



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](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>

**DESARROLLO DE ESTRATEGIAS DE  
OPTIMIZACIÓN DEL TIEMPO  
INTRAHOSPITALARIO EN EL  
TRATAMIENTO ENDOVASCULAR DEL  
ICTUS ISQUÉMICO AGUDO EN UN CENTRO  
DE REFERENCIA**

**Tesis doctoral**

Autor

Manuel Requena Ruiz

Directores

Marc Ribó Jacobi

Carlos A Molina Cateriano

José Álvarez Sabín

Programa de doctorado en Medicina

Departamento de Medicina

Universidad Autónoma de Barcelona

2020

## Agradecimientos

*A los defensores de la educación y la sanidad públicas.*

*A mis compañeros de la Unidad de Ictus del Hospital Vall d'Hebrón que siempre han estado disponibles de manera desinteresada y que desde el primer día me han dado todas las facilidades posibles y, en especial, al doctor Marc Ribó que ha guiado mis pasos hasta aquí y que siempre será un referente.*

*Finalmente a los que siempre están detrás: mis padres, mi hermano y, por supuesto, Ester.*

## **ACRÓNIMOS Y ABREVIACIONES**

ACI	Arteria carótida interna
ACM	Arteria cerebral media
ANSTROKE	Del inglés, Anesthesia During Stroke
ASPECTS	Del inglés, Alberta Stroke Program Early CT Score
ATLANTIS	Del inglés, Alteplase Thrombolysis for Acute Noninterventional Therapy in Ischemic Stroke
ATTEST	Del inglés, Alteplase-Tenecteplase Trial Evaluation for Stroke Thrombolysis
BASICS	Del inglés, Basilar Artery International Cooperation Study
CPI	Centro Primario de Ictus
CTI	Centro Terciario de Ictus
DAWN	Del inglés, 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
DE	Desviación estándar
ECASS	Del inglés, European Cooperative Acute Stroke Study
ENDOWLOW	Del inglés, Endovascular Therapy for Low NIHSS ischemic strokes

ESCAPE	Del inglés, Endovascular Treatment for Small Core and Anterior Circulation Proximal Occlusion with Emphasis on Minimizing CT to Recanalization Times
EXTEND	Del inglés, Extending the Time for Thrombolysis in Emergency Neurological Deficits
FDA	Del ingles, Food and Drugs Administration
FLAIR	Del inglés, Fluid Attenuation Inversion Recovery
GOLIATH	Del inglés, General Or Local Anaesthesia in Intra Arterial THerapy
HERMES	Del inglés, Highly Effective Reperfusion evaluated in Multiple Endovascular Stroke Trials
HIC	Hemorragia intracranial
IC	Intervalo de confianza
IMS	Del inglés, International Management of Stroke
IST	Del inglés, International Stroke Trial
kg	kilogramo
LASTE	Del inglés, Large Stroke Therapy Evaluation
MERCI	Del inglés, Mechanical Embolus Removal in Cerebral Ischemia
mg	Miligramos
ml	Mililitros
MOSTE	Del inglés, Minor Stroke Therapy Evaluation
MR CLEAN	Del inglés, Multicenter Randomized Clinical Trial of Endovascular Treatment for Acute Ischemic Stroke in Netherlands

MR RESCUE	Del inglés, Mechanical Retrieval and Recanalization of Stroke Clots Using Embolectomy
mRS	modified rankin scale
NIHSS	Del inglés, National Institute of Health Stroke Scale
NINDS	Del inglés, National Institute of Neurological Disorders and Stroke
NOR-TEST	Del inglés, Norwegian Tenecteplase Stroke Trial
OGV	Oclusión de gran vaso
OMS	Organización Mundial de la Salud
OR	Odds ratio
PROACT	Del inglés, Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism
RACECAT	Del inglés, Direct Transfer to an Endovascular Center Compared to Transfer to the Closest Stroke Center in Acute Stroke Patients With Suspected Large Vessel Occlusion
REVASCAT	Del inglés, 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
RIQ	Rango intercuartílico
RM	Resonancia Magnética
ROC	Del inglés, Receiver Operating Characteristic
rt-PA	Del inglés, recombinant tissue plasminogen activator

SIESTA	Del inglés, Sedation vs Intubation for Endovascular Stroke Treatment
SITS-MOST	Del inglés, Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study
SWIFT	Del inglés, Solitaire FR With the Intention For Thrombectomy
SWIFT PRIME	Del inglés, Solitaire with the Intention for Thrombectomy as Primary Endovascular Treatment
TASTE	Del inglés, Tenecteplase versus Alteplase for Stroke Thrombolysis Evaluation
TIBI	Del inglés, Thrombolysis is Brain Ischemia
TC	Tomografía computarizada
TH	Transformación hemorrágica
TICI	Del inglés, Thrombolysis In Cerebral Infarction
TEMPO	Del inglés, TNK-tPA Evaluation for Minor ischemic stroke with Proven Occlusion
TENSION	Del inglés, Efficacy and safety of Thrombectomy in Stroke with Extended Lesion and Extended Time Window
TESLA	Del inglés, Thrombectomy for Emergent Salvage of Large Anterior Circulation Ischemic Stroke
TEV	Tratamiento endovascular
TIV	Tratamiento intravenoso
TNK	Tenecteplasa

TOF Del inglés, Time Of Flight

THRACE Del francés, THRombectomie des Artères Cerebrales

# **RESUMEN**

Introducción: El tratamiento endovascular en el ictus isquémico agudo ha demostrado su superioridad con respecto al tratamiento médico en cuanto al pronóstico funcional a los 3 meses. El tiempo desde el inicio de los síntomas hasta el tratamiento es uno de los factores pronósticos más importantes asociados a este tratamiento. El desarrollo de estrategias de optimización de los tiempos intrahospitalarios requiere del conocimiento de la probabilidad de que un paciente requiera de tratamiento endovascular antes de la realización de pruebas complementarias.

Objetivos: Estudio de la probabilidad de recibir tratamiento endovascular y de presentar un infarto establecido de los pacientes derivados desde el medio extrahospitalario o un centro primario de ictus a un centro terciario de ictus. Desarrollo de un protocolo de traslado directo a sala de arteriografía (TDSA) y estudio comparativo de dicha estrategia con el modelo habitual. Diseño de un ensayo clínico en base a los resultados.

Métodos: Estudio de los pacientes admitidos en un centro terciario de ictus de manera primaria o derivados de otro centro obtenidos de un registro prospectivo y mandatorio con recogida de datos centralizada de los pacientes de Cataluña (CICAT) entre los años 2016 y 2018. Análisis de las variables que se asocian al tratamiento endovascular en ambas poblaciones y a la presencia de infarto establecido. Por otra parte, comparación de los tiempos asociados al tratamiento endovascular y del pronóstico a corto y largo plazo entre los pacientes que siguen el protocolo de traslado directo a sala de arteriografía y los que siguen el protocolo habitual.

Resultados: La probabilidad de presentar un infarto extenso establecido (ASPECTS<6) es menor al 10% en los pacientes procedentes del medio extrahospitalario con menos de 6 horas de evolución de los síntomas sin un aumento significativo con el paso de las horas (0–3 horas, 4.9% versus 3–6 horas, 6.0%;  $p=0.25$ ); en los pacientes

derivados de otro centro es del 11.9% siendo más frecuente en los pacientes con NIHSS>16 (6% versus 21%,  $p<0.01$ ; OR 3.83, 95% IC 2.1-6.9,  $p<0.01$ ) y ASPECTS $\leq$ 7 en el centro primario (5.5% versus 46.7%,  $p<0.01$ ; OR 15.1, 95%IC 8.1-28.2,  $p<0.01$ ). El único predictor independiente de tratamiento endovascular en pacientes con menos de 6 horas de evolución es la gravedad clínica medida según la escala NIHSS.

Con respecto al TDSA, el tiempo desde la llegada al hospital a la punción femoral disminuyó en los pacientes que siguieron dicho protocolo (16 (RIQ 12-20) minutos versus 70 (RIQ 45-105) minutos;  $p<0.01$ ) así como el tiempo desde el inicio de los síntomas a la punción (222 (RIQ 152-282) minutos versus 259 (RIQ 190-345) minutos,  $p<0.01$ ). En consecuencia a las 24 horas dichos pacientes presentaron menor NIHSS (7 (RIQ 4-16) versus 14 (RIQ 4-20),  $p=0.01$ ) y una mayor tasa de independencia funcional a los 90 días (41% versus 28%,  $p=0.05$ ; OR 2.5, 95%IC 1.2-5.3,  $p=0.01$ ).

Conclusión: La probabilidad de presentar un infarto establecido significativo para la toma de decisiones con respecto al tratamiento es inferior al 10% tanto en pacientes que son traídos del medio extrahospitalario con menos de 6 horas de evolución como en paciente derivados de otros centros con neuroimagen previa favorable. Por otra parte, el único factor asociado de forma independiente al tratamiento endovascular es la gravedad clínica. Por último, el TDSA es una estrategia segura y efectiva de reducción de los tiempos en el tratamiento endovascular con un potencial beneficio pronóstico. En base a estos datos se ha diseñado un ensayo clínico aleatorizado en pacientes con ictus graves y baja probabilidad de infarto establecido con el objetivo de comparar el TDSA con el protocolo habitual.

Introduction: Endovascular treatment is associated with lower degrees of disability at 3 months. Time from onset to reperfusion is fundamental in reducing morbidity and mortality among patients undergoing endovascular treatment. To know the probability of endovascular treatment indication prior to hospital arrival is essential to develop strategies to reduce in-hospital delays.

Objectives: To explore the likelihood to be eligible for endovascular treatment and the probability of presenting ASPECTS<6 among stroke codes activated within 6 hours from onset primarily admitted in a comprehensive stroke center or secondarily transferred from a primary stroke center. To develop a direct transfer to angio-suite (DTAS) protocol and explore its potential benefits in a case-control study. To design a randomized clinical trial based on the results.

Methods: CICAT (Codi Ictus Catalunya) is a prospective official mandatory registry of all stroke codes in Catalunya. We studied all entries corresponding to primary or secondary admissions in catalan comprehensive stroke centers from 2016 to 2018. We explored the variables related with the likelihood to be eligible for EVT and the presence of ASPECTS<6. We analyzed inhospital workflow time and short and long-term functional outcome among DTAS patients as compared with a matched control group.

Results: The rate of ASPECTS<6 among patients within 6 hours from symptoms onset is <10% without a significant decrease over time (0–3 hours, 4.9% versus 3–6 hours, 6.0%; p=0.25). Among patients secondarily transferred this rate is 11.9% being significantly higher among patients with NIHSS>16 (21% versus 6%, p<0.01; OR 3.83, 95%CI 2.1-6.9, p<0.01) or primary ASPECTS≤7 (46.7% versus 5.5%, p<0.01; OR 15.1, 95%CI 8.1-28.2, p<0.01). Higher admission NIHSS is the only independent predictor of receiving endovascular treatment.

DTAS patients had a significantly shorter median door-to puncture time as compared with controls (16 (IQR 12–20) versus 70 (IQR 45–105) minutes;  $p<0.01$ ). Onset-to-groin times were also shorter in the DTAS group (222 (IQR 152–282) versus 259 (190–345) minutes;  $p<0.01$ ). At 24 hours DTAS patients had lower median NIHSS scores (7 (IQR 4–16) versus 14 (4–20);  $p=0.02$ ) and at 90 days they presented a higher rate of favorable outcome (modified Rankin Scale score of 0–2: 41% versus 28%;  $p=0.05$ ; OR 2.5; 95% CI 1.2-5.3;  $p=0.01$ ).

Conclusion: The likelihood of presenting a large ischemic lesion on admission is lower than 10% in both, primarily admitted patients into a comprehensive stroke center within 6 hours from symptoms onset and in secondarily transferred patients who showed favorable neuroimaging at first center. Clinical stroke severity measured by NIHSS is the only factor associated with endovascular treatment. DTAS is a safe and efficient strategy to reduce workflow time which may increase the odds of achieving a favorable outcome. Based on these data, a randomized clinical trial has been designed to confirm the benefits of DTAS protocol.

# **ÍNDICE**

<b>Resumen.....</b>	<b>8</b>
<b>1. Introducción. Ictus isquémico.....</b>	<b>18</b>
1.1. Ictus isquémico. Generalidades.....	19
1.1.1 Epidemiología.....	19
1.1.2 Etiopatogenia.....	20
1.2. Diagnóstico del ictus agudo.....	21
1.2.1 Tomografía computarizada.....	22
1.2.2 Resonancia magnética.....	25
1.3. Tratamiento del ictus agudo.....	26
1.3.1 Tratamiento trombolítico.....	26
1.3.1.1 Alteplasa.....	26
1.3.1.3 Limitaciones del tratamiento trombolítico.....	28
1.3.2 Tratamiento endovascular.....	29
1.3.2.1 Desarrollo de diferentes abordajes.....	29
1.3.2.2 Ensayos clínicos de primera generación.....	31
1.3.2.3 Ensayos clínicos de segunda generación.....	32
1.3.2.4 Ensayos clínicos de ventana ampliada.....	35
1.3.2.5 Limitaciones y dudas del tratamiento endovascular.....	36
1.4. Pronóstico y evolución.....	41
1.4.1 Déficit neurológico basal.....	41
1.4.2 Localización de oclusión vascular.....	41

1.4.3 Recanalización.....	42
1.4.4 El tiempo en el tratamiento del ictus agudo.....	43
1.4.4.1 Estrategias prehospitalarias.....	44
1.4.4.2 Estrategias intrahospitalarias.....	45
<b>2. Hipótesis.....</b>	<b>49</b>
<b>3. Objetivos.....</b>	<b>51</b>
<b>4. Metodología.....</b>	<b>53</b>
4.1 Selección de pacientes.....	54
4.2 Variables demográficas y clínicas.....	55
4.3 Variables radiológicas.....	55
4.4 Variables de tratamiento y tiempo.....	56
4.5 Variables pronósticas y de seguridad.....	57
4.6 Análisis estadístico.....	57
<b>5. Copia de publicaciones.....</b>	<b>59</b>
5.1 Predictors of endovascular treatment among stroke codes activated within 6 hours from symptom onset. Stroke. 2018; 49: 2116-2121.....	60
5.2 Clinical and neuroimaging criteria to improve the workflow in transfers to comprehensive stroke centers for endovascular treatment evaluation. International Journal of Stroke. 2019: 1747493019874725.....	61
5.3 Direct transfer to angio-suite to reduce workflow times and increase favorable clinical outcome. A case-control study. Stroke. 2018; 49: 2723-2727.....	62

<b>6. Resumen de resultados.....</b>	<b>63</b>
6.1 Predicción de tratamiento endovascular en pacientes derivados del medio extrahospitalario.....	64
6.2 Variables asociadas a la presencia de infarto establecido y la ausencia de territorio salvable mediante tratamiento endovascular en pacientes con ictus isquémicos trasladados desde otro centro.....	70
6.3 Desarrollo de un protocolo de traslado directo a sala de angiografía y comparación con la práctica clínica habitual.....	73
6.4 Diseño de un ensayo clínico aleatorizado que explore la superioridad del traslado directo a sala de angiografía.....	76
<b>7. Resumen de discusión.....</b>	<b>81</b>
7.1 Predicción de tratamiento endovascular en pacientes derivados del medio extrahospitalario.....	82
7.2 Variables asociadas a la presencia de infarto establecido y la ausencia de territorio salvable mediante tratamiento endovascular en pacientes con ictus isquémicos trasladados desde otro centro.....	83
7.3 Desarrollo de un protocolo de traslado directo a sala de angiografía y comparación con la práctica clínica habitual.....	84
<b>8. Conclusiones.....</b>	<b>86</b>
<b>9. Líneas de futuro.....</b>	<b>88</b>
<b>10. Bibliografía.....</b>	<b>93</b>
<b>11. Anexos.....</b>	<b>123</b>

11.1 Escalas.....	124
11.2 Índice de figuras y tablas.....	127

# **1. INTRODUCCIÓN: ICTUS ISQUÉMICO**

## **1.1 ICTUS ISQUÉMICO.**

El término ictus proviene del latín “golpe” en relación a la aparición súbita de los síntomas y se define según la OMS como un síndrome clínico que se caracteriza por el desarrollo rápido de afectación neurológica focal (o global en caso de coma) sin otra causa aparente que un origen vascular(1). Se han propuesto nuevas definiciones actualizadas tras el desarrollo de la neuroimagen como: síndrome agudo de disfunción cerebral, retiniana o espinal de duración mayor a 24 horas o con evidencia de infarto o hemorragia en las pruebas de tomografía computarizada (TC) o resonancia magnética (RM)(2).

### **1.1.1 EPIDEMIOLOGÍA**

El ictus supone un problema de salud de primer nivel a pesar de los avances en prevención y tratamiento. El envejecimiento y el aumento de la población han provocado un incremento de los años de vida ajustados por discapacidad secundarios al ictus en las últimas décadas(3). El riesgo estimado de sufrir un ictus es del 25% a lo largo de la vida, siendo del 18.3% en el caso del ictus isquémico y del 8.2% en el caso del hemorrágico(4).

En España, representa la segunda causa de mortalidad, siendo la primera en mujeres y la tercera en hombres(5). Además es la primera causa de discapacidad en la edad adulta y la segunda de demencia.

Existe una primera clasificación del ictus según su naturaleza: isquémico (producido por la disminución del aporte sanguíneo al parénquima cerebral) y hemorrágico (producido por la rotura de un vaso en el interior de la cavidad craneal).

En torno al 85% de los ictus son isquémicos. Estos son causados por una oclusión vascular que provoca la interrupción brusca del flujo sanguíneo y, en consecuencia, un proceso en el que se ven envueltos mecanismos de citotoxicidad, inflamación, daño oxidativo, desbalance iónico, apoptosis, angiogénesis y neuroprotección que desemboca

en un daño neuronal irreversible(6) conocido como infarto cerebral. En función del calibre de la arteria afectada y del área cerebral que sufra la isquemia así como de factores relacionados con el estado basal del paciente y el tratamiento recibido las consecuencias del episodio serán variables. A pesar de los avances, a los 3 meses la mortalidad del ictus isquémico se encuentra en torno al 11% y la tasa de dependencia en torno al 50%(7).

### **1.1.2 ETIOPATOGENIA**

La oclusión arterial causante del déficit neurológico en el ictus isquémico puede deberse a diferentes causas que se pueden agrupar siguiendo la clasificación TOAST(8) en cinco grandes grupos: aterotrombóticos, cardioembólicos, microangiopáticos, de causa poco frecuente y de causa indeterminada.

El ictus aterotrombótico supone en torno a un 20% de los ictus isquémicos. Se denomina así al producido por la estenosis de etiología ateromatosa de un gran vaso responsable de la irrigación del tejido afecto. Se considera significativa y por tanto causa suficiente la presencia de estenosis >50% o una oclusión arterioesclerótica en territorio carotídeo, vertebral o intracraneal. También se consideran aterotrombóticos los causados por estenosis ≤50% en la arteria cerebral media (ACM), cerebral posterior o basilar siempre que se asocien a la presencia de 2 o más factores de riesgo vascular (edad>50 años, hipertensión arterial, diabetes mellitus, tabaquismo o hipercolesterolemia)(9).

El embolismo cardiaco supone la causa de un 25% de los ictus isquémicos y se define habitualmente por la presencia de una de las conocidas como causas embólicas mayores. Dentro de estas, la más frecuente es la fibrilación auricular(10). Otras causas embólicas mayores serían: el flutter auricular, la estenosis mitral reumática, la trombosis de válvula protésica, la presencia de trombo en la orejuela izquierda o intraventricular, la enfermedad del nodo sinusal, la miopatía dilatada, el mixoma auricular, la acinesia

segmentaria del ventrículo izquierdo y la endocarditis infecciosa(9). Se consideran también cardioembólicos los ictus producidos por embolismos paradójicos secundarios a una comunicación intracavitaria, siendo la más frecuente el foramen oval permeable.

Los infartos lacunares o de etiología microangiopática suponen aproximadamente un 20% de los ictus isquémicos. Se definen por la presencia de un infarto menor de 15 milímetros de diámetro que afecte al territorio de las arterias perforantes lenticuloestriadas, tálamogeniculadas, tálamoperforantes o perforantes pontinas. Su etiología más frecuente es la lipohialinosis o la trombosis intraarterial y suelen originar una sintomatología típica que se engloba dentro de los síndromes lacunares(11).

Los ictus de causa poco frecuente o inhabitual agrupan a numerosas enfermedades (por ejemplo, la disección arterial) que provocan alrededor de un 10% de los ictus.

Por último, en torno al 20% de los ictus se consideran de causa desconocida o criptogénicos que engloban los de más de una etiología probable, con estudio etiológico incompleto o que, a pesar de un estudio completo, se mantienen sin una causa conocida.

## **1.2 DIAGNÓSTICO DEL ICTUS AGUDO**

El ictus es un síndrome clínico, tal y como se menciona previamente, y por tanto el diagnóstico se basa en la secuencia de aparición de los síntomas y la exploración física, apoyándose en el uso de biomarcadores. Respecto a la manifestación clínica del ictus agudo y con el objetivo de disminuir la variabilidad interobservador es ampliamente utilizada la escala NIHSS(12) en la que se puntúa desde 0 a 42 puntos la severidad del ictus. Esta escala cuenta con ciertas limitaciones, como la baja aplicabilidad en territorio vertebrobasilar, pero es de innegable utilidad.

Dentro de los biomarcadores sanguíneos, ninguno ha conseguido influir, hasta el momento, en el tratamiento agudo de los pacientes(13). Por lo que, el único biomarcador

utilizado actualmente en el diagnóstico y la toma de decisiones en el contexto de un ictus agudo es la neuroimagen.

### 1.2.1 TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA

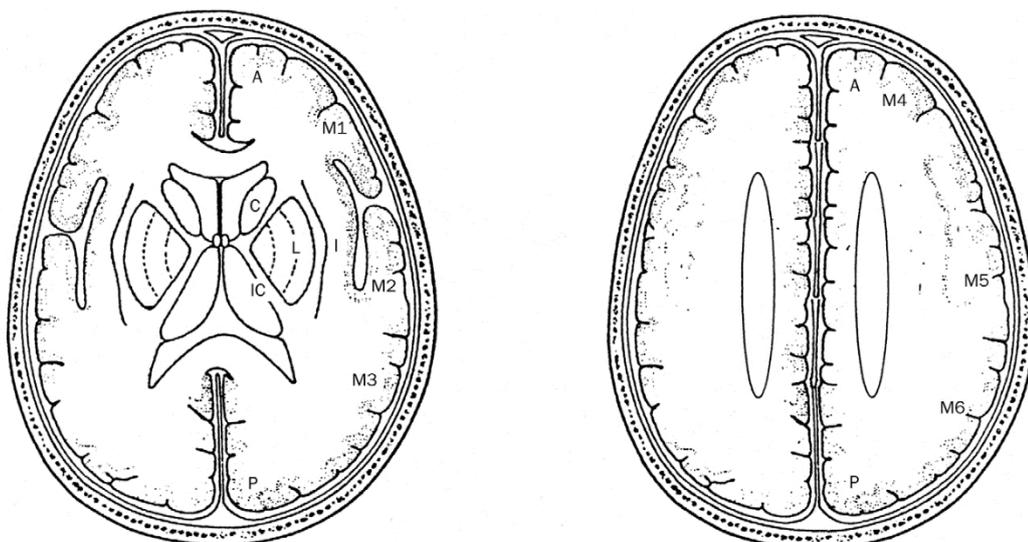
La rápida adquisición y la amplia disponibilidad hacen de la TC sin contraste la principal prueba de imagen realizada en el ictus agudo.

Nos permite descartar la presencia de hemorragia intracraneal (HIC) y valorar la presencia de infarto establecido o signos precoces de isquemia. Los signos precoces de isquemia se suelen valorar en función de la escala de ASPECTS(14) (Alberta Stroke Program Early CT Score), una escala sobre 10 puntos que resta un punto por cada región de la circulación anterior en la que se aprecien signos de isquemia (Figura 1). A pesar de la discrepancia interobservador(15), se considera un buen predictor de volumen de infarto y es ampliamente utilizada en la práctica clínica y en el diseño de ensayos clínicos(16). El estudio vascular mediante el uso de contraste yodado se conoce como “angioTC”. En

---

Figura 1. Áreas valoradas en la puntuación de la escala ASPECTS

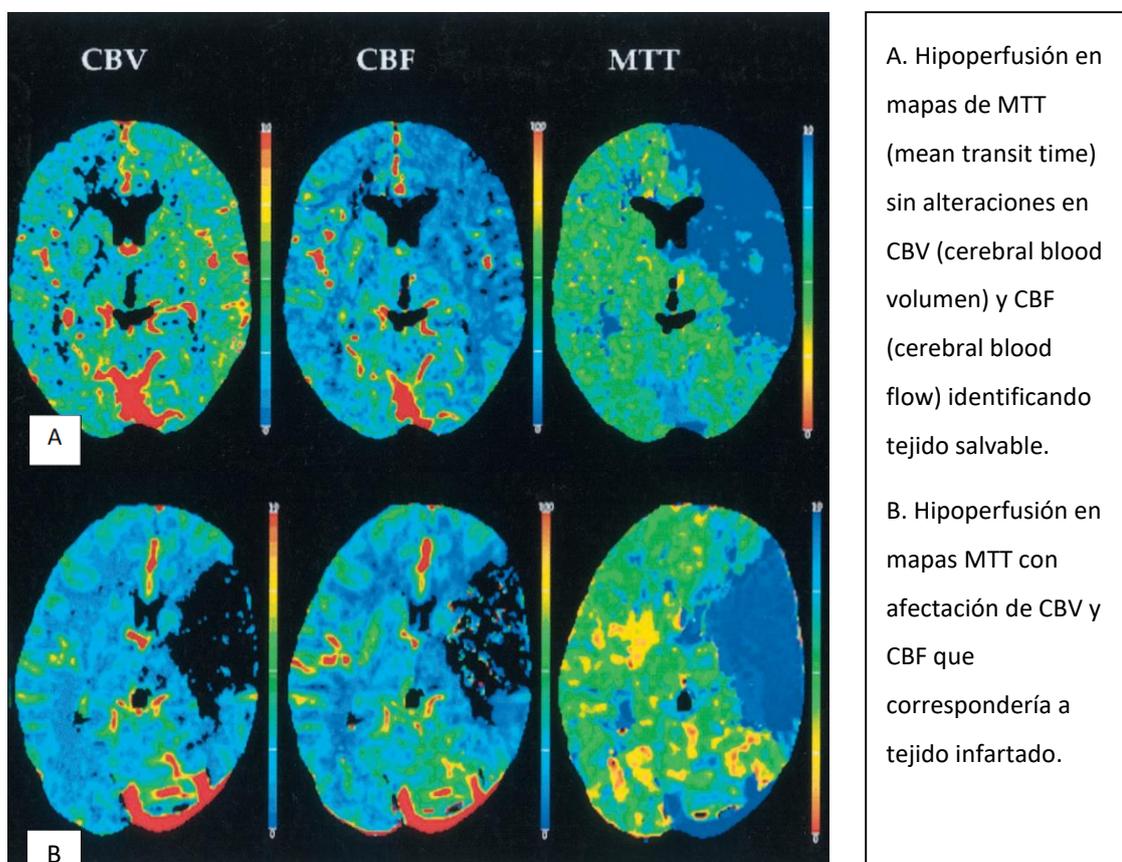
---



Adaptada de PA. Barber et al. Lancet, 2000<sup>20</sup>

el contexto del ictus agudo y teniendo en cuenta la posibilidad de tratamiento endovascular (TEV) en los pacientes con oclusión de gran vaso (OGV), la principal utilidad de esta prueba reside en la detección de dicha oclusión. Sumado a ello, la realización de un estudio que abarque desde el arco aórtico hasta la circulación intracraneal permite la detección de patología aórtica (como la presencia aterosclerosis(17)), el estudio carotídeo extra e intracraneal y del estado de la circulación colateral(18). Otra aplicación útil de la TC es el estudio de perfusión, esta técnica se basa en la administración rápida de un bolo de contraste yodado y la adquisición repetida de múltiples imágenes durante el tránsito cerebral de este ofreciéndonos así un mapa del total de contraste y el retraso con el que llega a las diferentes regiones del cerebro. En base a estos mapas, podemos estimar la presencia de tejido dañado de manera irreversible (área

Figura 2. Patrones de isquemia en TC perfusión.



Adaptado de MW Parsons. Neurology. 2007<sup>24</sup>

gravemente hipoperfundida) y tejido que se encuentra en isquemia pero cuyo daño es potencialmente reversible (penumbra isquémica)(19) (Figura 2).

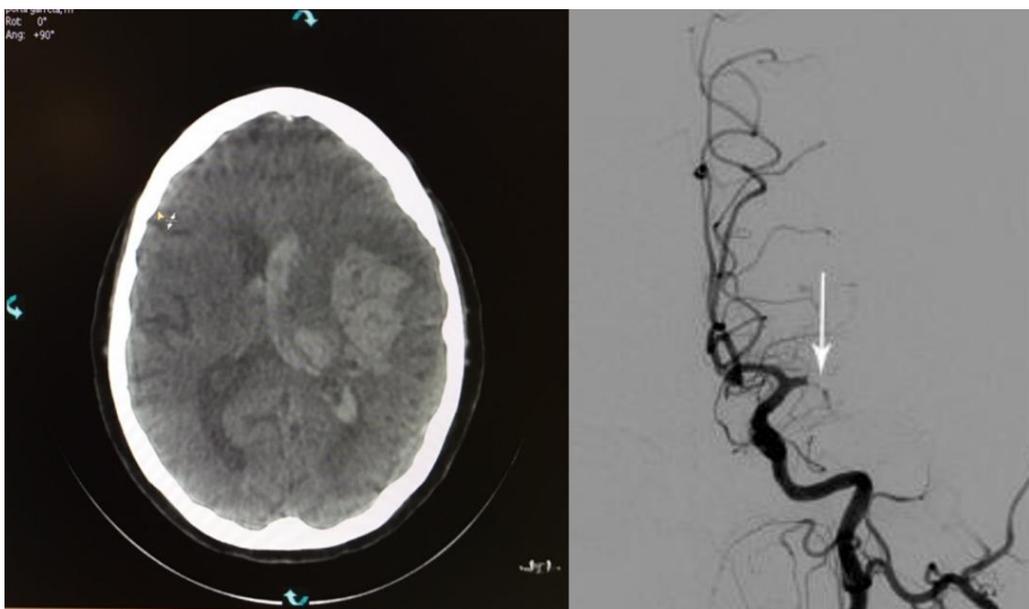
Entre sus limitaciones destaca la posibilidad de sobreestimación del infarto establecido(20) y la baja sensibilidad en los ictus que afectan al tronco encefálico; así como el aumento de radiación, costes y el tiempo consumido en su realización.

Por último cabe destacar el desarrollo en los últimos años de la posibilidad de adquisición de la TC mediante el uso del angiógrafo biplano (denominado con el término anglosajón “cone-beam CT”). Este dispositivo nos permite obtener una imagen del parénquima, útil para descartar la presencia de HIC(21) y de un gran infarto establecido y confirmar mediante angiografía la presencia de OGV(22) (Figura 3). Sus principales limitaciones son la dificultad para estimar la presencia signos precoces de isquemia y la baja disponibilidad en el momento de llegada del paciente. Esta técnica cuenta con el beneficio de llevarse a cabo en la mesa donde se realiza el TEV y su rápido desarrollo ya permite la realización de angioTC e incluso de estudios de perfusión(23).

---

Figura 3. Imagen de HIC y de oclusión vascular proximal obtenidas con el dispositivo de angiografía biplano (cone-beam CT) en nuestro centro.

---



## 1.2.2 RESONANCIA MAGNÉTICA

La resonancia magnética es a día de hoy la herramienta de imagen más exacta en el diagnóstico del ictus(24); sin embargo su disponibilidad de realización urgente es baja y conlleva alto coste económico así como, comúnmente, retraso en el tratamiento(25).

Las secuencias potenciadas en difusión y los mapas de difusión aparente nos ofrecen la capacidad de detección de cambios isquémicos y de edema citotóxico a los pocos minutos de haberse producido el ictus.

Por otra parte, la aparición de cambios de intensidad en secuencias potenciadas en T2 (como la secuencia FLAIR (Fluid Attenuation Inversion Recovery)) se consideran sugestivos de isquemia establecida por lo que, la diferencia entre los mapas de difusión y FLAIR correspondería, en el caso de revascularización, con tejido salvable.

El estudio vascular mediante RM se puede realizar sin la necesidad de inyección de contraste mediante la técnica TOF(26) (Time of Flight) o mediante el uso de contraste con gadolinio. El estudio mediante gadolinio nos permite estimar el estado de la circulación colateral, estudiar la hemodinámica cerebral(27) y crear mapas de perfusión que nos muestren el tejido en riesgo isquémico en el contexto de un ictus agudo(28).

El estudio mediante RM tiene su principal función en el diagnóstico de ictus de pequeño tamaño y en el diagnóstico diferencial, de gran utilidad en el contexto subagudo del ictus. Con respecto al momento agudo, fuera de determinados ensayos clínicos y en la detección de lesiones o tejido salvable en territorio vertebrobasilar, la falta de acceso en la mayoría de centros, la utilidad de los datos que nos ofrece para el tratamiento y el tiempo necesario para su realización hace de su uso un hecho minoritario.

Con estos datos, merece la pena remarcar que, dada la necesidad de optimizar tiempo y recursos, debemos ajustarnos a realizar en el momento agudo los procedimientos

necesarios para la toma de decisiones(29). Cada prueba realizada conlleva tiempo consumido y, como veremos más adelante, el tiempo en el tratamiento del ictus es primordial.

### **1.3 TRATAMIENTO DEL ICTUS AGUDO**

El tratamiento del ictus agudo persigue el objetivo de reducir el tiempo que permanece el tejido cerebral en estado de isquemia y por lo tanto disminuir el tamaño de la lesión y en consecuencia mejorar el pronóstico funcional. Con este fin, existen dos tratamientos aprobados: la trombolisis intravenosa (TIV) y el TEV. En ambos casos, la eficacia del tratamiento depende del tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas hasta la administración de estos. Esta necesidad de agilizar el acceso al tratamiento es la que ha precipitado la aparición de protocolos específicos conocidos como Código Ictus.

#### **1.3.1 TRATAMIENTO TROMBOLÍTICO**

El concepto de aplicar un tratamiento sistémico con el objetivo de lisar el trombo causante de la isquemia se comenzó a testar en los años 60 y 70 usando diferentes fármacos (estreptoquinasa, uroquinasa) con resultados negativos derivados de las altas tasas de complicaciones hemorrágicas(30).

##### **1.3.1.1 Alteplasa**

La aparición del recombinante humano del activador tisular del plasminógeno (rt-PA o alteplasa) y los estudios de escalada de dosis en ventana precoz (en los primeros 90 y 180 minutos desde el inicio del ictus)(31, 32) permitieron la realización de ensayos clínicos con rt-PA. El ensayo clínico NINDS(33) (National Institute of Neurological Disorders and Stroke) demostró que, a pesar de un aumento significativo en el porcentaje de transformación hemorrágica (TH) (6.7% vs 0.6%), el tratamiento con rt-PA a dosis de 0.9mg/kg en las primeras 3 horas tras el inicio de los síntomas aumentaba la probabilidad

de independencia funcional a los 3 meses (39-50% vs 26-38%); sin diferencias en la tasa de mortalidad de ambos grupos. Estos resultados llevaron a la aprobación por parte de la Food and Drug Administration (FDA) en junio de 1996(34).

De forma prácticamente simultánea, en Europa se desarrolló el ensayo ECASS(35) (European Cooperative Acute Stroke Study) que reclutó 620 pacientes de 14 países y testó la eficacia del tratamiento con dosis de 1.1mg/kg de rt-PA durante las primeras 6 horas, en pacientes con ictus moderados y graves sin presentar signos precoces de isquemia en la TC inicial. El objetivo principal no se consiguió, presentando a su vez una mayor tasa de TH graves en el grupo de tratados. Tras este resultado se diseñó un nuevo estudio europeo (ECASS II)(36) en el que se intentó demostrar la superioridad del tratamiento trombolítico con dosis, en esta ocasión, de 0.9mg/kg y manteniendo la ventana terapéutica hasta las 6 horas sin demostrar superioridad en la tasa de mRS $\leq$ 1. El ensayo ATLANTIS-B(37) (Alteplase Thrombolysis for Acute Noninterventional Therapy in Ischemic Stroke) tampoco consiguió demostrar la superioridad del tratamiento trombolítico entre las 3 y las 5 horas, con criterios similares al ECASS II, con una mayor tasa de TH así como una tendencia a mayor mortalidad en el grupo de tratados.

En Europa se aprobó el uso del rt-PA en 2007 a raíz de la publicación del registro SITS-MOST(38) (Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study) que describió el perfil de seguridad y eficacia del tratamiento en las primeras 3 horas en base a los observado en 6483 pacientes en la práctica clínica habitual.

Tras la publicación de un metaanálisis(39) donde se analizaba la relación del tiempo desde el inicio de los síntomas al tratamiento y el pronóstico funcional, concluyendo que hasta las 4.5 horas el tratamiento podría ser eficaz, se realizó un nuevo ensayo clínico. Este estudio, llamado ECASS-III(40), demostró la superioridad del tratamiento con rt-PA entre las 3 y las 4.5 horas desde el inicio de los síntomas en cuanto

a la tasa de independencia funcional a los 3 meses (52.4% vs 45.2%) a pesar de un aumento en la tasa de TH sintomática.

Posteriormente se realizó el ensayo IST-3(41) (Third International Stroke Trial)\* en el que se reclutaron 3035 pacientes procedentes de 12 países y se aleatorizaron a tratamiento con rt-PA (0.9mg/kg) en las primeras 6 horas, presentando un mejor pronóstico funcional global a los 6 meses sin una mayor tasa de independencia funcional.

En 2018 se publicó el ensayo clínico WAKE-UP (Efficacy and Safety of MRI-based Thrombolysis in Wake-up Stroke)(42) en el que se demostró la superioridad del tratamiento con rt-PA en pacientes con ictus de inicio indeterminado seleccionados por criterios de neuroimagen (RM con alteración en secuencia de difusión, sin repercusión en FLAIR) en cuanto a independencia funcional ( $mRS \leq 1$ , 53.3% vs. 41.8%). En 2019 el ensayo clínico EXTEND (Extending the Time for Thrombolysis in Emergency Neurological Deficits) mostró superioridad del tratamiento con rt-PA en pacientes con ictus de entre 4.5 y 9 horas de evolución seleccionados por RM o TC perfusión en cuanto a independencia funcional ( $mRS \leq 1$ , 35.4% vs. 29.5%). Cabe destacar lo restrictivo de los criterios de inclusión de ambos estudios (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) y la exclusión de pacientes candidatos a TEV.

### **1.3.1.3 Limitaciones del tratamiento trombolítico**

El TIV, a pesar de su demostrada eficacia y seguridad, no está exento de limitaciones; siendo las principales: el gran número de situaciones en las que está contraindicado (tratamiento anticoagulante, cirugía reciente, antecedentes de hemorragia grave, trombocitopenia, etc.), la ventana terapéutica de 4.5 horas, el riesgo de complicaciones hemorrágicas y la baja tasa de recanalización en OGV.

A pesar de los múltiples esfuerzos, la evidencia para el tratamiento de pacientes más allá de las primeras 4.5 horas es muy limitada por lo que el número de pacientes que pueden acceder a este tipo de tratamiento es bajo, siendo candidatos aproximadamente el 25% de los pacientes(43) y tratados el 18%(44) de los atendidos en las primeras 3 horas.

Con respecto a los efectos secundarios del fármaco, el más temido es la TH sintomática, que ocurre en alrededor de un 7% de los pacientes(45). No se debe confundir este concepto con el de infarto hemorrágico, dado que mientras los infartos hemorrágicos (presencia de un piqueteado hemático en el seno del área afectada) pueden asociarse a una recanalización precoz y un mejor pronóstico(46); la presencia de TH sintomática está asociada a un peor pronóstico funcional y a una alta mortalidad(47).

Por último, la baja tasa de recanalización en pacientes con OGV(48) supone otra limitación del TIV, estando esta en torno al 10% en pacientes con oclusión de arteria carótida interna (ACI)(49) y al 30% con oclusión de ACM proximal(50).

En conclusión, con una eficacia y seguridad demostrada, el TIV con rt-PA en las primeras 4.5 horas tras el inicio de los síntomas y en pacientes que cumplen los criterios del WAKE-UP es el único recomendado en las guías de práctica clínica(51).

### **1.3.2 TRATAMIENTO ENDOVASCULAR**

La baja tasa de recanalización del TIV y las contraindicaciones de este en determinados pacientes propició la investigación de la vía endovascular para el tratamiento del ictus agudo.

#### **1.3.2.1 Desarrollo de diferentes abordajes**

Las primeras estrategias fueron guiadas hacia la administración intra-arterial de fármacos trombolíticos. En esta línea se realizó el ensayo PROACT (Prolyse in Acute

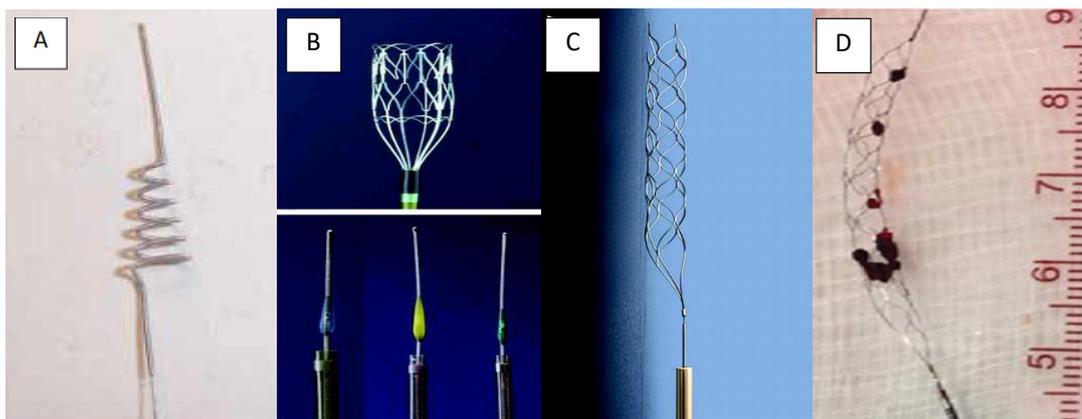
Cerebral Thromboembolism) II en el que se evaluó el TEV con 9mg de prourokinasa en 180 pacientes con menos de 6 horas de evolución y oclusión de ACM. Este estudio mostró la superioridad del tratamiento con respecto al grupo control en tasas de recanalización (66% vs. 18%) e independencia funcional a los 3 meses ( $mRS \leq 2$ , 40% vs. 25%), a pesar de un mayor porcentaje de TH sintomática (10% vs. 2%,  $p=0.06$ ) y sin diferencias en la mortalidad. A pesar de los resultados publicados en 1999, el tratamiento no fue aprobado.

Posteriormente aparecieron varios dispositivos de TEV cuyo objetivo era la extracción mecánica del trombo (Figura 4).

---

Figura 4. Diferentes dispositivos desarrollados para el tratamiento endovascular mediante trombectomía.

---



Adaptadas de: A. MERCI®. JM Katz. Expert Rev Med Devices, 2006<sup>59</sup>. B. PENUMBRA®. Penumbra Pivotal Stroke Trial Investigators. Stroke. 2009<sup>62</sup>. C. SOLITAIRE®. R Jahan. AJNR. 2010<sup>63</sup>. D. TREVO®. RG Nogueira Lancet. 2012<sup>65</sup>

Dentro de los dispositivos de primera generación destacó el desarrollo del dispositivo MERCI®(52) (Mechanical Embolus Removal in Cerebral Ischemia), aprobado por la FDA en el año 2004. El primer estudio homónimo(53) publicado en 2005 testó en 151 pacientes no candidatos a TIV, la seguridad y eficacia del dispositivo con una tasa de recanalización de 46% y una tasa de complicaciones de 7.8%. Posteriormente, el estudio Multi MERCI(54), incluyendo pacientes tratados con TIV y usando un

desarrollo del dispositivo previo, presentó una tasa de recanalización del 57%. Ambos demostraron una asociación entre la recanalización y un mejor pronóstico funcional.

Tras estos resultados, se desarrolló una segunda generación de dispositivos basados en la aspiración del trombo, siendo Penumbra® el principal. El estudio de seguridad y eficacia(55) mostró, en 125 pacientes no candidatos a TIV, una tasa de recanalización del 81.6% y de complicaciones del 12.8%.

Por último, se desarrollaron dos nuevos stents (tercera generación) denominados Solitaire®(56) y Trevo®. En el estudio comparativo de SWIFT(57) (Solitaire FR With the Intention For Thrombectomy) entre los dispositivos Solitaire y MERCI, el primero presentó una mayor tasa de recanalización (61% vs. 24%) y de independencia funcional a los 3 meses (58% vs. 33%) con un descenso en la mortalidad (17% vs. 38%). Paralelamente, se publicó el estudio TREVO 2(58) que comparó los dispositivos Trevo y MERCI y en el que el primero mostró una mayor tasa de recanalización (86% vs. 60%) y de independencia funcional a los 3 meses (40% vs. 22%). Estos dispositivos supusieron un cambio sustancial tanto en la rapidez como en la eficacia del tratamiento.

### **1.3.2.2 Ensayos clínicos de primera generación**

En base a los resultados previos se elaboraron 3 ensayos clínicos cuyos resultados se presentaron en 2013 y en los que se utilizaron mayoritariamente los dispositivos de primera y segunda generación: SYNTHESIS(59), MR RESCUE(60) y IMS III(61).

El estudio SYNTHESIS comparó en 362 pacientes con menos de 4.5 horas de evolución, la eficacia y seguridad del TEV (trombolisis farmacológica, trombolisis mecánica y/o trombectomía mecánica mediante el uso de stent o aspiración). Este estudio no contó con criterios de neuroimagen ni se reportaron los datos de recanalización. No se encontraron diferencias significativas entre el TEV y el TIV en cuanto a independencia

funcional (30.4% vs. 34.8%) ni mortalidad (14.4% vs. 9.9%). De los 181 pacientes asignados a TEV, solo 23 fueron tratados con dispositivos de tercera generación.

Simultáneamente se publicó el estudio MR RESCUE (Mechanical Retrieval and Recanalization of Stroke Clots Using Embolectomy) que evaluó, en 118 pacientes con menos de 8 horas de evolución, un NIHSS mayor de 6 y oclusión demostrada de ACI o segmento proximal de ACM, las diferencias entre la trombectomía realizada con MERCI o Penumbra y el tratamiento estándar. No se objetivaron diferencias significativas en cuanto a independencia funcional (18.7% vs. 20.4%). La tasa de recanalización medida según la escala TICI (Thrombolysis In Cerebral Infarction) (62) definida con un patrón 2b/3 fue solo del 27% (67% TICI 2a/3).

Finalmente, dentro de esta primera generación de ensayos clínicos, se encuentra el IMS (Interventional Management of Stroke) III en el que se comparó en 656 pacientes con menos de 3 horas de evolución la terapia combinada (rt-PA y TEV) con el TIV. Como en los previos, no se apreciaron diferencias ni en el pronóstico funcional a los 3 meses (40.8% vs 38.7%) ni en mortalidad. La tasa de recanalización fue también baja (38% en oclusión de ACI y 44% de M1), utilizando Solitaire® en solo 4 pacientes.

### **1.3.2.3 Ensayos clínicos de segunda generación**

Los resultados negativos pusieron en duda la eficacia del TEV y extendieron el escepticismo en torno a este. Sin embargo, a partir de 2015 y coincidiendo con el uso mayoritario de los nuevos dispositivos que permitían una alta tasa de recanalización y disminuir el tiempo de procedimiento, el paradigma cambió. En este año se publicaron los 5 ensayos clínicos que supusieron una revolución en el tratamiento del ictus agudo: MR CLEAN(63), ESCAPE(64), EXTEND-IA(65), SWIFT PRIME(66) y REVASCAT(67), al que en 2016 se sumó THRACE(68).

El primero que se presentó y el que más pacientes reclutó fue el estudio MR CLEAN (Multicenter Randomized Clinical Trial of Endovascular Treatment for Acute Ischemic Stroke in Netherlands). En este ensayo se comparó en 500 pacientes con menos de 6 horas de evolución y con presencia de OGV en circulación anterior la eficacia del TEV (trombolisis intra-arterial y/o trombectomía: trombectomía en el 83.7% de los pacientes, 81.5% con nuevos dispositivos). A los 90 días, los pacientes tratados con TEV presentaban una mayor tasa de independencia ( $mRS \leq 2$ , 32.6% vs. 19.1%) sin diferencias en las variables de seguridad. El conocimiento de estos resultados propició análisis intermedios del resto estudios y la publicación de sus resultados.

El estudio ESCAPE (Endovascular Treatment for Small Core and Anterior Circulation Proximal Occlusion with Emphasis on Minimizing CT to Recanalization Times) comparó en 316 pacientes con menos de 12 horas de evolución y seleccionados por criterios de neuroimagen (OGV en circulación anterior, ASPECTS mayor de 5 y estado de colaterales moderado o bueno medido por angioTC en varias fases(69)), el TEV (con nuevos dispositivos en el 86.1% de los casos) y el tratamiento estándar. Este estudio mostró tanto superioridad en la tasa de independencia a los 3 meses (53% vs. 29%) como reducción en mortalidad (10% vs 19%).

El estudio EXTEND-IA (Extending the Time for Thrombolysis in Emergency Neurological Deficits - Intra-Arterial) es el que presentó criterios de imagen más restrictivos (OGV en circulación anterior y menos de 70ml de núcleo isquémico y presencia de territorio salvable medido mediante TC perfusión). Comparó en 70 pacientes tratados previamente con TIV y que cumplían los criterios de neuroimagen: el TEV usando Solitaire® en las primeras 6 horas y continuar con el tratamiento trombolítico. La estricta selección de este estudio hizo que los resultados fuesen positivos a pesar del

menor número de pacientes, con un mayor porcentaje de pacientes con recuperación precoz (80% vs 37%) e independencia funcional a los 3 meses (71% vs. 40%).

El SWIFT PRIME (Solitaire with the Intention for Thrombectomy as Primary Endovascular Treatment) presentaba un diseño similar al EXTEND-IA, comparando pacientes con TIV y con presencia de OGV en circulación anterior seleccionados por imagen de perfusión pero una revisión del protocolo permitió incluir pacientes sin este tipo de imagen que tuviesen un ASPECTS $>5$ . Finalmente, de los 196 pacientes reclutados, se realizó imagen de perfusión en 158 (80.6%). En ellos se comparó el tratamiento con Solitaire® en las primeras 6 horas con la continuación del tratamiento trombolítico. De nuevo el TEV demostró superioridad en la consecución de independencia funcional a los 3 meses (60% vs. 35%).

En ese mismo año, el estudio REVASCAT (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) comparó el TEV y el manejo estándar en pacientes con OGV de circulación anterior, no candidatos para tratamiento trombolítico o sin recanalización 30 minutos después del inicio de rt-PA, con ASPECTS $\geq 7$  en TC o 6 en RM. A pesar de presentar un mayor retraso desde la llegada al tratamiento (269 minutos) en relación con su diseño, los resultados de este ensayo también fueron satisfactorios, presentando una mayor tasa de mRS $\leq 2$  (44% vs 28%) sin diferencias en los indicadores de seguridad.

Ya en 2016, se publicó el ensayo THRACE (THRombectomie des Artères Cerebrales) en el que se comparó el TEV (mediante el dispositivo elegido por el intervencionista, que evolucionó durante los 5 años del estudio) y el tratamiento estándar en 414 pacientes con OGV y menos de 5 horas de evolución sin otros criterios de

neuroimagen. Los resultados de este sexto estudio fueron también positivos, con una mayor tasa de independencia funcional a los 3 meses (53% vs. 42%).

Los principales resultados de los 5 primeros ensayos se publicaron dentro del meta-análisis realizado por el grupo HERMES(70) (Highly Effective Reperfusion evaluated in Multiple Endovascular Stroke Trials) en el que destaca una odds ratio para la mejora funcional, definida como un punto en la escala mRS, de 2.49 y un número necesario de pacientes tratados de 2.6. La tasa de recanalización de los pacientes tratados mediante TEV (mTICI 2b/3) fue del 71%.

#### **1.3.2.4 Ensayos clínicos de ventana ampliada**

Dada la restricción en la ventana terapéutica de los estudios previos, se realizaron dos ensayos clínicos con ventana ampliada: DAWN(71) y DEFUSE-3(72), ambos interrumpidos por eficacia precoz y publicados en 2018.

El ensayo DAWN (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) estudió el beneficio de la trombectomía mecánica con el dispositivo Trevo® en 206 pacientes en los que hubiesen transcurrido entre 6 y 24 horas desde la última vez vistos asintomáticos. Los candidatos se seleccionaron según un criterio de discordancia clínico-radiológica, utilizando RM o TC perfusión con análisis de software automático y tras detección de oclusión de ACI o ACM proximal: un primer grupo, mayores de 80 años con NIHSS>10 y volumen de isquemia menor de 21ml, un segundo grupo, menores de 80 años con NIHSS 10-20 y volumen de isquemia menor de 31ml y un tercer grupo, menores de 80 años con NIHSS>20 y volumen de isquemia menor de 51ml. Dentro de los pacientes que cumplían estos criterios, la tasa de independencia funcional a los 90 días fue

significativamente mayor en los pacientes tratados con TEV (49% vs 13%). También fue superior la presencia de respuesta clínica precoz e inferior el volumen de infarto. El número necesario de pacientes tratados para mejorar el pronóstico funcional fue de 2, siendo de 2.8 para conseguir independencia funcional; resultados que hablan de criterios de selección muy estrictos.

Por su parte, el estudio DEFUSE-3 (Endovascular Therapy Following Imaging Evaluation for Ischemic Stroke 3) estudió igualmente el beneficio del TEV en 182 pacientes en los que hubiesen transcurrido entre 6 y 16 horas desde la última vez vistos asintomáticos. Los pacientes fueron seleccionados por criterios de imagen tras confirmar la presencia de OGV anterior, núcleo isquémico menor de 70ml, de tejido salvable superior a 15ml y un ratio entre tejido hipoperfundido y núcleo isquémico superior a 1.8. Estos criterios fueron medidos por RM o TC perfusión. Este estudio también mostró la superioridad del TEV en la consecución de independencia funcional (45% vs. 17%). En este caso el 86.3% de pacientes presentaban un inicio desconocido de los síntomas.

Tras la publicación de estos resultados se elaboraron unas nuevas guías de tratamiento del ictus agudo(51), actualmente en vigencia, en las que se recomienda con el mayor nivel de evidencia el TEV en pacientes con mRS previo  $\leq 1$ , oclusión de ACI o segmento proximal de ACM, mayor de 18 años, NIHSS  $\geq 6$ , ASPECTS  $\geq 6$  y menos de 6 horas de evolución; así como en pacientes con menos de 16 horas 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 horas).

#### **1.3.2.5 Limitaciones y dudas del tratamiento endovascular.**

A pesar de la amplia evidencia que abala al TEV es un tratamiento invasivo no exento de complicaciones y cuyo desarrollo ha abierto nuevos debates.

Con respecto a las complicaciones, en contra de lo descrito con respecto al tratamiento trombolítico, el TEV no presenta un aumento significativo de TH con respecto al tratamiento médico(70). Las complicaciones más frecuentes relacionadas con el procedimiento son el vasoespasma (3.9-23%) y la embolización de trombo a circulación distal (1-8.6%) que, a pesar de su relevancia, suelen ser tratables durante el procedimiento. En cuanto al acceso vascular, la aparición de hematomas o pseudoaneurismas en el punto de punción se encuentra en torno al 4% en los estudios publicados siendo minoritaria la necesidad de tratamiento quirúrgico. Finalmente, las complicaciones más preocupantes por su gravedad, a pesar de su baja frecuencia, son la perforación (0.9-4.9%) y la disección arteriales (0.6-3.9%)(73).

El número creciente de pacientes tratados con TEV y de los estudios al respecto han hecho aflorar nuevas dudas, como: su efecto en circulación vertebrobasilar, en pacientes infrarrepresentados en los ensayos publicados, el tipo de anestesia, el tratamiento de lesiones extracraneales asociadas, la idoneidad de tratamiento combinado intravenoso y endovascular y las neuroimagen necesaria para la selección de pacientes.

No contamos con suficientes datos para poder afirmar la eficacia del TEV en territorio vertebrobasilar. Por esta razón se plantea la posibilidad de realizar nuevos estudios centrados en el tratamiento de la oclusión de arteria basilar como el ensayo BEST(74), que no ha mostrado resultados concluyentes con una baja tasa de adherencia al tratamiento asignado y una interrupción precoz por reclutamiento insuficiente o el ensayo BASICS(75) cuyos resultados preliminares serán publicados próximamente. La oclusión de arteria basilar representa uno de los ictus más devastadores con una tasa de mal pronóstico entre el 68 y el 85%(76, 77). En este contexto, y tras haberse demostrado la superioridad del TEV en la oclusión de otros vasos intracraneales, la aleatorización de pacientes entre TEV y médico plantea un conflicto ético por lo que, en general, se aplican

los criterios de los ensayos previamente explicados. Conformes a esta actitud se muestran las guías publicadas (con un nivel de evidencia de consenso de expertos)(51, 78).

En cuanto al tratamiento en pacientes con NIHSS bajo, se han publicado numerosos estudios retrospectivos de registros de diferentes centros con resultados variados pero sin presentar evidencia suficiente de que el TEV sea superior al mejor tratamiento médico(79-82). A pesar de ello, los estudios son coincidentes en la seguridad del tratamiento y sugieren, en el caso de tratamiento, el beneficio de la recanalización(82). La ausencia de evidencia ha propiciado el diseño de nuevos ensayos clínicos como ENDOLOW (NCT04167527) o MOSTE (NCT03796468) y en las guías clínicas actuales se considera razonable el TEV con un grado moderado de evidencia(51).

El tratamiento en pacientes parcialmente dependientes o con una puntuación en la mRS>1 es un término muy amplio. Excepcionalmente se plantea el tratamiento de pacientes totalmente dependientes (mRS 5) y son pocos los terapeutas que tratan a pacientes con gran dificultad para la movilidad (mRS 4) excepto en situaciones especiales. Por otra parte, 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, y su tratamiento se considera aceptado. La principal duda se plantea en los pacientes con mRS 3, en su mayoría con gran independencia funcional. En esta línea se han publicado varios estudios en los últimos años(83-85) de los que se puede inferir un beneficio del TEV. En las guías clínicas actuales se considera razonable el TEV con un grado moderado de evidencia(51), precisando de nuevos estudios.

Otro de los puntos de discusión es la idoneidad del tratamiento en pacientes con ASPECTS<6. Los signos precoces de isquemia es un marcador conocido de peor pronóstico funcional a pesar del tratamiento(14) pero su presencia no descarta el hecho de que exista tejido salvable en el contexto de una OGV. Los resultados del metaanálisis

HERMES(86) mostraron el beneficio del TEV en cuanto a independencia funcional, a pesar de un aumento en la tasa de TH sintomática. Estudios retrospectivos han confirmado la estos hallazgos(87, 88) con una disminución del riesgo de infarto maligno(89). En las guías actuales se considera razonable el TEV(51) y varios ensayos clínicos como TENSION(90), TESLA (NCT03805308), SELECT-2 (NCT03876457) o LASTE (NCT03811769) están actualmente estudiando el beneficio del TEV en estos pacientes.

Con respecto al uso de sedación consciente o anestesia general no hay un consenso general y se considera razonable individualizar la decisión(91). Algunos estudios posteriores a la publicación de los ensayos sugerían un mejor pronóstico en pacientes tratados bajo sedación consciente(92). Con el objetivo de aclarar esta duda se realizaron tres ensayos clínicos aleatorizados y unicéntricos: GOLIATH(93) (General Or Local Anaesthesia in Intra Arterial THERapy), SIESTA(94) (Sedation vs Intubation for Endovascular Stroke Treatment) y ANSTROKE(95) (Anesthesia During Stroke) sin evidencia de influencia en el pronóstico en ninguno de ellos.

Otra de las dudas que se plantean es respecto al tratamiento agudo de las lesiones en tándem(96). Este tipo de lesiones, que consisten en la presencia de una estenosis severa u oclusión extracraneal asociada a una OGV intracraneal presentan un peor pronóstico funcional(97). Durante el tratamiento agudo, numerosos estudios han mostrado la seguridad de la colocación de un stent en el segmento extracraneal(98-102) con el objetivo de disminuir el elevado riesgo de recurrencia precoz(103). Este abordaje supone la introducción de tratamiento antiagregante, habitualmente con dos fármacos, para prevenir el riesgo de trombosis del stent(104) que, junto al incremento súbito de flujo y al posible uso de TIV, puede aumentar el riesgo de TH sintomática(105). Las guías actuales no presentan recomendaciones sobre la técnica a utilizar en este tipo de lesiones.

Con respecto al tratamiento de los pacientes con OGV en los que se puede administrar tratamiento trombolítico existen dos estrategias: uso concomitante de tratamiento trombolítico y endovascular o tratamiento endovascular primario. El tratamiento trombolítico podría beneficiar a estos pacientes dado que habitualmente se puede administrar antes de iniciarse el TEV anticipando la reperfusión y facilitarla en casos de que la trombectomía sea fallida o incompleta; por otra parte el TIV se asocia a una mayor tasa de TH, podría provocar la fragmentación y migración del trombo dificultando la trombectomía. Los estudios publicados hasta ahora no muestran una diferencia significativa en efectividad ni en seguridad entre ambos abordajes(106-108). A la espera de los resultados de varios ensayos que están comparando el tratamiento combinado con el TEV primario como SWIFT-DIRECT (NCT03192332) o MRCLEAN-NOIV (ISRCTN80619088), las guías mantienen la indicación de tratamiento combinado.

Finalmente, en cuanto a las pruebas de imagen utilizadas para la selección de candidatos al tratamiento, los criterios de inclusión de los ensayos clínicos en ventana precoz fueron diferentes. EXTEND-IA y SWIFT-PRIME incluyeron estudios de perfusión, ESCAPE el estado de la circulación colateral, REVASCAT incluyó pacientes con ASPECTS>7 (6 en caso de RM) y finalmente MR CLEAN y THRACE no incluyeron criterios de imagen. La estricta selección de pacientes mediante técnicas de imagen avanzadas puede llevar a conseguir un mejor pronóstico funcional en los pacientes tratados como sugieren los resultados de varios de los estudios publicados posteriormente(109, 110). Este hecho, sin embargo, lleva a desestimar el TEV en pacientes que se podrían beneficiar (111) dando una falsa imagen de mejor pronóstico de los pacientes tratados a costa de un peor pronóstico de la población general(112). En este aspecto, las guías no dejan lugar a dudas y no recomiendan, dentro de las primeras 6 horas, realizar ninguna prueba de imagen adicional más allá del estudio de parénquima

mediante TC o RM y la confirmación de OGV(51). En cuanto a los estudios de ventana ampliada, tanto DAWN como DEFUSE 3 incluyeron estudios de perfusión por lo que se considera necesaria la realización de estos para la selección de pacientes. Como señalábamos previamente, los criterios de inclusión de ambos estudios fueron muy restrictivos y, por ello, estudios publicados posteriormente plantean la superioridad del TEV en pacientes que no cumplan los criterios de imagen predefinidos(113).

Como principal limitación del TEV se plantea la necesidad de desarrollar una curva de aprendizaje(114) y realizar una importante inversión económica(115) que lo hace poco accesible a zonas en desarrollo, si no a las zonas poco pobladas. Las alternativas de organización prehospitalaria al respecto se tratarán posteriormente.

## **1.4 PRONÓSTICO Y EVOLUCIÓN**

El pronóstico del ictus agudo depende de diferentes factores, aparte del tratamiento recibido y del estado funcional del paciente previo a la aparición de los síntomas. Los más importantes se describen a continuación.

### **1.4.1 DÉFICIT NEUROLÓGICO BASAL**

Varios estudios han descrito la relación existente entre la gravedad clínica del ictus medida según la escala NIHSS y el pronóstico funcional(116-118) tanto en pacientes no tratados como en aquellos que recibieron tratamiento trombolítico o endovascular(82, 119). Esto no supone la presencia de un límite superior de gravedad para la indicación del tratamiento pero plantea la idoneidad de tratamiento en pacientes con NIHSS bajo.

### **1.4.2 LOCALIZACIÓN DE LA OCLUSIÓN**

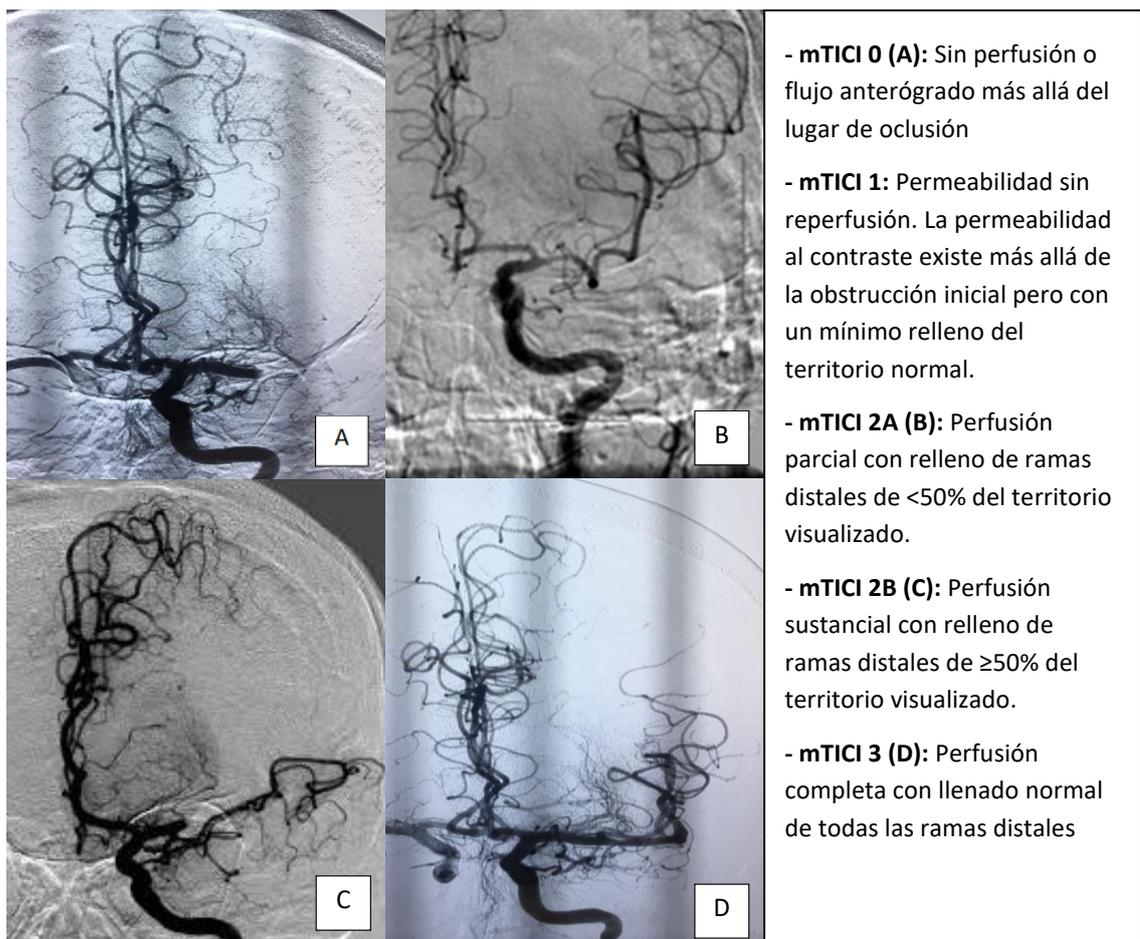
Como hemos visto previamente, el pronóstico asociado a la OGV intracraneal es pobre en pacientes que siguen la evolución natural de la enfermedad e incluso en los que

se realiza tratamiento trombolítico(118, 120). Con respecto al TEV, una vez descritas las diferencias propias del territorio vertebrobasilar, es importante destacar la importancia de la localización en territorio anterior. La presencia de oclusión más distal se ha identificado como un factor de buen pronóstico funcional(121, 122) siempre que esta sea accesible al tratamiento y las lesiones en tándem(97) suponen un factor de mal pronóstico.

### 1.4.3 GRADO DE RECANALIZACIÓN

El objetivo inmediato del tratamiento del ictus, tanto trombolítico como endovascular, en conseguir la recanalización del vaso y por tanto la reperusión tisular.

Figura 5. Escala TICI modificada



Para medir el grado de recanalización se han utilizado múltiples escalas, especialmente la escala TIBI (Thrombolysis is Brain Ischemia) medida por ultrasonografía(123), pero

tras la extensión del TEV es generalmente aceptada la escala mTICI(62) cuya puntuación varía de 0 a 3 (Figura 5). Se considera recanalización exitosa un grado TICI 2b/3.

El grado de recanalización es un importante factor pronóstico(124). Varios estudios han mostrado que, incluso con recanalización exitosa, los pacientes en los que se consigue una recanalización completa presentan mejor pronóstico(125-128). En este contexto se describió una nueva categoría dentro de la escala mTICI, definida como 2c (perfusión casi completa, excepto por flujo lento en algunos vasos corticales distales, o presencia de pequeñas embolias corticales distales)(129) siendo la consecución de TICI 2c/3 el objetivo del tratamiento que se marcan muchos neurointervencionistas.(130, 131). En muchas ocasiones alcanzar este objetivo conlleva la realización de varios intentos, llamados pases, aumentando el riesgo de complicaciones(132) y disminuyendo la probabilidad de conseguir la reperusión tisular(133). Planteándose si podría existir un límite de pases a partir del cual el paciente dejase de beneficiarse de la recanalización.

#### **1.4.4 EL TIEMPO EN EL TRATAMIENTO DEL ICTUS AGUDO**

El tiempo en isquemia es uno de los principales factores que determina el pronóstico funcional de los pacientes y un elemento determinante en la elección del tratamiento del que estos se pueden beneficiar.

Se calcula que un paciente con OGV pierde en torno a 2 millones de neuronas cada minuto(134), este número puede variar en diferentes pacientes desde <35000 hasta >27 millones por minuto(135). Esta variabilidad de progresión depende de múltiples factores siendo uno de los principales la presencia de circulación colateral(136).

Dentro del tratamiento trombolítico, la eficacia disminuye y el riesgo de complicaciones aumenta progresivamente con el tiempo a pesar de realizarse en las primeras 4.5 horas. El número necesario de pacientes tratados para conseguir un aumento

de independencia funcional está en torno a 4.5 en los primeros 90 minutos, aumentando a 9 hasta las 3 horas y hasta 14 entre las 3 y las 4.5 horas(39) reduciéndose paralelamente la probabilidad de recanalización en el caso de OGV(137).

En cuanto al TEV, los análisis de los diferentes ensayos clínicos han demostrado que la posibilidad de independencia funcional, a pesar de realizarse el tratamiento en las primeras 6 horas, disminuye paulatinamente con el paso del tiempo(138, 139); llegando a cuantificarse en una disminución del 20% por cada 30 minutos de tiempo transcurrido entre el inicio y la reperusión(140). Asociado a estos datos se produce un aumento del tiempo de discapacidad(141) y de la mortalidad (en torno al 20% por cada 30 minutos(142)). Estos datos se confirmaron en el HERMES que cuantifica la disminución de la probabilidad de independencia funcional en un 20% por cada hora de retraso (143).

Diferentes estrategias se han adoptado con el objetivo de reducir el tiempo hasta la reperusión. Se pueden dividir en prehospitalarias e intrahospitalarias.

#### **1.4.4.1 Estrategias prehospitalarias**

Se han realizado amplias campañas para ampliar el conocimiento del ictus agudo entre la población general que han demostrado eficacia(144, 145) y son un punto en el que se debe seguir incidiendo.

Con respecto a la agilización del proceso extrahospitalario en los pacientes con un ictus agudo se han implementado numerosas medidas centradas en el entrenamiento del personal de ambulancia para mejorar el reconocimiento de los síntomas(146) y el traslado precoz con prenotificación al equipo médico(147). Se han desarrollado ambulancias con TC incorporado que permite el TIV en el medio extrahospitalario reduciendo el tiempo desde el aviso al tratamiento en torno a 16 minutos(148). El alto coste de estas medidas y la dificultad de instauración hacen que los resultados deban ser tomados con cautela.

Como se ha mencionado previamente, a pesar de la rápida expansión del TEV, muchas zonas, especialmente las menos pobladas, no cuentan a día de hoy con los medios necesarios para dicho tratamiento por lo que, en los pacientes que sufren un ictus en estas áreas se plantea el dilema del traslado al centro más cercano (disminuyendo el tiempo hasta la evaluación y un posible TIV) y el traslado al centro de referencia en TEV (aumentando el tiempo hasta el posible TIV pero disminuyéndolo hasta el posible TEV).

Para determinar la probabilidad de oclusión vascular en pacientes con un ictus agudo y poder usar este dato para tomar una decisión de traslado (CPI vs. CTI) y/o avisar al equipo médico receptor se han desarrollado múltiples escalas prehospitalarias(149). Con diferentes sensibilidades y especificidades en función del punto de corte que se escoja, es primordial el uso de alguna de ellas en la organización del TEV(150). Varios estudios han propuesto modelos en base a diferentes parámetros (tiempo desde el inicio, gravedad clínica, distancia entre centros, tráfico...) para decidir el hospital al que trasladar a un paciente en primera instancia(151-153). Actualmente en Cataluña se encuentra en fase de reclutamiento el ensayo clínico RACECAT (Direct Transfer to an Endovascular Center Compared to Transfer to the Closest Stroke Center in Acute Stroke Patients With Suspected Large Vessel Occlusion) que compara en pacientes cuyo hospital de referencia no cuenta con TEV, con menos de 7 horas de evolución y una puntuación en la escala RACE $>4$  el traslado a su CPI más cercano o al CTI de referencia.

#### **1.4.1.2 Estrategias intrahospitalarias.**

La aparición del tratamiento trombolítico y la evidencia de que su eficacia era tiempo-dependiente hicieron que se pusiesen en marcha en paralelo numerosas medidas de cara a la agilización de los flujos intrahospitalarios(154). El resultado de la implementación de varias de ellas fue la reducción espectacular de los tiempos llegando a conseguirse, tal como publicó en 2012 el grupo de Helsinki, un tiempo medio desde la

llegada al tratamiento de 20 minutos(155). Este objetivo conllevó un esfuerzo global y coordinado que en muchos centros actualmente no se ha conseguido implementar(156). Dentro de dicho protocolo destacan, entre otras medidas: la prenotificación por parte del personal de ambulancia, la recopilación de la historia clínica y la solicitud de pruebas previa a la llegada del paciente, el traslado directo a la sala de TC y el inicio del tratamiento trombolítico en la propia mesa sin realización de neuroimagen avanzada. Esta publicación se convirtió en ejemplo para muchos centros, las guías actuales mantienen una recomendación “conservadora” de menos de 60 minutos desde la llegada(51).

La evidente relación entre el tiempo hasta la recanalización y el pronóstico en el TEV plantea la necesidad de estrategias intrahospitalarias para disminuir el tiempo desde la llegada al inicio de dicho tratamiento. El desarrollo de dichas estrategias será objetivo de la presente tesis.

La existencia de centros de referencia en TEV plantea la posibilidad de dos tipos de pacientes candidatos a tratamiento: el paciente procedente del medio extrahospitalario, del que solo contamos con datos clínicos, y el paciente derivado desde un hospital primario, que habitualmente nos aporta pruebas de imagen (TC +/- angioTC).

En los pacientes trasladados del medio extrahospitalario, habitualmente se realiza un protocolo similar al aplicado en los pacientes candidatos a trombolisis. El uso de escalas prehospitales nos puede ayudar a conocer la probabilidad previa a la prueba vascular de que el paciente presente una OGV y sea candidato a TEV. La utilización generalizada de estas escalas es fundamental para poder prealertar de la llegada del paciente y preparar la sala de angiografía. En cuanto a los pacientes derivados de CPI y que cuentan con una primera neuroimagen se plantea la duda de la necesidad de realizar una nueva prueba de cara a confirmar que se mantienen los criterios de tratamiento. Habitualmente, las principales razones para declinar el tratamiento en un paciente

trasladado son la recanalización durante el traslado y la progresión del infarto(157, 158). Como hemos visto previamente, la recanalización espontánea o incluso tras el TIV es poco probable. En cuanto al crecimiento del infarto existen datos divergentes(159), pero en general se cifra en torno al 13-19%(158, 160, 161).

Con estos datos, varios grupos han propuesto un nuevo protocolo de traslado directo a la sala de arteriografía (TDSA) de los pacientes con alta probabilidad de ser tratados mediante TEV siguiendo el ejemplo de la terapia de revascularización cardiaca(162). Los estudios preliminares realizados con pacientes derivados de un CPI(163) y trasladados del medio extrahospitalario(21, 164) se han basado en la realización de una prueba de imagen en la sala de arteriografía (cone-beam CT) con el objetivo de descartar la presencia de HIC y la confirmación de OGV mediante angiografía por sustracción digital. Estos protocolos se cimientan en los hallazgos de los ensayos clínicos realizados en las primeras 6 horas de evolución y en las consecuentes guías clínicas que recomiendan la reducción de las pruebas de imagen a realizar.

El primero de estos estudios, publicado en 2017, comparó la seguridad y eficacia del TDSA en 261 pacientes (111 TDAS, 150 controles) con alta probabilidad de recibir TEV (OGV confirmada, NIHSS>8 o signo de arteria hiperdensa en TC sin contraste) y con menos de 6 horas de evolución derivados de un CPI. El nuevo protocolo demostró disminuir los tiempos desde la llegada hasta el inicio del tratamiento (puerta-punción) de 81 a 22 minutos y hasta la recanalización de 125 a 66 minutos. No presentó diferencias significativas en pronóstico a los 3 meses ni en variables de seguridad. De los 111 pacientes asignados a TDSA, solo 4 (3.6%) no presentaron oclusión vascular.

Un segundo estudio unicéntrico comparó ambos protocolos en 74 pacientes provenientes tanto del medio extrahospitalario (54 pacientes) como de otro centro (20 pacientes) y que presentaban NIHSS $\geq$ 10 y menos de 5 horas de evolución de los síntomas.

Este trabajo reprodujo los resultados del previo, con una disminución del tiempo puerta-punción de 49 a 17 minutos sin presentar diferencias en el pronóstico ni en variables de seguridad. Cabe destacar que de los 30 pacientes asignados a TDSA, 4 presentaron HIC y a 8 de ellos se les realizó una arteriografía sin presencia de OGV (26.7%).

Finalmente nuestro grupo publicó un estudio piloto comparando tres protocolos en 201 pacientes con menos de 4.5 horas de evolución y NIHSS $\geq$ 10: traslado a sala de Urgencias (87), traslado directamente a la TC (74) y TDSA (40). El TDSA mostró una disminución del tiempo desde la llegada hasta el inicio del tratamiento (Urgencias: 90 minutos, TC: 60 minutos, TDSA: 17 minutos) y hasta la recanalización (Urgencias: 355 minutos, TC: 279 minutos, TDSA: 257 minutos). Los pacientes que siguieron el protocolo de TDSA presentaron una mayor tasa de recuperación espectacular, definida como  $>10$  puntos en la escala NIHSS (48.6% vs. 27.4% en TC y 24.1% en Urgencias). No se demostraron diferencias en pronóstico a los 3 meses ni en medidas de seguridad. De los 40 pacientes asignados a TDSA, 3 presentaron HIC y 7 (17.5%) no presentaban OGV.

El tratamiento de pacientes sin la realización de las pruebas convencionales conlleva el riesgo de tratar pacientes con ASPECTS bajo, discutido previamente, y puede llevar a la realización de arteriografías a pacientes sin OGV. El porcentaje de pacientes de TDSA que no presenta oclusión en la arteriografía varía entre un 3.6% y un 26.7% en los estudios publicados; estos datos se encuentran en línea con los presentados en los protocolos de código infarto de miocardio aplicados en cardiología(165, 166).

## **2. HIPÓTESIS:**

La hipótesis de la presente tesis doctoral es que durante las primeras horas de un ictus agudo la probabilidad de presentar un infarto grande establecido es baja y la gravedad clínica para el diagnóstico de oclusión de gran vaso es un buen predictor. Teniendo en cuenta estos datos, en las primeras horas los pacientes con ictus graves podrían trasladarse directamente a la sala de arteriografía con el objetivo de disminuir el tiempo desde el inicio de los síntomas a la reperfusión arterial y así mejorar el pronóstico funcional de los pacientes a largo plazo.

### **3. OBJETIVOS:**

El objetivo principal de la presente Tesis Doctoral es:

1. Desarrollo de un protocolo de traslado directo a sala de angiografía y comparación con la práctica clínica habitual.

Los objetivos secundarios de la presente Tesis Doctoral son:

1. Estudio de las variables clínicas asociadas a la indicación de TEV en pacientes con ictus isquémicos trasladados desde el medio extrahospitalario.
2. Estudio de la probabilidad y evolución de la presencia de infarto establecido y la ausencia de territorio salvable mediante TEV en pacientes con ictus isquémicos trasladados desde el medio extrahospitalario.
3. Estudio de las variables asociadas a la presencia de infarto establecido y la ausencia de territorio salvable mediante TEV en pacientes con ictus isquémicos trasladados desde otro centro.
4. Diseño de un ensayo clínico randomizado para estudiar la superioridad del traslado directo a sala de arteriografía con respecto a la práctica clínica habitual.

## **4. METODOLOGÍA:**

La metodología de dos de los trabajos (*Predictors of Endovascular Treatment Among Stroke Codes Activated within 6 Hours from Symptom Onset* y *Clinical and neuroimaging criteria to improve the workflow in transfers to comprehensive stroke centers for endovascular treatment evaluation*) es similar, difiriendo del tercero (*Direct Transfer to Angio-Suite to Reduce Workflow Times and Increase Favorable Clinical Outcome. A Case-Control Study*) por lo que la expondremos en estos bloques.

#### **4.1 SELECCIÓN DE PACIENTES**

En los dos primeros estudios se incluyeron pacientes del registro CICAT (Codi Ictus Cataluña). CICAT es un registro prospectivo y obligatorio de todos los códigos ictus que se activan en Cataluña y que se realiza por todos los centros tratantes. Esta información se encuentra centralizada.

- Para el primer estudio (*Predictors of Endovascular Treatment Among Stroke Codes Activated within 6 Hours from Symptom Onset*) se recogieron los datos de todos los códigos ictus atendidos en primera instancia en uno de los 6 CTI de Cataluña desde enero de 2016 a julio de 2017 y se seleccionaron aquellos con menos de 6 horas de evolución.
- Para el segundo estudio (*Clinical and neuroimaging criteria to improve the workflow in transfers to comprehensive stroke centers for endovascular treatment evaluation*) se recogieron los datos de todos los pacientes derivados desde un CPI a un CTI en Cataluña para valorar el tratamiento endovascular desde febrero de 2016 a mayo de 2018 y se seleccionaron aquellos cuyos datos de neuroimagen se encontraban disponibles.

Para el tercer estudio (*Direct Transfer to Angio-Suite to Reduce Workflow Times and Increase Favorable Clinical Outcome. A Case-Control Study*) se estudiaron dos

grupos de pacientes: los pacientes que habían seguido el protocolo de TDSA en el Hospital Universitari Vall d'Hebron entre febrero de 2016 y agosto de 2017 y un grupo de pacientes control tratados en el mismo centro con tratamiento endovascular desde enero de 2013 a agosto de 2017.

Siguiendo estos criterios, en el primer estudio se incluyeron 2778 pacientes, en el segundo 477 pacientes y en el tercero se incluyeron 224 pacientes.

## **4.2 VARIABLES DEMOGRÁFICAS Y CLÍNICAS**

En los tres estudios se recogieron datos de sexo y edad, el estado funcional previo medido por la escala mRS, la gravedad clínica del ictus según la puntuación en las escalas RACE y NIHSS y el diagnóstico final.

En el tercero de los estudios se recopilaban antecedentes de factores de riesgo vascular (hipertensión arterial, diabetes mellitus, dislipemia, hábito tabáquico) y de fibrilación auricular, así como el tratamiento habitual previo al ictus. En este mismo estudio y de cara a crear dos grupos comparables se seleccionó un grupo control con edad ( $\pm 2$  años) y puntuación en la escala NIHSS ( $\pm 2$  puntos) similar a la de los pacientes asignados a TDSA.

## **4.3 VARIABLES RADIOLÓGICAS**

En todos los pacientes se realizó una prueba de imagen (TC, RM o cone-beam CT). Se recogieron datos de la puntuación en la escala de ASPECTS (medida mayoritariamente en TC craneal) y la presencia de OGV en los ictus isquémicos (ACI intracraneal, segmentos proximales de arterias cerebrales media, anterior y posterior y arteria basilar). Cabe destacar el hecho de que en el segundo trabajo se seleccionaron solo los pacientes con ictus de circulación anterior y se analizó la diferencia de ASPECTS

entre las pruebas de imagen realizadas en diferentes centros. En los tres estudios se definió el ASPECTS $<6$  como punto de corte de indicación de tratamiento o ASPECTS bajo.

En el tercer estudio, la prueba realizada en la sala de arteriografía fue un cone-beam CT (Xpert-CT, high dose/fast acquisition, Allura Clarity FD 20/20 Philips 2015) y por tanto los pacientes que siguieron el protocolo de TDSA no contaban con puntuación en la escala ASPECTS. En este estudio se tuvo en cuenta la coincidencia en la localización de OGV con el grupo de TSA para seleccionar el grupo control.

#### **4.4 VARIABLES DE TRATAMIENTO Y TIEMPO**

Se recogieron los pacientes tratados con trombolisis y especialmente los tratados mediante tratamiento endovascular.

El tratamiento trombolítico se consideró en ictus con menos de 4.5 horas de evolución y se administró, en caso de indicación, tras la realización de una prueba de imagen simple incluyendo la realizada en la sala de arteriografía en el tercer estudio.

El tratamiento endovascular se consideró indicado en pacientes que presentaban OGV y ASPECTS $\geq 6$  sin precisar el uso de neuroimagen avanzada en las primeras 6 horas y se realizó por intervencionistas experimentados usando los dispositivos (stent o aspiración) disponibles en el mercado.

Dentro del tercer estudio, se definieron como candidatos a TDSA a pacientes con menos de 6 horas de evolución desde el inicio de los síntomas, una puntuación de RACE $\geq 4$  reportada por el personal de la ambulancia y NIHSS $\geq 10$  a la llegada a nuestro centro en caso de disponibilidad inmediata de la sala de angiografía y del equipo encargado del tratamiento.

En los tres estudios se recogieron los tiempos desde el inicio de los síntomas a la llegada al hospital (inicio-puerta), desde la llegada al inicio del tratamiento (puerta-punción) y, en el tercero de ellos, desde el inicio a la consecución de recanalización (inicio-reperusión). En el tercer estudio el grupo control se seleccionó teniendo en cuenta la presencia de un tiempo inicio-puerta similar al del grupo TDSA ( $\pm 30$  minutos).

En este estudio se estudió también el grado de recanalización medido por la escala mTICI, considerándose los grados 2b/3 como recanalización completa.

#### **4.5 VARIABLES PRONÓSTICAS Y DE SEGURIDAD**

Solo se estudiaron las variables de pronóstico y seguridad en los pacientes en el tercer estudio.

Se definió como variable pronóstica principal el estado funcional a los 90 días medido por la escala mRS. Se estudió también la mejoría clínica espectacular, definida como la mejoría en 10 puntos en la escala NIHSS o un  $\text{NIHSS} \leq 2$  a las 24 horas.

En cuanto a variables de seguridad, se estudió el empeoramiento clínico (definido como un aumento de 4 puntos en la escala NIHSS) y la presencia de TH sintomática.

#### **4.6 ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

El análisis estadístico fue realizado utilizando el paquete estadístico SPSS 17.0 y 23.0. Las variables categóricas se presentan como porcentajes, mientras que las continuas son presentadas 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 siguen.

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. En los dos primeros estudios, el valor predictivo y el punto de cada variable explicativa que mejor predijo la variable explicada se estableció mediante la utilización de curvas ROC (Receiver Operating Characteristic).

En los dos primeros estudios se construyeron nuevas variables mediante la unión de los predictores independientes de cada una de las variables objetivo.

Para determinar los factores que pudieran ser considerados predictores independientes de las diferentes variables estudiadas se realizó un análisis multivariante de regresión logística. Éste se ajustó para variables confusoras en función de los resultados del análisis univariante. Las variables con un valor de p inferior a 0.1 en el análisis univariante fueron incluidas en el modelo multivariante. Los resultados de la regresión logística se presentan como odds ratio (OR) y 95% de intervalo de confianza (IC). Un valor de p menor a 0.05 fue considerado significativo para todos los test.

## **5. COPIA DE PUBLICACIONES:**

**5.1 PREDICTORS OF ENDOVASCULAR TREATMENT AMONG  
STROKE CODES ACTIVATED WITHIN 6 HOURS FROM  
SYMPTOM ONSET**

<https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.118.021316>

**5.2 CLINICAL AND NEUROIMAGING CRITERIA TO IMPROVE  
THE WORKFLOW IN TRANSFERS TO COMPREHENSIVE  
STROKE CENTERS FOR ENDOVASCULAR TREATMENT  
EVALUATION**

<https://doi.org/10.1177/1747493019874725>

**5.3 DIRECT TRANSFER TO ANGIO-SUITE TO REDUCE  
WORKFLOW TIMES AND INCREASE FAVORABLE CLINICAL  
OUTCOME. A CASE-CONTROL STUDY.**

<https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.118.021989>

## **6. RESUMEN DE RESULTADOS**

## **6.1 PREDICCIÓN DE TRATAMIENTO ENDOVASCULAR EN PACIENTES DERIVADOS DEL MEDIO EXTRAHOSPITALARIO**

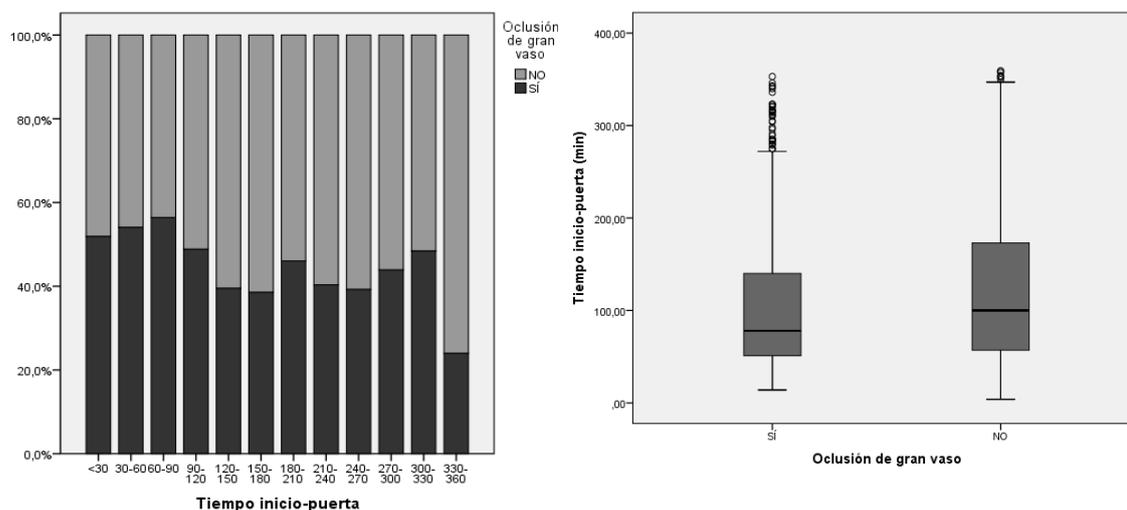
En nuestro primer estudio, de los 2778 pacientes estudiados derivados primariamente a un centro terciario, 1762 (63.4%) fueron diagnosticados de un ictus isquémico y, de estos, 720 (25.6% del total, 40.8% de los isquémicos) presentaban una OGV. El diagnóstico de los restantes fue: HIC en 359 (13.0%), ataque isquémico transitorio en 164 (5.9%) y patología no vascular (ictus-mimic) en 493 (17.7%). Tras la evaluación del equipo médico correspondiente, 763 (27.5%) pacientes recibieron TIV y 444 (16%), TEV.

Los 276 (38.4%) pacientes con OGV que no recibieron TEV presentaban diferentes razones: mal estado funcional previo ( $mRS > 2$ ) en 89 (32.2%), oclusión vascular distal (segmento M2 de ACM) en 61 (22.1%), NIHSS bajo en 48 (17.4%), ASPECTS  $< 6$  en 36 (13.0%) y otras razones en 42 (15.2%).

### **6.1.1 VARIABLES CLÍNICAS ASOCIADAS AL TRATAMIENTO ENDOVASCULAR EN PACIENTES CON ICTUS ISQUÉMICOS.**

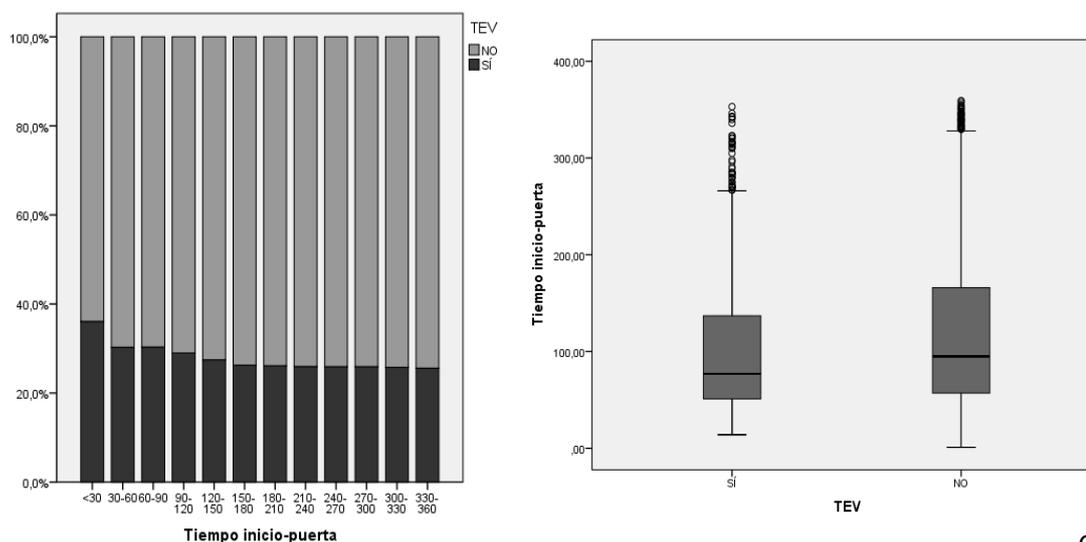
Con el paso de las horas desde el inicio de los síntomas decrecía tanto el porcentaje de pacientes con NIHSS  $> 10$  (0-3h, 36% vs. 3-6h, 26.1%;  $p < 0.01$ ) como con OGV (0-3h, 45.7% vs. 3-6h, 37%;  $p = 0.03$ ) (Figura 6).

Figura 6. Tiempo medio desde el inicio a la llegada al hospital y su relación con la presencia de oclusión vascular proximal.



Los pacientes que recibieron tratamiento endovascular también llegaron antes al hospital (media±DS; TEV 106±78 vs. No-TEV 121±78 minutos, p=0.01) pero no se encontraron diferencias entre las 3 primeras horas (26.1%) y las siguientes (22.9%, p=0.2) (Figura 7).

Figura 7. Tiempo medio desde el inicio a la llegada al hospital y su relación con el tratamiento endovascular.



Los factores clínicos estudiados que se asociaron con el tratamiento endovascular fueron (Tabla 1):

- Mejor estado funcional previo
- Mayor puntuación en la escala RACE
- Mayor puntuación en la escala NIHSS
- Menor tiempo inicio-puerta
- Mayor puntuación en la escala ASPECTS

Tabla 1. Relación estadística entre las diferentes variables y la probabilidad de tratamiento endovascular

	<i>TEV</i>	<i>No TEV</i>	<i>P</i>
N (% todos)	444 (16%)	2334 (84%)	
Género (varones)	245 (55.2%)	1191 (51.0%)	0.12
Edad (media (DE))	71.4 (13.6)	72.2 (15.6)	0.31
<b>mRS previo (mediana (RIQ))</b>	<b>0 (0-1)</b>	<b>0 (0-2)</b>	<b>0.01</b>
<b>mRS<math>\leq</math>2 previo (%)</b>	<b>97.5</b>	<b>80.5</b>	<b>&lt;0.01</b>
<b>RACE (mediana (RIQ))</b>	<b>6 (4-8)</b>	<b>4 (2-6)</b>	<b>0.01</b>
<b>NIHSS (mediana (RIQ))</b>	<b>17 (11-21)</b>	<b>6 (2-6)</b>	<b>&lt;0.01</b>
<b>Tiempo inicio- puerta (media +/- DE)</b>	<b>106 +/- 78</b>	<b>121 +/- 81</b>	<b>0.01</b>
<b>ASPECTS (mediana (RIQ))</b>	<b>10 (8-10)</b>	<b>9 (7-10)</b>	<b>0.01</b>

De todas estas variables, la única que se asoció de forma independiente con el tratamiento endovascular fue una mayor gravedad del ictus medida según la escala NIHSS.

Tras la realización de una curva ROC la capacidad predictiva de la escala NIHSS para el tratamiento endovascular en los ictus isquémicos fue del 79.4% (IC95%, 77.2%-81.6%) y se identificó como mejor punto de corte el NIHSS>10 con una sensibilidad de 75.6% y especificidad de 81.3% para predecir el tratamiento endovascular.

En función de estos datos se construyeron diferentes algoritmos predictores de tratamiento endovascular cuyo valor predictivo positivo se muestra en la tabla 2.

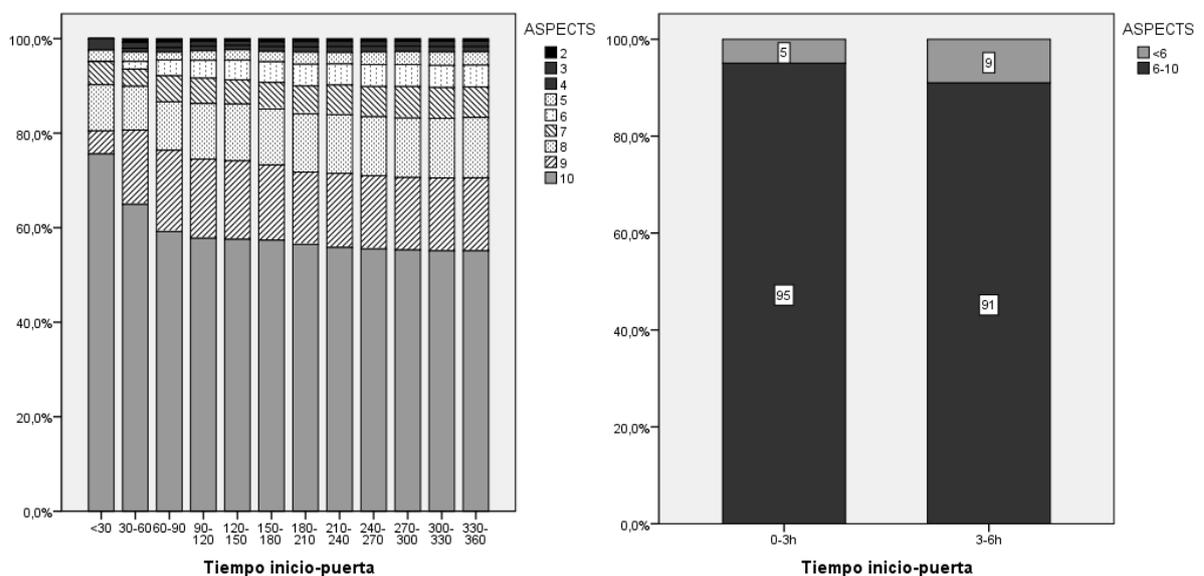
Tabla 2. Impacto de cada método de predicción para la identificación de candidatos a tratamiento endovascular.

<i>Tiempo inicio- puerta</i>	<i>0-3 horas</i>		<i>3-6 horas</i>	
	TEV (%)	No TEV (%)	TEV (%)	No TEV (%)
Tratamiento				
Todos los pacientes	16.3	83.7	14.6	85.4
RACE>4	29.5	70.5	22.45	77.55
Isquémicos	26.1	73.9	22.95	77.05
Isquémicos, RACE>4	45.8	54.2	49.8	51.2
Isquémicos, NIHSS>10	47.4	52.6	50.0	50.0
<b>Isquémicos, NIHSS&gt;10, mRS&lt;3</b>	<b>60.0</b>	<b>40.0</b>	<b>55.6</b>	<b>45.4</b>
Isquémicos, NIHSS>10, ASPECTS>5	48.6	51.4	49.5	51.5

## 6.1.2 PROBABILIDAD Y EVOLUCIÓN DE LA PRESENCIA DE INFARTO ESTABLECIDO Y AUSENCIA DE TERRITORIO SALVABLE MEDIANTE TEV EN PACIENTES DERIVADOS DEL MEDIO EXTRAHOSPITALARIO

A pesar de que el porcentaje de pacientes con ASPECTS 10 disminuye de manera progresiva (0-3 horas, 73.2% vs. 3-6 horas, 57.1%;  $p < 0.01$ ), el porcentaje de pacientes con  $ASPECTS \geq 6$  se mantiene por encima del 90% durante las primeras 6 horas sin presentar un descenso significativo (0-3 horas, 95.1% vs. 3-6 horas, 91.0%;  $p = 0.5$ ) (Figura 8). Ninguna de las variables clínicas analizadas se relacionó con la presencia de  $ASPECTS < 6$ .

Figura 8. Tiempo medio desde el inicio a la llegada al hospital y su relación con el tratamiento endovascular.



De estos resultados se extrae que, durante las primeras 6 horas, la probabilidad de que un paciente candidato a TDSA presente un  $ASPECTS < 6$ , es inferior al 10%. En este contexto y dado que se ha demostrado ampliamente el impacto negativo del tiempo en el

tratamiento endovascular(138-140, 143), se podría asumir el tratamiento con TEV de un 10% de pacientes fuera de lo que indican las guías(51) (aunque en línea con algunos de los resultados presentados previamente(86)) con el objetivo de disminuir el tiempo puerta-punción en todos los candidatos. Dicho en otros términos: someter al 100% de los pacientes a pruebas de neuroimagen convencional para descartar un ASPECTS<6 en menos del 10% de pacientes supone un retraso y una penalización en el 90% restante. Diferentes estudios apuntan a que dentro de las 6 primeras horas desde el inicio de los síntomas un retraso de 40 minutos en la reperusión puede suponer una reducción de aproximadamente el 10% en la probabilidad de recuperación sin discapacidad. La contradicción es incluso más llamativa si tenemos en cuenta los metaanálisis que indican que el TEV en pacientes con ASPECTS<6 no incrementa las complicaciones e incluso podría ser eficaz. Estos datos apoyan creación de protocolos de TDSA.

## **6.2 VARIABLES ASOCIADAS A LA PRESENCIA DE INFARTO ESTABLECIDO Y LA AUSENCIA DE TERRITORIO SALVABLE MEDIANTE TEV EN PACIENTES CON ICTUS ISQUÉMICOS TRASLADADOS DESDE OTRO CENTRO.**

En el segundo trabajo se estudiaron los pacientes derivados de un CPI para valoración de tratamiento endovascular. En este tipo de pacientes se cuenta con datos tanto clínicos como radiológicos antes de la llegada al CTI.

De los 1185 pacientes derivados en Cataluña, se seleccionaron los 477 (40.2%) cuyos datos radiológicos de ambos centros estaban disponibles. Se confirmó la presencia de OGV en 287 (60.2%) pacientes.

En cuanto a la evolución de la lesión isquémica, la puntuación en la escala ASPECTS bajó de mediana 1 punto (RIQ 0-2) y solo 57 (11.9%) pacientes presentaron un ASPECTS<6. Este porcentaje se elevó hasta el 16.4% en los pacientes con OGV.

Las variables que se asociaron a la presencia de CTI-ASPECTS<6 fueron (Tabla 3):

- Mayor puntuación en la escala NIHSS
- Presencia de OGV.
- Menor puntuación en la escala ASPECTS en el CPI.

De éstas variables, tanto la gravedad del ictus medida según la escala NIHSS como la presencia de signos precoces de isquemia según la escala de ASPECTS en el CPI se asociaron de forma independiente a un CTI-ASPECTS<6.

Tabla 3. Relación estadística de las diferentes variables clínicas y radiológicas con la puntuación en la escala ASPECTS en el centro terciario

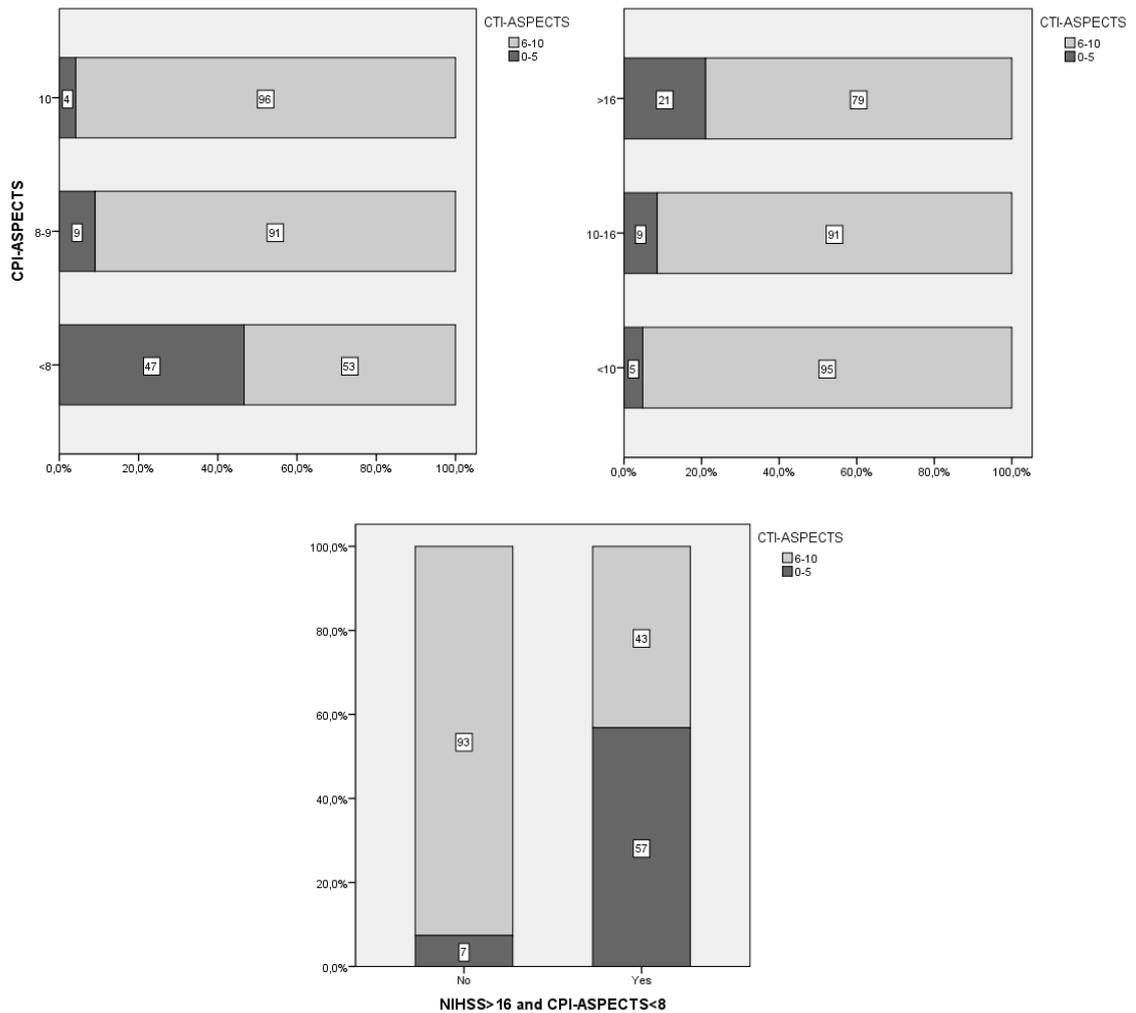
	<i>CTI-ASPECTS</i> 6-10 (420, 88%)	<i>CTI-ASPECTS</i> 0-5 (57, 12%)	<i>p</i>
Género (varones)	241 (57.4%)	33 (57.9%)	0.9
Edad (media (DE))	72.0 (13.6)	71.1 (13.6)	0.5
RACE (mediana (RIQ))	6 (4-8)	7 (5-8)	0.1
<b>NIHSS (mediana (RIQ))</b>	<b>12 (7-18)</b>	<b>18 (12-21)</b>	<b>0.03</b>
Tiempo inicio-TC (media (DE))	240.9 (130.1)	228 (115.3)	0.08
Tiempo interhospitalario (media (DE))	150.3 (100.6)	153.5 (110.3)	0.9
<b>Oclusión de gran vaso</b>	<b>240 (57.1%)</b>	<b>47 (82.5%)</b>	<b>&lt;0.01</b>
<b>CPI-ASPECTS (mediana (RIQ))</b>	<b>10 (9-10)</b>	<b>7 (5-8)</b>	<b>&lt;0.01</b>

Tras la realización de una curva ROC la capacidad predictiva de la escala NIHSS para la presencia de CTI-ASPECTS<6 fue del 69% (IC95%: 62%-76%) y se identificó como mejor punto de corte el NIHSS≥16. La tasa de ASPECTS<6 creció desde el 6% en pacientes con NIHSS<16 hasta el 21% en pacientes con NIHSS≥16 (OR: 3.83, 95%IC 2.1-6.9, p<0.01). (Figura 9).

Una segunda curva ROC estimó la capacidad predictiva del CPI-ASPECTS en el 82% (IC95%: 75%-89%) e identificó la puntuación de ASPETCS≤7 como el mejor punto de corte, incrementándose el porcentaje de CTI-ASPETCS<6 de 5.5% hasta 46.7% en los pacientes con CPI-ASPECTS≤7 (OR: 15.1, 95%IC 8.1-28.2, p<0.01) (Figura 9).

De los 44 (9.2%) pacientes que cumplían con ambos criterios (CPI-ASPECTS  $\leq 7$  y NIHSS  $\geq 16$ ), presentaban un CTI-ASPECTS bajo el 56.8% (Figura 9).

Figura 9. Porcentaje de CTI-ASPECTS <6 en función del NIHSS y el ASPECTS en el centro primario.



### **6.3 DESARROLLO DE UN PROTOCOLO DE TRASLADO DIRECTO A SALA DE ANGIOGRAFÍA Y COMPARACIÓN CON LA PRÁCTICA CLÍNICA HABITUAL.**

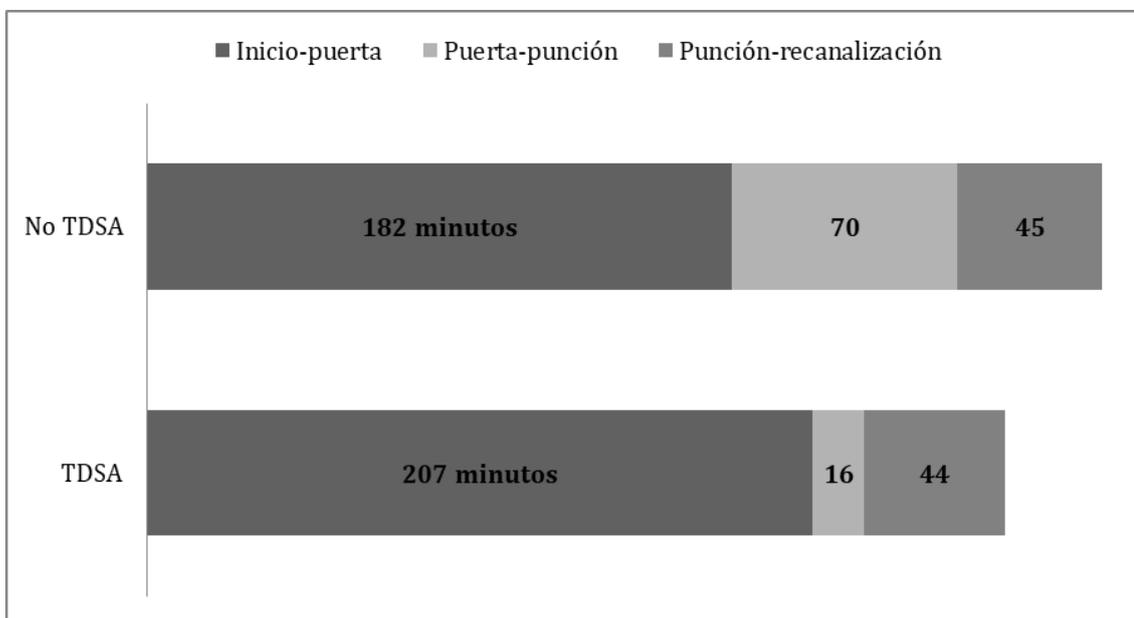
Tras la identificación de pacientes con alta probabilidad de recibir TEV y observar que el porcentaje de pacientes con ASPECTS<6 es bajo se testó un protocolo de traslado directo a sala de arteriografía. Siempre que la sala y el equipo tratante se encontrasen disponibles, ante pacientes con menos de 6 horas de evolución, con un ictus grave desde el punto de vista clínico (RACE $\geq$ 4 notificado por el personal de ambulancia y NIHSS>10 confirmado a su llegada) y un buen estado funcional previo se decidió TDSA.

Con el objetivo de comparar los resultados de este grupo con los pacientes que seguían el protocolo habitual se seleccionaron un grupo de pacientes (control) similares tal como se ha mencionado en el apartado de metodología.

De los 97 pacientes que se identificaron como candidatos de TDSA, 11 (11.6%) presentaron HIC identificada en el cone-beam CT y 7 (7.2%) no presentaban OGV. Se analizaron las diferentes variables de tiempo y pronóstico en los 79 pacientes restantes y los 145 del grupo control.

Con respecto al flujo intrahospitalario, el tiempo puerta-punción fue significativamente inferior en los pacientes del grupo TDSA (mediana (RIQ), 16 (12-20) vs. 70 (45-105) minutos,  $p < 0.01$ ) siendo incluso inferior en los pacientes derivados, a los que no se les realizó cone-beam CT (mediana (RIQ), 13 (10-19) vs. 19 (14-25) minutos,  $p = 0.03$ ). El tiempo desde el inicio a la recanalización también fue inferior en el grupo TDSA (mediana (RIQ), 266 (203-315) vs. 304 (340-378) minutos,  $p = 0.01$ ) (Figura 10).

Figura 10. Relación de los tiempos en función del protocolo seguido.

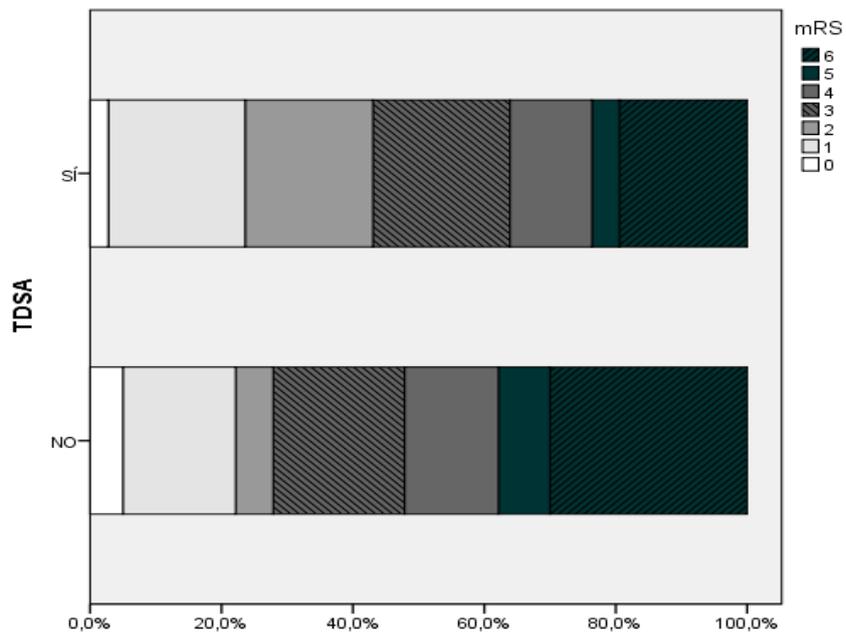


Entre ambos grupos no hubo diferencias en tasa de recanalización (TICI 2b/3; 85.5% vs. 77.8%,  $p = 0.17$ ).

En cuanto a las variables pronósticas, el grupo TDSA presentó una menor puntuación en la escala NIHSS a las 24 horas (mediana (RIQ), 7(4-16) vs. 14(4-20),  $p = 0.02$ ) y un mayor porcentaje de recuperación espectacular (50.6% vs. 31.7%,  $p = 0.04$ ).

A los tres meses los pacientes que siguieron el protocolo de TDSA presentaron un mayor porcentaje de independencia funcional ( $mRS \leq 2$ , 41% vs. 28%,  $p=0.05$ ). (Figura 11). El TDSA fue un predictor independiente de independencia funcional (OR 2.5, IC95%, 1.2-5.3;  $p=0.01$ ).

Figura 11. Relación entre el pronóstico a los 3 meses y el protocolo seguido.



Estos resultados confirman que los protocolos de TDSA collevan una importante reducción de los tiempos intrahospitalarios, en sintonía con los estudios previos(21, 163, 164).

La relación entre el TDSA y la independencia funcional, asociada a la ausencia de diferencias en términos de seguridad, hace plantearse que la mayoría de los pacientes dentro de las primeras 6 horas y con un ictus clínicamente grave se podrían beneficiar del TDSA.

## **6.4 DISEÑO DE UN ENSAYO CLÍNICO ALEATORIZADO PARA ESTUDIAR LA SUPERIORIDAD DEL TRASLADO DIRECTO A SALA DE ARTERIOGRAFÍA CON RESPECTO A LA PRÁCTICA CLÍNICA HABITUAL.**

Los datos obtenidos nos indican que el TDSA podría ser una herramienta útil para mejorar el pronóstico funcional de los pacientes con un ictus clínicamente grave por lo que, con el objetivo de confirmarlo, hemos diseñado un ensayo clínico llamado ANGIOCAT (Evaluation of Direct Transfer to Angiography Suite vs. Computed Tomography Suite in Endovascular Treatment: Randomized Clinical Trial; NCT04001738) cuyo protocolo describimos a continuación:

### **a. Objetivos**

- Objetivo principal: Pronóstico funcional de pacientes con OGV confirmada a los 3 meses medido según la escala mRS (análisis continuo). Se compararán todos los pacientes con OGV independientemente del tratamiento recibido.

- Objetivos de seguridad: Porcentaje de complicaciones relacionadas con el procedimiento (TH, complicaciones vasculares locales, etc.)

- Objetivos secundarios:

- Retraso en los tiempos intrahospitalarios (tiempo puerta-punción).

- Porcentaje de recuperación espectacular (mejora de >10 puntos en la escala NIHSS o NIHSS<2 a las 24 horas) en pacientes con OGV.

- Porcentaje de buen pronóstico funcional (mRS≤2) a los 3 meses en pacientes con OGV.

- Porcentaje de pacientes con OGV tratados mediante TEV.

- Análisis de cada uno de los objetivos en diferentes grupos: extrahospitalarios vs derivados, <3 vs >3 horas de evolución desde el inicio de los síntomas, NIHSS $\leq$ 15 vs >15.
- Determinar la “eficacia” del protocolo TDSA: porcentaje de pacientes que siguiéndolo son tratados mediante TEV.

## **b. Métodos**

Ensayo clínico aleatorizado con el objetivo evaluado por un investigador independiente ciego a la rama asignada. El estudio se iniciará en un solo centro pero se mantendrá abierto a incorporar otros CTI con experiencia en al menos 50 casos de TDSA

- Criterios de inclusión:
  - Pacientes procedente del medio extrahospitalario con un ictus agudo y sospecha de OGV (RACE>4 prenotificado por el personal de ambulancia), con menos de 6 horas transcurridas desde el inicio de los síntomas o derivado desde un CPI con ictus agudo y un CPI-ASPECTS $\geq$ 8. En ambos casos debe confirmarse a su llegada una puntuación en la escala NIHSS>10.
  - Buen estado funcional pre-ictus (mRS $\leq$ 2)
  - Sala de angiografía disponible inmediatamente.
  - Equipo de tratamiento endovascular (Neurointervencionista, Neurólogo/a, Anestesiólogo/a, Enfermería, Técnico/a) disponible inmediatamente.
- Criterios de exclusión:
  - Inestabilidad hemodinámica que requiera de soporte vital avanzado

- Enfermedad avanzada que le condicione una esperanza de vida menor de 6 meses.
- Enfermedad neurológica o psiquiátrica que pueda confundir evaluaciones posteriores.
- Imposibilidad de seguimiento a los 90 días.

### **c. Aleatorización y procedimientos**

Una vez el SEM avise al neurólogo de la Unidad de Ictus de la inminente llegada de un paciente y se verifiquen los criterios de inclusión y exclusión, se aleatorizará mediante una aplicación en el teléfono móvil al paciente en uno de los brazos del estudio:

- TDSA: Tras una rápida evaluación neurológica al bajar de la ambulancia, el paciente será transportado en la misma camilla del SEM a la sala de angiografía donde el equipo intervencionista le estará esperando. Se realizará un cone-beam CT y si la neuroimagen no contraindica se procederá al inicio del TEV, la confirmación de una OGV se realizará mediante una arteriografía al inicio del procedimiento. Si el paciente no ha recibido previamente en otro centro tratamiento trombolítico endovenoso, se podrá iniciar en paralelo al tratamiento endovascular a criterio del equipo médico responsable.

- Traslado directo a sala de TC: Tras una rápida evaluación neurológica al bajar de la ambulancia, el paciente será transportado en la misma camilla del SEM a la sala de TC convencional donde se realizará el protocolo habitual de neuroimagen (TC y angioTC). Dentro de las primeras 6 horas del inicio de los síntomas la realización de un TC perfusión puede requerirse como apoyo para la toma de decisiones según el criterio de los médicos responsables. Una vez interpretados los resultados de la neuroimagen, el equipo médico decidirá la indicación de tratamiento trombolítico y/o endovascular según las guías clínicas.

Independientemente del brazo de actuación, una vez finalizados los tratamientos terapéuticos de la fase aguda, el paciente ingresará en la Unidad de Ictus donde seguirá los tratamientos y protocolos habituales.

#### **d. Tamaño de la muestra**

Para el cálculo de la muestra se han tenido en cuenta los resultados observados en los estudios preliminares realizados en nuestro centro. Según estos estudios y de acuerdo con una reducción esperada de >30 minutos en el intervalo puerta-punción, se espera observar una diferencia absoluta del 15% en los porcentajes de pacientes con  $mRS \leq 2$  entre los brazos DTAS (45%) vs TC (30%).

Con estas predicciones, para conseguir una potencia estadística del 75% para detectar diferencias mediante un test de Chi cuadrado bilateral, con un nivel de significancia del 5% y una proporción del 50% de los casos asignados a cada brazo, el tamaño total de la muestra necesaria es de 306 pacientes. Teniendo en cuenta que en los últimos 12 meses se han realizado 240 trombectomías en nuestro centro y que más de 140 pacientes han sido evaluados siguiendo el protocolo “Código Angio” se estima un periodo de inclusión de alrededor de 2 años. Se realizará un análisis intermedio al reclutarse el 50% de los pacientes estimados.

#### **e. Datos recogidos**

Durante el ingreso y el seguimiento se recogerán:

- Datos demográficos.
- Antecedentes personales y médicos relevantes.
- Escala RACE prehospitalaria determinada por el SEM.
- NIHSS al ingreso, tras el tratamiento, a las 24 horas, a los 5 días y al alta.

- La etiología según la escala TOAST.
- Tiempos de latencia relevantes: inicio de los síntomas, llegada al hospital, realización de neuroimagen, inicio de tratamiento trombolítico, inicio de tratamiento endovascular, fin de tratamiento endovascular.
- Días de ingreso hospitalario.
- Destino al alta.
- Situación funcional medida por escala de Rankin modificada (mRS) al alta y a los 90 días.
- Variables radiológicas: presencia de HIC, presencia de signos de isquemia, puntuación de escala de ASPECTS, presencia y localización de OGV.
- Variables de TEV si se realizase: duración del procedimiento, grado de recanalización según la escala mTICI y las posibles complicaciones periprocedimiento.

## **7. RESUMEN DE LA DISCUSIÓN**

## **7.1 PREDICCIÓN DE TRATAMIENTO ENDOVASCULAR EN PACIENTES DERIVADOS DEL MEDIO EXTRAHOSPITALARIO**

De nuestro primer trabajo se extrae que durante las primeras 6 horas, el único factor independiente de predicción de tratamiento endovascular es la gravedad clínica del ictus, y la mejor herramienta para medirla, como previamente se había publicado, es la escala NIHSS. Otras variables como el tiempo inicio-puerta o la escala ASPECTS no presentaron capacidad predictiva.

El triaje de los pacientes según la escala NIHSS con un punto de corte de 10 posee una capacidad predictiva de cerca del 80% en los ictus isquémicos por lo que, consideramos que la prenotificación por parte de los equipos de emergencias de la llegada de un ictus grave con el uso de escalas prehospitalarias(149) y una rápida confirmación de esta situación (escala NIHSS) a la llegada al hospital es una buena herramienta de cribado para seleccionar candidatos a TDSA. La capacidad predictiva mostrada en el nuestro estudio es similar a la presentada en estudios previos de manera constante(167).

Con respecto a la posibilidad presentar un infarto establecido y su evolución, de nuestros resultados se extrae que, durante las primeras 6 horas, la probabilidad de que un paciente candidato a TDSA presente un ASPECTS<6, es inferior al 10%. En este contexto y dado que se ha demostrado ampliamente el impacto negativo del tiempo en el tratamiento endovascular(138-140, 143), se podría asumir el tratamiento con TEV de un 10% de pacientes fuera de lo que indican las guías(51) (a pesar de un potencial beneficio funcional, en línea con algunos de los resultados presentados previamente(86)) con el objetivo de disminuir el tiempo puerta-punción en todos los candidatos. Dicho en otros términos: someter al 100% de los pacientes a pruebas de neuroimagen convencional para descartar un ASPECTS<6 en menos del 10% de pacientes supone un retraso y una

penalización en el 90% restante. Diferentes estudios apuntan a que dentro de las 6 primeras horas desde el inicio de los síntomas un retraso de 40 minutos en la reperfusión puede suponer una reducción de aproximadamente el 10% en la probabilidad de recuperación sin discapacidad. La contradicción es incluso más llamativa si tenemos en cuenta los metaanálisis que indican que el TEV en pacientes con ASPECTS<6 no incrementa las complicaciones e incluso podría ser eficaz. Estudios previos que estudiaron exclusivamente pacientes con OGV detectaron tasas de ASPECTS<6 en torno al 16% en las primeras 6 horas, resultados que reafirman nuestros hallazgos(168). Estos datos apoyan creación de protocolos de TDSA.

## **7.2 VARIABLES ASOCIADAS A LA PRESENCIA DE INFARTO ESTABLECIDO Y LA AUSENCIA DE TERRITORIO SALVABLE MEDIANTE TEV EN PACIENTES CON ICTUS ISQUÉMICOS TRASLADADOS DESDE OTRO CENTRO.**

Los resultados de nuestro estudio muestran que solo el 11.9% de los pacientes derivados de otro centro para tratamiento endovascular presenta un ASPECTS bajo a su llegada y que este porcentaje se mantiene inferior al 20% incluso tras seleccionar los pacientes que presenta OGV. Estos resultados coinciden con los publicados anteriormente por otros grupos(145, 147, 148).

En nuestro análisis se identifican a su vez la gravedad clínica (NIHSS $\geq$ 16) y la presencia de signos precoces de isquemia en el CPI como predictores fácilmente identificables y de fácil realización. Tanto la gravedad clínica como el estado del parénquima en la CT realizada en el CPI, unidos a la presencia de mala circulación

colateral han sido previamente descritos como predictores de presencia de ASPECTS<6 en el CTI(161). Estos datos apoyan la estrategia de no repetir la prueba de imagen a todos los pacientes a su llegada al CTI dada la baja probabilidad de cambiar la actitud terapéutica en función de los hallazgos. Consideramos por tanto que, con la excepción de pacientes con un marcador de elevada probabilidad de ASPECTS bajo, el resto serían buenos candidatos para TDSA.

### **7.3 DESARROLLO DE UN PROTOCOLO DE TRASLADO DIRECTO A SALA DE ANGIOGRAFÍA Y COMPARACIÓN CON LA PRÁCTICA CLÍNICA HABITUAL.**

En línea con lo publicado en estudios previos(21, 163, 164), en nuestro estudio el TDAS conlleva una importante reducción de los tiempos intrahospitalarios que se asocia a una reducción del tiempo desde el inicio de los síntomas a la recanalización.

Con respecto a la repercusión en el pronóstico de la implementación del TDSA, nuestro estudio es el primero que muestra una diferencia significativa a los 3 meses. El reducido número de pacientes del estudio publicado por Psychogios et al. (30 TDAS) así como la presencia exclusiva de pacientes derivados desde un CPI en el estudio de Jadhav et al. que se asociaba a un tiempo desde inicio de los síntomas a la llegada al CTI muy elevada (alrededor de 300 minutos) podrían ser las razones de la discrepancia de beneficio pronóstico con respecto a nuestro estudio.

La relación entre el TDSA y la independencia funcional, asociada a la ausencia de diferencias en términos de seguridad, hace plantearse que la mayoría de los pacientes

dentro de las primeras 6 horas y con un ictus clínicamente grave se podrían beneficiar del TDSA.

A pesar de lo esperanzador de los resultados será preciso el desarrollo de ensayos clínicos randomizados que los confirmen.

## **8. CONCLUSIONES**

En los pacientes que presentan un ictus isquémico agudo:

1. Durante las primeras 6 horas la gravedad del ictus, medida según la escala NIHSS, es el único predictor independiente de tratamiento endovascular.
2. La probabilidad de presentar un volumen de isquemia establecida que implique no realizar un tratamiento endovascular es menor del 10% en las primeras 6 horas desde el inicio de los síntomas.
3. La probabilidad de que el volumen de isquemia establecida evolucione en pacientes derivados desde un centro primario a un terciario hasta el límite de implicar la no realización del tratamiento endovascular se encuentra en torno al 12%, manteniéndose por debajo del 20% en los pacientes con oclusión vascular proximal.
4. La mayor puntuación en la escala NIHSS y, especialmente, la presencia de isquemia establecida medida con la escala de ASPECTS en el centro primario son predictores independientes de evolución de la isquemia en pacientes derivados a un centro terciario.
5. El protocolo de traslado directo a la sala de arteriografía en pacientes seleccionados según tiempo de evolución y gravedad mejora el flujo intrahospitalario. Esta mejora se refleja en un incremento de la probabilidad de independencia funcional a los 3 meses.
6. Es necesario el desarrollo de un ensayo clínico basado en los datos previos para confirmar la eficacia y eficiencia de este protocolo en la mejora del pronóstico funcional.

## **9. LÍNEAS DE FUTURO**

El futuro de la mejora de los tiempos en el tratamiento endovascular tiene diferentes vertientes.

La primera de ella es el aumento de la accesibilidad para la población general. Actualmente, en la mayoría de regiones, este tratamiento se encuentra centralizado en grandes capitales y eso conlleva a un retraso en el tratamiento de los pacientes que viven en zonas remotas(169). La necesidad de una inversión pública se considera justificada por los estudios de coste-efectividad(170, 171) basados en la mejoría funcional de los pacientes tratados. Esta inversión se debe enfocar tanto en la formación de nuevos profesionales, necesarios para poder ofrecer el tratamiento de forma continuada, como en la capacitación de nuevos centros.

Con respecto a la organización extrahospitalaria, esta es una de las líneas de estudio más importante dado que tendrá un impacto potencial sobre un porcentaje amplio de los pacientes con ictus agudos. La implementación general de las escalas prehospitalarias y la prenotificación al equipo tratante contribuirán a una mayor agilidad en el proceso hospitalario. En la misma línea, estudios como RACECAT, previamente citado, ayudarán a disminuir el tiempo desde el inicio de los síntomas hasta el acceso al TEV en el caso de que demuestre superioridad el traslado directo a CTI. De la misma forma, campañas de concienciación poblacional y del personal sanitario se deben mantener con el objetivo de minimizar las demoras extrahospitalarias.

Desde el punto de vista técnico, el desarrollo de nuevos dispositivos de tratamiento que reduzcan el número de complicaciones, especialmente el embolismo distal o el daño arterial local, y que permitan la recanalización en casos con mayor dificultad técnica como la presencia de oclusiones distales que afecten a ramas elocuentes(172) o por trombos de difícil extracción(173) hará mejorar el tiempo del procedimiento y la tasa de recanalización completa. La creciente experiencia en este tipo

de tratamiento también está llevando a la evaluación de otros accesos vasculares, siendo la principal alternativa el acceso radial(174) con un mejor perfil de seguridad en las intervenciones cardiológicas(175). Este acceso está siendo estudiado por numerosos grupos y se utiliza principalmente para estudios diagnósticos aunque es cada vez más frecuente su uso en el contexto del ictus agudo.

Con respecto a los pacientes tratados, tras la expansión del TEV y los resultados en práctica clínica habitual, la supraselección de los candidatos debe ser un elemento a evitar. Utilizar criterios muy estrictos de selección, similares a los ensayos clínicos más restrictivos, puede llevar a sobreestimar el efecto del TEV al solo tener en cuenta los pacientes tratados (candidatos ideales). Si por el contrario, tenemos en cuenta el global de los pacientes con OGV con un objetivo poblacional, con el uso de criterios estrictos podríamos incurrir en el error de no facilitar un tratamiento que se ha demostrado como uno de los más eficaces con los que se cuenta en la medicina actual(176) con una baja tasa de complicaciones a pacientes que se podrían beneficiar de él. La publicación de los resultados de los ensayos clínicos en marcha que evaluarán el efecto del TEV en los pacientes infrarrepresentados en los estudios publicados hasta ahora podrán aumentar el número de pacientes que se consideran candidatos e incluir las recomendaciones en futuras guías clínicas con mayor grado de evidencia.

En lo que respecta al objetivo principal de la presente tesis, las estrategias de mejora de los tiempos intrahospitalarios se encuentran en constante evolución. La implementación de los protocolos actuales en la mayoría de hospitales (tanto CPI como CTI) es un reto en el que se trabaja desde las sociedades científicas. En los CPI, los objetivos de tiempo puerta-aguja en el TIV son en muchos casos difíciles de alcanzar. Su consecución, así como el desarrollo de un protocolo de actuación rápida en el caso de necesidad de derivación a otro centro son mandatorios.

En el caso de los CTI, el TDSA, es una novedad que se está desarrollando en numerosos centros a nivel internacional, especialmente en Europa y Estados Unidos. Más allá del ensayo clínico previamente descrito, al menos otros dos ensayos aleatorizados han sido anunciados, uno de ellos con la intención de ser internacional y multicéntrico, sin haber comenzado el reclutamiento de pacientes. La puesta en marcha de estos ensayos que evaluarán la superioridad y seguridad del TDSA es un hecho y en poco tiempo podremos tener resultados, siendo previsiblemente el análisis intermedio de ANGIOCAT el primero que obtendremos.

El desarrollo de la tecnología vinculada al TDSA, especialmente con la evolución de los angiógrafos y la mejora de la calidad de la imagen, permite la realización de estudio vascular con uso de contraste endovenoso e incluso estudio de perfusión en la sala de arteriografía(177). Esta evolución, asociada a la posibilidad de contar con salas de tratamiento agudo para ictus, permitirá ampliar el número de candidatos, incluyendo pacientes con ictus más leves (dado que se reducirán las arteriografías sin presencia de oclusión con el uso de angioTC) y en ventana ampliada (dada la posibilidad de estudio de perfusión).

En conjunto, la confirmación de la superioridad del TDSA con respecto a los protocolos habituales en los ensayos clínicos, asociada a la evidencia del beneficio del tratamiento en pacientes tratados con criterios de selección menos estrictos que los actuales y la mejora de la calidad de la imagen realizada en la sala de arteriografía facilitará la expansión del TDSA a lo CTI que actualmente no lo realizan. La implementación de este requerirá de un importante esfuerzo multidisciplinar y de la reconversión de diferentes espacios, especialmente la sala de arteriografía.

Más allá de los tratamiento actualmente aplicables al ictus agudo, nuevas líneas de investigación se están desarrollando como las sustancias neuroprotectoras que se están

testando en combinación con el TEV. Dentro de esta línea, en poco tiempo se conocerán los resultados del ensayo ESCAPE-NA1 (NCT02930018) donde se evalúa el efecto del NA-1 (inhibidor del probable efecto neurotóxico del glutamato) previamente testado en primates.

En resumen, el tratamiento agudo del ictus y el objetivo de la reducción del tiempo desde el inicio de los síntomas al tratamiento es un proceso dinámico en el que el TDSA puede suponer un gran avance limitando al mínimo los tiempos intrahospitalarios.

## **10. BIBLIOGRAFÍA**

1. Hatano S. Experience from a multicentre stroke register: a preliminary report. *Bulletin of the World Health Organization*. 1976;54(5):541-53. PubMed PMID: 1088404. Pubmed Central PMCID: 2366492.
2. Sacco RL, Kasner SE, Broderick JP, Caplan LR, Connors JJ, Culebras A, et al. An updated definition of stroke for the 21st century: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2013 Jul;44(7):2064-89. PubMed PMID: 23652265.
3. Feigin VL, Forouzanfar MH, Krishnamurthi R, Mensah GA, Connor M, Bennett DA, et al. Global and regional burden of stroke during 1990-2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2014 Jan 18;383(9913):245-54. PubMed PMID: 24449944. Pubmed Central PMCID: 4181600.
4. Collaborators GBDLRoS, Feigin VL, Nguyen G, Cercy K, Johnson CO, Alam T, et al. Global, Regional, and Country-Specific Lifetime Risks of Stroke, 1990 and 2016. *The New England journal of medicine*. 2018 Dec 20;379(25):2429-37. PubMed PMID: 30575491. Pubmed Central PMCID: 6247346.
5. Instituto Nacional de Estadística. Defunciones según causa, edad y sexo 2017 2018 [cited 2018]. Available from: [www.ine.es](http://www.ine.es).
6. Deb P, Sharma S, Hassan KM. Pathophysiologic mechanisms of acute ischemic stroke: An overview with emphasis on therapeutic significance beyond thrombolysis. *Pathophysiology : the official journal of the International Society for Pathophysiology*. 2010 Jun;17(3):197-218. PubMed PMID: 20074922.
7. Sennfalt S, Norrving B, Petersson J, Ullberg T. Long-Term Survival and Function After Stroke. *Stroke*. 2018 Dec 7;STROKEAHA118022913. PubMed PMID: 30580719.

8. Adams HP, Jr., 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. PubMed PMID: 7678184.
9. A. Arboix JD, A. Pérez-Sempere y J. Álvarez-Sabin. *Ictus: Tipos Etiológicos y Criterios Diagnósticos. Guía para el diagnóstico y tratamiento del ictus*. Barcelona: Prous Science; 2004.
10. Yaghi S, Kamel H. Stratifying Stroke Risk in Atrial Fibrillation: Beyond Clinical Risk Scores. *Stroke*. 2017 Oct;48(10):2665-70. PubMed PMID: 28916670. Pubmed Central PMCID: 5679200.
11. Phillips SJ, Dai D, Mitnitski A, Gubitz GJ, Johnston KC, Koroshetz WJ, et al. Clinical diagnosis of lacunar stroke in the first 6 hours after symptom onset: analysis of data from the glycine antagonist in neuroprotection (GAIN) Americas trial. *Stroke*. 2007 Oct;38(10):2706-11. PubMed PMID: 17717313. Pubmed Central PMCID: 2747476.
12. Brott T, Adams HP, Jr., Olinger CP, Marler JR, Barsan WG, Biller J, et al. Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale. *Stroke*. 1989 Jul;20(7):864-70. PubMed PMID: 2749846.
13. Hasan N, McColgan P, Bentley P, Edwards RJ, Sharma P. Towards the identification of blood biomarkers for acute stroke in humans: a comprehensive systematic review. *British journal of clinical pharmacology*. 2012 Aug;74(2):230-40. PubMed PMID: 22320313. Pubmed Central PMCID: 3630743.
14. 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. PubMed PMID: 10905241.

15. Gupta AC, Schaefer PW, Chaudhry ZA, Leslie-Mazwi TM, Chandra RV, Gonzalez RG, et al. Interobserver reliability of baseline noncontrast CT Alberta Stroke Program Early CT Score for intra-arterial stroke treatment selection. *AJNR American journal of neuroradiology*. 2012 Jun;33(6):1046-9. PubMed PMID: 22322602.

16. Hill MD, Demchuk AM, Goyal M, Jovin TG, Foster LD, Tomsick TA, et al. Alberta Stroke Program early computed tomography score to select patients for endovascular treatment: Interventional Management of Stroke (IMS)-III Trial. *Stroke*. 2014 Feb;45(2):444-9. PubMed PMID: 24335227. Pubmed Central PMCID: 3909717.

17. Jansen Klomp WW, Brandon Bravo Bruinsma GJ, van 't Hof AW, Grandjean JG, Nierich AP. Imaging Techniques for Diagnosis of Thoracic Aortic Atherosclerosis. *International journal of vascular medicine*. 2016;2016:4726094. PubMed PMID: 26966580. Pubmed Central PMCID: 4757718.

18. Yu AY, Zerna C, Assis Z, Holodinsky JK, Randhawa PA, Najm M, et al. Multiphase CT angiography increases detection of anterior circulation intracranial occlusion. *Neurology*. 2016 Aug 9;87(6):609-16. PubMed PMID: 27385749. Pubmed Central PMCID: 4977373.

19. Parsons MW, Pepper EM, Bateman GA, Wang Y, Levi CR. Identification of the penumbra and infarct core on hyperacute noncontrast and perfusion CT. *Neurology*. 2007 Mar 6;68(10):730-6. PubMed PMID: 17339580.

20. Boned S, Padroni M, Rubiera M, Tomasello A, Coscojuela P, Romero N, et al. Admission CT perfusion may overestimate initial infarct core: the ghost infarct core

concept. *Journal of neurointerventional surgery*. 2017 Jan;9(1):66-9. PubMed PMID: 27566491.

21. Psychogios MN, Behme D, Schregel K, Tsogkas I, Maier IL, Leyhe JR, et al. One-Stop Management of Acute Stroke Patients: Minimizing Door-to-Reperfusion Times. *Stroke*. 2017 Nov;48(11):3152-5. PubMed PMID: 29018132.

22. Amano T, Sato M, Matsumaru Y, Sakuma H, Yoda S, Hamada Y. Intra-arterial Contrast-enhanced Cone-beam Computed Tomography Assessment of Vessels Distal from Occluded Site in Acute Ischemic Stroke with Major Vessel Occlusion. *Neurologia medico-chirurgica*. 2017 Jun 15;57(6):292-8. PubMed PMID: 28450677. Pubmed Central PMCID: 5495961.

23. Yang P, Niu K, Wu Y, Struffert T, Dorfler A, Schafer S, et al. Time-Resolved C-Arm Computed Tomographic Angiography Derived From Computed Tomographic Perfusion Acquisition: New Capability for One-Stop-Shop Acute Ischemic Stroke Treatment in the Angiosuite. *Stroke*. 2015 Dec;46(12):3383-9. PubMed PMID: 26493674.

24. Chalela JA, Kidwell CS, Nentwich LM, Luby M, Butman JA, Demchuk AM, et al. Magnetic resonance imaging and computed tomography in emergency assessment of patients with suspected acute stroke: a prospective comparison. *Lancet*. 2007 Jan 27;369(9558):293-8. PubMed PMID: 17258669. Pubmed Central PMCID: 1859855.

25. Kim JT, Cho BH, Choi KH, Park MS, Kim BJ, Park JM, et al. Magnetic Resonance Imaging Versus Computed Tomography Angiography Based Selection for Endovascular Therapy in Patients With Acute Ischemic Stroke. *Stroke*. 2019 Jan 7;STROKEAHA118023173. PubMed PMID: 30612537.

26. Hirooka R, Ogasawara K, Inoue T, Fujiwara S, Sasaki M, Chida K, et al. Simple assessment of cerebral hemodynamics using single-slab 3D time-of-flight MR angiography in patients with cervical internal carotid artery steno-occlusive diseases: comparison with quantitative perfusion single-photon emission CT. *AJNR American journal of neuroradiology*. 2009 Mar;30(3):559-63. PubMed PMID: 19039042.
27. Hernandez-Perez M, Puig J, Blasco G, Perez de la Ossa N, Dorado L, Davalos A, et al. Dynamic Magnetic Resonance Angiography Provides Collateral Circulation and Hemodynamic Information in Acute Ischemic Stroke. *Stroke*. 2016 Feb;47(2):531-4. PubMed PMID: 26658445.
28. Kane I, Carpenter T, Chappell F, Rivers C, Armitage P, Sandercock P, et al. Comparison of 10 different magnetic resonance perfusion imaging processing methods in acute ischemic stroke: effect on lesion size, proportion of patients with diffusion/perfusion mismatch, clinical scores, and radiologic outcomes. *Stroke*. 2007 Dec;38(12):3158-64. PubMed PMID: 17975106.
29. Goyal M, Fargen KM, Menon BK. Acute stroke, Bayes' theorem and the art and science of emergency decision-making. *Journal of neurointerventional surgery*. 2014 May;6(4):256-9. PubMed PMID: 24335853.
30. 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 Mar-Apr;7(2):135-42. PubMed PMID: 1265805.
31. Brott TG, Haley EC, Jr., 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. PubMed PMID: 1579958.

32. Haley EC, Jr., 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. PubMed PMID: 1579959.
33. National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt PAASSG. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *The New England journal of medicine*. 1995 Dec 14;333(24):1581-7. PubMed PMID: 7477192.
34. Drug Approval Package: Alteplase [www.accessdata.fda.gov/1996](http://www.accessdata.fda.gov/1996). Available from: [www.accessdata.fda.gov](http://www.accessdata.fda.gov).
35. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, Toni D, Lesaffre E, von Kummer R, et al. Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke. The European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS). *Jama*. 1995 Oct 4;274(13):1017-25. PubMed PMID: 7563451.
36. 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*. 1998 Oct 17;352(9136):1245-51. PubMed PMID: 9788453.
37. Clark WM, Wissman S, Albers GW, Jhamandas JH, Madden KP, Hamilton S. Recombinant tissue-type plasminogen activator (Alteplase) for ischemic stroke 3 to 5 hours after symptom onset. The ATLANTIS Study: a randomized controlled trial. Alteplase Thrombolysis for Acute Noninterventional Therapy in Ischemic Stroke. *Jama*. 1999 Dec 1;282(21):2019-26. PubMed PMID: 10591384.
38. Wahlgren N, Ahmed N, Davalos 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*. 2007 Jan 27;369(9558):275-82. PubMed PMID: 17258667.

39. Lees KR, Bluhmki E, von Kummer R, Brott TG, Toni D, Grotta JC, et al. Time to treatment with intravenous alteplase and outcome in stroke: an updated pooled analysis of ECASS, ATLANTIS, NINDS, and EPITHET trials. *Lancet*. 2010 May 15;375(9727):1695-703. PubMed PMID: 20472172.

40. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, Brozman M, Davalos A, Guidetti D, et al. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *The New England journal of medicine*. 2008 Sep 25;359(13):1317-29. PubMed PMID: 18815396.

41. group ISTc, Sandercock P, Wardlaw JM, Lindley RI, Dennis M, Cohen 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*. 2012 Jun 23;379(9834):2352-63. PubMed PMID: 22632908. Pubmed Central PMCID: 3386495.

42. Thomalla G, Simonsen CZ, Boutitie F, Andersen G, Berthezene Y, Cheng B, et al. MRI-Guided Thrombolysis for Stroke with Unknown Time of Onset. *The New England journal of medicine*. 2018 Aug 16;379(7):611-22. PubMed PMID: 29766770.

43. de Los Rios 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. PubMed PMID: 22442174. Pubmed Central PMCID: 3361593.

44. Katzan IL, Hammer MD, Furlan AJ, Hixson ED, Nadzam DM, Cleveland Clinic Health System Stroke Quality Improvement T. Quality improvement and tissue-type

plasminogen activator for acute ischemic stroke: a Cleveland update. *Stroke*. 2003 Mar;34(3):799-800. PubMed PMID: 12624312.

45. Goldstein JN, Marrero M, Masrur S, Pervez M, Barrocas AM, Abdullah A, et al. Management of thrombolysis-associated symptomatic intracerebral hemorrhage. *Archives of neurology*. 2010 Aug;67(8):965-9. PubMed PMID: 20697046. Pubmed Central PMCID: 3690951.

46. Molina CA, Alvarez-Sabin J, Montaner J, Abilleira S, Arenillas JF, Coscojuela P, et al. Thrombolysis-related hemorrhagic infarction: a marker of early reperfusion, reduced infarct size, and improved outcome in patients with proximal middle cerebral artery occlusion. *Stroke*. 2002 Jun;33(6):1551-6. PubMed PMID: 12052990.

47. Seet RC, Rabinstein AA. Symptomatic intracranial hemorrhage following intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke: a critical review of case definitions. *Cerebrovascular diseases*. 2012;34(2):106-14. PubMed PMID: 22868870.

48. 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):2975-82. PubMed PMID: 30730694.

49. 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 American journal of neuroradiology*. 1993 Jan-Feb;14(1):3-13. PubMed PMID: 8427107.

50. Alexandrov AV, Molina CA, Grotta JC, Garami Z, Ford SR, Alvarez-Sabin J, et al. Ultrasound-enhanced systemic thrombolysis for acute ischemic stroke. *The New England journal of medicine*. 2004 Nov 18;351(21):2170-8. PubMed PMID: 15548777.

51. 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. PubMed PMID: 29367334.
52. Katz JM, Gobin YP. Merci Retriever in acute stroke treatment. Expert review of medical devices. 2006 May;3(3):273-80. PubMed PMID: 16681448.
53. Smith WS, Sung G, Starkman S, Saver JL, Kidwell CS, Gobin YP, et al. Safety and efficacy of mechanical embolectomy in acute ischemic stroke: results of the MERCI trial. *Stroke*. 2005 Jul;36(7):1432-8. PubMed PMID: 15961709.
54. 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. PubMed PMID: 18309168.
55. Penumbra Pivotal Stroke Trial I. The penumbra pivotal stroke trial: safety and effectiveness of a new generation of mechanical devices for clot removal in intracranial large vessel occlusive disease. *Stroke*. 2009 Aug;40(8):2761-8. PubMed PMID: 19590057.
56. Jahan R. Solitaire flow-restoration device for treatment of acute ischemic stroke: safety and recanalization efficacy study in a swine vessel occlusion model. *AJNR American journal of neuroradiology*. 2010 Nov;31(10):1938-43. PubMed PMID: 20634306.
57. Saver JL, Jahan R, Levy EI, Jovin TG, Baxter B, Nogueira RG, et al. Solitaire flow restoration device versus the Merci Retriever in patients with acute ischaemic stroke

(SWIFT): a randomised, parallel-group, non-inferiority trial. *Lancet*. 2012 Oct 6;380(9849):1241-9. PubMed PMID: 22932715.

58. Nogueira RG, Lutsep HL, Gupta R, Jovin TG, Albers GW, Walker GA, et al. Trevo versus Merci retrievers for thrombectomy revascularisation of large vessel occlusions in acute ischaemic stroke (TREVO 2): a randomised trial. *Lancet*. 2012 Oct 6;380(9849):1231-40. PubMed PMID: 22932714. Pubmed Central PMCID: 4176618.

59. Ciccone A, Valvassori L, Nichelatti M, Sgoifo A, Ponzio M, Sterzi R, et al. Endovascular treatment for acute ischemic stroke. *The New England journal of medicine*. 2013 Mar 7;368(10):904-13. PubMed PMID: 23387822. Pubmed Central PMCID: 3708480.

60. 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. *The New England journal of medicine*. 2013 Mar 7;368(10):914-23. PubMed PMID: 23394476. Pubmed Central PMCID: 3690785.

61. 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. *The New England journal of medicine*. 2013 Mar 7;368(10):893-903. PubMed PMID: 23390923. Pubmed Central PMCID: 3651875.

62. 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 Sep;44(9):2650-63. PubMed PMID: 23920012. Pubmed Central PMCID: 4160883.

63. Berkhemer OA, Fransen PS, Beumer D, van den Berg LA, Lingsma HF, Yoo AJ, et al. A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke. *The New England journal of medicine*. 2015 Jan 1;372(1):11-20. PubMed PMID: 25517348.
64. Goyal M, Demchuk AM, Menon BK, Eesa M, Rempel JL, Thornton J, et al. Randomized assessment of rapid endovascular treatment of ischemic stroke. *The New England journal of medicine*. 2015 Mar 12;372(11):1019-30. PubMed PMID: 25671798.
65. Campbell BC, Mitchell PJ, Kleinig TJ, Dewey HM, Churilov L, Yassi N, et al. Endovascular therapy for ischemic stroke with perfusion-imaging selection. *The New England journal of medicine*. 2015 Mar 12;372(11):1009-18. PubMed PMID: 25671797.
66. Saver JL, Goyal M, Bonafe A, Diener HC, Levy EI, Pereira VM, et al. Stent-retriever thrombectomy after intravenous t-PA vs. t-PA alone in stroke. *The New England journal of medicine*. 2015 Jun 11;372(24):2285-95. PubMed PMID: 25882376.
67. 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. *The New England journal of medicine*. 2015 Jun 11;372(24):2296-306. PubMed PMID: 25882510.
68. 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. *The Lancet Neurology*. 2016 Oct;15(11):1138-47. PubMed PMID: 27567239.
69. Menon BK, O'Brien B, Bivard A, Spratt NJ, Demchuk AM, Miteff F, et al. Assessment of leptomeningeal collaterals using dynamic CT angiography in patients with acute ischemic stroke. *Journal of cerebral blood flow and metabolism : official journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism*. 2013 Mar;33(3):365-71. PubMed PMID: 23149554. Pubmed Central PMCID: 3587807.

70. Goyal M, Menon BK, van Zwam WH, Dippel DW, Mitchell PJ, Demchuk AM, et al. Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from five randomised trials. *Lancet*. 2016 Apr 23;387(10029):1723-31. PubMed PMID: 26898852.
71. 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. *The New England journal of medicine*. 2018 Jan 4;378(1):11-21. PubMed PMID: 29129157.
72. 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. *The New England journal of medicine*. 2018 Feb 22;378(8):708-18. PubMed PMID: 29364767.
73. Balami JS, White PM, McMeekin PJ, Ford GA, Buchan AM. Complications of endovascular treatment for acute ischemic stroke: Prevention and management. *International journal of stroke : official journal of the International Stroke Society*. 2018 Jun;13(4):348-61. PubMed PMID: 29171362.
74. Liu X, Dai Q, Ye R, Zi W, Liu Y, Wang H, et al. Endovascular treatment versus standard medical treatment for vertebrobasilar artery occlusion (BEST): an open-label, randomised controlled trial. *The Lancet Neurology*. 2019 Dec 9. PubMed PMID: 31831388.
75. van der Hoeven EJ, Schonewille WJ, Vos JA, Algra A, Audebert HJ, Berge E, et al. The Basilar Artery International Cooperation Study (BASICS): study protocol for a randomised controlled trial. *Trials*. 2013 Jul 8;14:200. PubMed PMID: 23835026. Pubmed Central PMCID: 3728222.

76. Schonewille WJ, Wijman CA, Michel P, Rueckert CM, Weimar C, Mattle HP, et al. Treatment and outcomes of acute basilar artery occlusion in the Basilar Artery International Cooperation Study (BASICS): a prospective registry study. *The Lancet Neurology*. 2009 Aug;8(8):724-30. PubMed PMID: 19577962.
77. Mattle HP, Arnold M, Lindsberg PJ, Schonewille WJ, Schroth G. Basilar artery occlusion. *The Lancet Neurology*. 2011 Nov;10(11):1002-14. PubMed PMID: 22014435.
78. 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 Ischemic Stroke. *Journal of neurointerventional surgery*. 2019 Feb 26. PubMed PMID: 30808653.
79. Dargazanli C, Arquizan C, Gory B, Consoli A, Labreuche J, Redjem H, et al. Mechanical Thrombectomy for Minor and Mild Stroke Patients Harboring Large Vessel Occlusion in the Anterior Circulation: A Multicenter Cohort Study. *Stroke*. 2017 Dec;48(12):3274-81. PubMed PMID: 29089458.
80. Nagel S, Bousslama M, Krause LU, Kupper C, Messer M, Petersen M, et al. Mechanical Thrombectomy in Patients With Milder Strokes and Large Vessel Occlusions. *Stroke*. 2018 Oct;49(10):2391-7. PubMed PMID: 30355086.
81. Sarraj A, Hassan A, Savitz SI, Grotta JC, Cai C, Parsha KN, et al. Endovascular Thrombectomy for Mild Strokes: How Low Should We Go? *Stroke*. 2018 Oct;49(10):2398-405. PubMed PMID: 30355094. Pubmed Central PMCID: 6209123.
82. 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. *Journal of neurology*. 2019 Jan 8. PubMed PMID: 30617997.

83. Seker F, Pfaff J, Schonenberger 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 American journal of neuroradiology*. 2018 Dec 20. PubMed PMID: 30573460.
84. Goldhoorn RB, Verhagen M, Dippel DWJ, van der Lugt A, Lingsma HF, Roos Y, et al. Safety and Outcome of Endovascular Treatment in Prestroke-Dependent Patients. *Stroke*. 2018 Oct;49(10):2406-14. PubMed PMID: 30355090.
85. Leker RR, Gavriiliuc P, Yaghmour NE, Gomori JM, Cohen JE. Increased Risk for Unfavorable Outcome in Patients with Pre-Existing Disability Undergoing Endovascular Therapy. *Journal of stroke and cerebrovascular diseases : the official journal of National Stroke Association*. 2018 Jan;27(1):92-6. PubMed PMID: 28882658.
86. Roman LS, Menon BK, Blasco J, Hernandez-Perez M, Davalos A, Majoie C, et al. Imaging features and safety and efficacy of endovascular stroke treatment: a meta-analysis of individual patient-level data. *The Lancet Neurology*. 2018 Oct;17(10):895-904. PubMed PMID: 30264728.
87. Desilles JP, Consoli A, Redjem H, Coskun O, Ciccio G, Smajda S, et al. Successful Reperfusion With Mechanical Thrombectomy Is Associated With Reduced Disability and Mortality in Patients With Pretreatment Diffusion-Weighted Imaging-Alberta Stroke Program Early Computed Tomography Score  $\leq 6$ . *Stroke*. 2017 Apr;48(4):963-9. PubMed PMID: 28235960.
88. Kaesmacher J, Chaloulos-Iakovidis P, Panos L, Mordasini P, Michel P, Hajdu SD, et al. Mechanical Thrombectomy in Ischemic Stroke Patients With Alberta Stroke Program Early Computed Tomography Score 0-5. *Stroke*. 2019 Apr;50(4):880-8. PubMed PMID: 30827193. Pubmed Central PMCID: 6430594.

89. Brooks G, Hanning U, Flottmann F, Schonfeld M, Faizy TD, Sporns P, et al. Clinical benefit of thrombectomy in stroke patients with low ASPECTS is mediated by oedema reduction. *Brain : a journal of neurology*. 2019 May 1;142(5):1399-407. PubMed PMID: 30859191.
90. Bendszus M, Bonekamp S, Berge E, Boutitie F, Brouwer P, Gizewski E, et al. A randomized controlled trial to test efficacy and safety of thrombectomy in stroke with extended lesion and extended time window. *International journal of stroke : official journal of the International Stroke Society*. 2019 Jan;14(1):87-93. PubMed PMID: 30156479. Pubmed Central PMCID: 6604397.
91. Wang A, Abramowicz AE. Endovascular thrombectomy in acute ischemic stroke: new treatment guide. *Current opinion in anaesthesiology*. 2018 Aug;31(4):473-80. PubMed PMID: 29794853.
92. 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 American journal of neuroradiology*. 2015 Mar;36(3):525-9. PubMed PMID: 25395655.
93. Simonsen CZ, Yoo AJ, Sorensen 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 neurology*. 2018 Apr 1;75(4):470-7. PubMed PMID: 29340574. Pubmed Central PMCID: 5885172.
94. Schonenberger 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 15;316(19):1986-96. PubMed PMID: 27785516.

95. Lowhagen Henden P, Rentzos A, Karlsson JE, 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. PubMed PMID: 28522637.

96. 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. PubMed PMID: 28292869.

97. 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. PubMed PMID: 16888266.

98. Cohen JE, Gomori JM, Rajz G, Itshayek E, Eichel R, Leker RR. Extracranial carotid artery stenting followed by intracranial stent-based thrombectomy for acute tandem occlusive disease. *Journal of neurointerventional surgery*. 2015 Jun;7(6):412-7. PubMed PMID: 24727131.

99. Behme D, Mpotsaris A, Zeyen P, Psychogios MN, Kowoll A, Maurer CJ, et al. Emergency Stenting of the Extracranial Internal Carotid Artery in Combination with Anterior Circulation Thrombectomy in Acute Ischemic Stroke: A Retrospective Multicenter Study. *AJNR American journal of neuroradiology*. 2015 Dec;36(12):2340-5. PubMed PMID: 26294652.

100. Stampfl S, Ringleb PA, Mohlenbruch M, Hametner C, Herweh C, Pham M, et al. Emergency cervical internal carotid artery stenting in combination with intracranial

thrombectomy in acute stroke. *AJNR American journal of neuroradiology*. 2014 Apr;35(4):741-6. PubMed PMID: 24157733.

101. 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. *Journal of neurointerventional surgery*. 2018 May;10(5):429-33. PubMed PMID: 29021311.

102. Jadhav AP, Zaidat OO, Liebeskind DS, Yavagal DR, Haussen DC, Hellinger FR, Jr., et al. Emergent Management of Tandem Lesions in Acute Ischemic Stroke. *Stroke*. 2018 Dec 11;STROKEAHA118021893. PubMed PMID: 30580729.

103. Johansson E, Cuadrado-Godia E, Hayden D, Bjellerup J, Ois A, Roquer J, et al. Recurrent stroke in symptomatic carotid stenosis awaiting revascularization: A pooled analysis. *Neurology*. 2016 Feb 9;86(6):498-504. PubMed PMID: 26747885.

104. Moulakakis KG, Mylonas SN, Lazaris A, Tsivgoulis G, Kakisis J, Sfyroeras GS, et al. Acute Carotid Stent Thrombosis: A Comprehensive Review. *Vascular and endovascular surgery*. 2016 Oct;50(7):511-21. PubMed PMID: 27645027.

105. Heck DV, 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. *Journal of neurointerventional surgery*. 2015 Mar;7(3):170-5. PubMed PMID: 25387730.

106. Broeg-Morvay A, Mordasini P, Bernasconi C, Buhlmann M, Pult F, Arnold M, et al. Direct Mechanical Intervention Versus Combined Intravenous and Mechanical Intervention in Large Artery Anterior Circulation Stroke: A Matched-Pairs Analysis. *Stroke*. 2016 Apr;47(4):1037-44. PubMed PMID: 26906917.

107. Coutinho JM, Liebeskind DS, Slater LA, 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 neurology*. 2017 Mar 1;74(3):268-74. PubMed PMID: 28097310.
108. Weber R, Nordmeyer H, Hadisurya J, Heddier M, Stauder M, Stracke P, et al. Comparison of outcome and interventional complication rate in patients with acute stroke treated with mechanical thrombectomy with and without bridging thrombolysis. *Journal of neurointerventional surgery*. 2017 Mar;9(3):229-33. PubMed PMID: 26902926.
109. Demeestere J, Scheldeman L, Cornelissen SA, Heye S, Wouters A, Dupont P, et al. Alberta Stroke Program Early CT Score Versus Computed Tomographic Perfusion to Predict Functional Outcome After Successful Reperfusion in Acute Ischemic Stroke. *Stroke*. 2018 Oct;49(10):2361-7. PubMed PMID: 30355098. Pubmed Central PMCID: 6207080.
110. Wannamaker R, Guinand T, Menon BK, Demchuk A, Goyal M, Frei D, et al. Computed Tomographic Perfusion Predicts Poor Outcomes in a Randomized Trial of Endovascular Therapy. *Stroke*. 2018 Jun;49(6):1426-33. PubMed PMID: 29739914.
111. Campbell BCV, Majoie C, Albers GW, Menon BK, Yassi N, Sharma G, et al. Penumbra imaging and functional outcome in patients with anterior circulation ischaemic stroke treated with endovascular thrombectomy versus medical therapy: a meta-analysis of individual patient-level data. *The Lancet Neurology*. 2019 Jan;18(1):46-55. PubMed PMID: 30413385.
112. Goyal M, Jadhav AP. Denominator fallacy revisited. *Journal of neurointerventional surgery*. 2017 Oct;9(10):915-6. PubMed PMID: 27471187.

113. Chen Z, Zhang R, Zhou Y, Gong X, Zhang M, Shi F, et al. Patients With Ischemic Core  $\geq 70$  ml Within 6 h of Symptom Onset May Still Benefit From Endovascular Treatment. *Frontiers in neurology*. 2018;9:933. PubMed PMID: 30455665. Pubmed Central PMCID: 6230959.
114. 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? *Journal of neurointerventional surgery*. 2014 Nov;6(9):649-51. PubMed PMID: 24151114.
115. 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. PubMed PMID: 29893641.
116. Kasner SE. Clinical interpretation and use of stroke scales. *The Lancet Neurology*. 2006 Jul;5(7):603-12. PubMed PMID: 16781990.
117. 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. *Journal of stroke and cerebrovascular diseases : the official journal of National Stroke Association*. 2015 Jul;24(7):1685-9. PubMed PMID: 25944544.
118. Molina CA, Alexandrov AV, Demchuk AM, Saqqur M, Uchino K, Alvarez-Sabin J, et al. Improving the predictive accuracy of recanalization on stroke outcome in patients treated with tissue plasminogen activator. *Stroke*. 2004 Jan;35(1):151-6. PubMed PMID: 14671245.

119. Bouslama 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. PubMed PMID: 29089457.
120. Saqqur M, Uchino K, Demchuk AM, Molina CA, Garami Z, Calleja S, et al. Site of arterial occlusion identified by transcranial Doppler predicts the response to intravenous thrombolysis for stroke. *Stroke*. 2007 Mar;38(3):948-54. PubMed PMID: 17290031.
121. Menon BK, Al-Ajlan FS, Najm M, Puig J, Castellanos M, Dowlatshahi D, et al. Association of Clinical, Imaging, and Thrombus Characteristics With Recanalization of Visible Intracranial Occlusion in Patients With Acute Ischemic Stroke. *Jama*. 2018 Sep 11;320(10):1017-26. PubMed PMID: 30208455. Pubmed Central PMCID: 6143104.
122. Behme D, Kowoll A, Weber W, Mpotsaris A. M1 is not M1 in ischemic stroke: the disability-free survival after mechanical thrombectomy differs significantly between proximal and distal occlusions of the middle cerebral artery M1 segment. *Journal of neurointerventional surgery*. 2015 Aug;7(8):559-63. PubMed PMID: 24962453.
123. Demchuk AM, Burgin WS, Christou I, Felberg RA, Barber PA, Hill MD, et al. Thrombolysis in brain ischemia (TIBI) transcranial Doppler flow grades predict clinical severity, early recovery, and mortality in patients treated with intravenous tissue plasminogen activator. *Stroke*. 2001 Jan;32(1):89-93. PubMed PMID: 11136920.
124. Rha JH, Saver JL. The impact of recanalization on ischemic stroke outcome: a meta-analysis. *Stroke*. 2007 Mar;38(3):967-73. PubMed PMID: 17272772.
125. Kleine JF, Wunderlich S, Zimmer C, Kaesmacher J. Time to redefine success? TIC1 3 versus TIC1 2b recanalization in middle cerebral artery occlusion treated with

thrombectomy. *Journal of neurointerventional surgery*. 2017 Feb;9(2):117-21. PubMed PMID: 26888952.

126. Goyal N, Tsivgoulis G, Frei D, Turk A, Baxter B, Froehler MT, et al. Comparative Safety and Efficacy of Modified TICI 2b and TICI 3 Reperfusion in Acute Ischemic Strokes Treated With Mechanical Thrombectomy. *Neurosurgery*. 2018 Mar 30. PubMed PMID: 29618102.

127. Marks MP, Heit JJ, Lansberg MG, Kemp S, Christensen S, Derdeyn CP, et al. Endovascular Treatment in the DEFUSE 3 Study. *Stroke*. 2018 Aug;49(8):2000-3. PubMed PMID: 29986935. Pubmed Central PMCID: 6202142.

128. 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 American journal of neuroradiology*. 2017 Jan;38(1):90-6. PubMed PMID: 27811134.

129. 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. *Interventional neuroradiology : journal of peritherapeutic neuroradiology, surgical procedures and related neurosciences*. 2014 Jan-Feb;20(1):21-7. PubMed PMID: 24556296. Pubmed Central PMCID: 3971136.

130. 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. PubMed PMID: 28775136.

131. 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. PubMed PMID: 29626134.

132. Bourcier R, Saleme S, Labreuche J, Mazighi M, Fahed R, Blanc R, et al. More than three passes of stent retriever is an independent predictor of parenchymal hematoma in acute ischemic stroke. *Journal of neurointerventional surgery*. 2018 Nov 2. PubMed PMID: 30389897.

133. Baek JH, Kim BM, Heo JH, Nam HS, Kim YD, Park H, et al. Number of Stent Retriever Passes Associated With Futile Recanalization in Acute Stroke. *Stroke*. 2018 Sep;49(9):2088-95. PubMed PMID: 30354993.

134. Saver JL. Time is brain--quantified. *Stroke*. 2006 Jan;37(1):263-6. PubMed PMID: 16339467.

135. Desai SM, Rocha M, Jovin TG, Jadhav AP. High Variability in Neuronal Loss. *Stroke*. 2019 Jan;50(1):34-7. PubMed PMID: 30566036.

136. Rocha M, Jovin TG. Fast Versus Slow Progressors of Infarct Growth in Large Vessel Occlusion Stroke: Clinical and Research Implications. *Stroke*. 2017 Sep;48(9):2621-7. PubMed PMID: 28794271.

137. 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*. 2014 Sep;45(9):2734-8. PubMed PMID: 25104845.

138. Fransen PS, 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 neurology*. 2016 Feb;73(2):190-6. PubMed PMID: 26716735.

139. 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 7;133(23):2279-86. PubMed PMID: 27076599.
140. Ribo M, Molina CA, Cobo E, Cerda N, Tomasello A, Quesada H, et al. Association Between Time to Reperfusion and Outcome Is Primarily Driven by the Time From Imaging to Reperfusion. *Stroke*. 2016 Apr;47(4):999-1004. PubMed PMID: 26956258.
141. Meretoja A, Keshkaran M, Tatlisumak T, Donnan GA, Churilov L. Endovascular therapy for ischemic stroke: Save a minute-save a week. *Neurology*. 2017 May 30;88(22):2123-7. PubMed PMID: 28455382.
142. Mazighi M, Chaudhry SA, Ribo M, Khatri P, Skoloudik D, Mokin M, et al. Impact of onset-to-reperfusion time on stroke mortality: a collaborative pooled analysis. *Circulation*. 2013 May 14;127(19):1980-5. PubMed PMID: 23671178.
143. Saver JL, Goyal M, van der Lugt A, Menon BK, Majoie CB, Dippel DW, et al. Time to Treatment With Endovascular Thrombectomy and Outcomes From Ischemic Stroke: A Meta-analysis. *Jama*. 2016 Sep 27;316(12):1279-88. PubMed PMID: 27673305.
144. Wein TH, Staub L, Felberg R, Hickenbottom SL, Chan W, Grotta JC, et al. Activation of emergency medical services for acute stroke in a nonurban population: the T.L.L. Temple Foundation Stroke Project. *Stroke*. 2000 Aug;31(8):1925-8. PubMed PMID: 10926958.

145. Nishikawa T, Okamura T, Nakayama H, Miyamatsu N, Morimoto A, Toyoda K, et al. Effects of a Public Education Campaign on the Association Between Knowledge of Early Stroke Symptoms and Intention to Call an Ambulance at Stroke Onset: The Acquisition of Stroke Knowledge (ASK) Study. *Journal of epidemiology*. 2016;26(3):115-22. PubMed PMID: 26441211. Pubmed Central PMCID: 4773487.
146. Zweifler RM, Drinkard R, Cunningham S, Brody ML, Rothrock JF. Implementation of a stroke code system in Mobile, Alabama. *Diagnostic and therapeutic yield*. *Stroke*. 1997 May;28(5):981-3. PubMed PMID: 9158637.
147. McKinney JS, Mylavarapu K, Lane J, Roberts V, Ohman-Strickland P, Merlin MA. Hospital prenotification of stroke patients by emergency medical services improves stroke time targets. *Journal of stroke and cerebrovascular diseases : the official journal of National Stroke Association*. 2013 Feb;22(2):113-8. PubMed PMID: 21820919.
148. Ebinger M, Winter B, Wendt M, Weber JE, Waldschmidt C, Rozanski M, et al. Effect of the use of ambulance-based thrombolysis on time to thrombolysis in acute ischemic stroke: a randomized clinical trial. *Jama*. 2014 Apr 23-30;311(16):1622-31. PubMed PMID: 24756512.
149. Vidale S, Agostoni E. Prehospital stroke scales and large vessel occlusion: A systematic review. *Acta neurologica Scandinavica*. 2018 Jul;138(1):24-31. PubMed PMID: 29430622.
150. Schlemm L, Ebinger M, Nolte CH, Endres M. Impact of Prehospital Triage Scales to Detect Large Vessel Occlusion on Resource Utilization and Time to Treatment. *Stroke*. 2018 Feb;49(2):439-46. PubMed PMID: 29284734.
151. Ismail M, Armoiry X, Tau N, Zhu F, Sadeh-Gonik U, Piotin M, et al. Mothership versus drip and ship for thrombectomy in patients who had an acute stroke: a systematic

review and meta-analysis. *Journal of neurointerventional surgery*. 2019 Jan;11(1):14-9. PubMed PMID: 30297541.

152. Milne MS, Holodinsky JK, Hill MD, Nygren A, Qiu C, Goyal M, et al. Drip 'n Ship Versus Mothership for Endovascular Treatment: Modeling the Best Transportation Options for Optimal Outcomes. *Stroke*. 2017 Mar;48(3):791-4. PubMed PMID: 28100764.

153. Bogle BM, Asimos AW, Rosamond WD. Regional Evaluation of the Severity-Based Stroke Triage Algorithm for Emergency Medical Services Using Discrete Event Simulation. *Stroke*. 2017 Oct;48(10):2827-35. PubMed PMID: 28916666. Pubmed Central PMCID: 5639945.

154. Fonarow GC, Smith EE, Saver JL, Reeves MJ, Hernandez AF, Peterson ED, et al. Improving door-to-needle times in acute ischemic stroke: the design and rationale for the American Heart Association/American Stroke Association's Target: Stroke initiative. *Stroke*. 2011 Oct;42(10):2983-9. PubMed PMID: 21885841.

155. Meretoja A, Strbian D, Mustanoja S, Tatlisumak T, Lindsberg PJ, Kaste M. Reducing in-hospital delay to 20 minutes in stroke thrombolysis. *Neurology*. 2012 Jul 24;79(4):306-13. PubMed PMID: 22622858.

156. Sauser K, Levine DA, Nickles AV, Reeves MJ. Hospital variation in thrombolysis times among patients with acute ischemic stroke: the contributions of door-to-imaging time and imaging-to-needle time. *JAMA neurology*. 2014 Sep;71(9):1155-61. PubMed PMID: 25023407.

157. Sablot D, Dumitrana A, Leibinger F, Khelifa K, Fadat B, Farouil G, et al. Futile inter-hospital transfer for mechanical thrombectomy in a semi-rural context: analysis of

a 6-year prospective registry. *Journal of neurointerventional surgery*. 2018 Oct 16. PubMed PMID: 30327386.

158. Fuentes B, Alonso de Lecinana M, Ximenez-Carrillo A, Martinez-Sanchez P, Cruz-Culebras A, Zapata-Wainberg G, et al. Futile Interhospital Transfer for Endovascular Treatment in Acute Ischemic Stroke: The Madrid Stroke Network Experience. *Stroke*. 2015 Aug;46(8):2156-61. PubMed PMID: 26106117.

159. Mokin M, Gupta R, Guerrero WR, Rose DZ, Burgin WS, Sivakanthan S. ASPECTS decay during inter-facility transfer in patients with large vessel occlusion strokes. *Journal of neurointerventional surgery*. 2017 May;9(5):442-4. PubMed PMID: 27106593.

160. Sun CH, Connelly K, Nogueira RG, Glenn BA, Zimmermann S, Anda K, et al. ASPECTS decay during inter-facility transfer predicts patient outcomes in endovascular reperfusion for ischemic stroke: a unique assessment of dynamic physiologic change over time. *Journal of neurointerventional surgery*. 2015 Jan;7(1):22-6. PubMed PMID: 24443414.

161. Boulouis G, Lauer A, Siddiqui AK, Charidimou A, Regenhardt RW, Viswanathan A, et al. Clinical Imaging Factors Associated With Infarct Progression in Patients With Ischemic Stroke During Transfer for Mechanical Thrombectomy. *JAMA neurology*. 2017 Nov 1;74(11):1361-7. PubMed PMID: 28973081. Pubmed Central PMCID: 5710581.

162. Le May MR, So DY, Dionne R, Glover CA, Froeschl MP, Wells GA, et al. A citywide protocol for primary PCI in ST-segment elevation myocardial infarction. *The New England journal of medicine*. 2008 Jan 17;358(3):231-40. PubMed PMID: 18199862.

163. Jadhav AP, Kenmuir CL, Aghaebrahim A, Limaye K, Wechsler LR, Hammer MD, et al. Interfacility Transfer Directly to the Neuroangiography Suite in Acute Ischemic Stroke Patients Undergoing Thrombectomy. *Stroke*. 2017 Jul;48(7):1884-9. PubMed PMID: 28536177.
164. Ribo M, Boned S, Rubiera M, Tomasello A, Coscojuela P, Hernandez D, et al. Direct transfer to angiosuite to reduce door-to-puncture time in thrombectomy for acute stroke. *Journal of neurointerventional surgery*. 2018 Mar;10(3):221-4. PubMed PMID: 28446535.
165. Wong CK. Minimizing false activation of cath lab for STEMI--a realistic goal? *International journal of cardiology*. 2014;172(1):e91-3. PubMed PMID: 24444482.
166. Regueiro A, Fernandez-Rodriguez D, Freixa X, Bosch X, Martin-Yuste V, Brugaletta S, et al. False Positive STEMI Activations in a Regional Network: Comprehensive Analysis and Clinical Impact. Results From the Catalanian Codi Infart Network. *Revista espanola de cardiologia*. 2018 Apr;71(4):243-9. PubMed PMID: 28711360.
167. Smith EE, Kent DM, Bulsara KR, Leung LY, Lichtman JH, Reeves MJ, et al. Accuracy of Prediction Instruments for Diagnosing Large Vessel Occlusion in Individuals With Suspected Stroke: A Systematic Review for the 2018 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke. *Stroke*. 2018 Mar;49(3):e111-e22. PubMed PMID: 29367333.
168. Mokin M, Pendurthi A, Ljubimov V, Burgin WS, Siddiqui AH, Levy EI, et al. ASPECTS, Large Vessel Occlusion, and Time of Symptom Onset: Estimation of Eligibility for Endovascular Therapy. *Neurosurgery*. 2018 Jul 1;83(1):122-7. PubMed PMID: 29106687.

169. Perez de la Ossa N, Abilleira S, Dorado L, Urra X, Ribo M, Cardona P, et al. Access to Endovascular Treatment in Remote Areas: Analysis of the Reperfusion Treatment Registry of Catalonia. *Stroke*. 2016 May;47(5):1381-4. PubMed PMID: 27032445.
170. Leppert MH, Campbell JD, Simpson JR, Burke JF. Cost-Effectiveness of Intra-Arterial Treatment as an Adjunct to Intravenous Tissue-Type Plasminogen Activator for Acute Ischemic Stroke. *Stroke*. 2015 Jul;46(7):1870-6. PubMed PMID: 26012639. Pubmed Central PMCID: 4480156.
171. Ganesalingam J, Pizzo E, Morris S, Sunderland T, Ames D, Lobotesis K. Cost-Utility Analysis of Mechanical Thrombectomy Using Stent Retrievers in Acute Ischemic Stroke. *Stroke*. 2015 Sep;46(9):2591-8. PubMed PMID: 26251241. Pubmed Central PMCID: 4542565.
172. Grossberg JA, Rebello LC, Haussen DC, Bousslama M, Bowen M, Barreira CM, et al. Beyond Large Vessel Occlusion Strokes: Distal Occlusion Thrombectomy. *Stroke*. 2018 Jul;49(7):1662-8. PubMed PMID: 29915125.
173. Yuki I, Kan I, Vinters HV, Kim RH, Golshan A, Vinuela FA, et al. The impact of thromboemboli histology on the performance of a mechanical thrombectomy device. *AJNR American journal of neuroradiology*. 2012 Apr;33(4):643-8. PubMed PMID: 22207297.
174. Haussen DC, Nogueira RG, DeSousa KG, Pafford RN, Janjua N, Ramdas KN, et al. Transradial access in acute ischemic stroke intervention. *Journal of neurointerventional surgery*. 2016 Mar;8(3):247-50. PubMed PMID: 25561585.
175. Brueck M, Bandorski D, Kramer W, Wiczorek M, Holtgen R, Tillmanns H. A randomized comparison of transradial versus transfemoral approach for coronary

angiography and angioplasty. JACC Cardiovascular interventions. 2009 Nov;2(11):1047-54. PubMed PMID: 19926042.

176. Nogueira RG, Ribo M. Endovascular Treatment of Acute Stroke. Stroke. 2019 Jul 25;STROKEAHA119023811. PubMed PMID: 31340728.

177. Brehm A, Tsogkas I, Maier IL, Eisenberger HJ, Yang P, Liu JM, et al. One-Stop Management with Perfusion for Transfer Patients with Stroke due to a Large-Vessel Occlusion: Feasibility and Effects on In-Hospital Times. AJNR American journal of neuroradiology. 2019 Aug;40(8):1330-4. PubMed PMID: 31296523.

178. Montaner J, Alvarez-Sabin J. [NIH stroke scale and its adaptation to Spanish]. Neurologia. 2006 May;21(4):192-202. PubMed PMID: 16832774. La escala de ictus del National Institute of Health (NIHSS) y su adaptacion al espanol.

179. Wilson JT, Hareendran A, Grant M, Baird T, Schulz UG, 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. PubMed PMID: 12215594.

180. Perez de la Ossa N, Carrera D, Gorchs M, Querol M, Millan M, Gomis M, et al. Design and validation of a prehospital stroke scale to predict large arterial occlusion: the rapid arterial occlusion evaluation scale. Stroke. 2014 Jan;45(1):87-91. PubMed PMID: 24281224.

## **11. ANEXOS**

## **11.1 ESCALAS**

### **11.1.1 Escala de ictus del National Institute of Health (NIHSS)(12, 178)**

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

#### 1a. Nivel de conciencia

- 0. Alerta
- 1. Somnoliento
- 2. Estuporoso
- 3. Coma

#### 1b. Preguntas LOC

- 0. Responde ambas correctamente
- 1. Responde una correctamente
- 2. Incorrecto

#### 1c. Órdenes LOC

- 0. Realiza ambas correctamente
- 1. Realiza una correctamente
- 2. Incorrecto

#### 2. Mirada

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

### 3. Campos visuales

0. Sin déficits campimétricos
1. Cuadrantanopsia
2. Hemianopsia homónima
3. Hemianopsia homónima bilateral, cieguera

### 4. Parálisis facial

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

### 5. Motor. Brazo (5a. Izquierdo, 5b. Derecho)

0. No claudica
1. Claudica
2. Algún esfuerzo contra gravedad
3. Sin esfuerzo contra gravedad
4. Ningún movimientos

### 6. Motor. Pierna (6a. Izquierda, 6b. Derecha)

0. No claudica
1. Claudica
2. Algún esfuerzo contra gravedad
3. Sin esfuerzo contra gravedad
4. Ningún movimientos

## 7. Ataxia de miembros

0. Ausente
1. Presente en una extremidad
2. Presente en dos extremidades

## 8. Sensibilidad

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

## 9. Lenguaje

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

## 10. Disartria

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

## 11. Extinción e inatención (negligencia)

0. Normal
1. Parcial (sólo una modalidad afecta)
2. Completa (más de una modalidad)

### **11.1.2 Escala de Rankin modificada (mRS)(178, 179)**

0. Asintomático
1. Discapacidad no significativa peses a la existencia de síntomas: capaz de llevar a cabo todas las tareas y actividades habituales.
2. Discapacidad ligera: incapaz de llevar a cabo todas sus catiidades 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.

### **11.1.3 Escala TIBI(123)**

0. Señal ausente
1. Espículas sistólicas de duración y velocidad variables. No señal diastólica
2. Aceleración sistólica aplanada, velocidad diastólica positiva e índice de pulsatilidad  $<1,2$ .
3. Aceleración sistólica normal, velocidad diastólica positiva, velocidades medias  $<30\%$  respecto al lado contralateral.
4. Velocidad media  $>30\%$  respecto al lado contralateral y signos de turbulencia o  $>80\text{cm/seg}$  de velocidad media
5. Señal comparable al lado contralateral o lado sano.

#### **11.1.4 Escala de TICI modificada (mTICI)(129)**

0. Sin perfusión o flujo anterógrado más allá del lugar de oclusión
1. Permeabilidad sin reperfusión. La permeabilidad al contraste existe más allá de la obstrucción inicial pero con un mínimo relleno del territorio normal.
2. Perfusión incompleta en la que el contraste pasa por la oclusión y opacifica el lecho arterial distal, pero la velocidad de entrada o eliminación del lecho es más lenta o incompleta en comparación con los territorios no involucrados.
  - 2A. Perfusión parcial con relleno de ramas distales de  $<50\%$  del territorio visualizado.
  - 2B. Perfusión sustancial con relleno de ramas distales de  $\geq 50\%$  del territorio visualizado.
3. Perfusión completa con llenado normal de todas las ramas distales.

### **11.1.5 Escala de RACE(180)**

#### 1. Parálisis facial

- 0. Ausente
- 1. Leve
- 2. Moderada o grave

#### 2. Motor brazo

- 0. Afectación leve o ausente
- 1. Afectación moderada
- 2. Afectación severa

#### 3. Motor pierna

- 0. Afectación leve o ausente
- 1. Afectación moderada
- 2. Afectación severa

#### 4. Desviación de la mirada y la visión

- 0. Ausente
- 1. Presente

#### 5. Afasia (si hemiparesia derecha)

- 0. Obedece bien dos órdenes
- 1. Obedece bien una de las órdenes
- 2. No obedece ninguna de las órdenes

#### 6. Agnosia (sin hemiparesia izquierda)

- 0. Reconoce su propio brazo y el déficit
- 1. No reconoce su propio brazo o el déficit
- 2. No reconoce ni su propio brazo ni el déficit

## **11.2 ÍNDICE DE FIGURAS Y TABLAS**

### **11.2.1 Índice de figuras:**

**Figura 1.** Áreas valoradas en la puntuación de la escala ASPECTS

**Figura 2.** Patrones de isquemia en TC perfusión.

**Figura 3.** Imagen de HIC y de oclusión vascular proximal obtenidas con el dispositivo de angiografía biplano (cone-beam CT) en nuestro centro.

**Figura 4.** Diferentes dispositivos desarrollados para el tratamiento endovascular mediante trombectomía.

**Figura 5.** Escala TICI modificada.

**Figura 6.** Tiempo medio desde el inicio a la llegada al hospital y su relación con la presencia de oclusión vascular proximal.

**Figura 7.** Tiempo medio desde el inicio a la llegada al hospital y su relación con el tratamiento endovascular.

**Figura 8.** Tiempo medio desde el inicio a la llegada al hospital y su relación con el tratamiento endovascular.

**Figura 9.** Porcentaje de CTI-ASPECTS<6 en función del NIHSS y el ASPECTS en el centro primario.

**Figura 10.** Relación de los tiempos en función del protocolo seguido.

**Figura 11.** Relación entre el pronóstico a los 3 meses y el protocolo seguido.

### **11.2.2 Índice de tablas**

**Tabla 1.** Relación estadística entre las diferentes variables y la probabilidad de tratamiento endovascular.

**Tabla 2.** Impacto de cada método de predicción para la identificación de candidatos a tratamiento endovascular.

**Tabla 3.** Relación estadística de las diferentes variables clínicas y radiológicas con la puntuación en la escala ASPECTS en el centro terciario.