods and Materials: We studied patients prospectively included in SONIA registry (2011-2015), a mandatory, externally audited registry that monitors the quality of reperfusion therapies in Catalonia during practice. Successful recanalisation (TICI grade $\geq 2b$), procedural time, symptomatic intracranial haemorrhage (SICH), dramatic neurological improvement (≥ 10 points decrease in the NIHSS score at 24 hours), independent functional outcome (mRS ≤ 2) at three months, and iatrogenic arterial injury were recorded.</p> <p>Results: Among the 1640 patients included, iatrogenic complications occurred in 3.6% (2.0% dissection, 1.6% perforation, 40% middle cerebral artery occlusion, 52.1% left side, 21.7% posterior circulation). Median NIHSS score was 17 (12-21) on arrival and 9 (3-16) at 24 hours. Complications were not related to general anaesthesia: 26.7% vs. 73.3% (RR, 1.7; 95% CI, 1.0-3.0; $p=0.061$). Complications were associated with less successful recanalisation: 36.7% vs. 79.3% (RR, 6.0; 95% CI, 3.6-10.1, $p=0.000$) and longer procedural time: 108.1\pm55.2 min vs. 87.4\pm33.2 min ($p=0.031$). SICH: 18.3% (81.8% perforation vs. 18.2% dissection, $p=0.002$) vs. 2.5% ($p=0.000$). Good early response: 15.1% vs. 71.0% ($p=0.000$). Functional independence: 18.4% vs. 48.9% ($p=0.000$). Mortality: 60.0% vs. 17.4% ($p=0.000$).</p> <p>Conclusion: Intra-procedural vessel damage was rare, but when it occurred was associated with high unfavourable outcome. However, 18.4% had functional independence, suggesting that in some complicated patients good neurological recovery is achievable.</p>	
<p>B-0447 10:47 Should mechanical thrombectomy be considered in patients with M2 occlusion? I.O. Gonzalez¹, M. Sheada², B. Beck¹, V. Janardhan³, L. Ammar⁴, A. Kühn⁵, S. Shah¹, C. Gonçalves¹, S. Sir¹, ¹Chelmsford/UK, ²Oxford/UK, ³Dallas, TX/US, ⁴Alameda, CA/US, ⁵Worcester, MA/US, ⁶Southend-on-Sea/UK</p> <p>Purpose: The preponderance of evidence suggests that vessel location is an important predictor of outcomes in acute ischaemic stroke. However, few studies have examined the natural history of a cohort of patients with persistent M2 vessel occlusion who would have been eligible for, but remained untreated with mechanical thrombectomy.</p> <p>Methods and Materials: The SOS and FIRST trials were prospective, multicenter studies evaluating the natural history of a stroke cohort eligible for mechanical thrombectomy but did not receive the treatment. Enrolled patients presented with symptoms of acute ischaemic stroke due to large vessel occlusion and were refractory or ineligible for rPA treatment. Functional independence was defined as a mRS score 0-2 at 90 days. Incidence of death, intracranial hemorrhage, serious adverse events, and mortality were assessed for association with vessel location.</p> <p>Results: 238 patients (median age: 71) met study criteria. Occlusions of the M2 alone were reported in 8.9%. At 90 days only 75% of Middle Cerebral Artery M2 patients did not achieve functional independence as defined by a mRS score of 0-2. Mortality rate was 10%.</p> <p>Conclusion: Persistent occlusion of the M2 MCA is associated with a low rate of functional independence and a high mortality, posing the question if this patient group should be considered for mechanical thrombectomy.</p>	
<p>Author Disclosures: V. Janardhan: Consultant, Penumbra. L. Ammar: Employee, Penumbra Inc. S. Sir: Employee, Penumbra Inc.</p> <p>B-0448 10:55 Manual aspiration thrombectomy using penumbra catheter in patients with acute migrated MCA occlusion S. Bae, Jeonju/FR (mcsnbaek@gmail.com)</p> <p>Purpose: Our study aimed to retrospectively assess the efficacy and safety of a manual aspiration thrombectomy (MAT) using Penumbra in patients with acute migrated middle cerebral artery (MCA) occlusion.</p> <p>Methods and Materials: We conducted a retrospective review of patients who underwent MAT using Penumbra 4 or 5 MAX reperfusion catheters for treatment of acute MCA occlusion between January 2012 and December 2015. Migrated thrombus was defined as distal migration above 1cm on initial cerebral angiography compared with preprocedural angiographic findings. We evaluated immediate angiographic results and clinical outcomes through reviewing of patient's electrical medical records. We compared with clinical outcomes between migrated MCA occlusion and non-migrated MCA occlusions.</p> <p>Results: During this period, 98 patients underwent MAT using Penumbra catheters for treatment of acute MCA occlusions. Of these patients, 19 (19.4%) had a migrated MCA thrombus on initial cerebral angiography compared with preprocedural angiographic findings. The overall rate of successful recanalisation (TICI grade $\geq 2b$) was 90.8%. The rate of successful recanalisation on migrated thrombus group was 94.7% (18/19). Overall favourable clinical outcomes (mRS score at 3 months ≤ 2) were seen in 84 patients (85.3%). Although it is not significant, favourable clinical outcomes in migrated thrombus group was higher compared with non-migrated thrombus groups (78.9% vs. 60.8%, $p = .231$).</p> <p>Conclusion: MAT appears to be safe and is capable of achieving high rate of successful recanalisation and favourable clinical outcomes in patients with acute MCA occlusion. A migrated thrombus group was more favorable clinical outcomes.</p>	
<p>B-0449 11:03 Single-centre experience using the 3MAX reperfusion catheter in the treatment of acute ischaemic stroke with distal arterial occlusion K. Prasad, B. Bartolini, E. Shotar, F. Barronet-Chauvet, V. Degos, N. Sourour, F. Clerehugh, Paris/FR</p> <p>Purpose: Recently published data reported promising results with thromboaspiration devices such as the Penumbra System (Penumbra, Alameda, California) combined with the Penumbra MAX series reperfusion catheters by using the ADAPT technique. The aim of this study was to report our initial experience with the 3MAX (3.8F) reperfusion catheter for the recanalisation of occluded distal intracranial arteries.</p> <p>Methods and Materials: From August 2015 to December 2016, 28 consecutive patients (15 women [54%] and 13 men [46%]; mean age: 69\pm18.7y; [range: 22-94]) for 34 distal occlusions underwent mechanical thrombectomy (MT) using the 3MAX catheter. The occluded vessels were: M2 (n=24; 70.6%), M3 (n=2; 5.9%), P1 (n=2; 5.9%), P2 (n=2; 5.9%), P3 (n=2; 5.9%), AS (n=1; 2.9%) and superior cerebellar artery (SCA) (n=1; 2.9%). The primary endpoint was the Thrombolysis In Cerebral Infarction (TICI) score after thromboaspiration attempts alone using the 3MAX.</p> <p>Results: In 1/34 (2.9%) cases, the 3MAX could not be navigated into the target artery. Successful recanalisation (TICI 2b/3) after aspiration with the 3MAX alone was achieved in 59% of the cases. Overall recanalisation rate was 76%. Six (17.6%) procedure-related complications occurred, including four (11.8%) 3MAX-related complications (two clot migration in the same territory, 2 clot migration in another territory). Overall mortality rate was 15.6%. No procedure-related mortality was recorded. mRS 0-2 was observed in 47.3% of the cases at last follow-up (average delay: 108\pm70 d).</p> <p>Conclusion: The 3MAX reperfusion catheter is a safe device and provides interesting results for recanalisation of distal occlusions.</p> <p>Author Disclosures: N. Sourour: Consultant, Medtronic. F. Clerehugh: Consultant, Medtronic, Codman Neurovascular.</p>	

10.1.1.2. Comunicación 2

- ECR 2017 - BOOK OF ABSTRACTS. Insights Imaging [Internet]. 2017;8(1):1-583. Available from: <https://doi.org/10.1007/s13244-017-0546-5>.⁴⁷⁵

Scientific Sessions

Methods and Materials: Data from 81 patients (mean age: 66 ± 6 years; 58 men) with suspect coronary artery disease were analysed. Analysis were performed using three commonly used CMR techniques, cine steady state free precession (SSFP) imaging for feature tracking (FT), tagging (current gold standard), and Displacement Encoded Stimulated Echoes (DENSE). The data were analysed using Tomtec software, Harmonic Phase Imaging (HARP), and an in-house algorithm, respectively. SSFP was included in standard CMR protocols while tagging and DENSE required separate acquisitions. The comparison was performed using circumferential strain in the myocardial segments with transmural $\geq 50\%$ LGE.

Results: 23 patients were identified with transmural $\geq 50\%$ LGE (49 segments). The area-under curve (AUC) value from the receiver-operating curve (ROC) for detecting transmural $\geq 50\%$ LGE was 0.87 for DENSE, 0.74 for FT and 0.68 for HARP. The Pearson Correlation between global circumferential strain and left ventricle end systolic volume (DENSE) and 0.73 (FT) at a significance level of 0.01, and 0.27 (HARP) at a significance level of 0.05.

Conclusion: DENSE outperformed FT and tagging in detecting regional dysfunction caused by coronary artery disease.

B-0992 11:42
How to assess haemodynamic aspect of not-evaluable plaques by cardiac CT? Use of CCO and role of stress CMR
 P. Falumbo, E. Carrizzaro, L. Panbianco, F. Bruno, L. Patriarca, V. Vallucci, R. Masi, E. Di Cesare, C. Masciocchi, L'Aquila/IT (falumbopierpaolo89@gmail.com)

Purpose: Stress myocardial perfusion imaging by cardiac magnetic resonance (CMR) and corrected coronary opacification (CCO) can help to assess calcified plaques not correctly evaluable by standardised method of cardiac-CT analysis.

Methods and Materials: We retrospectively analysed 26 patients who had undergone cardiac-CT and stress CMR, with match of calcified plaques not certainly evaluable at cardiac-CT. Evidence of stress myocardial perfusion imaging by CMR was compared with attenuation values in coronary lumen (CCO). The CCO difference across the calcified plaque was measured proximally and distally to the calcified plaque, in an axial plane, and normalised to the descending aorta at same slice.

Results: A total of 30 calcified plaques were assessed. Eight calcified plaques were not haemodynamically significant, and showed a low CCO difference (0.062). Ten calcified plaques determined reversible perfusion alteration under stress, with a significant correlation with an intermediate CCO difference (0.20; $r: 0.7530$; p value: 0.0012). Twelve calcified plaques determined irreversible perfusion alterations under stress with a significant correlation with a high CCO difference (0.384; $r: 0.8152$; p value: 0.0002).

Conclusion: Stress myocardial perfusion imaging by CMR and CCO analysis by cardiac-CT, offers interesting similar information about haemodynamic significance of calcified plaques not evaluable due to "blooming effect". Correlation of these two methods permits an effective management of patients with not-evaluable calcified plaques.

B-0993 11:50
Myocardial texture analysis for the detection of ischaemic heart disease on routine non-contrast cardiac MRI sequences
 P. Talarek, J. Wei-McCall, S. Waugh, P. Guntur Ramkumar, G. Houston; Dundee/UK

Purpose: Texture analysis allows quantification of tissue heterogeneity and has been proven to provide powerful diagnostic and prognostic data in oncological imaging. However to date this technique has not been applied to the assessment of the myocardium. The hypothesis of the current study was that those with ischaemic heart disease (IHD+) have a more heterogeneous myocardial texture than those without (IHD-).

Methods and Materials: Cardiac MRI was performed in 52 study participants on a 3T scanner, with routine bSSFP and late gadolinium enhancement sequences. 23 IHD+ patients with myocardial scarring confirmed on late gadolinium enhancement images were compared with 29 IHD- volunteers with no cardiovascular disease and absence of myocardial scarring. Image analysis was performed on a pre-contrast bSSFP short axis mid-ventricular slice at end systole. Texture features were measured using MaxDa software, with co-occurrence matrix and run-length matrix.

Results: IHD+ had significantly increased measures of myocardial heterogeneity compared to the IHD- group. On a forward condition entry binary logistic regression model Grey Level Variance (IHD+ 3.2±1.3 vs IHD- 4.3±2.1, $p=0.035$), Grey Level Non-uniformity (IHD+ 4.8±1.2 vs IHD- 3.8±0.8, $p=0.001$) and Mean signal intensity (IHD+ 164±34 vs IHD- 206±54, $p=0.002$) were the strongest predictors for the presence of IHD showing 73% accuracy (ROC 0.84). When all 29 measures of texture were applied in the same model, there was 100% accuracy (ROC 1.0).

Conclusion: Myocardial heterogeneity on routine non-contrast sequences can predict the presence of myocardial fibrosis in those with ischaemic heart disease potentially obviating the need for contrast sequences.

10:30 - 12:00 Room M 2

Paediatric
SS 1412
Foetal and paediatric brain imaging
 Moderators:
 H.-J. Mentzel, Jena/DE
 S. Staflace, Doha/QA

B-0994 10:30
Evaluating a new objective indicator of idiopathic intracranial hypertension (IiH) on routine paediatric brain CT scan
 T. Bartsikhovskiy, S. Tal, S. Nagieva, M. Vaiman, P. Gottlieb, I. Bekerman; Tzrifin/IL (natul.ratz@gmail.com)

Purpose: The aim of this study was to establish optic nerve sheath diameter (ONSD) to eyeball transverse diameter (ETD) index value as sign of elevated ICP on brain CT scan in paediatric patients and correlate this data with papilloedema on ophthalmologic examination.

Methods and Materials: We retrospectively reviewed brain CT studies and medical files of paediatric patients for a period 2014-2015 years, selecting patients who had normal CT scans. Total study population included 153 patients (75 male, 78 female, mean age 11.1±5.2). Patients who were admitted to the emergency department with complaints of headache and/or one of the signs of elevated ICP and underwent ophthalmologic evaluation were selected and stratified into two groups: with no signs of papilloedema and with papilloedema. The control group included subjects who underwent brain CT studies for various reasons not related to elevated ICP and are unlikely to have papilloedema. All measurements were held manually on axial images of routine brain CT scans obtained by the 256-slice CT scanner.

Results: ONSD/ETD index had significantly higher values ($p<0.001$) in patients with papilloedema (median 0.24, IQR=0.22-0.25) compared to patients with no signs of papilloedema (median 0.18, IQR=0.16-0.19) and control group (median 0.17, IQR=0.15-0.18). The ONSD/ETD index of 0.21 is 82% sensitive and 93% specific for papilloedema and therefore increased ICP in paediatric patients with headache.

Conclusion: A strong correlation between papilloedema on ophthalmologic examination and elevated values of the ONSD/ETD index was established making it a simple and reliable sign of elevated ICP in paediatric patients.

B-0995 10:38
Mechanical thrombectomy for acute ischaemic stroke: what about children, should we include them?
 C. Parra-Farinas, I. Delgado Alvarez, A. Sánchez-Montañez, M. Ribó Jacobi, A. Tomasello Weitz, P. Coscojuela Santalucía, A. Macaya Ruiz, C. Hernandez Giraldo, E. Vazquez Mendez; Barcelona/ES (carmenparrafarinas@gmail.com)

Purpose: Acute ischaemic stroke in children is difficult to diagnose and manage due to atypical presentation and imaging challenge. Recent trials have demonstrated mechanical thrombectomy success in adults, but there is a lack of evidence-based data concerning children. This study aimed to analyse the safety and effectiveness of endovascular approach in paediatric intracranial recanalisation.

Methods and Materials: From October 2012 to October 2016, a prospective study of four patients younger than the age of 18 who underwent mechanical thrombectomy was performed. Baseline characteristics, successful recanalisation (TICI grade $\geq 2b$), procedural time, dramatic neurological improvement (≥ 10 points decrease in NIHSS score at 24 hours), and independent functional outcome (mRS ≤ 2) at three months were recorded.

Results: Mean age at treatment was 14±1.2, all female. Patients presented with hemiparesis ($n=2$) and aphasia ($n=1$). Median NIHSS score was 13 (7-19) on arrival and 4 (1-5) at 24 hours. Two patients needed general anaesthesia. Occlusion site was middle cerebral artery ($n=3$) and basilar artery ($n=1$). All four patients achieved successful recanalisation. Procedural time was 62.3±23.9 min. We combined stent-retriever technology plus distal aspiration in three patients (median number of passes: 2) and direct aspiration first pass technique in one (duration of aspiration: 30 s). All procedures resulted in good early response and functional independence at three months. No complications were reported.

Conclusion: The current four patients treated with modern devices reported that children presenting with acute large-vessel embolic occlusion should be considered for mechanical thrombectomy to allow safe, effective, and prompt recanalisation to improved outcomes.

Saturday

A B C D E F G S397

10.1.2. CARDIOVASCULAR AND INTERVENTIONAL RADIOLOGICAL SOCIETY OF EUROPE (CIRSE). COPENHAGUE, DINAMARCA (2017)

10.1.2.1. Comunicaci3n 1

- CIRSE 2017. Cardiovasc Intervent Radiol [Internet]. 2017;40(2):25-412. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00270-017-1725-y>.⁴⁷⁶

CIRSE 2016

Free Papers / News on Stage

S161

3104.4

PulseRider stent-assisted coiling of very wide-neck cerebral aneurysms: a preliminary single-center experience

P.P. Goffette¹, M. Abdalkader², P. Finet³, G. Ribeiro Vaz³, P. Montigny¹, C. Raftopoulos³
¹Radiologie Interventionnelle et Vasculaire Neuroangiographie Therapeutique, Cliniques Universitaires Saint-Luc-UCL, Brussels, Belgium, ²Radiology, Cliniques Universitaires Saint-Luc-UCL, Brussels, Belgium, ³Neurosurgery, Cliniques Universitaires Saint-Luc-UCL, Brussels, Belgium

Purpose: To evaluate the efficacy and safety of a novel endovascular device designed to treat bifurcation intracranial aneurysms with very wide necks.

Material and methods: Over an 18-month period, we used the PulseRider device (Codman) for stent-assisted coiling in 7 patients (4F and 3M, mean age 53 years) presenting with an extremely broad-based unruptured cerebral aneurysm (median dome size 6.4 mm and median neck size 5.9 mm). The PulseRider device has a unique frame configuration specifically designed with concentrated coverage at the neck and open architecture in the branch vessels allowing preservation of the parent artery patency and flow through the bifurcation while securely retaining coils within the aneurysmal sac and minimizing exposed metal. Main advantages of this device are the lower risk of stent-induced platelet aggregation and ability to reposition even after complete deployment before detachment.

Results: Optimal PulseRider deployment followed by complete aneurysm coiling was obtained in 6 patients. Detachment of the device at the end of the coiling was uneventful. Failure of PulseRider treatment occurred in one case due to angulation of the aneurysmal neck related to the parent vessel axis. No intraprocedural thromboembolic complication was observed. There was no mortality or permanent neurologic morbidity at discharge and at the 3–6 months follow-up. The immediate angiographic outcome showed 4 complete occlusions and 2 small neck remnants. Follow-up at 6 months demonstrated persistent complete occlusions in 3, stable remnants in 2, and growing neck in 1 patient.

Conclusion: PulseRider stent-assisted coiling of wide-neck cerebral aneurysms is feasible with low procedural complication rate and promising initial results.

3104.5

Intraprocedural vessel damage during mechanical thrombectomy for acute ischemic stroke: technical details and clinical significance in a multi-center study

C. Parra-Fariñas¹, A. Tomasello Weitz², P. Cardona Portela³, M.A. de Mique⁴, M. Meritxell Gomis Cortina⁵, C. Castaño Duque⁶, J. Blasco Andabuz⁷, X. Urria Nuin⁸, M. Ribó Jacob⁹
¹Radiology, Vall d'Hebron Hospital, Barcelona, Spain, ²Interventional Radiology, Vall d'Hebron Hospital, Barcelona, Spain, ³Stroke Unit, Neurology, Bellvitge Hospital, Barcelona, Spain, ⁴Interventional Radiology, Bellvitge Hospital, Barcelona, Spain, ⁵Stroke Unit, Neurology, Germans Trias Hospital, Barcelona, Spain, ⁶Interventional Radiology, Germans Trias Hospital, Barcelona, Spain, ⁷Interventional Radiology, Clinic Hospital, Barcelona, Spain, ⁸Stroke Unit, Neurology, Clinic Hospital, Barcelona, Spain, ⁹Stroke Unit, Neurology, Vall d'Hebron Hospital, Barcelona, Spain

Purpose: Mechanical thrombectomy has revolutionized the management of acute ischemic stroke. Iatrogenic complications due to arterial rupture and dissection have not been formally described. This study aimed to report our intraprocedural vessel damage and discuss its technical details and clinical significance.

Material and methods: We prospectively studied patients included in SONIA registry (2011–2015), a mandatory, externally

audited registry that monitors the quality of reperfusion therapies in Catalonia during practice. Iatrogenic complications, successful recanalization (TICI grade $\geq 2b$), procedural time, symptomatic intracranial haemorrhage (sICH), dramatic neurological improvement (≥ 10 points decrease in NIHSS score at 24 hours), and independent functional outcome (mRS ≤ 2) at 3 months were recorded.

Results: Among the 1640 patients included, iatrogenic complications occurred in 3.6% patients (2.0% patients with dissection, 1.6% with perforation, 40% with middle cerebral artery occlusion, 52.1% with left-sided occlusion, and 21.7% with posterior circulation). The median NIHSS score was 17 (12–21) on arrival and 9 (3–18) at 24 hours. Complications were not related to general anaesthesia: 26.7% patients had complications vs. 73.3% had no complications (RR, 1.7; 95% CI, 1.0–3.0; $p=0.061$). Complications were associated with less successful recanalization (36.7% vs. 79.3% (RR, 6.0; 95% CI, 3.6–10.1; $p=0.000$) and longer procedural time (108.1 \pm 55.2 min vs. 87.4 \pm 73.32 min ($p=0.031$)). sICH (18.3% (81.8% perforation vs. 18.2% dissection, $p=0.002$) vs. 2.5% ($p=0.000$), good early response (15.1% vs. 71.0% ($p=0.000$)), functional independence (18.4% vs. 48.9% ($p=0.000$)), and mortality (60.0% vs. 17.4% ($p=0.000$)).

Conclusion: Iatrogenic complications were rare, but when they occurred, they were associated with high unfavourable outcome. However, 18.4% had functional independence, suggesting that in some patients with complications, good neurological recovery is achievable.

3104.6

Carotid artery stenting: results and analysis of a single-center experience after 20 years

R. Rosati¹, F. Fane², P.G. Nardis¹, R. Cao¹, F. Basilio¹, C. Catalano³
¹Department of Radiology - Vascular and Interventional Radiology Unit, Sapienza University of Rome, Rome, Italy, ²Interventional Radiology Unit, Department of Radiological Sciences, Sapienza University of Rome, Rome, Italy, ³Radiology, University La Sapienza Policlinico Umberto I, Rome, Italy

Purpose: Report on the 20-year experience in carotid artery stenting (CAS) with cerebral protection devices evaluating the technical aspects, results, and outcomes.

Material and methods: In total, 1636 patients who underwent CAS with a minimum follow-up of 12 months were retrospectively analyzed. Indications for CAS were in accordance with the NASCET criteria. A bilateral CAS was performed in two sessions in 147 patients. A cerebral protection device (CPD) was used in 94.7% patients, whereas no CPDs were employed in 136 patients (8.3%) for anatomical complexity. Pre- and post-CAS medication was administered according to standard protocols. Results were analyzed correlating neurological complications with the operator's experience, plaque morphology, and patient age.

Results: Technical success was achieved in all cases. After a mean follow-up of 76 \pm 32.4 months, 1236 patients (75.5%) were alive, with a 30-day mortality of 1.9%. In-stent restenosis occurred in 18/1636 patients (1.1%) and was solved with angioplasty in 5/18 patients (27.7%) or re-stenting in 13/18 patients (72.2%). Primary patency was 98.7%; the secondary patency rate 100%. Neurological events occurred in 3.2% patients. Results were analyzed correlating neurological complications with the operator's experience, plaque morphology, and patient age. Neurological disorders were 1.9% in asymptomatic patients and 4.5% in symptomatic ones ($p=0.001$) and they proved to be higher in older patients (>80 years) than in those <80 years (6.4% vs 2.7%; $p<0.05$). The overall neurological adverse events were 6.1% in patients with complex plaques and 1.0% in those with stable plaques ($p<0.001$).

Conclusion: CAS can be considered as a valid method for the treatment of carotid pathology; nevertheless, accurate evaluation of the patient is mandatory.

10.1.3. WORLD FEDERATION OF INTERVENTIONAL AND THERAPEUTIC NEURORADIOLOGY (WFITN). BUDAPEST, HUNGRÍA (2017)

10.1.3.1. Comunicación 1

- Abstract Book. Interv Neuroradiol [Internet]. 2017 Oct 1;23(1_suppl):60-335. Available from: <https://doi.org/10.1177/1591019917727410>.⁴⁷⁷

Posters

63

the procedure remains elusive. This lecture will review pre-clinical modeling efforts, and predictions made on new device technology and techniques to achieve the goal of optimized MT.

Neuroprotective bridging and endovascular treatment beyond recanalization: hyperoxygenation and intra-arterial cooling

Sven Poli

Department of Neurology & Stroke, Hertie Institute for Clinical Brain Research, University of Tübingen, Germany

Tissue regeneration: intra-arterial stem cell infusion

Eva Mezey

National Institute of Health, Bethesda, USA

Monday, 16th of October – Plenary Room – 14:15 – 15:55 – Parallel abstract session: Stroke

001

Influence of Balloon, Conventional, or Distal Catheters on Angiographic and Clinical Outcomes in the STRATIS Registry

Zaidat Osama O.¹, Froehler Michael T.², Jahan Reza³, Aziz-Sultan Mohammad Ali⁴, Klucznik Richard P.⁵, Saver Jeffrey L.⁶, Haussen Diogo C.^{6,7}, Hellinger Frank R. Jr.⁸, Yavagal Dileep R.^{9,10}, Yao Tom L.¹¹, Liebeskind David S.³ and Mueller-Kronast Nils H.¹²

¹St Vincent Mercy Medical Center, Toledo, United States

²Vanderbilt University Medical Center, Nashville, United States

³University of California, Los Angeles, Los Angeles, United States

⁴Brigham and Women's Hospital, Boston, United States

⁵Methodist Hospital, Houston, United States

⁶Emory University, Atlanta, United States

⁷Grady Memorial Hospital, Atlanta, United States

⁸Florida Hospital, Orlando, United States

⁹University of Miami, Miami, United States

¹⁰Jackson Memorial Hospital, Miami, United States

¹¹Norton Neuroscience Institute, Louisville, United States

¹²Advanced Neuroscience Network/Tenet South Florida, Delray Beach, United States

Background: Higher rates of successful revascularization with the least number of passes correlate with improved clinical outcomes in acute stroke endovascular treatment. Different adjunctive technical approaches, such as proximal flow arrest using balloon guide catheter (BGC), large bore

conventional guide catheter (CGC), or distal large bore catheter (DLBC) with lesional or regional aspiration, are aimed at improving revascularization rates. We present an analysis of the influence of thrombectomy techniques on angiographic and clinical outcomes from the STRATIS Registry.

Methods: STRATIS is a prospective, multicenter, observational single-arm registry of patients with large vessel occlusion treated with Solitaire/Mindframe ≤ 8 hours of symptoms onset. Technical approaches were grouped based on the first technique implemented: BGC; CGC; and DLBC. Posterior circulation target vessel occlusion and subjects with combined BGC and DLBC approach were excluded. A Core Lab blinded to clinical outcome extrapolated the techniques from the procedural reports. The main technical outcomes were: 1) First pass effect (FPE) defined as successful recanalization of \geq TICI2b after first device pass, 2) True FPE defined as TICI 3 or 2c after first pass; 3) Number of passes. Good clinical outcome was defined as mRS 0-2 at 90 days.

Results: 936 anterior circulation subjects were analyzed. The initial technical approach was 54% BGC, 32% DLBC, 8% CGC, and 6% mixed techniques. The groups were well balanced in reference to baseline factors. The rates of FPE were: 68%, 55%, and 43% ($P < 0.001$), while the true FPE rates were: 48% vs. 34% vs. 26% ($P < 0.001$) with BGC, DLBC, and CGC, respectively. The mean number of passes were: 1.7 ± 1.1 , 2.0 ± 1.3 , and 2.2 ± 1.6 ($P < 0.001$), with BGC, DLBC, and CGC, respectively. The rates of successful recanalization of \geq TICI2b after all passes were 89% BGC, 88% DLBC, and 84% CGC ($P = 0.51$). Rate of good clinical outcome was 62%, 50% and 45% with BGC, DLBC and CGC respectively ($p = 0.001$).

Conclusion: Despite having similar final successful recanalization rates, BGC use as the first approach in STRATIS demonstrated a higher rate of good clinical outcome at 90 days compared to CGC and DLBC.

002

Prior IVT in Mechanical Thrombectomy for Acute Ischemic Stroke: Benefit or Not?

Parra-Farinas Carmen¹, Tomasello Weitz Alejandro², Cardona Portela Pere³, De Miquel Maria Angeles⁴, Gomis Cortina Meritxell⁵, Castaño Duque Carlos⁶, Blasco Jordi⁷, Urrea Xavier⁸ and Ribó Jacobi Marc⁹

¹Vall d'Hebron University Hospital, Department of Radiology, Barcelona, Spain

²Vall d'Hebron University Hospital, Interventional

Neuroradiology, Barcelona, Spain

³Bellvitge University Hospital, Interventional

Neuroradiology, Barcelona, Spain

⁴Hospital Universitari Germans Trias i Pujol (Can Ruti),

Interventional Neuroradiology, Barcelona, Spain

⁵Clinic University Hospital, Interventional Neuroradiology,

Barcelona, Spain

Purpose: Endovascular stroke therapy has revolutionized the management of patients with acute brain infarction. There is a lack of evidence-based data concerning the impact of including intravenous thrombolysis (IVT) before mechanical thrombectomy. This study aimed to assess the impact of IVT before mechanical thrombectomy in acute ischemic stroke patients.

Materials and Methods: We used data from a mandatory, population-based registry that includes external monitoring of completeness, which assesses reperfusion therapies for consecutive patients with acute ischemic stroke since 2011. We included the total number of thrombectomy cases from all participant centres to simulate a "real-world" clinical practice between January 2011 and December 2015. Analysis and outcome parameters: any recanalization (TICI \geq 2a), complete recanalization (TICI \geq 2b), procedural time, symptomatic intracranial haemorrhage (sICH), neurological improvement (\geq 4 points decrease in the NIHSS score at 24 hours), independent functional outcome (mRS \leq 2), and mortality at three months.

Results: Among the 1640 patients included, 48.1% received IVT. Mean age at treatment was 67.5 ± 13.5 years old, 54.4% male. Diabetes mellitus ($p = 0.024$), atrial fibrillation ($p < 0.001$), and ischemic cardiomyopathy ($p = 0.018$) prevalence rates were higher in IVT patients. There were no other statistically significant differences in baseline characteristics between IVT treatment groups. Median NIHSS score was 17 (12–21) on arrival and 9 (3–18) at 24 hours. The overall recanalization complete rate was 77.8%. Complete recanalization rate was not different according to previous IVT: 79.8% IVT patients vs. 75.9% no IVT patients ($p = 0.065$). Nevertheless, patients who received IVT achieved higher any recanalization rate: 88.3% IVT vs. 84.2% no IVT (RR, 1.0; 95% CI 1.0–1.1; $p = 0.018$). IVT was also associated with shorter procedural time: 82.4 ± 70.1 min vs. 93.3 ± 74.9 min ($p = 0.002$). No differences were observed in terms of sICH: 3.0% vs. 3.2%. There were no differences in early neurological improvement: 70.1% vs. 71.8% ($p = 0.491$), however patients receiving IVT achieved higher functional independence at 3 months: 53.3% vs. 43.9% (RR, 1.2; 95% CI 1.1–1.3; $p = 0.046$), and less mortality: 14.7% vs. 21.4% (RR, 0.7; 95% CI 0.6–0.8; $p = 0.001$).

Conclusion: IVT administration before mechanical thrombectomy is associated with better any recanalization rate, shorter procedural time, better clinical outcome, and less mortality. In addition, preceding IVT does not seem to influence in sICH development.

003

Safety and Efficacy of the 'SOFITAIRE' approach in the Endovascular Treatment of Acute Ischemic Stroke

Pabon Boris^{1,2,3}, Jorge Lopez¹, Diaz Carlos¹, Vargas Oscar¹ and Torres Victor¹

¹Angioteam/Clinica del Norte, Neuroendovascular Surgery, Medellin, Colombia

²Angiosur, Interventional Neuroradiology, Medellin, Colombia

³Clinica el Rosario, Neurovascular, Medellin, Colombia

Purpose: Prompt recanalization of occluded brain arteries in patients with stroke requires the use of multiple strategies. We report a retrospectively collected clinical experience in Medellin - Colombia using a combination of a direct first pass technique with Sofia 6 Plus (MicroVenton-Terumo, Inc., Tustin, CA) Reperfusion Catheter in combination with SofitaireTM FR (SFR) (ev3 Inc, Irvine, California, USA) in the treatment of AIS.

Materials and Methods: Between March 2016 and March 2017 data from 31 patients treated with Sofitaire approach within 8 h of AIS symptom onset were selected. Procedural data including TICI score, Timing, adverse events and outcome were analyzed

Results: "Sofitaire" approach was successful in achieving complete recanalization in 27 patients (87%) with a final score of 3 according to the TICI. A partial recanalization (TICI 1–2a) was obtained in two patients (6.4%). Treatment failure was observed in two cases. 80.6% of strokes were in anterior circulation. Five cases presented with tandem lesions involving cervical ICA. Median time from groin puncture to revascularization was 39 minutes. None adverse events were recorded. One patient, not re-vascularized died during the hospitalization due to massive MCA infarction. Marked improvement of National Institutes of Health Stroke Scale from baseline to 24 h after recanalization was obtained in all survivals.

Conclusion: "Sofitaire" approach was effective and fast in achieving a high rate of complete artery recanalization with a low rate of complications. The combined use of reperfusion catheters with retrievers may be considered a promising tool for endovascular revascularization.

004

Wireless ADAPT (WADAPT) Thrombectomy

Miskolczi Laszlo¹

¹Holy Cross Hospital, Interventional Neuroradiology, Ft Lauderdale, United States

Purpose: All currently existing thrombectomy methods involve crossing the embolus with a coaxially assembled microcatheter and microwire combination, according to their respective manufacturer's instructions. The purpose of this report was to evaluate a modified, much faster technique of thrombus aspiration. A large bore aspiration catheter is advanced via the guide catheter, all along to the embolus, without a coaxial assembly or even a wire if possible.

Materials and Methods: The baseline biplane view of the carotid siphon and the target blood vessel helps to estimate the size of catheter needed, and to assess tortuosity. The thrombectomy catheter is then advanced alone, under road-map guidance, using tactile feedback to assess safety of the forward force. When forward tracking was prevented by any obstacle, a wire or a catheter-wire combination was opened

10.2. PUBLICACIONES RELACIONADAS CON ESTA TESIS DOCTORAL

10.2.1. NEURORADIOLOGY

10.2.1.1. **Publicación 1**

- Parra-Fariñas C, Dmytriw AA, Delgado-Álvarez I, Sánchez-Montánez Á, de Miquel MA, Sola T, et al. Primary endovascular treatment for acute ischemic stroke in teenage patients: a short case series. *Neuroradiology*. 2020 Jul;62(7):851-60. <https://doi.org/10.1007/s00234-020-02421-z>.⁴⁷⁸

Página 1. <https://doi.org/10.1007/s00234-020-02421-z>.⁴⁷⁸

Página 3. <https://doi.org/10.1007/s00234-020-02421-z>.⁴⁷⁸

Página 4. <https://doi.org/10.1007/s00234-020-02421-z>.⁴⁷⁸

Página 5. <https://doi.org/10.1007/s00234-020-02421-z>.⁴⁷⁸

Página 7. <https://doi.org/10.1007/s00234-020-02421-z>.⁴⁷⁸

Página 9. <https://doi.org/10.1007/s00234-020-02421-z>.⁴⁷⁸

