

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:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=ca>

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:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=es>

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>

TESI DOCTORAL

ESTRATÈGIES PER OPTIMITZAR EL TRACTAMENT
ENDOVASCULAR EN L'ICTUS AGUT: ANÀLISI DELS
CRITERIS DE SELECCIÓ I DE LA RELACIÓ ENTRE LA
CIRCULACIÓ COL·LATERAL I LA PRESSIÓ ARTERIAL

Doctorand:

Daniel Guisado Alonso

Directors:

Joan Martí Fàbregas

Raquel Delgado Mederos

Esther Granell Moreno

Tutor:

Joan Martí Fàbregas

UAB

**Universitat Autònoma
de Barcelona**

Programa de doctorat en Medicina

Departament de Medicina

Barcelona, 2023



A mis abuelos Amor y Pepe, Quica y Daniel

Si fuera idiota, estaría orgulloso de saberme de memoria lo que escribió Enrique Vila-Matas en *El Mal de Montano*: “Lo bueno del caso es que a mi hijo -porque Montano es mi hijo- errar en la penumbra isquémica de los bosques le ha llevado a recuperar cierta pasión por la lectura, y de eso se ha beneficiado su circulación colateral cerebral, ese extraño flujo sanguíneo del que nunca me había fiado demasiado por considerar que simplemente jugaba a ser el doble del original.”

Agraïments

He dut a terme aquesta tesi a la Unitat de Malalties Vasculars Cerebrals de l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, on he treballat durant cinc anys i m'he format com a neuròleg i investigador.

Volia agrair, en primer lloc, a en Joan Martí Fàbregas, perquè, sense ell, no hauria fet aquesta tesi. Per les oportunitats que m'ha donat, tant per aquelles que he dut a terme com per les que no, i perquè m'ha fet sentir cuidat en tot moment. Per atendre i explorar el seu enèsim pacient amb ictus com si fos el primer. Per la seva noblesa. Per la seva èpica de tirar endavant projectes quan no tenia pràcticament recursos. Per les seves *joanades* i la seva incapacitat pel politiqueig hospitalari, que veig com a virtuts. Per la importància que li dona a la docència. Pels seus consells. Li he fet molt de cas, més del que probablement ell creu, i li vull expressar una gran estima que perdurarà, amb independència d'on i de què treballi en el futur.

A Raquel Delgado Mederos, además de por ser una excelente directora de tesis y tutora durante mi residencia; le quería agradecer su visión muy humanista del trato con el paciente, pensando en la calidad de la atención y su satisfacción. Por su capacidad de cambio y su independencia. Y porque me ha ayudado el poder verme reflejado en muchas de sus inquietudes. ¡Nos vemos por las islas!

A Esther Granell por aceptar dirigir esta tesis, por su rigurosidad tanto durante la dirección de esta tesis como cuando la llamaba para comentar un caso y por su entera disposición a ayudar.

Vull tenir un record molt especial per a la Isabel Illa Sendra, que va començar sent la meva tutora de tesi i encara ho és simbòlicament. S'han destacat molts aspectes de la seva vida als homenatges que s'han fet. Quan vaig fer el curs de malalties neuromusculars el ponent que va seure al meu cantó al sopar em va dir una frase que recordo quasi textualment i que resumeix molt bé el que representava: "Hay quién puede pensar que Isabel es un lujo para el sistema sanitario público, pero Isabel no es un lujo, es una necesidad." M'agradaria molt haver pogut continuar parlant amb ella sobre aquesta tesi i sobre la vida i continuar aprenent d'ella: quina capacitat de dir tant amb tan poques paraules. I la veritat és que, tot i la fama de seriosa, a les nostres converses vaig acabar rient en un percentatge alt de vegades.

Als membres de la Unitat de Malalties Vasculars Cerebrals de l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, tots ells claus en aquesta tesi. A en Pol Camps, pel seu registre dels pacients tractats amb trombectomia a Sant Pau, per la seva ajuda amb els aspectes estadístic i pel pragmatisme a l'hora de prendre decisions. A la Marina Guasch, R petita, Ríó petita, amiga, gran companya de feina en el dia a dia durant molts anys i gran discutidora sobre qualsevol tema. A Luis Prats, mi primer adjunto en la unidad de ictus cuando era R1, por su racionalidad, a veces extrema, y por el cariño que me ha mostrado todos estos años; no es un hombre de hielo. A Rebeca Marín por su trabajo para que los estudios y ensayos salgan adelante y por los buenos momentos que hemos pasado. També gràcies a l'Elena Jiménez, l'Ana Aguilera i l'Anna Ramos.

Pongo aparte a Alex Martínez Domeño, por su papel relevante en el primer artículo de esta tesis y por ser mi principal consultor neurológico. Y porque, aunque es siempre injusto destacar a alguien, más injusto sería en este caso no decir que Alex ha sido la persona más importante en mi día a día durante los años de trabajo en Sant Pau.

De los mejores he podido aprender en el servicio de neurología del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau y por ello agradezco como representantes del servicio a los dos directores que he tenido: Rafael Blesa y Alberto Lleó. Y también un agradecimiento a todos los profesionales de otros servicios, muy especialmente de urgencias y semicríticos, con los que he trabajado conjuntamente en la atención de los pacientes.

Un muy especial agradecimiento a enfermería y resto de personal de la sala C3, que tanto me han ayudado y enseñado y con los que tan buenos momentos he pasado; a cualquier hora de la mañana, de la tarde y, por supuesto, de la madrugada.

I també un agraïment pels companys amb els quals vaig treballar a l'hospital i ja s'han jubilat. Entre ells he de mencionar al neuròleg Carles Roig per la seva generositat i per haver continuat ensenyant-me tantes coses un cop jubilat i a la treballadora social Pilar Pascual per la seva forma d'entendre la dignitat de la persona i la seva capacitat de trencar motlles.

A l'Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya (AQuAS). Gràcies al Registre Codi ictus Catalunya (CICAT) he pogut dur a terme el primer treball d'aquesta tesi. És una institució que monitora l'activitat assistencial i fa que millori i que facilita la recerca clínica de qualitat.

Al Gobierno de España por financiar a través del Instituto Carlos III mi contrato Río Hortega, la red Invictus, y el proyecto FIS Coliseum. Así como a la Unión Europea que los ha cofinanciado a través de los fondos FEDER. Pero este agradecimiento va más allá de la financiación. Es, sobre todo, un agradecimiento por aportar un marco de democracia liberal, de estado de derecho y de estado del bienestar, con la educación y la sanidad públicas como prestaciones definitorias de este último. Sin tener la suerte de vivir en este marco, no hubiera podido hacer esta tesis. Es importante agradecer lo que se tiene, pero también lo es que, se dedique uno a escribir una tesis o a cualquier otra labor, se reserve tiempo y esfuerzo para intentar que la democracia liberal-social mejore y se extienda.

Al meu amic Jaume Llopis, pel seu consell i per mostrar-me com estimar i gaudir del coneixement seguint un camí molt personal i allunyat dels límits de l'ortodòxia.

Al meu professor de català, l'eivissenc Joan Marí, per la seva exhaustiva revisió de la tesi (els errors que hi hagi són meus). Ha estat un plaer retrobar-me amb ell i m'ha fet il·lusió.

A Nacho Aracil Bolaños por nuestros *café de seguimiento de tesis* que han sido de las mejores partes de hacer esta tesis. A Fernando Fayos Vidal por su vocación inspiradora. Y al resto de mis residentes mayores y pequeños: Una de las posibles definiciones de familia sería grupo de personas a las que no escoges y con las que tienes que pasar muchas horas, vivir muchas experiencias, muchos momentos... y, esto es lo que sois todos los que habéis compartido residencia conmigo. Y, por supuesto, a los nuevos residentes, porque, como me ha enseñado Joan, estar con vosotros es la mejor forma de seguir aprendiendo y de mantenerse joven y conectado a la nueva realidad; especialmente importante si eres un viejoven. A los miembros del Club Chus&Wine y sus *guest stars*, por todos los momentos compartidos en el hospital y fuera, por todas esas tardes de charla y música en el ático. A Elena, Janina y Rojas por no echarme del grupo a pesar de que esta tesis haya sido de vascular.

A mis amigos y a mi familia, tíos y primos, a los amigos que son como si fueran familia. A aquellos a los que veo con mayor frecuencia y a los que hace demasiado que no veo pero que, cuando nos encontramos, es como si no hubiera pasado el tiempo.

A mis padres y a mi hermana, no hace falta decir lo importantes que son para mí. A mis padres, además de por lo obvio durante tantos años, imagínate, si no les diera las

gracias a mis padres, ¡qué ingrato sería! Pero quiero particularizar también sobre estos últimos años en los que están invirtiendo gran parte del júbilo de su jubilación en ayudarnos con tápers y multitud de cosas logísticas. Sin su apoyo diario no podría hacer todo lo que hago y tendría que renunciar a cosas. Y a mi hermana Ana, siempre tan sonriente, transmitiendo esa vitalidad y con esa manera de afrontar los retos y relacionarse con el mundo. Seguimos compartimos libros (aunque no los leemos simultáneamente como los de Harry Potter) y patinando por Barcelona mientras hablamos.

A Paula por hacer que neurología = :), por tu firme apoyo que me permite andar zarandeando cosas, por limitar el número de diarios y revistas a los que estoy suscrito, por cómo me ha acogido tu familia, por haber incorporado la canaria a mis diferentes identidades que configuran una ciudadanía global, por continuar hoy sin desintoxicarnos, por enseñarme el significado del verbo escachar y a escuchar el mar desde donde parecía imposible oírlo, por nuestro futuro bucanero... y por sentarte a mi lado para hacer que me concentrara y, feliz, escribiera esta tesis de una vez.

Abreviacions

ACA = artèria cerebral anterior

ACI = artèria caròtida interna

ACM = artèria cerebral mitjana

ACP = artèria cerebral posterior

AHA/ASA = American Heart Association/American Stroke Association

angioTC = angiografia per tomografia computeritzada

aOR = odds ratio ajustada

ASD = arteriografia per sostracció digital

ASPECTS = Alberta Stroke Program Early Computed Tomography Score

AVADs = anys de vida ajustat per discapacitat

CC = circulació col·lateral

CICAT = registre codi ictus Catalunya

CS = *collateral score*

DE = desviació estàndard

IC = interval de confiança

IIA = ictus isquèmic agut

M1 = segment M1 de l'artèria cerebral mitjana

M2 = segment M2 de l'artèria cerebral mitjana

mRS = modified Rankin scale

NIHSS = National Institute of Health Stroke Scale

OGV = oclusió gran vas

OR = odds ratio

OVMD = oclusió de vas mig distal

PA = pressió arterial

PAM = pressió arterial mitjana

PAS = pressió arterial sistòlica

r-tPA = *recombinant tissue-type plasminogen activator*, activador recombinant del plasminogen tissular

RIQ = rang interquartílic

RM = ressonància magnètica

TC = tomografia computeritzada

TEV = tractament endovascular

TICI = thrombolysis in cerebral infarction

Índex

Resum	13
Resum en anglès (Abstract)	16
1 Introducció	20
1.1 L'ictus Isquèmic: definició i epidemiologia	20
1.2 Tractaments de reperfusió en l'ictus agut	21
1.3 Triatge radiològic per a la realització de tractament endovascular	24
1.4 Codi ictus i logística al nostre entorn	26
1.5 Percentatge de pacients tractats amb tractament endovascular i resultat clínic: hi ha marge de millora	27
1.6 Una bona circulació col·lateral, factor de bon pronòstic. Mesura del grau de circulació col·lateral	28
1.7 Factors modificables relacionats amb la circulació col·lateral: la pressió arterial ..	30
2 Hipòtesis	32
2.1 Hipòtesi principal	32
2.2 Hipòtesis específiques	32
3 Objectius	33
3.1 Objectiu general	33
3.2 Objectius específics	33
4 Compendi d'articles	34
4.1 Article 1	35
4.2 Article 2	49
5 Resum global dels resultats	62
6 Resum global de la discussió	74
7 Conclusions	85
8 Línies d'investigació futures	86
9 Bibliografia	88
10 Annexos	97
10.1 Annex 1: Escala NIHSS	97
10.2 Annex 2: Finançament i beques	98

Resum

El tractament endovascular és cabdal en els pacients amb ictus isquèmic agut amb oclusió de gran vas. No obstant, una percentatge important d'aquests pacients no rep tractament endovascular. Per una altra banda, dels pacients sotmesos al tractament endovascular, menys de la meitat aconsegueix un bon resultat clínic als tres mesos. Estudis previs demostren que els pacients amb una millor circulació col·lateral cerebral aconsegueixen un millor resultat funcional i hi ha indicis teòrics que la circulació col·lateral es relaciona amb la pressió arterial.

L'objectiu d'aquesta tesi és estudiar possibles estratègies per a optimitzar el tractament endovascular en els pacients amb ictus isquèmic agut a través de l'anàlisi dels criteris de selecció per a indicar el tractament i l'estudi de la relació de la pressió arterial amb el grau de circulació col·lateral.

A la primera part d'aquesta tesi, corresponent a l'article 1, el nostre objectiu fou descriure el percentatge de pacients amb ictus isquèmic agut que reberen tractament endovascular i els motius que dugueren a no indicar-lo, així com analitzar aquells motius modificables i el potencial augment de pacients tractats que implicarien. Per a dur-lo a terme, estudiarem els pacients del registre CICAT al primer semestre de l'any 2018, que eren tots els pacients consecutius atesos sota l'activació de codi ictus a Catalunya; es tractà, doncs, d'un estudi poblacional.

Obtinguérem els següents resultats: El codi ictus va ser activat en 3060 pacients. Després d'excloure 323 pacients amb hemorràgia intracranial, 32 amb hemorràgia subaracnoidal i 502 amb patologies que imitaven els símptomes d'un ictus agut, resultaren 2203 pacients amb ictus isquèmic agut. Els pacients amb ictus isquèmic agut tenien una edat mitjana de $72,8 \pm 13,8$ anys i el 44,6% eren dones. Dels 2203 pacients amb ictus isquèmic agut, 405 (18,4%) foren tractats amb tractament endovascular. Analitzàrem els motius per a no dur a terme tractament endovascular. Els següents motius van ser considerats no modificables: absència d'oclusió de gran vas (922, 41,9%), accident isquèmic transitori (206, 9,4%) i més d'un motiu principal (124, 5,6%). Els motius potencialment modificables canviant els criteris de selecció foren: una oclusió de gran vas considerada distal o no tributària de tractament (48, 2,2%), símptomes massa lleus per a ser tractats (222, 10,1%), criteri neuroradiològic (129, 5,9%),

edat/estat funcional previ/comorbiditats mèdiques (129, 5,9%) i una finestra temporal terapèutica de més de 8 hores (16, 0,7%).

D'aquesta primera part de la tesi concloguérem que, entre els motius per a desestimar el tractament endovascular en pacients amb ictus isquèmic agut, fins a un 24,7% són potencialment modificables i, per tant, canviant els criteris de selecció, es podria arribar a augmentar el percentatge de pacients tractats de l'actual 18,4% fins a un màxim del 43,8%. El benefici clínic d'aquest increment és incert i caldran assajos clínics que canviïn els criteris de selecció dels pacients amb ictus isquèmic agut que han de ser tractats amb tractament endovascular.

A la segona part de la tesi, corresponent a l'article 2, el nostre objectiu fou estudiar la relació entre la pressió arterial basal a l'arribada a urgències i el grau de circulació col·lateral quantificat automàticament a l'angioTC basal en pacients amb ictus isquèmic sotmesos a tractament endovascular i determinar el seu valor pronòstic. Per a això, realitzàrem un estudi retrospectiu de 101 pacients consecutius amb ictus isquèmic agut amb oclusió de gran vas de territori anterior tractats amb tractament endovascular durant dos anys (2018-19) a l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Els pacients tenien una edat mitjana de $72,1 \pm 13,1$ anys i el 56,4% eren dones. Quantificàrem automàticament la Collateral Score (CS) dels pacients a l'angioTC basal amb un programari validat (Brainomix Ltd., Oxford, UK). Així classificàrem els pacients segons la seva categoria de CS: 7 pacients (6,9%) foren classificats com CS=0 (< 10% de circulació col·lateral al territori de l'artèria cerebral mitjana oclusa), 15 pacients (14,9%) com CS=1 (11-50% de CC), 43 pacients (42,6%) com CS=2 (51-90% de CC) i 36 (35,6%) com CS = 3 (> 90% de CC). Una pressió arterial sistòlica més elevada [aOR 0,79 per a un increment de 10 mmHg (IC 95%: 0,68–0,92)] i una NIHSS basal més alta [aOR 0,90 (IC 95%: 0,84–0,96)] foren variables independentment associades a una CS més baixa. Un segon model, substituint la pressió arterial sistòlica per la mitjana, donà resultats molt similars. L'OR comú de millorar un punt a la mRS dels 3 mesos de seguiment fou de 1,63 (IC 95%: 1,10–2,44) , la qual cosa afavorí una millor categoria de CS. Després d'ajustar per edat, l'OR comú fou de 1,58 (IC 95%, 1,05–2,39).

En aquesta segona part de la tesi s'arribà a la conclusió que, en pacients amb ictus isquèmic agut degut a oclusió de gran vas de territori anterior, la pressió arterial sistòlica i mitjana a l'ingrés a urgències està associada de forma independent i inversa amb la CS automàticament quantificada a l'angioTC basal. A més, una millor CS valorada de forma automatitzada s'associa amb un millor resultat clínic als tres mesos d'evolució. Es

necessiten dades prospectives i assajos clínics per a determinar quin és el millor maneig de la pressió arterial, i altres factors modificables, abans, durant i després del tractament endovascular per a aconseguir una circulació col·lateral òptima.

Resum en anglès (Abstract)

Endovascular treatment is essential in selected patients with acute ischemic stroke and large vessel occlusion. However, a significant percentage of these patients do not receive endovascular treatment. In addition, less than half of the patients who undergo endovascular treatment achieve a good clinical outcome at three months. Better cerebral collateral circulation is associated with better functional outcome, and there is theoretical evidence that collateral circulation may be related to blood pressure.

The aim of this PhD thesis is to study potential strategies to optimize endovascular treatment in patients with acute ischemic stroke by analyzing the selection criteria for treatment indication and by studying the association of blood pressure with the degree of collateral circulation.

In the first part of this thesis, corresponding to article 1, we aimed to describe the reasons to exclude patients with acute ischemic stroke for endovascular treatment and discuss which of them were modifiable. We evaluated patients with acute ischemic stroke in a prospective population-based multicenter registry (Codi Ictus Catalunya registry) that includes all stroke code activations from January to June 2018 in Catalonia, Spain. We analyzed the major reasons for not treating with endovascular treatment. We obtained the following results. Stroke code was activated in 3060 patients. After excluding 355 intracranial hemorrhages and 502 stroke mimics, the study population resulted in 2203 patients with acute ischemic stroke (mean age 72.8 ± 13.8 years; 44.6% were women). Of them, 405 (18.4%) were treated with endovascular treatment. In the analysis of the reasons for not performing endovascular treatment, the following reasons were considered not modifiable: absence of large intracranial vessel occlusion (922, 41.9%), transient ischemic attack (206, 9.4%), and more than one cause (124, 5.6%). The potentially modifiable reasons for not performing endovascular treatment by changing selection criteria were as follows: an intracranial artery occlusion that was considered inaccessible or not indicated (48, 2.2%); clinical presentation that was considered too mild to be treated (222, 10.1%); neuroimaging criteria (129, 5.9%), age/prior modified Rankin Scale score/medical comorbidities (129, 5.9%), and therapeutic time window >8 hours (16, 0.7%).

The conclusion of this first work was that, in our area, considering all potentially modifiable causes for not performing endovascular treatment, the percentage of patients

with acute ischemic stroke eligible for endovascular treatment could increase from 18.4% to a maximum of 43.1%. The clinical benefit of this increase is still uncertain and should be confirmed in future trials.

In the second part of this thesis corresponding to article 2, we aimed to determine whether the degree of collateral circulation is associated with blood pressure on admission to the emergency room in acute ischemic stroke patients treated with endovascular treatment and to determine its prognostic value. For this purpose, we evaluated patients with anterior large vessel occlusion treated with endovascular treatment in a single-center prospective registry. We collected clinical and radiological data. Automated and validated software (Brainomix Ltd., Oxford, UK) was used to generate the collateral score (CS) from the baseline single-phase CT angiography: 0, filling of $\leq 10\%$ of the occluded middle cerebral artery territory; 1, 11–50%; 2, 51–90%; 3, $>90\%$. When dichotomized, we considered that CS was good (CS=2–3), or poor (CS=0–1). Admission blood pressure was the first value recorded as part of routine clinical care on admission to the emergency department with a non-invasive blood pressure cuff. We performed bivariate and multivariable ordinal logistic regression analysis to predict CS categories in our population. The secondary outcome was to determine the influence of automated CS on functional outcome at 3 months. We defined favorable functional outcomes as a modified Rankin scale score of 0–2 at 3 months. We obtained the following results. We included 101 patients with a mean age of 72.1 ± 13.1 years and 56.4% of them were women. We classified patients into 4 groups according to the CS: 7 patients (6.9%) as CS = 0, 15 (14.9%) as CS = 1, 43 (42.6%) as CS = 2 and 36 (35.6%) as CS = 3. In model 1, higher admission systolic blood pressure [aOR per 10 mmHg increase 0.79 (95% CI 0.68–0.92)] and higher baseline NIHSS [aOR 0.90 (95% CI, 0.84–0.96)] were associated with a worse CS. Similarly, in model 2, higher admission mean blood pressure [aOR for 10mmHg increase 0.70 (95% CI 0.54–0.90)] and higher baseline NIHSS [aOR 0.90 (95% CI, 0.83–0.95)] were associated with a lower category of CS. The common OR of improving 1 point on the 3-month mRS was 1.63 (95% CI, 1.10–2.44) favoring a better CS ($p = 0.016$).

The conclusion of this second work was that, in acute ischemic stroke patients with anterior large vessel occlusion treated with endovascular treatment, admission systolic blood pressure was inversely associated with the automated scoring of CS on baseline CT angiography. Moreover, a good CS was associated with a favorable outcome. Prospective data and clinical trials to determine the best management of blood pressure

and other modifiable factors to maintain optimal collateral circulation peri-endovascular treatment are needed.

1 Introducció

1.1 L'ictus isquèmic: definició i epidemiologia

El terme ictus, que és l'equivalent a l'anglès *stroke*, engloba un grup molt heterogeni de malalties. El concepte ictus comprèn les malalties vasculars del sistema nerviós central que es presenten amb una clínica neurològica focal aguda deficitària. Inclou dos grans subgrups: l'ictus isquèmic i l'hemorràgic. L'ictus isquèmic és un episodi de disfunció neurològica d'instauració aguda causat per una disminució de la circulació sanguínia focal a un o diversos territoris arterials del sistema nerviós central (però una isquèmia global no seria considerada un ictus). Quan tenim una evidència de necrosi del teixit del sistema nerviós central, l'anomenem infart i quan la clínica es resol i no existeix evidència d'infart a la neuroimatge, l'anomenem ictus isquèmic transitori o, per la traducció literal de l'anglès, accident isquèmic transitori (AIT) (1).

L'ictus té una alta incidència. A l'estudi IBERICTUS (2) es va estimar una incidència anual (estandarditzada per edat) de primer episodi d'ictus a Espanya de 176/100000 (95% IC, 169-182) i d'ictus isquèmic de 118/100000 (95% IC, 112-123). La incidència global d'ictus al 2016 fou de 137/100000 (95% IC, 127-147) i d'ictus isquèmic al 2017 de 101/100000 (95% IC, 91-114) (3). Es pot veure la distribució de la incidència per països a la Figura 1. L'ictus és la segona causa global de mort; provocà 5,5 milions (95% IC, 5,3-5,7) de morts arreu del món al 2016 (4). I provoca un gran impacte i càrrega sanitària i un important cost tant social com econòmic al ser una de les causes principals de discapacitat adquirida arreu del món (4). Malgrat les millores en l'assistència dels pacients amb ictus, el grau de discapacitat que provoca a nivell global (mesurat en anys de vida ajustat per discapacitat (AVADs), una mesura que expressa els anys de vida perduts per una malaltia tant per mort prematura com per discapacitat) ha augmentat dels 95 milions d'AVADs (95% IC, 92-101) del 1990 als 116,4 milions d'AVADs (95% IC, 111-121) al 2016 (4). Per tot això, la investigació en aquest camp hauria de ser prioritària ja que petits avenços poden potencialment provocar un gran benefici des d'un punt de vista global.

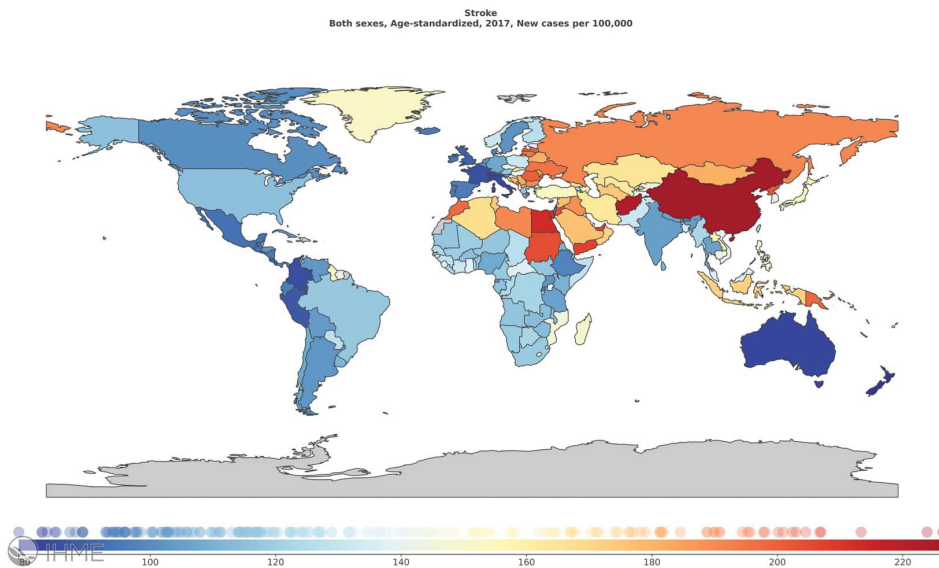


Figura 1. Incidència estandarditzada per edat per països al 2017. Imatge de: Global Epidemiology of Stroke and Access to Acute Ischemic Stroke Interventions, Saini et al, *Neurology* 2021 (3).

1.2 Tractaments de reperfusió en l'ictus agut

Per tractar un pacient amb un ictus isquèmic agut (IIA) disposem de dos tipus de tractaments de reperfusió en fase aguda que milloren les probabilitats de restablir el flux sanguini cerebral de l'àrea hipoperfosa i de tenir un bon resultat clínic amb menor discapacitat després d'un ictus: la fibrinòlisi endovenosa amb activador recombinant del plasminogen tissular (r-tPA) i el tractament endovascular (TEV).

El 1995 l'assaig NINDS demostrà que als pacients amb IIA als quals s'administrà r-tPA durant les primeres 3 hores des de l'aparició dels símptomes, malgrat la major incidència d'hemorràgia cerebral simptomàtica, tingueren un millor resultat clínic funcional als tres mesos en comparació amb aquells que no reberen el tractament (el resultat clínic es mesurà amb l'escala de Rankin modificada [mRS], que explicarem més endavant) (5). Al 2008, l'assaig ECASS III demostrà també una milloria del resultat funcional en aquells pacients tractats entre les 3 i les 4,5 hores (6). A Europa, la fibrinòlisi endovenosa s'administra fins a les 4,5 hores des de l'inici de l'ictus isquèmic si no existeixen contraindicacions (7). Tres assajos recents han permès estendre aquesta finestra fins a les 9 hores seleccionant els pacients amb TC de perfusió o RM (8).

El registre de vida real SITS-MOST (9) i la metanàlisi dels assajos clínics (10) confirmaren que la fibrinòlisi endovenosa amb r-tPA s'associava a un millor resultat funcional. Els pacients tractats obtingueren un millor resultat clínic que els no tractats: al voltant de la meitat dels pacients tractats aconseguiren un mRS=0-2 i un terç un mRS=0-1 als 3 mesos, malgrat la major freqüència d'hemorràgies cerebrals simptomàtiques. Les limitacions de la fibrinòlisi endovenosa com ara una finestra terapèutica limitada, les contraindicacions per a la seva administració (cirurgia recent, alteració de la coagulació, antecedent d'hemorràgia cerebral, etc) així com que es tracta d'un tractament menys efectiu en els pacients amb una oclusió de gran vas intracranial (OGV) proximal (11), feu que, en pacients amb un IIA i una OGV, s'hagués de valorar la possibilitat de realitzar un TEV que augmentés les opcions de revascularitzar el vas i d'obtenir un millor resultat funcional dels pacients. Els primers assajos clínics sobre tractament intraarterial amb fibrinòlisi (12) no varen ser aplicables a la pràctica clínica. Els assajos posteriors, ja sobre TEV amb mecanismes mecànics, varen resultar neutres quant a benefici clínic (13–15).

Des de la publicació al 2015 dels cinc assajos clínics cabdals (11,16–19) sobre el TEV en l'IIA i la metaanàlisi de les seves dades (20), hi ha evidència que el TEV és efectiu per a tractar pacients seleccionats amb IIA amb OGV quan es duu a terme durant les 6 primeres hores d'evolució de l'ictus. Estudis recents (21,22) han estès aquesta finestra temporal fins a les 24 hores d'evolució en un subgrup de pacients amb OGV i una regió de teixit isquèmica però sense evidència que suggereixi que l'infart està establert.

Un registre de pacients consecutius entre 2014 i 2017 inclogué 170 pacients tractats amb TEV i 30 controls. Aquesta diferència fou deguda a la ràpida expansió del TEV i la seva superioritat: entre els pacients que reberen TEV, el 53% aconseguiren un bon resultat clínic als 3 mesos (definit com un mRS=0-2), enfront al 10% d'aquells que no foren tractats amb TEV (23).

Els pacients candidats a TEV són, conceptualment, aquells pacients amb IIA, una clínica neurològica rellevant, una OGV i sense un gran nucli isquèmic establert a la neuroimatge (7,24). A la primera part d'aquesta tesi, es discutirà sobre aquests criteris.

No existeixen les escales perfectes per a valorar la gravetat clínica d'un pacient amb un ictus i el seu resultat funcional després de patir-lo, però, tant a la recerca com a la

pràctica clínica, s'han imposat sense dubtes l'escala National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS) i la mRS, respectivament.

L'exploració neurològica del pacient amb un IIA ha de ser feta a consciència, però d'una forma ràpida. L'ús d'una escala com la NIHSS (veure annex 1) proporciona les pautes per a fer una exploració neurològica estandarditzada, ordenada i factible de forma ràpida. A més, quantifica el dèficit neurològic, facilita la comparació entre exploracions de diferents professionals, la comunicació entre ells i ajuda a decidir la indicació de tractaments de reperfusió (25).

L'escala mRS (26,27) és la més utilitzada per a valorar el grau de dependència dels pacients atesos per malalties vasculars cerebrals. Aquesta escala té les següents categories:

0 - Cap símptoma.

1 - Sense discapacitat significativa, capaç de dur a terme qualsevol tasca.

2 - Discapacitat lleu. Incapaç de realitzar alguna de les seves activitats prèvies, però capaç de fer-se càrrec sense ajuda dels seus assumptes personals.

3 - Discapacitat moderada. Requereix una mica d'ajuda, però pot caminar sense assistència.

4 - Discapacitat moderadament greu. Incapaç de caminar sense assistència d'una altra persona i no pot atendre les seves pròpies necessitats corporals sense ajuda.

5 - Discapacitat greu. Enllitat, incontinent i amb requeriments de cures i atenció constant per part d'infermeria.

6 - Mort.

La immensa majoria d'assajos i estudis utilitzen la mRS des de fa molt anys. En particular, fou l'escala utilitzada per valorar el resultat clínic dels assajos clínics que demostraren l'efectivitat tant de la fibrinòlisi endovenosa amb r-tPA com del TEV. Les seves fortaleses són que cobreix tot el ventall de possibilitats (des d'estar asimptomàtic a la mort), les seves categories són intuïtives, demostra bona correlació amb mesures objectives de l'ictus com el volum d'infart i té una bona correlació amb altres escales. Un dels problemes és que té un número limitat de categories que pot ometre beneficis clínics petits; per altra banda, un canvi d'un punt en aquesta escala és significatiu. Una de les limitacions de l'escala són els problemes de reproductibilitat entre examinadors (27,28). Per això és important l'entrenament i certificació dels examinadors o l'ús de qüestionaris preestablerts (27). Tot i ser una escala dissenyada per a valorar el resultat clínic funcional després d'un ictus, també s'utilitza per a valorar la funcionalitat prèvia.

1.3 Triatge radiològic per a la realització de tractament endovascular

A més d'una avaluació clínica rigorosa, s'ha de dur a terme un triatge neuroradiològic que ha de ser fiable, ràpid i ha d'estar disponible les 24 hores del dia per a prendre decisions diagnòstiques i terapèutiques molt rellevants de forma ferma i ràpida.

El TC cranial és la primera prova d'imatge que es duu a terme, i que en els pacients amb un ictus agut permet descartar una hemorràgia intracranial així com identificar imatges que suggereixen la presència d'un IIA.

A continuació, si s'ha descartat hemorràgia i es considera que clínicament el pacient és possible que pugui tenir una OGV potencialment tributària de TEV, s'ha de fer una angiografia. Clàssicament, s'havia de fer una angiografia per sostracció digital (ASD), que continua sent el patró or per a valoració angiogràfica intracranial, però les guies recomanen avui dia fer primer una angiografia incruenta el més aviat possible, que podria ser amb ressonància magnètica (RM) o angiografia per tomografia computeritzada (angioTC) (24), que permeten avaluar la presència d'una OGV. Els assajos cabdals del TEV utilitzaren ambdues tècniques, però amb molta més freqüència l'angioTC (11,16–19). L'angioTC ha demostrat tenir millor precisió per a detectar OGV que l'angioRM (29), a més de ser una tècnica més disponible i que consumeix menys temps. L'angioTC de cap i coll (des de l'arc aòrtic fins al vèrtex) és, de fet, la tècnica hegemònica en el triatge neuroradiològic del codi ictus als hospitals del nostre entorn per a avaluar les artèries extracranials i intracranials que suplementen flux sanguini al cervell i per a valorar la presència d'una OGV (30).

L'existència d'un gran infart establert és un criteri d'exclusió per al TEV. Aquesta valoració es pot fer tant per TC com per RM, però pel que acabem d'esmentar, ens centrarem en les tècniques basades en TC. Durant les primeres 6 hores d'evolució, aquesta informació es pot deduir d'una TC basal simple (24). Per a estandarditzar aquesta valoració, l'escala més utilitzada és l'*Alberta Stroke Program Early Computed Tomography Score* (ASPECTS) (31,32), que defineix 10 zones al territori vascular anterior de l'hemisferi isquèmic (veure Figura 2), i que puntuja cada zona 0 si hi ha signes d'isquèmia establerta o 1 si no n'hi ha. La puntuació de l'escala ASPECTS pren valors entre 0 i 10. Es discutirà a la primera part d'aquesta tesi sobre quin ha de ser el llindar per a indicar TEV. Les guies consideren que la indicació amb el millor grau d'evidència és per a puntuacions de l'escala de ASPECTS majors o igual a 6 (24).

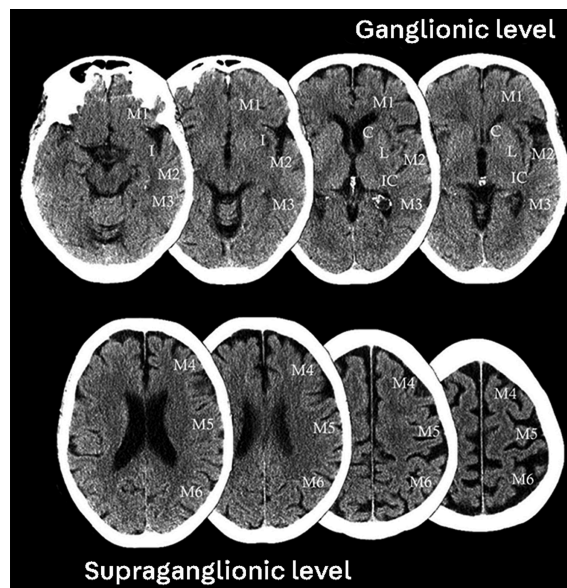


Figura 2. Representació de les 10 àrees que s'avaluen per a donar la puntuació a l'escala d'ASPECTS aplicada al TC cerebral. M1 a M6 són sis regions corticals diferents al territori vascular de l'ACM. Ganglionic level = nivell ganglis basals; Supraganglionic level = per sobre dels ganglis basals; C= nuclis caudats; I = ínsula; CI = càpsula interna; L = nuclis lentiformes. Imatge de: Neuroimaging in Acute Stroke, Menon, Continuum 2020 (30).

De la selecció de pacients en base al temps d'evolució i un TC cranial simple, es feu el pas a seleccionar pacients en base al grau d'hipoperfusió del teixit cerebral mitjançant tècniques de neuroimatge multimodal, que permeten ampliar la finestra temporal del TEV. Actualment, per a pacients amb IIA i una evolució de 6 a 24 hores des de la darrera vegada vistos asimptomàtics, per a indicar TEV (24) caldrà que compleixin criteris dels assajos que estengueren la finestra terapèutica del TEV: DAWN (22) o DEFUSE-3 (21). Es pot resumir, com a idea conceptual, que han de tenir una falta de coincidència, és a dir, hi ha d'haver *mismatch* (anglicisme molt arrelat i que per comoditat utilitzarem en aquesta tesi) entre l'àrea d'hipoperfusió que considerem que està provocant un dany reversible (concepte clàssic de penombra isquèmica) i l'àrea amb una hipoperfusió més greu que s'interpreta com a necròtica (*ischemic core* en anglès). És a dir, hi ha d'haver una àrea significativa amb hipoperfusió, però sense dades a la neuroimatge multimodal que suggereixin que hi ha una lesió isquèmica irreversible. Aquest *mismatch* es valora tenint en compte la clínica del pacient i la neuroimatge multimodal, habitualment mitjançant un TC de perfusió. Es pot veure a la Figura 3 un gràfic esquemàtic del triatge neuroradiològic.

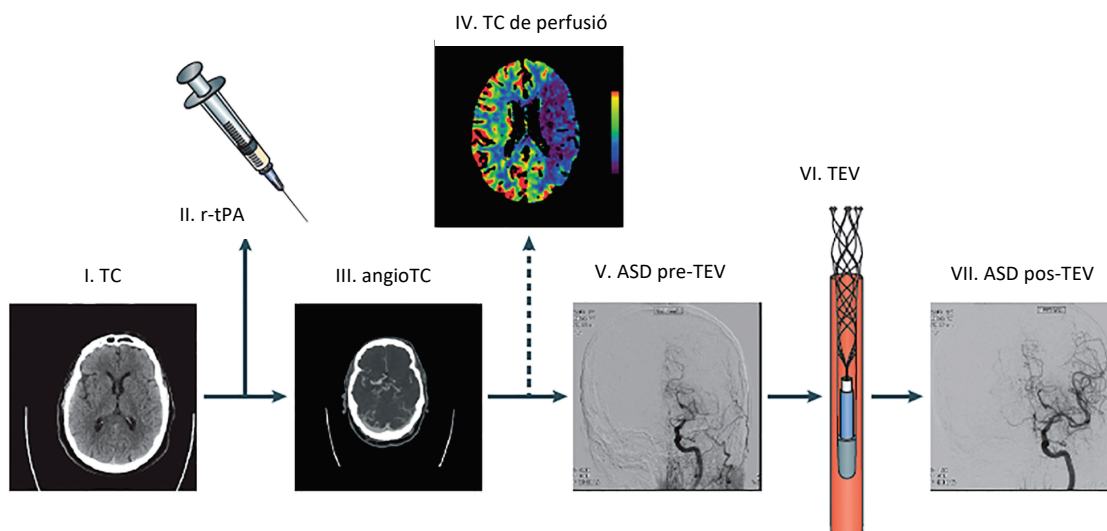


Figura 3. Gràfic que il·lustra la seqüència de passos en el tractament de fase aguda d'un pacient amb IIA. I. TC cranial simple per a descartar hemorràgia cerebral i valorar el grau de isquèmia establert (amb escala ASPECTS). II. En absència de contraindicacions, s'administra r-tPA endovenós. III. Es realitza angioTC per a valorar la presència d'una OGV. IV. El TC de perfusió és opcional a les primeres 6 hores d'evolució, però actualment és necessari entre les 6 i les 24 hores d'evolució per a indicar TEV. V. ASD (arteriografia per sostracció digital) prèvia al TEV. VI. TEV. VII. ASD després del TEV. Imatge adaptada de: Update on treatment of acute stroke, Rabinstein, Continuum 2020 (33).

1.4 Codi ictus i logística al nostre entorn

L'eficàcia tant de la fibrinòlisi endovenosa amb r-tPA com del TEV és molt dependent de la velocitat amb la qual es dugui a terme (10,20). El codi ictus és el que permet aplicar aquests tractaments el més ràpid possible, protocol·litzant l'engranatge i funcionament coordinat de tots els professionals implicats en l'atenció del pacient amb un IIA, tant extrahospitalàriament com a l'hospital.

Quan se sospiti un IIA en un pacient, des de qualsevol nivell dins de l'atenció sanitària s'activarà el codi ictus si es compleixen els criteris d'activació i, en cas que aquesta activació sigui extrahospitalària, el Sistema d'Emergències Mèdiques (SEM) coordinarà un trasllat prioritari al centre d'ictus més proper i realitzarà una prenotificació a aquest centre.

Els criteris d'activació del codi ictus pel Sistema d'Emergències Mèdiques durant el període analitzat a la primera part d'aquesta tesi eren: positivitat d'escala RAPID (Rigui Aixequi Parli Ictus De pressa, equivalent a l'escala FAST en anglès), negativitat del test RANCOM (l'equivalent a una puntuació de 0-3 a l'escala mRS) i menys de 8 hores des

de l'última vegada que el pacient havia estat vist bé o que fos un ictus del despertar. No hi havia restricció per edat.

El sistema de codi ictus a Catalunya fou planificat d'acord amb la població resident a Catalunya, que al primer semestre del 2018 era de 7,5 milions de persones aproximadament. Els pacients amb IIA atesos a urgències sota l'activació del codi ictus eren a Catalunya entre el 55 i el 60%. El TEV només estava disponible als centres terciaris d'ictus (34). Molts pacients foren avaluats primer a centres d'ictus primaris o a centres inclosos a la xarxa teleictus (35), on el tractament mèdic inicial, r-tPA inclòs, podia ser administrat abans de derivar a un centre terciari d'ictus per a realitzar el TEV (36).

1.5 Percentatge de pacients tractats amb tractament endovascular i resultat clínic: hi ha marge de millora

El TEV és un tractament eficaç i essencial per l'IIA. Cal tenir en compte que la mitjana europea de taxa de TEV quan es tenen en compte tots els pacients amb IIA era del 1,9% i que als països amb taxes més altes, aquestes no superaven el 6% (37). També s'ha de considerar que l'Stroke Alliance for Europe (SAFE) ha determinat com a un objectiu pel 2030 que les taxes de TEV en pacients amb IIA siguin superiors al 5% a tots els països europeus (38). Si ens restringim a aquells pacients atesos com a codi ictus a regions com la nostra amb una molt bona logística, aquest percentatge no arriba al 20% (39). Aquests números són molt pitjors a escala mundial (3).

Podem extreure alguna informació sobre els motius que porten a no tractar els pacients amb IIA amb TEV dels assajos cabdals (11,16–19) així com de les seves metanàlisis (20,40). També hi ha estudis observacionals que han avaluat aquests motius en pacients amb sospita d'OGV que són transferits a un centre terciari d'ictus (41–43). No obstant, els motius per a no tractar pacients amb IIA amb TEV no han estat estudiats sistemàticament en pacients consecutius en un estudi poblacional i, per tant, no hi ha prou dades a la literatura per a avaluar-los amb detall. Identificar aquests motius és un pas imprescindible per a poder augmentar el número de pacients tractats amb TEV.

Cal afegir que, dels pacients tractats amb TEV, no arriben a la meitat aquells que aconsegueixen un bon resultat clínic als 3 mesos (entès aquest bon resultat com una puntuació entre 0 i 2 a la mRS) (20). Es podria millorar la taxa de reperfusió del territori

de l'OGV exitosa, que es troba al voltant del 70% (20,23). Però hi ha un gran nombre de pacients que, fins i tot havent aconseguit una reperfusió exitosa, no aconsegueixen un bon resultat funcional. Entre els factors que hi podrien contribuir, deixant de banda les complicacions, es troben el grau de circulació col·lateral (CC) i el nucli isquèmic, la reserva cerebral (amb l'edat, la funcionalitat basal i les lesions cerebrals cròniques com a marcadors subrogats d'aquesta), la pressió arterial (PA), la glucèmia i la febre (44).

Hi ha, doncs, marge per a optimitzar el TEV, tant augmentant el nombre de pacients tractats com millorant el resultat clínic dels que sí se sotmeten al tractament.

1.6 Una bona circulació col·lateral, factor de bon pronòstic. Mesura del grau de circulació col·lateral.

La CC cerebral és la xarxa de canals vasculars que es recluten quan es produeix una insuficiència arterial i que aporta flux sanguini a les àrees cerebrals que estan patint la isquèmia. L'anatomia arterial de la CC inclou fonts extracranials de flux sanguini (Figura 4) i intracranials de perfusió auxiliar (Figura 5). Les col·laterals acostumen a dividir-se en primàries i secundàries. Les col·laterals primàries inclouen els segments arterials del polígon de Willis mentre que l'artèria oftàlmica i els vasos leptomeninges constitueixen les col·laterals secundàries (45).



Figura 4. Circulació col·lateral extracranial. Es mostren anastomosis de les artèries facial (a), maxil·lar (b) i meníngia mitjana (c) a l'artèria oftàlmica i les anastomosis arteriolars dures de l'artèria meníngia mitjana (d) i l'artèria occipital a través del forat mastoïdal (e) i parietal (f).

Imatge de: Collateral Circulation, Liebeskind, Stroke 2003 (45).

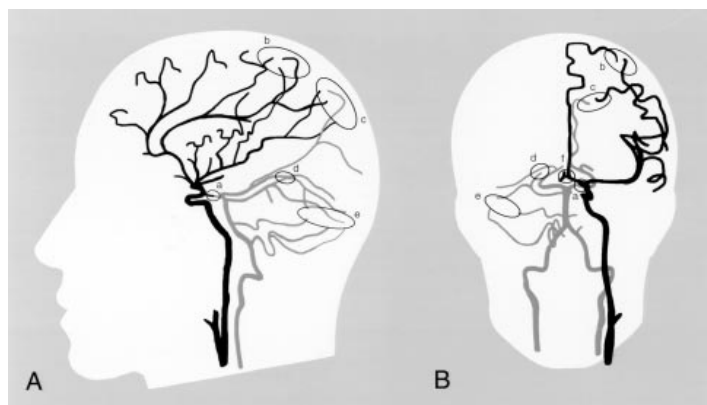


Figura 5. Circulació col·lateral intracranial en vista lateral (A) i frontal (B). Es mostren l'artèria comunicant posterior (a); les anastomosis leptomeníngies entre les artèries cerebrals anterior i mitjana (b) i entre les artèries cerebrals posterior i mitjana (c); entre les artèries cerebral posterior i cerebel·losa superior (d); anastomosi de les artèries cerebel·loses distals (e); i artèria comunicant anterior (f). Imatge de: Collateral Circulation, Liebeskind, Stroke 2003 (45).

La CC és crucial a l'hora de mantenir la perfusió a les regions cerebrals en penombra isquèmica (46) i també facilita el rentat de trombus fragmentats (45). Dels cinc assajos cabdals del TEV, un va excloure pacients amb CC pobre (16) i dos van utilitzar criteris de TC de perfusió (18,19), que depenen del grau de CC. Un millor grau de CC abans del tractament s'ha demostrat que és un factor important per a obtenir una reperfusió exitosa (47) i un bon resultat clínic (20,40) després del TEV. Per això, existeix interès a desenvolupar protocols d'imatge que incloguin aquesta informació de manera ràpida en el triatge radiològic dels pacients amb IIA que ajudin a optimitzar la selecció per a TEV i el maneig terapèutic al voltant del procediment.

Existeixen múltiples escales i puntuacions per a mesurar la CC en l'IIA, però la concordança tant intra com interobservador per a totes elles és molt modesta (48,49). La puntuació quantitativa i automatitzada de la CC a l'angioTC és una mesura fiable, ràpida i que no depèn de l'avaluador (50). Una de les escales de CC més utilitzades en l'angioTC és la descrita per Tan et al. (51). Per a una classificació en quatre graus basant-se en aquesta escala, existeix un programa informàtic validat (Brainomix Ltd., Oxford, UK) per a obtenir una puntuació de les col·laterals (CS, de l'anglès *Collateral Score*) automatitzada (52), que proporciona una quantificació objectiva i més fàcilment reproduïble per a investigadors d'altres centres. Aquest programari compara el territori de l'ACM isquèmica respecte al territori de l'ACM contralateral. Hi ha molts altres programaris que s'utilitzen per analitzar les imatges neuroradiològiques dels pacients amb IIA, tant per a fer recerca com implementats com a suport a la pràctica clínica diària.

El flux sanguini que arriba a través de la CC pot fer-ho més tard que el flux arterial anterògrad normal. És per això que l'angioTC monofàsic pot infraestimar el grau de CC en comparació amb l'angioTC multifàsic o el TC de perfusió, al ser capaços aquests de valorar fases més tardanes (49). A l'angioTC monofàsic es realitza una sola adquisició, en pic arterial; a l'angioTC multifàsic s'acostumen a realitzar dues adquisicions més a equilibri/pic venós i a una fase venosa tardana (53). El TC de perfusió també permet valorar la CC tardana, però en aquest cas es requereix una estació de postprocessament i una major irradiació del pacient (53). L'angioTC monofàsic té l'avantatge que és la tècnica més utilitzada i accessible en el codi ictus, i, per tant, els resultats basats en angioTC monofàsic són els més reproduïbles. En aquesta tesi, quan utilitzem el terme angioTC estarem fent referència a un angioTC monofàsic.

1.7 Factors modificables relacionats amb la circulació col·lateral: la pressió arterial

Tenim prou coneixement fisiopatològic per a afirmar que el gradient de pressió que es genera entre el territori distal i proximal a l'oclusió arterial juga un paper imprescindible en l'obertura de la CC (54,55). A més, al perdre's la capacitat d'autoregulació cerebral durant la fase aguda de l'ictus isquèmic, el flux cerebral es fa dependent de la PA sistèmica (56). Per tant, la PA juga un paper imprescindible tant en l'obertura i reclutament com en el manteniment de la CC. Tot i això, hi ha poques dades i contradictòries sobre l'avaluació de l'efecte de la PA basal en la CC dels pacients amb IIA (57,58).

Una millor comprensió de la interrelació entre la PA i la CC, tenint en compte que la PA és modificable amb tractament mèdic, pot dur a la possibilitat d'optimitzar la CC fent un millor maneig de les xifres de PA prèviament, durant i després del TEV.

A més, alguns estudis previs han reportat que una PA a l'admissió a urgències més elevada (59) i caigudes de les xifres de PA durant el TEV (60) s'associen amb un pitjor resultat clínic als tres mesos, fet que emfatitza la importància d'aquesta xifra de PA.

En resum, l'IIA és una malaltia greu i amb una alta incidència, que provoca una mortalitat i discapacitat significativa i que té costos socials i econòmics molt elevats. Disposem de tractaments de reperfusió eficaços com la fibrinòlisi endovenosa amb r-tPA i, especialment en casos amb OGV, el TEV. No obstant, un gran número de pacients no

es beneficien del TEV al quedar exclosos o bé al no obtenir un bon resultat clínic malgrat haver rebut el tractament i fins i tot haver aconseguit una bona reperfusió. Sabem que una millor CC es relaciona amb un millor pronòstic funcional dels pacients després del TEV i que un factor modificable com la PA podria estar relacionat amb la CC.

2 Hipòtesis

2.1 Hipòtesi principal

La modificació dels criteris de selecció per a indicar tractament endovascular i l'estudi de la relació de la circulació col·lateral amb la pressió arterial són potencials estratègies per a optimitzar el tractament endovascular en els pacients amb ictus isquèmic agut.

2.2 Hipòtesis específiques

1. Entre els actuals motius per a no indicar tractament endovascular als pacients amb ictus isquèmic agut n'hi ha de modificables. La seva modificació podria ampliar el percentatge de pacients tractats.
2. Existeix una relació entre la pressió arterial basal a l'arribada a urgències i el grau de circulació col·lateral quantificada automàticament a l'angioTC basal.
3. Els pacients amb ictus isquèmic agut i una major circulació col·lateral, quantificada automàticament a l'angioTC basal, presenten una millor evolució clínica.

3 Objectius

3.1 Objectiu general

Estudiar possibles estratègies per a optimitzar el tractament endovascular en els pacients amb ictus isquèmic agut a través de l'anàlisi dels criteris de selecció per a indicar el tractament i l'estudi de la relació de la pressió arterial amb el grau de circulació col·lateral.

3.2 Objectius específics

1. Descriure el percentatge de pacients amb ictus isquèmic agut atesos com a codi ictus tractats amb tractament endovascular i els motius per a no indicar-lo. Analitzar aquells motius modificables i el potencial augment de pacients tractats que implicarien.
2. Estudiar la relació entre la pressió arterial basal a l'arribada a urgències i el grau de circulació col·lateral quantificat automàticament a l'angioTC basal en pacients amb ictus isquèmic sotmesos a tractament endovascular.
3. Determinar el valor pronòstic del grau de circulació col·lateral quantificada automàticament a l'angioTC basal en pacients amb ictus isquèmic agut tractats amb tractament endovascular.

4 Compendi d'articles

4.1 Article 1

Guisado-Alonso D, Martínez-Domeño A, Prats-Sánchez L, et al. Reasons for Not Performing Mechanical Thrombectomy: A Population-Based Study of Stroke Codes. Stroke. 2021.

CLINICAL AND POPULATION SCIENCES

Reasons for Not Performing Mechanical Thrombectomy

A Population-Based Study of Stroke Codes

Daniel Guisado-Alonso¹, MD; Alejandro Martínez-Domeño, MD; Luis Prats-Sánchez², MD, PhD; Raquel Delgado-Mederos, MD, PhD; Pol Camps-Renom³, MD; Sònia Abilleira⁴, MD, PhD; Natalia Pérez de la Ossa, MD, PhD; Anna Ramos-Pachón⁵, MD; Pere Cardona, MD, PhD; Ana Rodríguez-Campello, MD, PhD; Carlos A. Molina, MD, PhD; Salvatore Rudilosso⁶, MD, PhD; Joan Martí-Fàbregas⁷, MD, PhD; on behalf of the Catalan Stroke Code and Reperfusion Consortium (Cat-SCR)

BACKGROUND AND PURPOSE: Mechanical thrombectomy (MT) is effective for acute ischemic stroke (AIS) in selected patients with large intracranial vessel occlusion. A minority of patients with AIS receive MT. We aimed to describe the reasons for excluding patients with AIS for MT.

METHODS: We evaluated patients with AIS in a prospective population-based multicenter registry (Codi Ictus Catalunya registry) that includes all stroke code activations from January to June 2018 in Catalonia, Spain. We analyzed the major reasons for not treating with MT.

RESULTS: Stroke code was activated in 3060 patients. Excluding 355 intracranial hemorrhages and 502 stroke mimics, resulted in 2203 patients with AIS (mean age 72.8±13.8 years; 44.6% were women). Of the patients with AIS, 405 (18.4%) were treated with MT. We analyzed the reasons for not treating with MT. The following reasons were considered not modifiable: absence of large intracranial vessel occlusion (922, 41.9%), transient ischemic attack (206, 9.4%), and more than one cause (124, 5.6%). The potentially modifiable reasons for not performing MT by changing selection criteria were as follows: an intracranial artery occlusion that was considered inaccessible or not indicated (48, 2.2%); clinical presentation that was considered too mild to be treated (222, 10.1%); neuroimaging criteria (129, 5.9%), age/prior modified Rankin Scale score/medical comorbidities (129, 5.9%), and therapeutic time window >8 hours (16, 0.7%).

CONCLUSIONS: In our area, considering all potentially modifiable causes for not performing MT, the percentage of patients with AIS eligible for MT could increase from 18.4% to a maximum of 43.1%. The clinical benefit of this increase is still uncertain and should be confirmed in future trials. Criteria for stroke code activation must be considered for the generalizability of these results.

GRAPHIC ABSTRACT: An online graphic abstract is available for this article.

Key Words: intracranial hemorrhages ■ ischemic stroke ■ neuroimaging ■ therapeutics ■ thrombectomy

Since the publication in 2015 of the 5 pivotal clinical trials concerning treatment with mechanical thrombectomy (MT)¹⁻⁵ and the meta-analysis of their data,⁶ there is evidence that MT is an effective treatment

for acute ischemic stroke (AIS) in selected patients with large intracranial vessel occlusion (LVO) when treatment is initiated within 6 hours after onset. Recent studies^{7,8} extended MT treatment up to 24 hours in a subgroup of

Downloaded from <http://ahajournals.org> by on September 19, 2022

Correspondence to: Joan Martí-Fàbregas, MD, PhD, Stroke Unit, Department of Neurology, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Carrer de Sant Quintí num 89, 08041 Barcelona, Spain. Email jmarti@santpau.cat

*A list co-investigators of the Catalan Stroke Code and Reperfusion Consortium (Cat-SCR) is available in the [Data Supplement](#). The Data Supplement is available with this article at <https://www.ahajournals.org/doi/suppl/10.1161/STROKEAHA.120.032648>.

For Sources of Funding and Disclosures, see page 2752.

© 2021 American Heart Association, Inc.

Stroke is available at www.ahajournals.org/journal/str

Nonstandard Abbreviations and Acronyms

AIS	acute ischemic stroke
ASPECTS	Alberta Stroke Program Early CT Score
CSC	comprehensive stroke center
LVO	large intracranial vessel occlusion
MCA	middle cerebral artery
mRS	modified Rankin Scale
MT	mechanical thrombectomy
NIHSS	National Institutes of Health Stroke Scale
r-tPA	recombinant tissue-type plasminogen activator
SC	stroke code

patients with LVO and a region of tissue that was ischemic but not yet infarcted. However, it has been reported^{9,10} that >80% of patients with AIS do not receive MT.

[See related article, p 2754](#)

Some information about the reasons why patients with AIS and LVO are not treated with MT can be extracted from pivotal clinical trials¹⁻⁵ and their meta-analyses.^{6,11} Also, some observational studies have evaluated these reasons in patients with suspected LVO transferred to a comprehensive stroke center (CSC).¹²⁻¹⁴ However, these reasons have not been investigated systematically in consecutive patients with AIS in a population-based study.

The aim of our study was to find out the reasons for not performing MT in patients with AIS and to identify actions that could increase the number of MT-treated patients.

METHODS

Data Availability Statement

The database containing information of deidentified patients enrolled in this study, and the statistical analysis plan will be shared at formal request by a qualified investigator who wants to replicate procedures and results. The request should be addressed to the corresponding author.

The Codi Ictus Catalunya (Stroke Code Catalonia) registry is a prospective, multicenter, official, and mandatory registry of all consecutive stroke codes (SC) in Catalonia, Spain. We studied Codi Ictus Catalunya entries during a 6-month period (January to June 2018). The data are from a total of 27 hospitals (of which 6 are CSCs). This included all SC activated in a geographic area with universal health coverage of all patients with AIS. The database is common to all centers and centralized.

The SC inclusion criteria were patients with a positive FAST (Facial palsy, any failure of Arm motor function or Speech) test, negative RANCOM test (the equivalent of a modified Rankin

Scale [mRS] score <3) and within 8 hours of known symptom onset or wake-up stroke or unknown stroke onset. There was no age restriction.

In the event of a suspicion of acute stroke from any level of care, if the SC activation criteria are met, the Emergency Medical System coordinates the priority transfer and prenotification to the nearest stroke center.

The Catalan Stroke Code system was planned according to the resident population of Catalonia that in the first semester of 2018 was 7.5 millions. Patients with AIS admitted to the emergency room that arrived through the SC system were about 55% to 60% in Catalonia. MT was only available in CSCs.¹⁵ Many patients were first evaluated in Primary Stroke Centers or in a telestroke network's hospital¹⁶ where initial treatment, including thrombolysis, can be administered before transfer to a CSC for MT.¹⁷

Our study was approved by the ethics committee, and the need for written informed consent was waived. Demographic, clinical, and imaging data from consecutive patients were prospectively collected at each center and centrally audited. On admission, a certified stroke neurologist obtained the National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) score and the pre-stroke mRS score. Imaging variables included were Alberta Stroke Program Early CT Score (ASPECTS),¹⁸ presence of an LVO (extracranial internal carotid artery, intracranial internal carotid artery, M1-segment of the middle cerebral artery (MCA), M2-segment of the MCA, basilar artery, A1 segment of the anterior cerebral artery, P1 segment of the posterior cerebral artery and vertebral arteries) detected by computed tomography angiography or magnetic resonance angiography. Workflow times, including onset, admission, imaging, and groin puncture, were also recorded. All 6 CSC followed similar criteria to select patients with LVO for MT: patients over 18 years old with a good previous functional status (mRS score ≤ 1), a relevant clinical manifestation (NIHSS score ≥ 6), no major ischemic changes in the baseline computed tomography (ASPECTS ≥ 6) and therapeutic time window for MT within the first 8 hours. The REVASCAT clinical trial (Randomized Trial of Revascularization With Solitaire FR Device Versus Best Medical Therapy in the Treatment of Acute Stroke due to Anterior Circulation Large Vessel Occlusion Presenting Within Eight Hours of Symptom Onset)³ used <8 hours instead of <6 hours as a therapeutic window limit threshold and we used that limit in our study. Our data are from the first semester of 2018, and therefore, the therapeutic window extension in multimodal imaging-selected patients, as a result of the DAWN (DWI) or CTP Assessment With Clinical Mismatch in the Triage of Wake-Up and Late Presenting Strokes Undergoing Neurointervention With Trevo)⁸ and DEFUSE-3 (The Endovascular Therapy Following Imaging Evaluation for Ischemic Stroke)⁷ trials, was in a period of clinical care implantation, after its inclusion in the American Heart Association/American Stroke Association guidelines in March 2018.¹⁹ The inclusion criteria of these 2 studies were those used in our area to treat patients with a stroke evolution time >8 hours. We evaluated both primary MT and rescue MT modalities.

The attending medical team at each center had to choose from a predesigned list (Table 1) which was the most relevant reason for not performing the MT. Although some of the options listed in Table 1 are broad, the one that best fitted the clinical situation had to be chosen. More than one reason was to be selected only in those cases where there were 2 equally important reasons. In this study, we have classified the reasons for not

Table 1. Major Causes for Nontreatment With MT

Major causes for not performing MT
Absence of large vessel occlusion
Intracranial artery occlusion considered inaccessible or not indicated*
Transient ischemic attack
Symptoms too mild to be treated:
Minor stroke (low NIHSS)*
Clinical improvement before treatment*
Neuroimaging criteria:
ASPECTS<6 on baseline CT*
Absence of mismatch in multimodal image study (when performed)*
Therapeutic time window for MT>8 h*
Age or mRS or medical comorbidities suggesting nonmodifiable poor functional outcome*
Pre-MT hemorrhagic transformation
More than one reason
No ischemic stroke
Intracerebral hemorrhage
Subarachnoid hemorrhage
Stroke mimic

ASPECTS indicates Alberta Stroke Program Early CT Score; mRS, modified Rankin Scale; MT, mechanical thrombectomy; and NIHSS, National Institutes of Health Stroke Scale.

*Potentially modifiable reasons.

performing MT as modifiable or nonmodifiable. The reasons that we considered modifiable were the ones that by changing the selection criteria would have allowed the MT to be performed.

We analyzed the reasons for excluding patients with AIS for MT. We analyzed separately the subgroup of patients with known LVO who were not treated with MT. We analyzed our results by time: 0 to 4.5 hours, 4.5 to 8 hours, and >8 hours from stroke onset to emergency room admission.

All the diagnostic and therapeutic decisions, as for example, whether the LVO was or was not accessible for MT, were made jointly by the clinicians, radiologists, and interventionists at each center.

The mRS score at 3 months after the stroke was determined by a certified team independent of the medical care team following a structured questionnaire during a telephone interview.

These data were prospectively collected in the Codi Ictus Catalunya registry described above.

We followed the RECORD reporting guidelines (Reporting of Studies Conducted Using Observational Routinely-Collected Data) to ensure the clarity and completeness of reporting of non-interventional research using routinely collected health data.²⁰

Statistical Analysis

The mean and SD were determined for quantitative continuous variables. Ordinal or non-normally distributed quantitative variables were expressed with the median and the interquartile range. Categorical variables were expressed by their number frequency and percentage. Bivariate comparisons of variables were performed between the group of MT treated and the group of untreated patients. The comparisons between quantitative variables were accomplished by using the Student *t* test or the Mann-Whitney *U* test when a nonparametric test was required. The χ^2

test was used to compare categorical variables. Missing data are reported in the results, and no data were imputed. Results were considered significant when the *P* value was <0.05 (2-sided). Statistical analyses were performed with the SPSS v25 software.

RESULTS

From January 2018 to June 2018, SC was activated in 3060 patients. After excluding 323 patients with intracerebral hemorrhage, 32 with subarachnoid hemorrhage and 502 stroke mimics, there were 2203 patients remaining who were diagnosed of AIS. Their mean age was 72.8±13.8 years and 983 of AIS (44.6%) were women. Of the patients with AIS, 405 (18.4%) were treated with MT and 1798 (81.6% of AIS) were not treated with MT (Figure). We found no significant differences in age between both groups. Women received MT more often than men. Those patients treated with MT had a significant lower previous mRS score, a higher baseline NIHSS score and more often received r-tPA (recombinant tissue-type plasminogen activator) compared with nontreated patients. A comparison of patients treated and nontreated with MT is detailed in Table I in the [Data Supplement](#). Among the patients treated with MT, the frequency of the known LVO location was 184 (45.4%) MCA-M1, 56 (13.8%) MCA-M2, 47 (11.6%) intracranial internal carotid artery, 23 (5.7%) basilar artery, 5

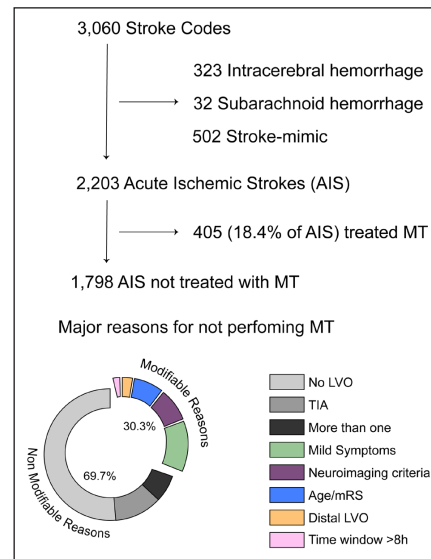


Figure. Flowchart of the results of our study.

AIS indicates acute ischemic stroke; LVO, large vessel occlusion; mRS, modified Rankin Scale; MT, mechanical thrombectomy; and TIA, transient ischemic attack.

(1.2%) anterior cerebral artery, 3 (0.7%) posterior cerebral artery, 2 (0.4%) vertebral artery, and in 85 (21%) the occluded artery was missing. From the total 2203 patients, the following data were missing: data on LVO (n=195), baseline NIHSS (n=204), ASPECTS (n=148), 24 to 36 hours NIHSS score (n=1271), and difference between baseline and 24 to 36 NIHSS score (n=1277). From the 667 patients with AIS with known LVO, data on time information were missing in 85 patients.

The clinical outcomes are listed in Table 2. Patients not treated with MT had milder strokes but improvement in NIHSS score was greater in MT-treated patients.

The reasons for not using MT are provided in the Figure and Table 3. Of the 1798 AIS not treated with MT, 970 (53.9%) were due to either the absence of LVO (922, 41.9%) or that LVO was considered inaccessible or MT not indicated (48, 2.2%). Of those considered inaccessible, half were M2-segment of the MCA (see details of the occluded artery in Table II in the [Data Supplement](#)). The clinical presentation of 428 patients (23.9%) was considered too mild to be treated with MT (minor strokes or patients who exhibited clinical improvement before MT) and 206 patients (9.4%) had a transient ischemic attack. MT was not used in 129 (7.2%) patients because of neuroimaging criteria (ASPECTS<6 on baseline CT or absence of mismatch on multimodal image) and 16 (0.9%) because of time from stroke onset to MT >8 hours. In 129 patients (7.2%), the reason that led to withhold MT treatment was either age or the mRS score or medical comorbidities. However, 45 of these patients were treated with intravenous r-tPA.

Treatment was withheld for more than one major reason in 120 patients. The registry did not specify what these reasons were.

Finally, we analyzed the reasons why the subgroup of patients with AIS and a known LVO were not treated with MT. These reasons are shown in Table 3. In this subgroup of 667 patients with LVO the main reasons for withholding MT were LVO considered inaccessible or not indicated (48, 7.2%), neurological deficit too mild to be treated (47, 7.0%), neuroimaging criteria (70, 10.5%), age or mRS or medical comorbidities suggesting a nonmodifiable poor functional outcome (54, 8.1%), and therapeutic time

window >8 hours (5, 0.7%). We have analyzed the major reasons for not performing MT in patients with AIS with a known LVO by time intervals from AIS onset to emergency room admission: <4.5, 4.5 to 8, and >8 hours (Table 3). In >8 hours interval, a higher percentage ($P=0.025$) of patients were not treated with MT due to ASPECTS<6.

DISCUSSION

In our prospective population-based study of consecutive patients with SC activation, 18.4% of patients with AIS diagnosis were treated with MT. This is in line with results from previous studies,^{9,10} which show that <20% of the patients with AIS are treated with MT. In our population, if we focus on AIS with LVO this percentage is higher, around 60% (Table 3). Although the absolute number of MTs decreases with time, the percentage of treated patients remains stable (Table 3). This is attributable to a more frequent activation of the SC in the first hours after the stroke onset. To the best of our knowledge, there is no sufficient information available in the literature to evaluate in detail the reasons for non-MT treatment. Previous data come from clinical trials¹⁻⁵ or observational studies¹²⁻¹⁴ in which a population-based analysis was not done.

The main cause for not performing MT in our area was the absence of LVO in 41.9% patients with AIS, followed by mild neurological deficit and neuroimaging criteria.

We found no population-based studies that describe the reasons for not performing MT in consecutive AIS patients. Three studies retrospectively analyzed patients with AIS transferred from a Primary Stroke Center to a CSC due to suspected LVO and the reasons why MT was not finally performed. These studies were carried out in the metropolitan areas of Madrid,¹³ Chicago,¹⁴ and New York.¹² The similarities and differences we found between these 3 studies and ours are due to the different methodology used. In the Chicago study,¹⁴ most of the patients were referred without vascular imaging results and, therefore, the first cause of nontreatment was clearly the absence of LVO, same leading reason as in our study. In the other 2 studies,^{12,13} the patients were selected based on more advanced imaging triage before referring and so reasons for not performing MT were more evenly distributed between no LVO, low ASPECTS, and mild or clinically improved symptoms. The top 3 reasons for not performing MT do not differ (except for the order) in the 3 previous studies and in ours: absence of LVO, mild neurological deficit, and neuroimaging criteria.

A practical approach to our data is that up to 24.7% of patients with AIS who were not treated with MT were due to a reason considered in our study to be modifiable. So the number of MT may increase by better selection of patients that potentially could yield better clinical outcome.

Among the untreated LVO, occlusion of the M2 segment of the MCA stands out by far. The prognosis of M2 occlusions nontreated with MT is not favorable. In a

Table 2. Comparison of Clinical Outcome Between Patients With AIS Treated and Not Treated With MT

	AIS MT (n=405)	AIS no MT (n=1798)	P value
24–36 h NIHSS†, median (IQR)	9 (2 to 18)	3 (1 to 8)	<0.001
ΔNIHSS,† median (IQR)	–6 (–12 to 0)	–3 (–6 to 0)	<0.001
mRS at 3 mo, median (IQR)	3 (2 to 5)	3 (1 to 5)	0.001

ΔNIHSS indicates the difference between baseline NIHSS and 24–36 h NIHSS score; AIS, acute ischemic stroke; IQR, interquartile range; mRS, modified Rankin Scale; MT, mechanical thrombectomy; and NIHSS, National Institutes of Health Stroke Scale.

†Data on 24–36 h NIHSS score were missing in 1271 patients.

‡Data on ΔNIHSS score were missing in 1277 patients.

Table 3. Reasons for Not Performing MT

	AIS, n=2203	AIS LVO,* n=667	AIS LVO* <4.5 h,† n=435	AIS LVO* 4.5–8 h,† n=66	AIS LVO* >8 h,† n=81	AIS LVO by time, P value
MT	405 (18.4)	405 (60.7)	260 (59.8)	42 (63.6)	44 (54.3)	0.755
Absence of LVO	922 (41.9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
LVO inaccessible or not indicated	48 (2.2)	48 (7.2)	38 (8.7)	3 (4.5)	3 (3.7)	0.204
Transient ischemic attack	206 (9.4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Mild symptoms‡	222 (10.1)	47 (7)	34 (7.8)	5 (7.6)	4 (4.9)	0.680
Minor stroke (low NIHSS)	174 (7.9)	21 (3.1)	17 (3.9)	1 (1.5)	2 (2.4)	0.546
Clinical improvement	48 (2.2)	26 (3.9)	17 (3.9)	4 (6.1)	2 (2.4)	0.550
Neuroimaging criteria§	129 (5.9)	70 (10.5)	37 (8.5)	9 (13.7)	16 (19.8)	0.013
ASPECTS<6	102 (4.6)	51 (7.7)	28 (6.4)	5 (7.6)	12 (14.8)	0.045
Absence of mismatch	27 (1.2)	19 (2.8)	9 (2.1)	4 (6.1)	4 (4.9)	0.108
Therapeutic time window >8 h	16 (0.7)	5 (0.7)	0 (0)	0 (0)	5 (6.2)	
Age or mRS or medical comorbidities	129 (5.9)	54 (8.1)	41 (9.4)	4 (6.1)	5 (6.2)	0.498
Pre-MT hemorrhagic transformation	2 (0.1)	1 (0.1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
More than one reason	124 (5.6)	37 (5.5)	25 (5.7)	3 (4.5)	4 (4.9)	0.902

Results expressed by n (%). Time in hours refers to time from stroke onset to emergency room admission. Absence of mismatch indicates region of tissue that was ischemic but not yet infarcted in multimodal image study (when performed); AIS LVO by time (p), comparison of AIS LVO by time intervals groups expressed by p; AIS, acute ischemic stroke; ASPECTS, Alberta Stroke Program Early CT Score; LVO, large vessel occlusion; mRS, modified Rankin Scale; MT, mechanical thrombectomy; and NIHSS, National Institutes of Health Stroke Scale.

*From the total 2203 patients, data on LVO were missing in 195.

†From the 667 patients with AIS with known LVO, data on time information were missing in 85.

‡Mild Symptoms is subdivided in minor stroke (low NIHSS) and clinical improvement.

§Neuroimaging criteria is subdivided in ASPECTS<6 and absence of mismatch.

previous study,²¹ only a half of the patients achieved an mRS score of 2 or less with best medical management. Both in the 2018 American Heart Association/American Stroke Association guidelines¹⁹ and in the updated 2019 American Heart Association/American Stroke Association guidelines,²² treating an M2 occlusion with MT is an IIb recommendation. In the European Stroke Organization guideline, MT is considered reasonable in this situation with a strong degree of recommendation.²³ Due to insufficient power, the HERMES (Highly Effective Reperfusion Evaluated in Multiple Endovascular Stroke Trials) meta-analysis was unable to confirm the benefit or harm in this patient subgroup.⁶ Nevertheless, observational studies demonstrated that MT was safe and effective in M2 occlusions^{24,25} and distal intracranial occlusions other than M1.²⁶ We cannot consider M2 occlusion as an homogeneous entity. M2 occlusions that can be safely accessed had better outcomes than those distal M2 occlusions that may be more challenging to recanalize with MT and with more potential side effects.²⁷ Unfortunately, we do not have the information on whether the untreated M2 occlusions were proximal or distal. Clinical trials focusing on M2 occlusions are needed.

In our study, mild neurological involvement was the reason for not using MT in about a quarter of patients with AIS (Table 3). In many patients, it was not considered necessary to investigate the presence of LVO. Although a higher baseline NIHSS is associated with LVO and MT performance,¹⁰ a previous study²⁸ showed that no score predicted LVO with both high sensitivity

and high specificity. Thus, systems that use LVO prediction instruments for triage will miss some LVO in patients with mild stroke. European Stroke Organization guidelines experts²³ admit that the quality of the evidence is very low, but they suggest that MT may be reasonable in patients with disabling deficits and in the case of clinical worsening despite intravenous thrombolysis with r-tPA. This clinical worsening occurs in those patients where the LVO persists and collateral circulation fail. In a systematic review and meta-analysis²⁹ in patients with mild strokes due to LVO the authors concluded that MT and medical therapy with intravenous r-tPA led to a better 90-day functional outcome than the untreated patients. Two observational studies^{30,31} demonstrated superiority of immediate MT in patients with minor stroke (NIHSS score <6) and LVO versus no MT and even compared with delayed MT in case of clinical worsening. However, 2 studies^{32,33} reported that even if MT is effective to recanalize the occluded vessel, this also increases the risk of symptomatic intracerebral hemorrhage significantly without improving the functional outcome in patients with mild symptoms. It is not justifiable to perform MT routinely in these patients, and there is a need for randomized trials to define the effectiveness of MT in this subgroup of patients.

In our study, 1 out of 20 patients with AIS were not treated with MT due to low ASPECTS score. In patients with AIS and LVO who arrive at the emergency room >8 hours after stroke onset, the percentage of patients not treated with MT for this reason rises significantly to

15% (Table 3). Nowadays, there is an increasing trend to treat patients with a low ASPECTS with MT, as supported by the HERMES meta-analysis that suggested that patients with an ASPECTS of 3 to 5 may benefit also from MT.^{5,11} The effect of endovascular vessel recanalization in patients with a large ischemic core is uncertain because these patients were excluded from clinical trials, although observational studies³⁴ reported clinical benefits. A multicenter study³⁵ demonstrated that in patients presenting with ASPECTS 0 to 5, not only successful reperfusion was beneficial, but there was also no increased risk of symptomatic intracerebral hemorrhage. A recent study³⁶ in stroke patients with LVO and ASPECTS <6, showed that vessel recanalization resulted in substantially reduced edema progression, decreased rate of malignant infarctions, and improved clinical outcome. Younger age and shorter time interval from symptom onset may influence the decision for MT treatment; it will depend on weighing individual patient factors and personal experiences. Randomized studies investigating the benefits of MT in patients with low ASPECTS are also needed and are ongoing.

The clinical trials that support the benefit of MT in patients presenting beyond the 6-hour time window with anterior circulation LVO (DAWN trial⁸ and DEFUSE-3 trial⁷) were published in November 2017 and February 2018, respectively. Because our data were from the first semester of 2018, this extended therapeutic window for patients evaluated with multimodal image was in period of clinical care implantation and it was included in guidelines in March 2018.¹⁹ We used a therapeutic window limit of 8 hours from stroke onset according to REVASCAT,⁹ the clinical trial performed in our region. We found a low percentage (0.7% of AIS) of patients not treated because they were not within the therapeutic window of <8 hours. This is likely due to the lack of activation of the SC in patients who presented beyond the 8-hour time window. A recent study³⁷ supports that this percentage is higher: in a retrospective review of 2667 AIS admissions to a single DAWN trial-participating CSC, there were 45 patients who met all DAWN trial criteria and 47 to 58 patients who would meet DEFUSE-3 trial criteria. So, of all patients with AIS presenting to a single CSC, the increase in the percentage of patients who would benefit from MT would be around 1.7% to 2.7%. The mismatch in the multimodal image should serve to enlarge the number of patients treated with MT, but its absence should not serve as an exclusion by itself.²² It would be interesting to repeat this study in the future to determine the full impact of late-window treatment according to DAWN and DEFUSE criteria.

A significant percentage of our patients (7.2% of all AIS, 20.6% considering only those with LVO) did not receive MT due to their advanced age or previous poor functional status (measured with mRS) or medical comorbidities suggesting poor functional outcome.

Not being able to differentiate between these 3 options is a limitation. It should be considered that the SC activation excludes patients with previous moderate/severe disability. However, the rapid prehospital assessment with limited information made by the Emergency Medical System may underestimate the previous mRS of patients and lead to activation of SC in patients with poor functional status. It is important to emphasize that, of the 129 patients who did not receive MT treatment because of this reason, 45 of them (34.9%) received intravenous r-tPA, which means that their age, functional status, and medical comorbidities were not a barrier to the administration of r-tPA, an expensive treatment, not without risks and less effective than MT. There were no age exclusion in pivotal clinical trials and their meta-analysis⁶ showed that MT was beneficial in patients over 80 years of age and other studies^{38,39} had similar results. There was insufficient evidence that functional and procedural outcomes were different between patients with no-to-minimal (mRS score, 0–1) and moderate prestroke disability.⁴⁰ Each case should be individually considered and a global assessment of the patient should be performed, but there is no evidence for not treating a patient with MT exclusively because of chronological age.

When generalizing the results, it should be considered that one of the positive pivotal trials of MT, REVASCAT, was performed in our area. This means that the health system and the CSCs had a wide experience in handling MT. Less experienced interventionalists and stroke neurologists, and a lesser Emergency Medical System presence could certainly contribute further to nonperformance of MT in other regions. This could be especially relevant in the avoidance of MT in patients with M2 occlusions, which would be expected to have a larger impact in centers with less experienced interventionalists. There is a need for studies in other areas and countries with geographic and organizational structures different from ours. And it would be also very interesting to repeat this study in our area in the future.

The main strength of our study is that it is a prospective population-based study of consecutive patients. One limitation is that, common to other registries, those variables that are not mandatory are missing in some patients and this has not allowed us to perform analysis of other aspects that might have been valuable. For example, our lack of information on the accessibility or not of M2 occlusions not treated with MT. The selection bias generated by the SC activation criteria and the subjectivity component of each center when choosing the major reason for no treatment with MT are limitations of this study too. It would be also very interesting to repeat this study in our area in a few years.

We hope that our analysis will motivate the design of logistic, diagnostic, and therapeutic strategies to maximize the number of patients who benefited from MT.

CONCLUSIONS

In conclusion, our study has recorded the reasons for not performing MT. Considering all potentially modifiable reasons, the percentage of patients with AIS eligible for MT could increase from 18.4% to a maximum of 43.1%. Although the clinical benefit of this increase is still uncertain, we have provided the basis of future studies to change selection criteria of patients who should be treated with MT.

ARTICLE INFORMATION

Received September 11, 2020; final revision received March 22, 2021; accepted April 13, 2021.

Affiliations

Department of Neurology, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Biomedical Research Institute Sant Pau, Universitat Autònoma de Barcelona (Department of Medicine), Spain (D.G.-A., A.M.-D., L.P.-S., R.D.-M., P.C.-R., J.M.-F.). Stroke Programme, Agency for Health Quality and Assessment of Catalonia, Barcelona, Spain (S.A., N.P.d.I.O.). Department of Neurosciences, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, Spain (A.R.-P.). Department of Neurology, Hospital de Bellvitge, Hospital de Llobregat, Spain (P.C.). Department of Neurology, Hospital de Mar, Barcelona, Spain (A.R.-C.). Department of Neurology, Hospital Vall d'Hebrón, Barcelona, Spain (C.A.M.). Department of Neurology, Hospital Clinic, Barcelona, Spain (S.R.).

Sources of Funding

The work of units involved in this project is supported by RETICS INVICTUS PLUS RD16/0019/0010, FEDER, Instituto de Salud Carlos III, Ministry of Science and Innovation (Government of Spain). Dr Guiso-Alonso was supported by a Río Hortega Research Contract (CM18/00065) from the Instituto de Salud Carlos III, Ministry of Science and Innovation (Government of Spain). Dr Rudiloso was supported by a Río Hortega Research Contract (CM18/00116) from the Instituto de Salud Carlos III, Ministry of Science and Innovation (Government of Spain).

Disclosures

None.

Supplemental Materials

Online Tables I–III

REFERENCES

- Berkhemer OA, Fransen PS, Beumer D, van den Berg LA, Lingsma HF, Yoo AJ, Schonewille WJ, Vos JA, Nederkoorn RJ, Wermer MJ, et al; MR CLEAN Investigators. A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2015;372:11–20. doi: 10.1056/NEJMoa1411587
- Goyal M, Demchuk AM, Menon BK, Eesa M, Rempel JL, Thornton J, Roy D, Jovin TG, Willinsky RA, Sapkota BL, et al; ESCAPE Trial Investigators. Randomized assessment of rapid endovascular treatment of ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2015;372:1019–1030. doi: 10.1056/NEJMoa1414905
- Jovin TG, Chamorro A, Cobo E, de Miquel MA, Molina CA, Rovira A, San Román L, Serena J, Abilleira S, Ribó M, et al; REVASCAT Trial Investigators. Thrombectomy within 8 hours after symptom onset in ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2015;372:2296–2306. doi: 10.1056/NEJMoa1503780
- Saver JL, Goyal M, Bonafe A, Diener HC, Levy EI, Pereira VM, Albers GW, Cognard C, Cohen DJ, Hacke W, et al; SWIFT PRIME Investigators. Stent-retriever thrombectomy after intravenous t-PA vs. t-PA alone in stroke. *N Engl J Med*. 2015;372:2285–2295. doi: 10.1056/NEJMoa1415061
- Campbell BC, Mitchell PJ, Kleinig TJ, Dewey HM, Churilov L, Yassi N, Yan B, Dowling RJ, Parsons MW, Oxley TJ, et al; EXTEND-IA Investigators. Endovascular therapy for ischemic stroke with perfusion-imaging selection. *N Engl J Med*. 2015;372:1009–1018. doi: 10.1056/NEJMoa1414792
- Goyal M, Menon BK, van Zwam WH, Dippel DW, Mitchell PJ, Demchuk AM, Dávalos A, Majore CB, van der Lugt A, de Miquel MA, et al; HERMES collaborators. Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke:

a meta-analysis of individual patient data from five randomised trials. *Lancet*. 2016;387:1723–1731. doi: 10.1016/S0140-6736(16)00163-X

- Albers GW, Marks MP, Kemp S, Christensen S, Tsai JP, Ortega-Gutierrez S, McTaggart RA, Torbey MT, Kim-Tenser M, Leslie-Mazwi T, et al; DEFUSE 3 Investigators. Thrombectomy for stroke at 6 to 16 hours with selection by perfusion imaging. *N Engl J Med*. 2018;378:708–718. doi: 10.1056/NEJMoa1713973
- Nogueira RG, Jadhav AR, Haussen DC, Bonafe A, Budzik RF, Bhuva P, Yavagal DR, Ribo M, Cognard C, Hanel RA, et al; DAWN Trial Investigators. Thrombectomy 6 to 24 hours after stroke with a mismatch between deficit and infarct. *N Engl J Med*. 2018;378:11–21. doi: 10.1056/NEJMoa1706442
- Aguiar de Sousa D, von Martial R, Abilleira S, Gattlinger T, Kobayashi A, Gallofré M, Fazekas F, Szikora I, Feigin V, Caso V, et al. Access to and delivery of acute ischaemic stroke treatments: A survey of national scientific societies and stroke experts in 44 European countries. *Eur Stroke J*. 2019;4:13–28. doi: 10.1177/2396987318786023
- Requena M, Pérez de la Ossa N, Abilleira S, Cardona P, Urria X, Martí-Fabregas J, Rodríguez-Campello A, Boned S, Rubiera M, Tomasello A, et al; Catalan Stroke Code and Reperfusion Consortium. Predictors of endovascular treatment among stroke codes activated within 6 hours from symptom onset. *Stroke*. 2018;49:2116–2121. doi: 10.1161/STROKEAHA.118.021316
- Román LS, Menon BK, Blasco J, Hernández-Pérez M, Dávalos A, Majoie CBLM, Campbell BCV, Guillemin F, Lingsma H, Anxionnat R, et al; HERMES collaborators. Imaging features and safety and efficacy of endovascular stroke treatment: a meta-analysis of individual patient-level data. *Lancet Neurol*. 2018;17:895–904. doi: 10.1016/S1474-4422(18)30242-4
- Morey JR, Dangayach NS, Shoirah H, Scaggiante J, Mocco J, Tuhim S, Fifi JT, For The Mount Sinai Stroke Investigators. Major causes for not performing endovascular therapy following inter-hospital transfer in a complex urban setting. *Cerebrovasc Dis*. 2019;48:109–114. doi: 10.1159/000503716
- Fuentes B, Alonso de Leciana M, Ximénez-Carrillo A, Martínez-Sánchez P, Cruz-Culebras A, Zapata-Wainberg G, Ruiz-Ares G, Frutos R, Fandiño E, Cariego JL, et al; Madrid Stroke Network. Futile interhospital transfer for endovascular treatment in Acute Ischemic Stroke: the Madrid Stroke Network Experience. *Stroke*. 2015;46:2156–2161. doi: 10.1161/STROKEAHA.115.009282
- Yi J, Zielinski D, Ouyang B, Connors J, Dafer R, Chen M. Predictors of false-positive stroke thrombectomy transfers. *J Neurointerv Surg*. 2017;9:834–836. doi: 10.1136/neurintsurg-2017-013043
- Abilleira S, Tebé C, de la Ossa NP, Ribó M, Cardona P, Urria X, Giralt-Steinhilber E, Cánovas D, Camps-Renom P, Gallofré M; Cat-SCR Consortium. Geographic dissemination of endovascular stroke thrombectomy in Catalonia within the 2011–2015 period. *Eur Stroke J*. 2017;2:163–170. doi: 10.1177/2396987317696376
- López-Cancio E, Ribó M, Cardona P, Serena J, Purroy F, Palomeras E, Aragón JM, Cocho D, Garcés M, Puiggròs E, et al; Catalan Stroke Code and Reperfusion Consortium (Cat-SCR). Telesstroke in catalonia: increasing thrombolysis rate and avoiding interhospital transfers. *Cerebrovasc Dis*. 2018;46:66–71. doi: 10.1159/000492124
- Requena M, Olivé-Gadea M, Boned S, Ramos A, Cardona P, Urria X, Serena J, Silva Y, Purroy F, Ustrell X, et al; Catalan Stroke Code and Reperfusion Consortium (Cat-SCR). Clinical and neuroimaging criteria to improve the workflow in transfers for endovascular treatment evaluation. *Int J Stroke*. 2020;15:988–994. doi: 10.1177/1747493019874725
- Barber PA, Demchuk AM, Zhang J, Buchan AM. Validity and reliability of a quantitative computed tomography score in predicting outcome of hyperacute stroke before thrombolytic therapy: ASPECTS Study Group. *Alberta Stroke Programme Early CT Score*. *Lancet*. 2000;355:1670–1674. doi: 10.1016/S0140-6736(00)02237-6
- Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adey OM, Bambakidis NC, Becker K, Biller J, Brown M, Demaerschalk BM, Hoh B, et al; American Heart Association Stroke Council. 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;49:e46–e110. doi: 10.1161/STR.000000000000158
- Benchimol EI, Smeeth L, Guttman A, Harron K, Moher D, Petersen I, Sørensen HT, von Elm E, Langan SM; RECORD Working Committee. The REporting of studies conducted using observational routinely-collected health Data (RECORD) statement. *PLoS Med*. 2015;12:e1001885. doi: 10.1371/journal.pmed.1001885
- Lima FO, Furie KL, Silva GS, Lev MH, Camargo EC, Singhal AB, Harris GJ, Halpern EF, Koroshetz WJ, Smith WS, et al. Prognosis of untreated strokes due to anterior circulation proximal intracranial arterial occlusions detected

- by use of computed tomography angiography. *JAMA Neurol*. 2014;71:151–157. doi: 10.1001/jamaneurol.2013.5007
22. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, Becker K, Biller J, Brown M, Demaerschalk BM, Hoh B, et al. Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: 2019 Update to the 2018 Guidelines for the Early Management of Acute Ischemic Stroke: a Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2019;50:e344–e418. doi: 10.1161/STR.0000000000000211
 23. Turc G, Bhogal P, Fischer U, Khatri P, Lobotesis K, Mazighi M, Schellinger PD, Toni D, de Vries J, White P, et al. European Stroke Organisation (ESO)-European Society for Minimally Invasive Neurological Therapy (ESMINT) guidelines on mechanical thrombectomy in acute ischemic stroke. *J Neurointerv Surg*. 2019;11:535–538. doi: 10.1136/neurintsurg-2018-014568
 24. Dorn F, Lockau H, Stetefeld H, Kabbasch C, Kraus B, Dohmen C, Henning T, Mpotaris A, Liebig T. Mechanical thrombectomy of M2-occlusion. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2015;24:1465–1470. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2015.04.013
 25. Flores A, Tomasello A, Cardona P, de Miquel MA, Gomis M, Garcia Bermejo P, Obach V, Urra X, Martí-Fàbregas J, Cánovas D, et al; Catalan Stroke Code and Reperfusion Consortium Cat-SCR. Endovascular treatment for M2 occlusions in the era of stentrievers: a descriptive multicenter experience. *J Neurointerv Surg*. 2015;7:234–237. doi: 10.1136/neurintsurg-2014-011100
 26. Grossberg JA, Rebello LC, Haussen DC, Bousslama M, Bowen M, Barreira CM, Belagaje SR, Frankel MR, Nogueira RG. Beyond large vessel occlusion strokes: distal occlusion thrombectomy. *Stroke*. 2018;49:1662–1668. doi: 10.1161/STROKEAHA.118.020567
 27. Saber H, Narayanan S, Palla M, Saver JL, Nogueira RG, Yoo AJ, Sheth SA. Mechanical thrombectomy for acute ischemic stroke with occlusion of the M2 segment of the middle cerebral artery: a meta-analysis. *J Neurointerv Surg*. 2018;10:620–624. doi: 10.1136/neurintsurg-2017-013515
 28. Smith EE, Kent DM, Bulsara KR, Leung LY, Lichtman JH, Reeves MJ, Towfighi A, Whiteley WN, Zahuranec DB, American Heart Association Stroke Council. 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;49:e111–e122. doi: 10.1161/STR.0000000000000160
 29. Griessenauer CJ, Medin C, Maingard J, Chandra RV, Ng W, Brooks DM, Asadi H, Killer-Oberfalzer M, Schirmer CM, Moore JM, et al. Endovascular mechanical thrombectomy in large-vessel occlusion ischemic stroke presenting with low National Institutes of Health Stroke Scale: systematic Review and Meta-Analysis. *World Neurosurg*. 2018;110:263–269. doi: 10.1016/j.wneu.2017.11.076
 30. Dargazani C, Arquiza C, Gory B, Consoli A, Labreuche J, Redjem H, Eker O, Decroix JP, Corlobé A, Mourand I, et al; ETIS REGISTRY Investigators. Mechanical thrombectomy for minor and mild stroke patients harboring large vessel occlusion in the Anterior Circulation: a Multicenter Cohort Study. *Stroke*. 2017;48:3274–3281. doi: 10.1161/STROKEAHA.117018113
 31. Messer MR, Schönenberger S, Möhlenbruch MA, Pfaff J, Herweh C, Ringleb PA, Nagel S. Minor stroke syndromes in large-vessel occlusions: mechanical thrombectomy or thrombolysis only? *AJNR Am J Neuroradiol*. 2017;38:1177–1179. doi: 10.3174/ajnr.A5164
 32. Urra X, San Román L, Gil F, Millán M, Cánovas D, Roquer J, Cardona P, Ribó M, Martí-Fàbregas J, Abilleira S, et al; Catalan Stroke Code and Reperfusion Consortium (Cat-SCR). Medical and endovascular treatment of patients with large vessel occlusion presenting with mild symptoms: an observational multicenter study. *Cerebrovasc Dis*. 2014;38:418–424. doi: 10.1159/000369121
 33. Sarraj A, Hassan A, Savitz SI, Grotta JC, Cai C, Parsha KN, Farrell CM, Imam B, Sittin CW, Reddy ST, et al. Endovascular thrombectomy for mild strokes: how low should we go? *Stroke*. 2018;49:2398–2405. doi: 10.1161/STROKEAHA.118.022114
 34. Mourand I, Abergel E, Mantilla D, Aygnac X, Sacaggiu T, Eker OF, Gascou G, Dargazani C, Riquelme C, Moynier M, et al. Favorable revascularization therapy in patients with ASPECTS ≤ 5 on DWI in anterior circulation stroke. *J Neurointerv Surg*. 2018;10:5–9. doi: 10.1136/neurintsurg-2017-013358
 35. Kaesmacher J, Chaloulos-lakovidis P, Panos L, Mordasini P, Michel P, Hajdu SD, Ribo M, Requena M, Maegerlein C, Friedrich B, et al. Mechanical thrombectomy in ischemic stroke patients with Alberta stroke program early computed tomography score 0-5. *Stroke*. 2019;50:880–888. doi: 10.1161/STROKEAHA.118.023465
 36. Brooks G, Hanning U, Flottmann F, Schönfeld M, Faizy TD, Sporns P, Baumgart M, Leischner H, Schön G, Minnerup J, et al. Clinical benefit of thrombectomy in stroke patients with low ASPECTS is mediated by edema reduction. *Brain*. 2019;142:1399–1407. doi: 10.1093/brain/awz057
 37. Jadhav AP, Desai SM, Kenmuir CL, Rocha M, Starr MT, Molyneux BJ, Gross BA, Jankowitz BT, Jovin TG. Eligibility for endovascular trial enrollment in the 6- to 24-hour time window: analysis of a single comprehensive stroke center. *Stroke*. 2018;49:1015–1017. doi: 10.1161/STROKEAHA.117.020273
 38. Imahori T, Tanaka K, Arai A, Shiomi R, Fujiwara D, Mori T, Yokote A, Matsushima K, Matsui D, Kobayashi M, et al. Mechanical thrombectomy for Acute Ischemic Stroke Patients Aged 80 Years or Older. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2017;26:2793–2799. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2017.06.060
 39. Azkune Calle I, Bocos Portillo J, Anton-Ladislao A, Gil Garcia A, Gonzalez-Diaz E, Gomez-Beldarrain M, Fernandez-Maiztegui C, Pinedo-Brochado A, Garcia-Monco JC. Clinical outcome of mechanical thrombectomy for stroke in the elderly. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2017;26:582–588. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2016.11.117
 40. Salvi S, Cutting S, Salgado AD, Espallat K, Fusco MR, Froehler MT, Chitale RV, Kirshner H, Schrag M, Jasne A, et al. Mechanical thrombectomy in patients with ischemic stroke with prestroke disability. *Stroke*. 2020;51:1539–1545. doi: 10.1161/STROKEAHA.119.028246

ONLINE SUPPLEMENTAL MATERIAL

Supplementary Table I. Comparison of demographic and clinical characteristics between AIS patients treated and not treated with MT.

	AIS MT (n=405)	AIS No MT (n=1,798)	p Value
Sex, n (% women)	202 (49.9)	781 (43.4)	0.021
Age, years, mean (SD)	72.0 (\pm 13.1)	73.0 (\pm 14.0)	0.190
Intravenous rt-PA, n (%)	163 (40.2)	507 (28.2)	<0.001
Prior mRS, median (IQR)	0 (0-1)	0 (0-2)	0.039
Prior mRS 0-2, n (%)	392 (96.8)	1,525 (84.8)	<0.001
Prior mRS 0-3, n (%)	405 (100)	1,751 (97.4)	0.027
Baseline NIHSS ¹ , median (IQR)	17 (12-21)	6 (3-11)	<0.001
NIHSS 0-5, n (%)	17 (4.2)	786 (43.7)	<0.001
ASPECTS ² , median (IQR)	9 (8-10)	9 (7-10)	0.164

Abbreviations: AIS = Acute Ischemic Stroke patients. MT = treated with Mechanical Thrombectomy. rt-PA = recombinant tissue plasminogen activator. mRS = modified Rankin Scale. NIHSS = National institute of Health Stroke Scale. ASPECTS = Alberta Stroke Program Early CT Score.

¹Data on baseline NIHSS score is missing in 204 patients. ² Data on ASPECTS score is missing in 148 patients.

Supplementary Table II. Patients with AIS and LVO not treated with MT

LVO	Number of Patients (%)
EC ICA	8 (16.7)
IC ICA	0 (0)
MCA M1	0 (0)
MCA M2	24 (50)
ACA	3 (6.3)
PCA	4 (8.3)
BA	1 (2.1)
VA	1 (2.1)
Missing	7 (14.5)
TOTAL	48 (100)

Abbreviations: LVO = Large Vessel Occlusion. EC ICA = extracranial internal carotid artery. IC ICA = intracranial internal carotid artery. MCA M1 = M1-segment of the middle cerebral artery, MCA M2 = M2-segment of the middle cerebral artery. ACA = A1 segment of the anterior cerebral artery. PCA = P1 segment of the posterior cerebral artery. BA = basilar artery. VA = vertebral artery.

Data on LVO present in 2008/2203, 195 missing.

Supplementary Table III: Co-investigators of the Catalan Stroke Code and Reperfusion Consortium (Cat-SCR).

Name	Location	Role	Contribution
Rebeca Marín	Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Biomedical Research Institute Sant Pau (IIB Sant Pau). Barcelona, Spain.	Research Nurse	Major role in the acquisition of data
Francisco Purroy	Hospital Arnau de Vilanova, Lleida, Spain.	Site investigator	Major role in the acquisition of data
Joaquín Serena	Hospital Doctor Josep Trueta, Girona, Spain.	Site investigator	Major role in the acquisition of data
David Canovas	Hospital Parc Taulí, Sabadell, Spain	Site investigator	Major role in the acquisition of data
Manuel Gómez-Choco	Hospital de Sant Joan Despi Moisès Broggi, Sant Joan Despi, Spain	Site investigator	Major role in the acquisition of data
Xavier Ustrell	Hospital Universitari Joan XXIII, Tarragona, Spain	Site investigator	Major role in the acquisition of data
Josep Zaragoza	Hospital Verge de la Cinta, Tortosa, Spain	Site investigator	Major role in the acquisition of data
Jerzy Krupinski	Hospital Universitari Mútua Terrassa, Terrassa, Spain	Site investigator	Major role in the acquisition of data
Natalia Mas Sala	Fundació Althaia, Manresa, Spain	Site investigator	Major role in the acquisition of data
Ernest Palomeras	Hospital de Mataró	Site investigator	Major role in the acquisition of data

Dolors Cocho	Hospital General de Granollers, Granollers, Spain	Site investigator	Major role in the acquisition of data
Josep Maria Aragonés	Hospital General de Vic, Vic, Spain	Site investigator	Major role in the acquisition of data
Núria López	Fundació Sant Hospital, La Seu d'Urgell, Spain	Site investigator	Major role in the acquisition of data
Eduard Sanjurjo	Hospital Comarcal del Pallars, Tremp, Spain	Site investigator	Major role in the acquisition of data
Dolors Carrión Duch	Hospital Comarcal de Móra d'Ebre, Móra d'Ebre, Spain	Site investigator	Major role in the acquisition of data
Mercè López	Hospital de Figueres, Figueres, Spain	Site investigator	Major role in the acquisition of data
M.Cruz Almendros Rivas	Hospital de Palamós, Palamós, Spain	Site investigator	Major role in the acquisition of data
Jordi Monedero Boado	Hospital d'Igualada, Igualada, Spain	Site investigator	Major role in the acquisition of data
Esther Catena	Hospital Residència Sant Camil, Sant Pere de Ribes, Spain	Site investigator	Major role in the acquisition of data
Esther Catena	Hospital Comarcal de l'Alt Penedès, Vilafranca del Penedès, Spain	Site investigator	Major role in the acquisition of data

Maria Rybyeba	Hospital d'Olot i Comarcal de la Garrotxa, Olot, Spain	Site investigator	Major role in the acquisition of data
Gloria Diaz	Hospital de Campdevàno /Hospital Comarcal del Ripollès, Campdevàno, Spain	Site investigator	Major role in the acquisition of data

4.2 Article 2

Guisado-Alonso D, Camps-Renom P, Delgado-Mederos R, et al. Automated scoring of collaterals, blood pressure, and clinical outcome after endovascular treatment in patients with acute ischemic stroke and large-vessel occlusion. Front Neurol. 2022.



OPEN ACCESS

EDITED BY
Steffen Tiedt,
LMU Munich University
Hospital, Germany

REVIEWED BY
Youngran Kim,
University of Texas Health Science
Center at Houston, United States
Clara M. Barreira,
University of São Paulo, Brazil

*CORRESPONDENCE
Pol Camps-Renom
pcamps@santpau.cat

SPECIALTY SECTION
This article was submitted to
Stroke,
a section of the journal
Frontiers in Neurology

RECEIVED 15 May 2022
ACCEPTED 11 July 2022
PUBLISHED 09 August 2022

CITATION
Guisado-Alonso D, Camps-Renom P,
Delgado-Mederos R, Granell E,
Prats-Sánchez L, Martínez-Domeño A,
Guasch-Jiménez M, Acosta MV,
Ramos-Pachón A and Martí-Fàbregas J
(2022) Automated scoring of
collaterals, blood pressure, and clinical
outcome after endovascular treatment
in patients with acute ischemic stroke
and large-vessel occlusion.
Front. Neurol. 13:944779.
doi: 10.3389/fneur.2022.944779

COPYRIGHT
© 2022 Guisado-Alonso,
Camps-Renom, Delgado-Mederos,
Granell, Prats-Sánchez,
Martínez-Domeño, Guasch-Jiménez,
Acosta, Ramos-Pachón and
Martí-Fàbregas. This is an open-access
article distributed under the terms of
the [Creative Commons Attribution
License \(CC BY\)](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/). The use, distribution
or reproduction in other forums is
permitted, provided the original
author(s) and the copyright owner(s)
are credited and that the original
publication in this journal is cited, in
accordance with accepted academic
practice. No use, distribution or
reproduction is permitted which does
not comply with these terms.

Automated scoring of collaterals, blood pressure, and clinical outcome after endovascular treatment in patients with acute ischemic stroke and large-vessel occlusion

Daniel Guisado-Alonso¹, Pol Camps-Renom^{1*},
Raquel Delgado-Mederos¹, Esther Granell²,
Luis Prats-Sánchez¹, Alejandro Martínez-Domeño¹,
Marina Guasch-Jiménez¹, M. Victoria Acosta¹,
Anna Ramos-Pachón¹ and Joan Martí-Fàbregas¹

¹Stroke Unit, Department of Neurology, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Biomedical Research Institute Sant Pau, Universitat Autònoma de Barcelona (Department of Medicine), Barcelona, Spain, ²Department of Radiology, UDIAT Corporació Sanitària Parc Taulí, Sabadell, Spain

Introduction: We aimed to determine whether the degree of collateral circulation is associated with blood pressure at admission in acute ischemic stroke patients treated with endovascular treatment and to determine its prognostic value.

Methods: We evaluated patients with anterior large vessel occlusion treated with endovascular treatment in a single-center prospective registry. We collected clinical and radiological data. Automated and validated software (Brainomix Ltd., Oxford, UK) was used to generate the collateral score (CS) from the baseline single-phase CT angiography: 0, filling of $\leq 10\%$ of the occluded MCA territory; 1, 11–50%; 2, 51–90%; 3, $>90\%$. When dichotomized, we considered that CS was good (CS = 2–3), or poor (CS = 0–1). We performed bivariate and multivariable ordinal logistic regression analysis to predict CS categories in our population. The secondary outcome was to determine the influence of automated CS on functional outcome at 3 months. We defined favorable functional outcomes as mRS 0–2 at 3 months.

Results: We included 101 patients with a mean age of 72.1 ± 13.1 years and 57 (56.4%) of them were women. We classified patients into 4 groups according to the CS: 7 patients (6.9%) as CS = 0, 15 (14.9%) as CS = 1, 43 (42.6%) as CS = 2 and 36 (35.6%) as CS = 3. Admission systolic blood pressure [aOR per 10 mmHg increase 0.79 (95% CI 0.68–0.92)] and higher baseline NIHSS [aOR 0.90 (95% CI, 0.84–0.96)] were associated with a worse CS. The OR of improving 1 point on the 3-month mRS was 1.63 (95% CI, 1.10–2.44) favoring a better CS ($p = 0.016$).

Conclusion: In acute ischemic stroke patients with anterior large vessel occlusion treated with endovascular treatment, admission systolic blood pressure was inversely associated with the automated scoring of CS on baseline CT angiography. Moreover, a good CS was associated with a favorable outcome.

KEYWORDS

collateral circulation, acute stroke, endovascular treatment, blood pressure, outcome

Introduction

Endovascular treatment (EVT) is the standard of care for acute ischemic stroke (AIS) in selected patients with large intracranial vessel occlusion (LVO) (1, 2). However, only around 46% of the patients treated with EVT achieve functional independence at 3 months (3). Therefore, there is still room for improvement in EVT clinical outcomes.

Pre-treatment degree of collateral circulation (CC) has been reported as an important determinant for successful reperfusion (4) and clinical outcome (3) after EVT. The effects of the CC are crucial in maintaining perfusion to penumbral regions and also in facilitating the clearance of fragmented thrombus (5). In some studies, a higher admission blood pressure (BP) (6) and BP drops during EVT (7) are associated with a poorer clinical outcome after EVT. However, there are scarce and contradictory data evaluating the effect of admission BP on CC in AIS (8, 9). A better understanding of this relationship could lead to an optimization of CC by a better management of pre-procedural and intra-procedural BP.

Multiple scores are available to measure CC in AIS, but the intra- and inter-observer agreement for all of them is modest (10, 11). Automated quantitative CC scoring in patients with AIS is a reliable, quick, and user-independent measure of the CC degree on baseline Computed Tomography Angiography (CTA) (12). Although there is no gold standard, one of the most widely used CC scales on CTA is the one described by Tan et al. (13). For this scale, there is a validated software to get a fully automated collateral score (CS) (14), that provides an objective quantification that is much more reproducible by other researchers.

The aim of the current study was to determine the association of admission BP with the degree of CC using an automated CS and to determine the prognostic value of CC in patients with AIS treated with EVT.

Materials and methods

Study population

We conducted a retrospective study of all consecutive AIS patients included in our single-center prospective registry from January 2018 to December 2019. Study inclusion criteria were: (1) age ≥ 18 years, (2) intracranial anterior circulation LVO (M1, M2, or terminal internal carotid artery (TICA) with or without occlusion of extracranial internal carotid artery) treated with EVT. We excluded patients with either: (1) those with an occluded artery in addition to those mentioned above, (2) presence of intracranial hemorrhage on baseline CT, (3) previous anterior circulation territorial infarct, or (4) extreme artifacts on baseline CT or technical issues precluding image analysis.

The following variables were recorded for all of the patients: demographic data: age and sex; vascular risk factors: previous stroke, ischemic stroke or transient ischemic attack within the week before the index stroke, arterial hypertension, diabetes, hypercholesterolemia; drug treatment at admission (statins, antiplatelet, anti-coagulants, antihypertensives, beta-blockers); previous mRS score; clinical data: admission BP, National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) score at admission; blood test parameters: serum urea and creatinine, hemoglobin, haematocrit, glycaemia, platelet count, haemostasis; logistics and metrics: time from stroke onset or last known well to admission at the Emergency department <6 h, door-to-groin puncture time. Etiologic classification of stroke by the TOAST criteria (15). Admission BP was the first value recorded as part of routine clinical care on admission to the emergency department with a non-invasive blood pressure cuff (GE Dinamap[®] and GE Critikon[®] cuff). The time of admission to BP is the same as the time of admission to the emergency department.

Imaging analysis

CT and single-phase CTA were performed on a Philips Brilliance iCT 256-slice scanner. Intracranial LVO identified

in the CTA was recorded. Automated and validated (14, 16) software was used to generate the ASPECTS (Alberta Stroke Program Early CT Score) and Collateral Score (CS) (Brainomix Ltd., Oxford, UK). Processed images had a maximum slice thickness of 1 mm.

The CS described by Tan et al. (13) for the evaluation of CC comprises a score ranging from 0 to 3: 0, no collateral filling; 1, $\leq 50\%$ but > 0 of the occluded MCA territory; 2, $> 50\%$ but $< 100\%$ of the occluded MCA; 3, 100% collateral supply to the occluded MCA territory. Because the software gives an exact quantitative value, it is very unlikely to get 0% or 100% accurate. Thus, the automatically obtained CS in our study was graded as follows: 0, collateral filling of $\leq 10\%$ of the occluded MCA territory; 1, 11–50%; 2, 51–90%; 3, $> 90\%$. When dichotomized, we considered that CS was good for a CS of 2 or 3, and poor for a CS of 0 or 1 (see Figure 1). The acquisition phase of the CTA is given by the software (early arterial, peak arterial, equilibrium, and peak venous and late venous). The acquisition phase of the study may influence the CS, an earlier acquisition phase can underestimate the CS.

The automated analysis was performed after patient care and for research purposes only; it was not used for the selection of patients to be treated with EVT.

EVT success was measured using the thrombolysis in cerebral infarction (TICI) score.

Outcomes

The primary end-point was to determine whether the admission BP values may be related to the degree of CC as classified by the automated CS. The secondary outcome was to determine the influence of automated CS on functional outcome at 3 months. At 90 days, a stroke neurologist evaluated the functional outcome with the mRS. We defined favorable functional outcomes as mRS 0–2 at 3 months for patients with a previous mRS score of 0–2. For patients with a previous mRS score of 3, the outcome was favorable when the score at discharge was 3.

Statistical analysis

Continuous variables were reported as means and standard deviations or medians and interquartile range (IQR) if they were not normally distributed, as tested by the Shapiro–Wilk normality test. Categorical variables were expressed as counts and percentages.

We classified the study population according to the four different categories of CS. Bivariate analyses were performed between these groups using ANOVA or the Kruskal–Wallis test (when a non-parametric test was required) for continuous variables, and the χ^2 test for categorical variables. Thereafter, we performed a multivariable ordinal logistic regression analysis to

predict CS categories in our population. From an initial model including all the variables with $p < 0.1$ in the bivariate analysis, we performed a stepwise backward regression modeling to select variables independently associated with CS. The final model was adjusted for the CTA acquisition phase.

We performed a shift analysis using the unpaired Kruskal–Wallis test to demonstrate differences in the mRS score distribution at 3-months of follow-up between patients with different CS. In the shift analysis, we calculated the common odds ratio (OR) of worsening by 1 point on the mRS according to the CS (unadjusted and adjusted for age) using ordinal logistic regression. We performed a subgroup analysis considering only those patients who reached successful reperfusion according to the TICI 2b/2c/3.

Finally, to evaluate the functional outcomes, we dichotomized the study population as presenting favorable (mRS = 0–2) or unfavorable functional outcomes (mRS = 3–6). We performed bivariate analysis and multivariable ordinal logistic regression analysis as indicated in the previous paragraph and multivariable logistic regression analysis after dichotomising CS. We considered the final TICI as an intermediate outcome in the pathway to functional outcomes at 3 months, we have excluded it from the final multivariable models.

Statistical significance for all the analyses was set at 0.05 (two-sided). All the analyses were performed using Stata v.15 (Texas, USA).

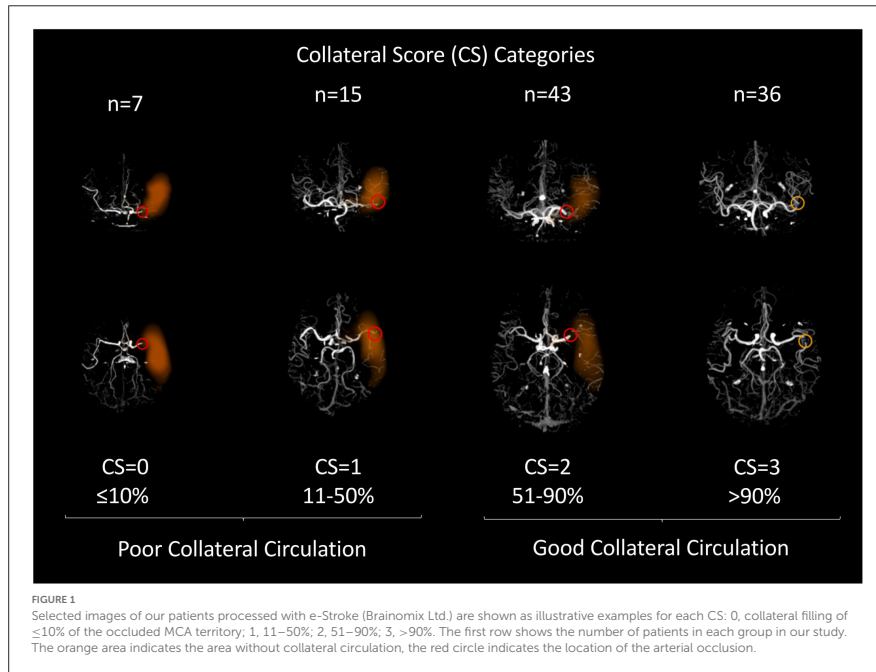
Results

Study population

Over a period of two years, we treated 130 AIS patients with EVT in our center. We included 101 patients (see Flowchart in Supplementary Figure 1) with a mean age of 72.1 (SD = 13.1), 57 (56.4%) of them were women, and 98 (97%) had a previous mRS = 0–2. We treated 41 patients (40.6%) with recombinant tissue-type plasminogen activator (r-tPA). We found no significant differences in the proportion of patients treated with r-tPA between CS subgroups ($p = 0.081$). Characteristics of the population are detailed in Table 1.

Primary outcome

We classified patients into groups based on their category in the CS: 7 patients (6.9%) were classified as CS = 0, 15 (14.9%) as CS = 1, 43 (42.6%) as CS = 2 and 36 (35.6%) as CS = 3. As shown in Table 1, we found no significant differences in age, sex, or stroke etiology among the four groups. In the bivariate analysis, we found that patients with a higher CS score had a lower baseline NIHSS score, were taking fewer antihypertensive drugs prior to admission, had lower serum creatinine levels, and



had lower admission systolic and mean BP. Patients classified as CS = 0 had a non-significant ($p = 0.263$) lower admission systolic and median BP than the CS = 1 group. Among patients with a CS = 0, there was a higher percentage of TICA occlusion. Because mean BP is calculated from systolic BP and diastolic BP, we conducted two multivariable ordinal logistic regression analyses, model 1 with systolic BP and model 2 with mean BP (see details in Table 2). In model 1, higher systolic BP [aOR for 10 mmHg increase 0.79 (95% CI 0.68–0.92)] and higher baseline NIHSS [aOR 0.90 (95% CI, 0.84–0.96)] were independent variables associated with a lower CS. Similarly, in model 2, higher mean BP [aOR for 10 mmHg increase 0.70 (95% CI 0.54–0.90)] and higher baseline NIHSS [aOR 0.90 (95% CI, 0.83–0.95)] were associated with a lower category of CS.

Secondary outcome

The shift analysis showed a median of mRS at 3 months of 4 (IQR 2–6) in the CS = 0 group, 3 (IQR 2–5) in the CS = 1 group, 2 (IQR 0–3) in the CS = 2 group, and 2 (IQR 1–3) in the CS =

3 group ($p = 0.024$) (see Figure 2). The OR of improving 1 point on the 3-month mRS was 1.63 (95% CI, 1.10–2.44) favoring a better CS ($p = 0.016$). After adjusting by age, the common odds ratio was 1.58 (95% CI, 1.05–2.39, $p = 0.027$). When considering only patients with successful recanalization (TICI 2b/2c/3) the CS category was also associated with the probability of achieving a better mRS score at three months with a common OR of 1.59 (95% CI, 1.01–2.49, $p = 0.044$). CS was no longer associated with mRS score when adjusted by baseline NIHSS.

At 3 months of follow-up 57 (57.6%) patients presented a favorable outcome. A better CS category was related to a better clinical outcome at 3 months in the bivariate analysis ($p = 0.026$). However, the significance was lost in the multivariable logistic regression analysis (Models 1 and 2). Details of bivariate analyses are shown in Supplementary Table 1 and of the multivariable logistic regression analyses are shown in Table 3.

Discussion

In patients with AIS secondary to LVO who were treated with EVT, we found that a higher BP at admission was associated

TABLE 1 Bivariate analyses of predictors of collaterals classified by CS categories.

	All (n = 101)	CS = 0 (n = 7)	CS = 1 (n = 15)	CS = 2 (n = 43)	CS = 3 (n = 36)	p
Age, mean (SD)	72.1 (13.1)	74.9 (8.4)	77.7 (10.6)	71.8 (13.3)	69.5 (14.2)	0.217
Sex (woman), n (%)	57 (56.4)	4 (57.1)	7 (46.7)	24 (55.8)	22 (61.1)	0.823
Baseline NIHSS, median (IQR)	16 (9–20)	20 (17–22)	21 (18–23)	13 (8–20)	11 (9–19)	<0.001
Stroke onset-to-door <6h, n (%)	76 (75.25)	7 (100)	12 (80)	33 (76.7)	24 (66.7)	0.266
Door-to-groin puncture time, median (IQR)	62 (55–76)	51 (48–59)	62 (55–76)	65 (57–79)	62 (52–78)	0.108
ASPECTS, median (IQR)	9 (8–10)	8 (8–9)	8 (7–10)	9 (9–10)	9 (9–10)	0.098
M1 occlusion, n (%)	52 (51.5)	4 (57.1)	10 (66.7)	22 (51.1)	16 (44.4)	0.534
M2 occlusion, n (%)	28 (27.7)	0 (0.0)	3 (20.0)	15 (34.9)	10 (27.8)	0.237
TICA occlusion, n (%)	12 (11.9)	3 (42.9)	1 (6.7)	2 (4.7)	6 (16.7)	0.021
Tandem occlusion, n (%)	16 (15.9)	1 (14.3)	3 (20.0)	6 (14.0)	6 (16.7)	0.952
Cardioembolic, n (%)	49 (48.5)	4 (57.1)	7 (46.7)	22 (51.1)	16 (44.4)	0.899
Large-artery atherosclerosis, n (%)	13 (12.9)	0 (0.0)	3 (20.0)	5 (11.6)	5 (13.9)	0.614
Hypertension*, n (%)	70 (70.7)	7 (100)	9 (60.0)	32 (76.2)	22 (62.9)	0.146
Diabetes**, n (%)	19 (19.3)	2 (28.6)	4 (26.7)	6 (14.7)	7 (20.0)	0.685
Dyslipidemia**, n (%)	47 (48.0)	5 (71.4)	7 (50.0)	22 (52.3)	13 (37.1)	0.316
Statins*, n (%)						
No statin	68 (68.7)	4 (57.1)	8 (53.3)	30 (71.4)	26 (74.3)	0.546
Low intensity	4 (4.0)	1 (14.3)	0 (0.0)	2 (4.8)	1 (2.9)	
Moderate intensity	18 (18.2)	1 (14.3)	5 (33.3)	8 (19.1)	4 (11.4)	
High intensity	9 (9.1)	1 (14.3)	2 (13.3)	2 (4.8)	4 (11.4)	
Antihypertensive*, n (%)						
No drugs	37 (37.4)	0 (0.0)	6 (40.0)	11 (26.2)	20 (57.1)	0.037
1 drug	15 (15.1)	2 (28.6)	2 (13.3)	6 (14.3)	5 (14.3)	
2 or more drugs	47 (47.5)	5 (71.4)	7 (46.7)	25 (59.5)	10 (25.6)	
Previous stroke*, n (%)	6 (6.1)	1 (14.3)	0 (0.0)	1 (2.4)	4 (11.43)	0.206
Stroke or TIA previous week*, n (%)	8 (8.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (9.52)	4 (11.43)	0.461
Hemoglobin*, median (IQR) g/L	134 (121–144)	138 (124–153)	136 (128–140)	133 (120–147)	130 (115–141)	0.438
Hematocrit**, median (IQR) L/L	0.4 (0.37–0.42)	0.4 (0.38–0.46)	0.4 (0.39–0.41)	0.4 (0.36–0.43)	0.4 (0.35–0.42)	0.545
Glycaemia****, median (IQR) mg/100mL	121 (103–146)	145 (132–161)	125 (106–153)	115 (102–134)	120 (99–131)	0.1361
Creatinine*, median (IQR) micromol	77 (67–91)	77 (75–112)	83 (60–108)	84 (72–96)	70 (63–82)	0.048
Admission systolic blood pressure, mean (SD)	155 (26)	154 (30)	169 (29)	160 (25)	143 (22)	0.003
Admission mean blood pressure, mean (SD)	105 (15)	105 (12)	111 (17)	109 (14)	99 (14)	0.020
Admission diastolic blood pressure, mean (SD)	81 (13)	81 (5)	81 (13)	83 (12)	78 (13)	0.252

Missing information for *2, ** 3, *** 4 and **** 24 patients.

CS (Collateral Score: 0, collateral filling of $\leq 10\%$ of the occluded middle cerebral artery (MCA) territory; 1, 11–50%; 2, 51–90%; 3, >90%), NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale), Stroke onset-to-door < 6h (time from stroke onset or last know well to admission at the Emergency department < 6h), Door-to-groin puncture time is expressed in minutes, ASPECTS (Alberta Stroke Program Early CT Score), TICA (Terminal Internal Carotid Artery), TIA (Transient Ischemic Attack), U/C ratio (Urea mmol /Creatinine mmol ratio).

with poorer automated CS on baseline CTA. In addition, a better automated CS was associated with a better functional outcome at 3 months of follow-up.

Prior studies reported that higher admission BP is associated with a higher final infarct volume, a lower probability of successful reperfusion, and with a lower likelihood of favorable clinical outcomes in AIS patients treated with EVT (6, 17). However, the relationship between baseline BP and CC has been barely described. One study of AIS patients treated with intravenous thrombolytic therapy (with or without LVO) found

that moderately elevated systolic BP was associated with good CC but with an inverse association of systolic BP and 3-month clinical outcome (8); another study found that lower systolic BP was associated with good CC but in patients with ICA occlusion during the first 3 days from stroke onset (9). In this regard, our study adds relevant information confirming that both systolic BP and mean BP at admission are inversely associated with the CS.

Pathophysiological knowledge suggests that the direction of this independent relationship is that poor CC leads to

increased BP. LVO causes a drop in perfusion pressure, which leads to recruitment and vasodilatation of the leptomeningeal collaterals and, due to impaired cerebral autoregulation, the

direction and amount of blood flow through CC rely on systemic perfusion, which can be estimated by BP (18). Until successful reperfusion, the survival of hypoxic brain tissue depends on CC flow, and for this reason guidelines do not recommend lowering BP unless it is extremely high (19). In

TABLE 2 Results of the multivariable ordinal logistic regression analysis of predictors of good collaterals classified by collateral score (CS) categories.

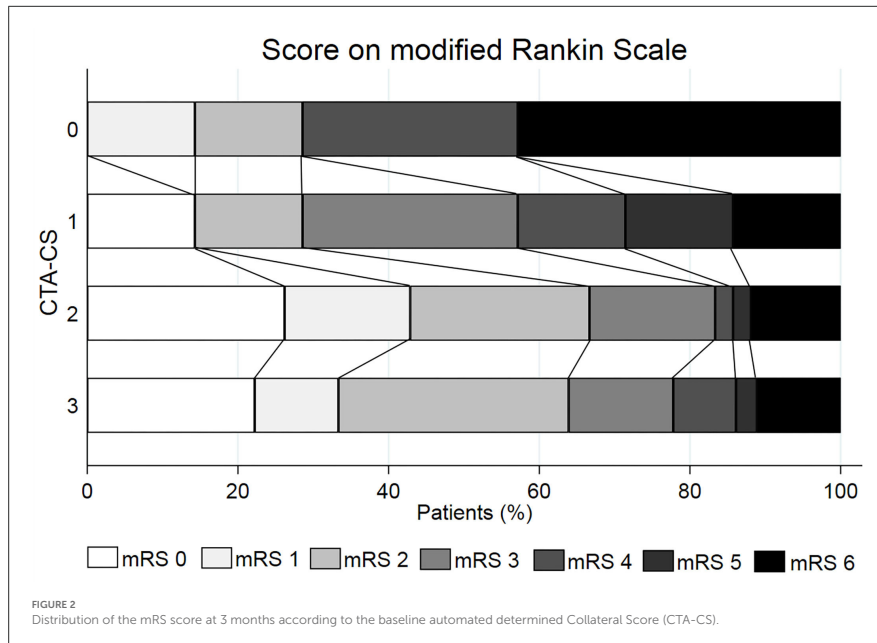
	aOR	95% CI	p
<i>Model 1</i>			
Systolic blood pressure (x1 mmHg increase)	0.98	0.96–0.99	0.003
(x10 mmHg increase)	0.79	0.68–0.92	
Baseline NIHSS	0.90	0.84–0.96	0.002
<i>Model 2</i>			
Mean blood pressure (x1 mmHg increase)	0.96	0.94–0.99	0.006
(x10 mmHg increase)	0.70	0.54–0.90	
Baseline NIHSS	0.90	0.83–0.95	0.001

NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale). Adjusted for Computed Tomography Angiography acquisition phase. OR for worsening in one CS category.

TABLE 3 Results of the multivariable logistic regression analysis of predictors of good functional outcome at 90 days of follow-up.

	OR	95% CI	p
<i>Model 1</i>			
Collateral Score (CS)	1.39	0.80–2.42	0.240
Baseline NIHSS	0.90	0.83–0.97	0.009
Previous mRS	0.50	0.30–0.80	0.005
<i>Model 2</i>			
Good vs. poor Collaterals	2.64	0.78–9.00	0.120
Baseline NIHSS	0.91	0.83–0.99	0.021
Previous mRS	0.50	0.31–0.81	0.005

Poor Functional Outcome was defined as mRS = 3–6, mRS (modified Rankin Scale), Good Collaterals included CS = 2–3, Poor Collaterals included CS = 0–1, TIC1 score (thrombolysis in cerebral infarction score).



this regard, in the bivariate analysis we found a relationship between a history of taking a greater number of antihypertensive drugs before admission and a worse CS in baseline CTA. It should be noted that in the CS = 0 subgroup (which had a lower BP than the others although not significant probably because of its small size) all patients were taking antihypertensive drugs.

We also found an independent association in the multivariable analysis between more severe strokes (as defined by a higher NIHSS score) and worse CS. Probably the direction of this relationship is probably poorer CS implying lower blood flow to the penumbra area (5), a larger ischemic core (20), and thus greater clinical severity.

Our study confirms that a better CC status is associated with a better clinical outcome following EVT. A neuroimaging meta-analysis of pivotal clinical trials of EVT, reported that a better CC status was associated with a better NIHSS within the first 24 h and a better clinical outcomes at 3 months (21). Our study confirms that CS is an independent prognostic factor after adjusting by age and when considering only those achieving a successful recanalization. When adjusting for NIHSS, CS lost significance as a prognostic factor, but we believe this is due to the relationship we have already discussed: the worse the CC, the higher the NIHSS.

Assessment of CS can be time-consuming, subjective, and the challenge for the manual scoring system is the low agreement between evaluators, making patient characterization less consistent. Several studies have shown that fully automated or semi-automated methods are a quantitative, reliable, time-saving, and user-independent measure of CS on baseline CTA (12, 14, 22). Semiautomated CS evaluation has been associated with clinical outcome previously in AIS patients treated with EVT (22), however, to the best of our knowledge the relationship between admission BP and automatically measured CS had not been previously described.

Our study has some limitations. Patients treated with EVT may have a selection bias by causing the number of patients with good CS to be higher in this study than in the general population. Collateral circulation assessed by using perfusion CT or multiphase CTA was significantly better than those assessed by CTA, however, the results obtained by CTA are much more reproducible due to their availability. Neither BP nor CC are static, and in this study, we have only one measurement of each variable, without being able to analyse what happens in the rest of the acute process.

In conclusion, in patients with an AIS due to anterior LVO, admission BP was independently and inversely associated with automated CS on baseline CTA. Moreover, automated CS was associated with clinical outcomes at 3 months. Prospective data and clinical trials to determine the best management of BP and other modifiable factors to maintain optimal CC peri-EVT are needed.

Data availability statement

The data that support the findings of this study are available from the corresponding author upon reasonable request.

Ethics statement

The Ethics Committee of Hospital de la Santa Creu i Sant Pau reviewed and approved this study (IIBSP-COL-2019-120). Written informed consent for participation was not required for this study in accordance with the national legislation and the institutional requirements.

Author contributions

DG-A and JM-F designed and conceptualized the study. DG-A and PC-R major role in the acquisition of data. DG-A, JM-F, PC-R, and RD-M analyzed and interpreted the data. DG-A wrote the first draft of the manuscript. DG-A, PC-R, RD-M, EG, AM-D, LP-S, MG-J, MA, AR-P, and JM-F reviewed and edited the manuscript and approved the final version of the manuscript.

Funding

This work was supported by Redes de Investigación Con Objetivos de Resultados en Salud (RICORS) RD21/0006/0006, Instituto de Salud Carlos III, Ministry of Science and Innovation (Government of Spain). DG-A (CM18/00065) and MG-J (CM20/00056) received a Río Hortega Research grant from the Instituto de Salud Carlos III, Ministry of Science and Innovation (Government of Spain). Collateral Circulation (collaterome) in Acute Ischemic Stroke with Large Vessel Occlusion: A Study of Clinical, Radiological, Plasma and Genetic Factors, Proyecto de investigación en salud (PI19/00859), Instituto de Salud Carlos III, Ministry of Science and Innovation (Government of Spain). This study has been co-funded by the European Union through the Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER).

Acknowledgments

We thank Jaume Llopis for his wise advice and for his statistics website: <https://jllosperez.com>.

Conflict of interest

Brainomix has provided its software free of charge to the Stroke Unit of the Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, in accordance with the regulations of the Biomedical Research Institute Sant Pau and for research purposes only.

The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

Publisher's note

All claims expressed in this article are solely those of the authors and do not necessarily represent those of their affiliated organizations, or those of the publisher,

the editors and the reviewers. Any product that may be evaluated in this article, or claim that may be made by its manufacturer, is not guaranteed or endorsed by the publisher.

Supplementary material

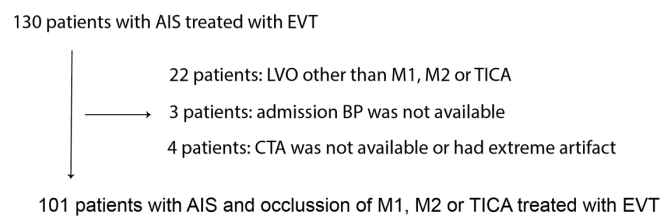
The Supplementary Material for this article can be found online at: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fneur.2022.944779/full#supplementary-material>

References

- 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. *J Neurointerv Surg*. (2019) 6:535–8. doi: 10.1136/neurintsurg-2018-014568
- 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) 49:46–110. doi: 10.1161/STR.0000000000000158
- Goyal M, Menon BK, Van Zwam WH, Dippel DWJ, Mitchell PJ, Demchuk AM, et al. Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: A meta-analysis of individual patient data from five randomised trials. *Lancet*. (2016) 387:1723–31. doi: 10.1016/S0140-6736(16)00163-X
- Leng X, Fang H, Leung TWH, Mao C, Xu Y, Miao Z, et al. Impact of collateral status on successful revascularization in endovascular treatment: A systematic review and meta-analysis. *Cerebrovasc Dis*. (2016) 41:27–34. doi: 10.1159/000441803
- Liebekind DS. Collateral circulation. *Stroke*. (2003) 34:2279–84. doi: 10.1161/01.STR.0000086465.41263.06
- Van Den Berg SA, Uniken Venema SM, Mulder MJHL, Treurniet KM, Samuels N, Lingsma HF, et al. Admission blood pressure in relation to clinical outcomes and successful reperfusion after endovascular stroke treatment. *Stroke*. (2020) 51:3205–14.
- Maier B, Fahed R, Khoury N, Guenego A, Labreuche J, Taylor G, et al. Association of blood pressure during thrombectomy for acute ischemic stroke with functional outcome: a systematic review. *Stroke*. (2019) 50:2805–12. doi: 10.1161/STROKEAHA.119.024915
- Rusanen H, Saarinen JT, Sillanpää N. The association of blood pressure and collateral circulation in hyperacute ischemic stroke patients treated with intravenous thrombolysis. *Cerebrovasc Dis*. (2015) 39:130–7. doi: 10.1159/000371339
- Wufuer A, Mijiti P, Abudusalimu R, Dengfeng H, Jian C, Jianhua M, et al. Blood pressure and collateral circulation in acute ischemic stroke. *Herz*. (2019) 44:455–9. doi: 10.1007/s00059-018-4691-5
- Seker F, Potreck A, Möhlenbruch M, Bendszus M, Pham M. Comparison of four different collateral scores in acute ischemic stroke by CT angiography. *J Neurointerv Surg*. (2016) 8:1116–8. doi: 10.1136/neurintsurg-2015-012101
- Liu L, Ding J, Leng X, Pu Y, Huang LA, Xu A, et al. Guidelines for evaluation and management of cerebral collateral circulation in ischaemic stroke 2017. *Stroke Vasc Neurol*. (2018) 3:117–30. doi: 10.1136/svn-2017-000135
- Boers AMM, Sales Barros R, Jansen IGH, Berkhemer OA, Beenen LFM, Menon BK, et al. Value of quantitative collateral scoring on CT angiography in patients with acute ischemic stroke. *AJNR Am J Neuroradiol*. (2018) 39:1074–82. doi: 10.3174/ajnr.A5623
- Tan IYL, Demchuk AM, Hopyan J, Zhang L, Gladstone D, Wong K, et al. CT angiography clot burden score and collateral score: correlation with clinical and radiologic outcomes in acute middle cerebral artery infarct. *Am J Neuroradiol*. (2009) 30:525–31. doi: 10.3174/ajnr.A1408
- Grunwald IQ, Kulikovski J, Reith W, Gerry S, Namias R, Politi M, et al. Collateral automation for triage in stroke: evaluating automated scoring of collaterals in acute stroke on computed tomography scans. *Cerebrovasc Dis*. (2019) 47:217–22. doi: 10.1159/000500076
- Adams HPJ, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in acute stroke treatment. *Stroke*. (1993) 24:35–41. doi: 10.1161/01.STR.24.1.35
- Brinjikji W, Abbasi M, Arnold C, Benson JC, Braksick SA, Campeau N, et al. e-ASPECTS software improves interobserver agreement and accuracy of interpretation of aspects score. *Interv Neuroradiol*. (2021) 27:781–7. doi: 10.1177/15910199211011861
- Goyal N, Tsvigoulis G, Ifikhar S, Khorchid Y, Fawad Isfaq M, Doss VT, et al. Admission systolic blood pressure and outcomes in large vessel occlusion strokes treated with endovascular treatment. *J Neurointerv Surg*. (2017) 9:451–4. doi: 10.1136/neurintsurg-2016-012386
- Kim BJ, Singh N, Menon BK. Hemodynamics of leptomeningeal collaterals after large vessel occlusion and blood pressure management with endovascular treatment. *J Stroke*. (2021) 23:343–57. doi: 10.5853/jos.2021.02446
- Sandset EC, Anderson CS, Bath PM, Christensen H, Fischer U, Gasecki D, et al. European Stroke Organisation (ESO) guidelines on blood pressure management in acute ischaemic stroke and intracerebral haemorrhage. *Eur Stroke J*. (2021) 6:XLVIII–LXXXIX. doi: 10.1177/23969873211012133
- Lin L, Yang J, Chen C, Tian H, Bivard A, Spratt NJ, et al. Association of collateral status and ischemic core growth in patients with acute ischemic stroke. *Neurology*. (2021) 12:e161–70. doi: 10.1212/WNL.00000000000011258
- Roman LS, Menon BK, Blasco J, Hernandez-Perez M, Davalos A, Majoie CBLM, et al. Imaging features and safety and efficacy of endovascular stroke treatment: a meta-analysis of individual patient-level data. *Lancet Neurol*. (2018) 17:895–904.
- Cao R, Qi P, Jiang Y, Hu S, Ye G, Zhu Y, et al. Preliminary application of a quantitative collateral assessment method in acute ischemic stroke patients with endovascular treatments: a single-center study. *Front Neurol*. (2021) 12:1–9. doi: 10.3389/fneur.2021.714313

Supplementary Material

Supplementary Figure I. Flowchart



AIS (acute ischemic stroke), EVT (endovascular treatment), LVO (large vessel occlusion), M1 (M1 segment of middle cerebral artery (MCA)), M2 (M2 segment of MCA), TICA (Terminal Internal Carotid Artery), BP (blood pressure), CTA (CT angiography).

Supplementary Table I. Bivariate Analyses of Predictors of Functional Out-come at 90 Days of Follow-Up

	Good functional outcome, mRS=0-2 (n=57)	Poor functional outcome, mRS=3-6 (n=42)	P
Age, mean (SD)	74.6 (11.9)	70.4 (13.9)	0.111
Sex (woman), n (%)	33 (57.9)	23 (54.8)	0.756
Previous mRS, median (IQR)	0 (0-1)	1 (0-2)	0.005
Baseline NIHSS, median (IQR)	11 (8-18)	19 (14-21)	<0.001
ASPECTS, median (IQR)	9 (8-10)	9 (8-10)	0.846
M1 occlusion, n (%)	30 (52.6)	21 (50.0)	0.796
M2 occlusion, n (%)	16 (28.1)	12 (28.6)	0.956
TICA occlusion, n (%)	5 (8.8)	7 (16.7)	0.234
Tandem occlusion, n (%)	9 (15.8)	6 (14.3)	0.837
Cardioembolic, n (%)	26 (45.6)	22 (52.4)	0.506
Atherothrombotic, n (%)	8 (14.0)	4 (9.5)	0.497
Hypertension*, n (%)	35 (63.6)	34 (80.9)	0.062
Diabetes**, n (%)	9 (16.4)	10 (24.4)	0.329
Dyslipidemia**, n (%)	22 (40.7)	24 (57.1)	0.111
Collateral Score (CS), n (%)			
0	2 (3.5)	5 (11.9)	
1	4 (7.0)	10 (23.8)	0.026
2	28 (49.1)	14 (33.3)	
3	23 (40.4)	13 (31.0)	

Good collateral status (vs. poor), n (%)	51 (89.5)	27 (64.3)	0.002
r-tPA	26 (45.6)	13 (31.0)	0.140
Final TICl, median (IQR)	3 (2c-3)	2b (2b-3)	<0.001
Admission systolic blood pressure, mean (SD)	151 (24)	158 (29)	0.187
Admission mean blood pressure, mean (SD)	104 (14)	107 (17)	0.324
Admission diastolic blood pressure, mean (SD)	80 (12)	81 (14)	0.681

*Missing information for 4 patients

**Missing information for 5 patients

mRS (modified Rankin Scale), ASPECTS (Alberta Stroke Program Early CT Score), TICA (Terminal Internal Carotid Artery), CS (Collateral Score: 0, $\leq 10\%$ of the occluded MCA territory; 1, $\leq 50\%$ but $> 10\%$ of the occluded MCA territory; 2, $> 50\%$ but $\leq 90\%$ of the occluded MCA; 3, $> 90\%$ collateral supply of the occluded MCA territory), Good Collaterals included CS=2-3, Poor Collaterals included CS=0-1, r-tPA (patients treated with recombinant tissue-type plasminogen activator), TICl scale (thrombolysis in cerebral infarction scale: 0, 1, 2a, 2b, 2c, 3).

5 Resum global dels resultats

L'objectiu de la primera part del nostre treball, publicat a l'**article 1**, fou descriure els motius per a no indicar tractament endovascular en els pacients amb IIA i analitzar aquells motius modificables i el potencial augment de pacients tractats que implicarien. Per a dur-lo a terme, estudiarem els pacients del registre Codi Ictus Catalunya (CICAT) al primer semestre de l'any 2018. El registre CICAT és un registre de codis ictus prospectiu, multicèntric, oficial i obligatori per a tots els centres amb Codi Ictus a Catalunya, Espanya. En el període de temps analitzat en aquesta tesi (primer semestre del 2018) les dades vingueren d'un total de 27 centres, dels quals 6 eren centres terciaris d'ictus. Això incloïa totes les activacions de codi ictus a la nostra àrea geogràfica, amb una cobertura universal per a pacients atesos sota l'activació del codi ictus. La base de dades és comuna a tots els centres i centralitzada. La primera part d'aquesta tesi es tracta, doncs, d'un estudi poblacional. En el registre es recolliren dades demogràfiques, clíniques i radiològiques de forma prospectiva. Una d'aquestes dades fou el motiu principal degut al qual el pacient no fou tractat amb TEV. Aquest motiu s'havia de triar entre una llista preestablerta, recollida a la Taula 1.

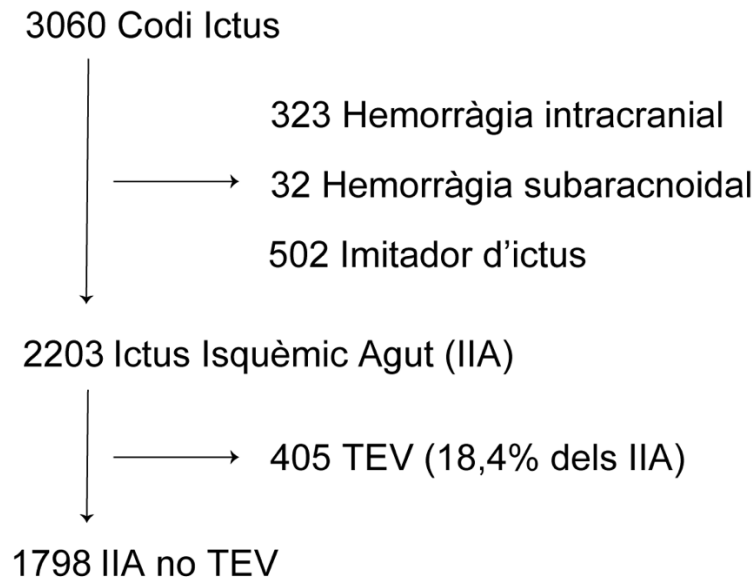
Principals motius per a no realitzar TEV

-
1. Absència d'OGV
 2. OGV distal o no tributària de ser tractada
 3. AIT
 4. Síntomes massa lleus per a ser tractats:
 - 4.1 Ictus minor (NIHSS baix)
 - 4.2 Milloria clínica abans del TEV
 5. Criteri neuroradiològic
 - 5.1 ASPECTS < 6 al TC basal
 - 5.2 Absència de *mismatch* a la neuroimatge multimodal
 6. Finestra temporal terapèutica de més de 8 hores
 7. Edat o mRS previ o comorbiditats mèdiques suggestives d'un resultat clínic dolent independent del TEV
 8. Transformació hemorràgica prèvia al TEV
 9. Més d'un motiu principal
-

Taula 1. Llistat preestablert de motius principals per a no indicar TEV.

Considerarem potencialment modificables aquells motius que, canviant els criteris de selecció, hagueren permès indicar el TEV. De la llista, els motius que considerarem modificables foren: la presència d'OGV distal o no tributària de TEV, els símptomes massa lleus per a ser tractats, el criteri neuroradiològic i l'edat/mRS previ/comorbiditats mèdiques. Tot i que algun d'aquests motius pot ser conceptualment ampli o difús, al registrar el pacient l'equip mèdic de cada centre havia de triar-ne un, el que millor s'adaptés al motiu principal que dugué a no tractar el pacient. L'opció 'Més d'un motiu principal' havia de triar-se només en el cas que hi hagués dos motius o més d'igual rellevància a l'hora de desestimar el TEV.

Totes les decisions diagnòstiques i terapèutiques, així com la decisió de si una OGV present era o no tributària de TEV, foren preses de forma conjunta pels equips multidisciplinaris que varen atendre els pacients. La puntuació de la mRS als tres mesos de l'ictus es determinà per un equip certificat d'infermers, independent de l'equip mèdic del pacient, després de dur a terme una entrevista telefònica amb un qüestionari estructurat (61).



Motius principals per a no realitzar TEV

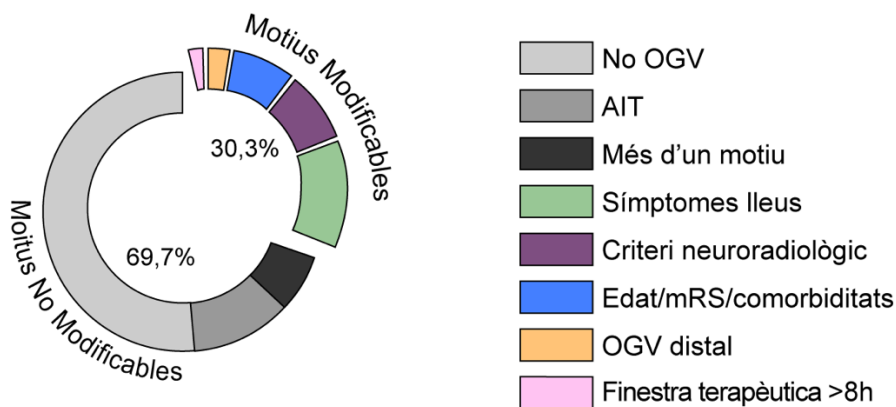


Figura 6. Diagrama de flux i gràfic resum de resultats.

Des de gener a juny del 2018 s'activà codi ictus en 3060 pacients (veure Figura 6). Després d'excloure 323 pacients amb hemorràgia intracranial, 32 amb hemorràgia subaracnoidal i 502 amb patologies que imitaven els símptomes d'un ictus agut, resultaren 2203 pacients amb IIA. Els pacients amb IIA tenien una edat mitjana de 72,8 anys (DE=13,8) i 983 (44,6%) eren dones. Dels 2203 pacients amb IIA, 405 (18,4%) foren tractats amb TEV. No trobàrem diferències quant a l'edat entre els pacients tractats i els no tractats amb TEV. Els pacients tractats amb TEV tenien una puntuació a la mRS prèvia a l'ictus més baixa, una NIHSS més elevada i el percentatge de dones i de pacients tractats amb r-tPA endovenós era més alt comparat amb el grup de pacients

no tractats amb TEV. La comparació bivariàble dels pacients tractats i els no tractats amb TEV està detallada a la Taula 2.

	IIA TEV (n=405)	IIA No TEV (n=1,798)	p valor
Gènere: dones, n (%)	202 (49.9)	781 (43.4)	0.021
Edat, anys, mitjana (DE)	72.0 (±13.1)	73.0 (±14.0)	0.190
r-tPA, n (%)	163 (40.2)	507 (28.2)	<0.001
mRS previ, mediana (RIQ)	0 (0-1)	0 (0-2)	0.039
mRS previ 0-2, n (%)	392 (96.8)	1,525 (84.8)	<0.001
mRS previ 0-3, n (%)	405 (100)	1,751 (97.4)	0.027
NIHSS basal ¹ , mediana (RIQ)	17 (12-21)	6 (3-11)	<0.001
NIHSS 0-5, n (%)	17 (4.2)	786 (43.7)	<0.001
ASPECTS ² , mediana (RIQ)	9 (8-10)	9 (7-10)	0.164

Taula 2. Comparació de dades demogràfiques i clíniques dels pacients amb IIA tractats i no tractats amb TEV.

Entre els pacients que es tractaren amb TEV, la freqüència de la localització de l'OGV fou: 184 (45,4%) al segment M1 de l'artèria cerebral mitjana (ACM) (M1), 56 (13,8%) al segment M2 de l'ACM (M2), 47 (11,6%) a l'artèria caròtida interna (ACI) intracranial, 23 (5,7%) a l'artèria basilar, 5 (1,2%) a l'artèria cerebral anterior (ACA), 3 (0,7%) a l'artèria cerebral posterior (ACP), 2 (0,4%) a una artèria vertebral i en 85 (21%) dels casos, faltava la informació sobre la localització de l'artèria oclusa. Del total de 2203 pacients amb IIA, mancaven les següents dades: OGV (n=195), NIHSS basal (n=204), ASPECTS (n=148) i la diferència entre la puntuació a l'NIHSS entre el basal i el de les 24-36 hores (n=1277). Dels 667 pacients amb IIA i OGV coneguda, la informació sobre el temps d'evolució mancava en 85 pacients.

Les dades sobre els resultats clínics es troben detallades a la Taula 3. Els pacients no tractats amb TEV tenien ictus més lleus, però la milloria a l'NIHSS fou major al grup de pacients que es tractaren amb TEV. S'ha de tenir en compte que els pacients amb IIA tractats amb TEV partien d'un NIHSS basal significativament més alt (Taula 2).

	IIA TEV (n=405)	IIA No TEV (n=1798)	p valor
24-36 h NIHSS, mediana (RIQ)	9 (2-18)	3 (1-8)	<0.001
ΔNIHSS, mediana (RIQ)	-6 (-12 – 0)	-3 (-6 – 0)	<0.001
mRS als 3 mesos, mediana (RIQ)	3 (2-5)	3 (1-5)	0.001

Taula 3. Comparació del resultat clínic dels pacients amb IIA tractats i no tractats amb TEV. ΔNIHSS indica la diferència entre l'NIHSS basal i l'NIHSS de les 24-36 hores.

Els motius per a no sotmetre els pacients a TEV es detallen a Figura 6 i a la Taula 4. Dels 1798 pacients amb IIA no tractats amb TEV, en 970 pacients (53,9%) el motiu principal de no tractar amb TEV fou l'absència d'OGV (922; 41,9%) o una OGV que era considerada inaccessible o no tributària d'indicació de TEV (48; 2,2%). D'entre les OGV no considerades tractables amb TEV, la meitat foren M2 (veure detalls de la localització de l'OGV a la Taula 5). El dèficit neurològic que presentaren 222 pacients (10,1%) fou considerat massa lleu per a ser tractat amb TEV (ictus *minor* o milloria clínica abans del TEV). Els pacients no tractats per considerar-se que presentaven una clínica massa lleu per a ser tractada presentaven una mediana de NIHSS de 3 (RIQ 1-4) a l'arribada a urgències. Els pacients que no es tractaren per millorar clínicament, presentaven una mediana de NIHSS de 5,5 (RIQ 2-10) a la seva arribada a urgències i de 3 (RIQ 0-4) després de la milloria. La presentació clínica de 206 pacients (9,4%) fou en forma d'AIT, motiu pel qual no s'indicà TEV. El TEV no es duqué a terme en 129 pacients (7,2%) per criteri neuroradiològic: un ASPECTS<6 al TC basal o bé una absència de *mismatch* a la neuroimatge multimodal. En 16 pacients (0,9%) el motiu principal per desestimar el TEV fou que el temps des de l'inici del IIA al TEV era de >8 hores. Finalment, en 129 pacients (7,2%) no s'indicà TEV per l'edat o la puntuació de mRS previ o la presència de comorbilitats mèdiques. No obstant, cal mencionar que d'aquest últim subgrup de 129 pacients, 45 sí que reberen tractament amb r-tPA endovenós.

El TEV no s'indicà per més d'un motiu principal en 120 pacients. Les dades del registre no permeteren distingir quins eren aquests motius quan es triava aquesta opció al registrar el pacient.

Finalment, en aquesta primera part de la tesi, analitzarem els motius pels quals el subgrup de pacients amb IIA i OGV coneguda no es tractaren amb TEV. Aquests motius es mostren a la Taula 4. En aquest subgrup el motiu principal de no tractar amb TEV fou

una OGV considerada inaccessible o sense indicació (48; 7,2%), dèficit neurològic massa lleu per a ser tractat (47; 7,0%), criteri neuroradiològic (70; 10,5%), edat o puntuació a la mRS prèvia o comorbiditats que suggerissin un mal resultat clínic no modificable amb TEV (54; 8,1%) i un temps d'evolució des de l'inici del IIA de més de 8 hores (5; 0,7%). També analitzàrem el motiu principal de no tractament amb TEV dividint el subgrup de pacients amb IIA i OGV en subgrups en funció de l'interval de temps des de l'inici del IIA a l'arribada a urgències: <4,5 hores, entre 4,5 i 8 hores i >8 hores (veure detalls a Taula 4). En els pacients de l'interval de > 8 hores, en un percentatge més alt el motiu principal de no dur a terme TEV fou un ASPECTS baix per sota de 6 (p=0,025).

	IIA n=2203	IIA OGV n=667	IIA OGV <4.5 h n=435	IIA OGV 4.5-8 h n=66	IIA OGV >8 h ² n=81	IIA OGV per temps (p valor)
TEV	405 (18.4)	405 (60.7)	260 (59.8)	42 (63.6)	44 (54.3)	0.755
Absència d'OGV	922 (41.9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
OGV distal	48 (2.2)	48 (7.2)	38 (8.7)	3 (4.5)	3 (3.7)	0.204
AIT	206 (9.4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Síntomes lleus	222 (10.1)	47 (7)	34 (7.8)	5 (7.6)	4 (4.9)	0.680
Ictus minor	174 (7.9)	21 (3.1)	17 (3.9)	1 (1.5)	2 (2.4)	0.546
Milloria preTEV	48 (2.2)	26 (3.9)	17 (3.9)	4 (6.1)	2 (2.4)	0.550
Criteri neuroradiològic	129 (5.9)	70 (10.5)	37 (8.5)	9 (13.7)	16 (19.8)	0.013*
ASPECTS<6	102 (4.6)	51 (7.7)	28 (6.4)	5 (7.6)	12 (14.8)	0.045*
No mismatch	27 (1.2)	19 (2.8)	9 (2.1)	4 (6.1)	4 (4.9)	0.108
Finestra > 8 h	16 (0.7)	5 (0.7)	0 (0)	0 (0)	5 (6.2)	
Edat / mRS previ / comorbiditats	129 (5.9)	54 (8.1)	41 (9.4)	4 (6.1)	5 (6.2)	0.498
TH preTEV	2 (0.1)	1 (0.1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Més d'un motiu	124 (5.6)	37 (5.5)	25 (5.7)	3 (4.5)	4 (4.9)	0.902

Taula 4. Motius principals per a desestimar TEV. Resultats expressats en n (%). El temps en hores correspon al temps entre l'inici de ictus i l'arribada del pacient a urgències. Els motius 'Síntomes lleus' i 'Criteri neuroradiològic' es subdivideixen en dos motius cadascun. TH preTE = Transformació hemorràgica abans del TEV. Finestra >8 h = Finestra terapèutica de més de 8 hores des de l'inici de l'IIA.

OGV	Nombre de pacients (%)
ACI extracranial	8 (16.7)
ACI intracranial	0 (0)
M1	0 (0)
M2	24 (50)
ACA	3 (6.3)
ACP	4 (8.3)
Artèria basilar	1 (2.1)
Artèria vertebral	1 (2.1)
Manca informació	7 (14.5)
TOTAL	48 (100)

Taula 5. Localització de l'oclusió dels pacients que no van ser tractats per ser considerada l'OGV distal o no tributària de TEV.

Els objectius de la segona part d'aquesta tesi, recollida a l'**article 2**, foren estudiar en pacients amb IIA sotmesos a TEV la relació entre la PA basal a l'arribada a urgències i el grau de CC quantificat automàticament a l'angioTC basal i determinar el valor pronòstic d'aquesta quantificació. Per a això, realitzarem un estudi retrospectiu de 101 pacients consecutius amb IIA amb OGV de territori anterior (ACM segment M1, ACM segment M2 o ACI terminal, amb o sense oclusió de ACI extracranial) tractats amb TEV durant dos anys (2018-19) a l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Els motius d'exclusió foren: tenir una oclusió d'una artèria addicional a les anteriorment mencionades, la presència de transformació hemorràgica al TC basal, tenir un infart territorial previ de circulació anterior, presència d'artefacte important a l'angioTC basal que impedeix l'anàlisi de les imatges i no disposar de la xifra de PA basal. La PA basal fou la primera xifra recollida a l'arribada dels pacients a urgències com a part del procés assistencial habitual (GE Dinamap® i GE Critikon®). L'hora de la PA basal es pot considerar la mateixa que l'hora d'arribada a urgències; per tant, el temps entre la determinació de la PA basal i la mesura del grau de CC considerem que és el temps porta-TC. El TC i l'angioTC basal (monofàsic) es realitzaren a un Philips Brilliance iCT 256-slice scanner®.

Els pacients tenien una edat mitjana de 72,1 anys (DE=13,1) i 57 (56,4%) eren dones. El 40,6% dels pacients foren tractats amb r-tPA. Quantificarem automàticament la CS (51) dels pacients a l'angioTC basal amb un programari validat (Brainomix Ltd., Oxford, UK) (52). Així classificarem els pacients segons la seva categoria de CS: 7 pacients

(6,9%) foren classificats com CS=0 ($\leq 10\%$ de CC al territori de l'ACM oclosa), 15 pacients (14,9%) com CS=1 (11-50% de CC), 43 pacients (42,6%) com CS=2 (51-90% de CC) i 36 pacients (35,6%) com CS = 3 ($> 90\%$ de CC). Al dicotomitjar la CS considerarem una bona CC (CS=2-3) i dolenta (CS=0-1). Veure Figura 7. No trobarem diferències significatives en edat, sexe o etiologia de l'ictus entre els pacients de les 4 categories. A l'anàlisi bivariàble (veure Taula 6) trobarem que els pacients amb una millor categoria de CS tenien una NIHSS basal més baixa, estaven prenent menys fàrmacs antihipertensius abans de patir l'ictus, tenien nivells de creatinina sèrica i xifres de pressió arterial sistòlica (PAS) i pressió arterial mitjana (PAM) basals més baixes. Els pacients classificats com CS=0 no tenien una PAS ni una PAM basals significativament diferents de la resta de subgrups. Els pacients del grup CS=0 presentaven un major percentatge d'oclusions de l'ACI terminal. La mediana de temps porta-TC fou de 9 minuts (RIQ 5-14,5), sense diferències entre els subgrups de pacients amb diferent grau de CS (veure Taula 7).

A continuació es dugué a terme una regressió logística múltiple ordinal per predir les diferents categories de CS a la nostra població (veure Taula 8). El flux sanguini a través de la CC pot endarrerir-se comparat amb el flux sanguini anterògrad normal (49). Els angioTCs de cada pacient, tot i que es planifiquen per a obtenir-se en fase de pic arterial, a la pràctica poden estar adquirits en diferents fases i això podria influir en la mesura del grau de CC, ja que fases d'adquisició més precoces podrien infraestimar-la. El programari retorna la fase d'adquisició de l'angioTC de cada pacient: 0=poc contrast, 1=arterial precoç, 2=pic arterial, 3=equilibri, 4=pic venós, 5= venós tardà. La mediana de fase d'adquisició del grup CS=3 fou pic arterial, significativament diferent de la de la resta de subgrups de CS, que fou arterial precoç (veure Taula 7). Per aquest motiu, el model final s'ajustà per la fase d'adquisició de l'angioTC. Tenint en compte que el valor de la PAM es calcula a partir dels valors de la PAS i la PA diastòlica, es dugueren a terme dos models: el model 1 amb la PAS i el model 2 amb la PAM. Al model 1, una PAS més elevada [aOR 0,79 per a un increment de 10 mmHg (IC 95%: 0,68–0,92)] i una NIHSS basal més alta [aOR 0,90 (IC 95%: 0,84–0,96)] foren variables independentment associades a un CS més baix. De forma molt similar, al model 2, una PAM més elevada [aOR 0,70 per a un increment de 10 mmHg (IC 95%: 0,54–0,90)] i una NIHSS basal més alta [aOR 0,90 (IC 95%, 0,83–0,95)] resultaren independentment associades a un menor categoria de CS.

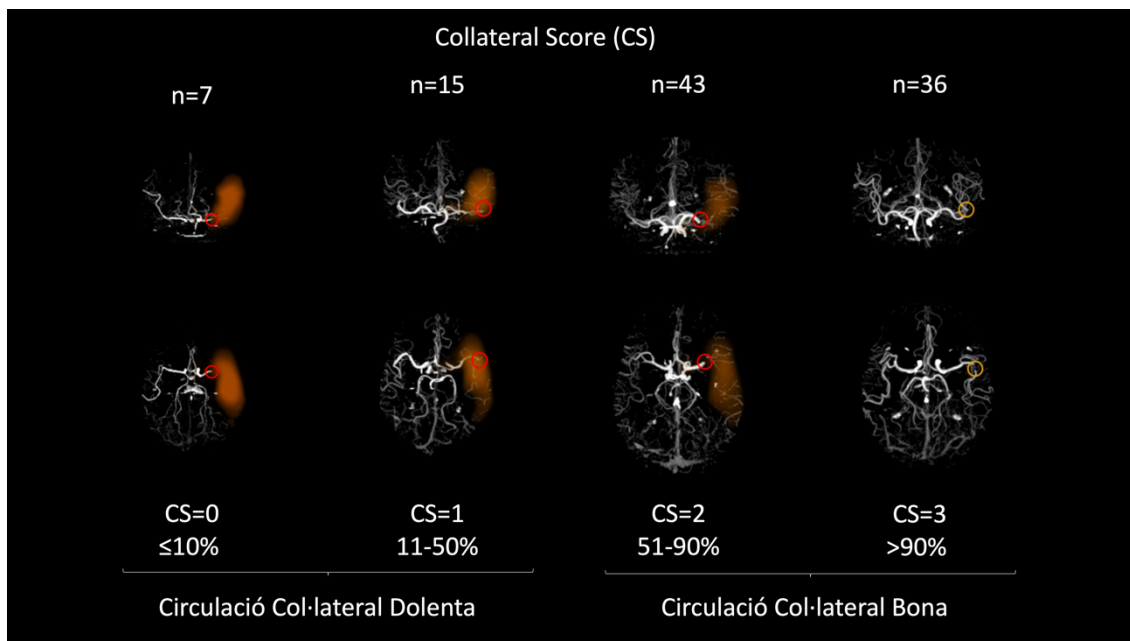


Figura 7. Es mostren imatges seleccionades dels nostres pacients processades amb el programari e-Stroke (Brainomix Ltd.) com a exemples il·lustratius de cada categoria de Collateral Score (CS). CS=0, circulació col·lateral (CC) a ≤10% del territori de l'artèria cerebral mitjana oclusa; CS=1, 11-50%; CS=2, 51-90%; CS=3, >90%. L'àrea taronja indica absència de CC, el cercle vermell assenyala l'oclusió. A la primera fila, nombre de pacients del nostre estudi en cada grup.

	Tots (n=101)	CS=0 (n=7)	CS=1 (n=15)	CS=2 (n=43)	CS=3 (n=36)	p
Edat, mitjana (DE)	72.1 (13.1)	74.9 (8.4)	77.7 (10.6)	71.8 (13.3)	69.5 (14.2)	0.217
Gènere: dones, n (%)	57 (56.4)	4 (57.1)	7 (46.7)	24 (55.8)	22 (61.1)	0.823
NIHSS basal, mediana (RIQ)	16 (9-20)	20 (17-22)	21 (18-23)	13 (8-20)	11 (9-19)	<0.00 1
Inici ictus-porta <6 h, n (%)	76 (75.25)	7 (100)	12 (80)	33 (76.7)	24 (66.7)	0.266
Porta-punció engonal, mediana (RIQ)	62 (55-76)	51 (48-59)	62 (55-76)	65 (57-79)	62 (52-78)	0.108
ASPECTS, mediana (RIQ)	9 (8-10)	8 (8-9)	8 (7-10)	9 (9-10)	9 (9-10)	0.098
Oclusió de M1, n (%)	52 (51.5)	4 (57.1)	10 (66.7)	22 (51.1)	16 (44.4)	0.534
Oclusió de M2, n (%)	28 (27.7)	0 (0.0)	3 (20.0)	15 (34.9)	10 (27.8)	0.237
Oclusió ACI terminal, n (%)	12 (11.9)	3 (42.9)	1 (6.7)	2 (4.7)	6 (16.7)	0.021
Oclusió en tàndem, n (%)	16 (15.9)	1 (14.3)	3 (20.0)	6 (14.0)	6 (16.7)	0.952
Cardioembòlic, n (%)	49 (48.5)	4 (57.1)	7 (46.7)	22 (51.1)	16 (44.4)	0.899

Ateromatosi de gran vas, n (%)	13 (12.9)	0 (0.0)	3 (20.0)	5 (11.6)	5 (13.9)	0.614
HTA*, n (%)	70 (70.7)	7 (100)	9 (60.0)	32 (76.2)	22 (62.9)	0.146
Diabetis mellitus**, n (%)	19 (19.3)	2 (28.6)	4 (26.7)	6 (14.7)	7 (20.0)	0.685
Dislipèmia**, n (%)	47 (48.0)	5 (71.4)	7 (50.0)	22 (52.3)	13 (37.1)	0.316
Estatines*, n (%)						
No estatines	68 (68.7)	4 (57.1)	8 (53.3)	30 (71.4)	26 (74.3)	
Intensitat baixa	4 (4.0)	1 (14.3)	0 (0.0)	2 (4.8)	1 (2.9)	0.546
Intensitat moderada	18 (18.2)	1 (14.3)	5 (33.3)	8 (19.1)	4 (11.4)	
Intensitat alta	9 (9.1)	1 (14.3)	2 (13.3)	2 (4.8)	4 (11.4)	
Antihipertensius*, n (%)						
Cap fàrmac	37 (37.4)	0 (0.0)	6 (40.0)	11 (26.2)	20 (57.1)	
1 fàrmac	15 (15.1)	2 (28.6)	2 (13.3)	6 (14.3)	5 (14.3)	0.037
2 o més fàrmacs	47 (47.5)	5 (71.4)	7 (46.7)	25 (59.5)	10 (25.6)	
Ictus isquèmic previ*, n (%)	6 (6.1)	1 (14.3)	0 (0.0)	1 (2.4)	4 (11.43)	0.206
Ictus o AIT setmana prèvia*, n (%)	8 (8.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (9.52)	4 (11.43)	0.461
Hemoglobina*, mediana (RIQ) g/L	134 (121-144)	138 (124-153)	136 (128-140)	133 (120-147)	130 (115-141)	0.438
Hematòcrit***, mediana (RIQ) L/L	0.4 (0.37-0.42)	0.4 (0.38-0.46)	0.4 (0.39-0.41)	0.4 (0.36-0.43)	0.4 (0.35-0.42)	0.545
Glucèmia****, mediana (RIQ) mg/100mL	121 (103-146)	145 (132-161)	125 (106-153)	115 (102-134)	120 (99-131)	0.136 1
Creatinina*, mediana (RIQ) micromol/L	77 (67-91)	77 (75-112)	83 (60-108)	84 (72-96)	70 (63-82)	0.048
PAS, mitjana (DE)	155 (26)	154 (30)	169 (29)	160 (25)	143 (22)	0.003
PAM, mitjana (DE)	105 (15)	105 (12)	111 (17)	109 (14)	99 (14)	0.020
PAD, mitjana (DE)	81 (13)	81 (5)	81 (13)	83 (12)	78 (13)	0.252

Taula 6. Anàlisi bivariàble dels predictors de la circulació col·lateral quantificada automàticament i classificada en les categories de la Collateral Score (CS). Manca la informació per *2, ** 3, *** 4 i **** 24 pacients. PAD = pressió arterial diastòlica. Temps inici ictus-porta (des de l'inici de l'ictus a l'arribada a urgències) i temps porta punció engonal estan expressats en minuts.

	Tots (n=101)	CS=0 (n=7)	CS=1 (n=15)	CS=2 (n=43)	CS=3 (n=36)	p
Temps porta-TC (minuts), mediana (RIQ)*	9 (5- 14,5)	8,5 (5- 11)	8 (4-11)	9 (4- 16,5)	10 (5-16)	0,663
Fase d'adquisició angioTC, mediana (RIQ)	1 (1-3)	1 (1-3)	1 (1-1)	1 (1-3)	2 (1-3)	0,009

Taula 7. Resultats de temps porta-TC i de la fase d'adquisició en la qual es va realitzar l'angioTC (0=poc contrast, 1=arterial precoç, 2=pic arterial, 3=equilibri, 4=pic venós, 5= venós tardà).

*Manca la informació de temps porta-TC de 9 pacients.

	aOR	95% CI	p
<i>Model 1</i>			
Pressió arterial sistòlica			
(x1 mmHg d'increment)	0.98	0.96-0.99	0.003
(x10 mmHg d'increment)	0.79	0.68-0.92	
NIHSS basal	0.90	0.84-0.96	0.002
<i>Model 2</i>			
Pressió arterial mitjana			
(x1 mmHg d'increment)	0.96	0.94-0.99	0.006
(x10 mmHg d'increment)	0.70	0.54-0.90	
NIHSS basal	0.90	0.83-0.95	0.001

Taula 8. Resultats de la regressió logística múltiple ordinal dels predictors d'una millor categoria de CS a la nostra població.

Quant al valor pronòstic de la categoria de CS calculada de forma automatitzada, el *shift analysis* (Figura 8) mostrà una diferència significativa entre les medianes de la mRS als tres mesos de seguiment: 4 (RIQ 2-6) al grup CS=0, 3 (RIQ 2-5) al grup CS=1, 2 (RIQ 0-3) al grup CS=2 i de 2 (RIQ 1-3) al grup CS=3 (p=0,024). L'OR de millorar un punt a la mRS dels 3 mesos de seguiment fou de 1,63 (IC 95%: 1,10-2,44) afavorint una millor categoria de CS. Després d'ajustar per edat, l'OR comú fou de 1,58 (IC 95%, 1,05-2,39). Quan es considerà només el subgrup de pacients amb una reperfusió exitosa (TICI 2b/2c/3), una millor categoria de CS estava també associada amb una major probabilitat d'aconseguir als tres mesos una puntuació a la mRS més favorable amb una OR comuna de 1,59 (95% CI: 1,01-2,49). Si s'ajustava per l'NIHSS basal, la CS perdia l'associació significativa. Es considerà que un bon resultat funcional als tres mesos foren puntuacions a la mRS de 0 a 2. Així, 57 pacients (57,6%) presentaren un bon resultat funcional. A l'anàlisi bivariàble tant una millor categoria de CS (p=0,026) com una bona

CC (categories 2-3 de la CS) ($p=0,002$) es relacionaren amb un millor resultat funcional als tres mesos. No obstant, la significació es perdia al fer la regressió logística múltiple (duta a terme excloent el TICl ja que es considerarà un resultat intermedi). Els resultats d'aquest anàlisi es troben detallats a la Taula 9.

	OR	IC 95%	p
<i>Model 1</i>			
Collateral Score (CS)	1.39	0.80-2.42	0.240
NIHSS basal	0.90	0.83-0.97	0.009
mRS previ	0.50	0.30-0.80	0.005
<i>Model 2</i>			
CC Bona vs. Dolenta	2.64	0.78-9.00-	0.120
NIHSS basal	0.91	0.83-0.99	0.021
mRS previ	0.50	0.31-0.81	0.005

Taula 9. Resultats de la regressió logística múltiple dels predictors d'un bon resultat funcional als tres mesos d'evolució (mRS=0-2). CC bona (CS=2-3) i CC dolenta (CS=0-1).

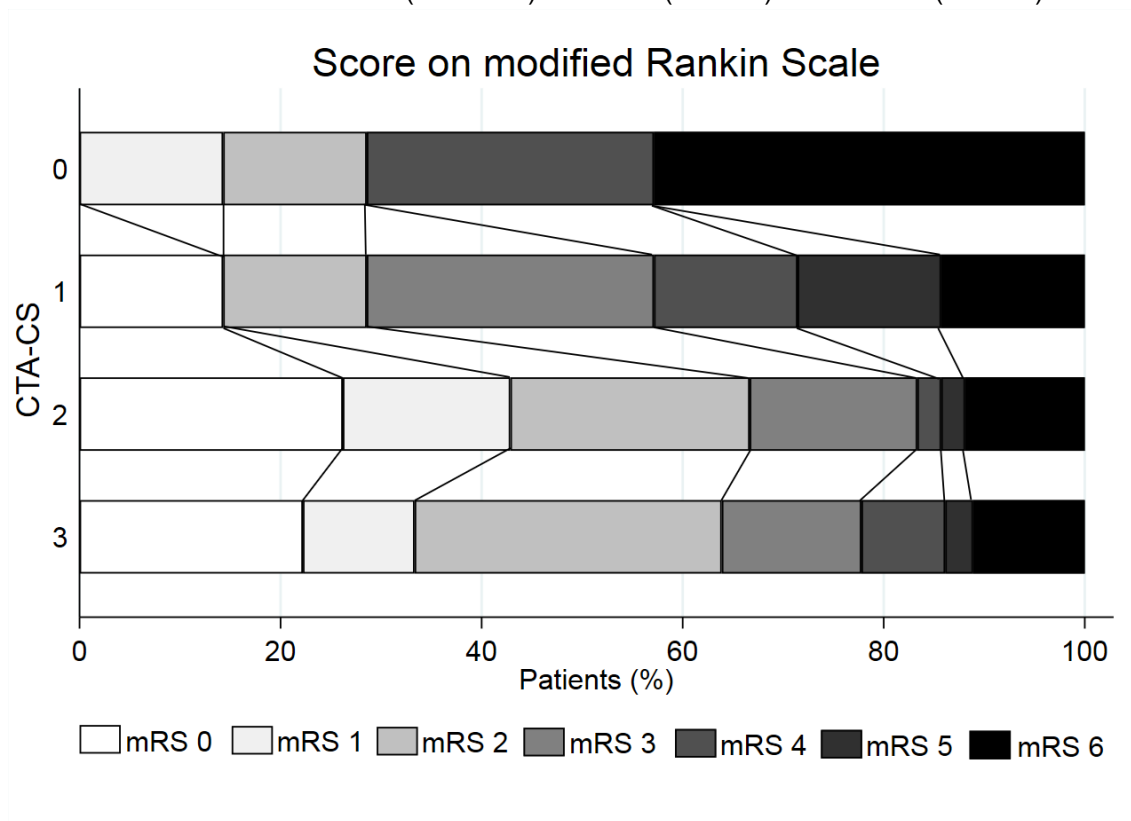


Figura 8. Distribució de la mRS als 3 mesos en funció de la categoria de CS quantificada automàticament a l'angioTC basal (ATC-CS).

6 Resum global de la discussió

En el TEV de l'IIA hi ha marge de millora, tant en el nombre de pacients tractats com en el resultat funcional que obtenen els que es tracten. Per una banda, per a poder ampliar les indicacions del TEV, cal descriure i analitzar els motius que porten a desestimar aquest tractament. Per l'altra, una millor CC s'associa a un millor pronòstic i la PA podria estar relacionada amb la CC durant la fase aguda de pacients amb IIA. Una millor comprensió de la interrelació entre la PA i la CC, tenint en compte que la PA és quelcom que podem modificar, pot dur a la possibilitat d'optimitzar la CC fent un millor maneig de les xifres de PA. En aquesta tesi, estudiem les estratègies per a optimitzar el TEV en base a l'anàlisi dels criteris de selecció per a indicar el tractament i l'estudi de la relació de la PA amb el grau de CC.

La primera part d'aquesta tesi, l'**article 1**, correspon a un estudi poblacional de pacients consecutius atesos sota activació de codi ictus en el qual es descriuen i analitzen els motius per a no realitzar TEV. El percentatge de pacients amb IIA atesos sota codi ictus de la població de la nostra àrea que es tractaren amb TEV, un 18,5%, es troba en línia amb estudis previs, que havien mostrat que aquest percentatge no supera el 20% (39). A la nostra població, en el subgrup de IIA amb OGV coneguda, aquest percentatge fou major, al voltant del 60%. Si es tenen en compte els subgrups dividits per temps d'evolució (<4,5 h, 4,5-8 h, > 8 h) el nombre absolut de pacients fou més baix a més temps d'evolució, però la diferència en termes relatius no fou significativa. Això és atribuïble al fet que és més freqüent l'activació del codi ictus durant les primeres hores d'evolució des de l'inici de l'ictus.

El motiu principal més freqüent de no dur a terme TEV a la nostra àrea fou l'absència d'OGV en un 41,9% dels pacients amb IIA atesos sota l'activació de codi ictus, seguit de símptomes massa lleus per a ser tractats (10,1%) i per criteris neuroradiològics (5,9%). No hem trobat estudis poblacionals previs que descriguin els motius per a desestimar TEV en pacients consecutius amb IIA atesos sota codi ictus. No obstant, tres estudis retrospectius analitzaren pacients amb IIA transferits des d'un centre primari d'ictus a un centre terciari degut a la sospita de presència d'OGV i els motius pels quals el TEV finalment no es realitzà. Aquests estudis es dugueren a terme a les àrees metropolitanes de Madrid (42), Chicago (43) i Nova York (41). Les diferències que trobarem entre aquests tres estudis i el nostre, són probablement degudes a la diferent metodologia emprada. A l'estudi de Chicago (43), dels 192 pacients derivats per a

valorar TEV, 87 (46%) finalment es tractaren. La majoria dels pacients foren referits al centre terciari sense una prova d'imatge vascular i la sospita de presència d'OGV era només clínica i, per tant, la causa més freqüent de desestimar TEV fou l'absència d'una OGV en un 67% dels pacients, seguida d'una millora clínica significativa en un 18% i per criteri neuroradiològic (ASPECTS<6) en un 10%. En el nostre estudi, la primera causa de no tractament amb TEV també és l'absència d'OGV. La principal conclusió d'aquest estudi realitzat a Chicago és que per tal d'evitar trasllats en va, els centres primaris d'ictus tenen motius per a desenvolupar la capacitat de realitzar i interpretar un angioTC en els pacients en els quals se sospiti una OGV abans de realitzar el trasllat. Als estudis de Madrid (42) i Nova York (41), es dugué a terme un triatge neuroradiològic més avançat per a decidir si un pacient era tributari de trasllat a un centre terciari d'ictus. A l'estudi de Madrid (42), dels 199 pacients en els quals s'activà el protocol per a realitzar TEV, se n'acabaren tractant 129 (65%). Els motius principals per a no indicar TEV foren una millora clínica del pacient o revascularització de l'OGV en un 48%, criteri neuroradiològic (ASPECTS <7 o *mismatch* <20%) en un 32% i empitjorament clínic que impedí realitzar el TEV en un 8%. Finalment, a l'estudi realitzat a Nova York (41), de 222 pacients potencialment candidats a TEV, se'n tractaren 142 (64%). En aquest cas, els motius principals per a desestimar TEV foren el criteri neuroradiològic (presència d'un infart establert), absència d'OGV o OGV revascularitzada (31%) i clínica lleu o millora clínica abans del TEV (21%). En qualsevol cas, en el que sí que coincideixen els tres estudis previs i el nostre és en els tres motius més freqüents de desestimar TEV (si no es té en compte l'ordre): absència d'OGV, símptomes lleus/millora dels símptomes i criteri neuroradiològic.

Un abordatge pragmàtic dels resultats d'aquesta primera part de la tesi és que, en un 24,7% dels pacients amb IIA, es desestimà TEV per un motiu dels considerats modificables. I, per tant, el nombre de pacients tractats podria augmentar modificant els criteris de selecció i potencialment aconseguir un millor resultat clínic en els pacients amb IIA.

Entre les OGV no sotmeses a TEV per ser considerades distals o no tributàries de tractament, l'oclusió de M2 representà el 50% i fou la més freqüent amb diferència. El pronòstic d'una oclusió de M2 no tractada amb TEV no és favorable. En un estudi previ (62), només la meitat dels pacients aconseguiren un mRS de 2 o menor en el seguiment. A l'actualització de les guies de tractament de l'ictus agut de l'AHA/ASA del 2019 (24), realitzar TEV en una oclusió de M2 té una recomanació de grau IIb. A les guies de la European Stroke Association (63), es considera raonable el TEV davant d'una oclusió

de M2 clínicament rellevant amb un grau de recomanació fort. La metanàlisi del *Hermes Collaboration* dels cinc assajos cabdals (20) no pogué demostrar benefici del TEV en el subgrup de pacients amb oclusió de M2, probablement degut a falta de potència estadística. Al afegir-se els assajos THRACE i PISTE al *Hermes Collaboration*, la metanàlisi (64) sí que demostrà que el TEV millorava el mRS als tres mesos en pacients amb oclusió de M2, especialment en aquells amb una oclusió proximal o dominant (subministra més del 50% del flux de la ACM). I és que no podem considerar les oclusions de M2 com una entitat homogènia, primer perquè hi ha diferents definicions i, segon, perquè, a la pràctica clínica habitual, es tendeix a indicar TEV a aquelles oclusions de M2 més proximals, les quals provoquen una clínica neurològica més rellevant i són més fàcilment accessibles des d'un punt de vista endovascular: una metanàlisi també demostrà el benefici del TEV en aquests casos (65). Desafortunadament, al registre del nostre estudi no disposàvem de la informació sobre si les oclusions de M2 eren distals o proximals. Estudis observacionals també reportaren que el TEV fou segur i efectiu davant una oclusió de M2 (66,67). Serien necessaris, doncs, assajos clínics centrats en el TEV en les oclusions de M2, tot i que seria difícil de justificar un assaig amb un braç en el qual no es dugui a terme TEV a una oclusió de M2 que provoqui símptomes neurològics moderats o greus, perquè a la majoria de centres es tracten (65). Tanmateix, els pacients amb oclusions de l'ACM al segment M3, de l'ACA o de l'ACP, que recentment s'han englobat sota el concepte d'oclusió de vas mig distal (OVMD), representen el prometedor horitzó del TEV degut que sota tractament exclusivament mèdic porten freqüentment a discapacitat i a l'avanç tècnic que permet dur a terme TEV en aquests vasos (68). Hi ha estudis retrospectius que afirmen que les OVMD es poden tractar amb TEV de forma segura i eficaç (69) i que els pacients amb OVMD tractats amb TEV assoleixin en un major percentatge un resultat clínic excel·lent (definit com mRS=0-1) (70). Es requereix més investigació sobre el benefici i els riscos del TEV a les OVMD; hi ha almenys un assaig clínic en fase de reclutament sobre l'eficàcia del TEV a les DMVO comparat amb el tractament mèdic habitual: *Endovascular treatment to improve outcomes for medium vessel occlusions* (ESCAPE-MeVO Trial), de la universitat de Calgary. Finalment, sobre el TEV a l'artèria basilar s'han publicat recentment, a l'octubre del 2022, dos assajos clínics aleatoritzats que demostren la seva eficàcia (71,72).

A la nostra població, tenir símptomes neurològics lleus fou la raó principal per a no indicar TEV en un quart dels pacients amb IIA. En molts d'aquests pacients no es considerà oportú investigar si existia una OGV. Tot i que una NIHSS basal més elevada s'associa amb la presència d'una OGV i dur a terme TEV (39), un estudi previ (73)

reportà que cap escala prediu la presència d'una OGV amb alta sensibilitat i especificitat. Per tant, els sistemes que utilitzen instruments predictors d'OGV pel triatge, ometran alguna OGV potencialment tractable. Els experts que realitzaren les guies de l'European Stroke Organization admeten que la qualitat de l'evidència és molt baixa però que suggereixen que el TEV pot ser raonable en pacients que tinguin uns símptomes discapacitants tot i ser lleus i en aquells en els quals empitjorin tot i haver començat tractament amb r-tPA endovenós (63). L'empitjorament clínic en pacients amb OGV i clínica basal lleu, és molt probablement degut a la claudicació de la CC. En una revisió sistemàtica i metanàlisi (74) sobre pacients amb IIA amb OGV i símptomes lleus, definits com NIHSS de 5 o menor en aquesta revisió, els autors conclogueren que el TEV i el r-tPA portaven a un millor resultat funcional als tres mesos que no pas no realitzar tractament revascularitzador. Dos estudis observacionals (75,76) demostraren superioritat de realitzar TEV immediatament en pacients amb OGV i ictus minor clínicament (NIHSS menor o igual a 6) comparat tant amb no TEV com quan es comparava amb els que es realitzava TEV diferit només en aquells pacients que empitjoraven. Una metanàlisi mostrà que en pacients amb una puntuació de 5 o menys a l'escala NIHSS, el TEV augmentava les probabilitats de quedar sense discapacitat si tenien una OGV proximal, mentre que no hi havia diferències significatives si es tractava d'una oclusió de M2 distal, i, per tant, que la localització de l'oclusió s'hauria de tenir en compte a l'hora de decidir si realitzar TEV en aquests pacients (77). Per altra banda, dos estudis (78,79) reportaren que, tot i que el TEV és efectiu a l'hora de revascularitzar el vas, també incrementa les possibilitats d'una transformació hemorràgica simptomàtica sense millorar el pronòstic funcional. Un d'aquests estudis és, però, del 2014, abans que el TEV fos pràctica habitual. Per tant, en els pacients amb símptomes lleus, tot i que es pot indicar TEV de forma individualitzada, no hi ha evidència per a fer-ho de rutina i es necessiten assajos clínics per a avaluar l'eficàcia i seguretat del TEV en aquest subgrup de pacients. Sobre aquest tema hi ha almenys dos assajos en marxa en fase de reclutament: *Minor Stroke Therapy Evaluation* (MOSTE) i *Endovascular Therapy for Low NIHSS Ischemic Strokes* (ENDOLOW).

Al nostre estudi, en un de cada vint pacients amb IIA es desestimà TEV degut a una puntuació baixa a l'escala d'ASPECTS. En el subgrup de pacients amb IIA i OGV que arribaren a urgències amb més de 8 hores d'evolució des de la darrera vegada vistos asimptomàtics, el percentatge de pacients no tractats amb TEV per tenir un ASPECTS baix augmentava significativament fins a un 15%. L'efecte de la revascularització del vas oclòs en pacients amb un gran nucli isquèmic és incert degut que tenir un ASPECTS baix era un criteri d'exclusió en els assajos cabdals del TEV; tot i això, es van incloure

pacients i la seva metanàlisi suggerí que el subgrup de pacients amb ASPECTS entre 3 i 5 es podien beneficiar del TEV (20,40). Estudis observacionals (80) també recolzen el TEV en aquest subgrup. Un estudi multicèntric (81) demostrà que en pacients amb un ASPECTS entre 0 i 5 en el TC basal, no només el TEV era beneficiós sinó que no augmentava de forma significativa la transformació hemorràgica. Un altre estudi recent (82) en pacients amb IIA i OGV amb un ASPECTS <6, mostrà que la revascularització arterial resultava en una reducció substancial i significava de la progressió de l'edema, menor progressió a infart maligne i un millor resultat funcional. Una menor edat i un menor temps d'evolució són factors que poden influir en la decisió de tractar aquest subgrup de pacients, que, tot i que avui dia hi ha una tendència *in crescendo* a realitzar TEV, continua sent una decisió basada en els factors de cada pacient i en l'experiència de l'equip mèdic.

Els assajos clínics que justifiquen el benefici del TEV en pacients amb OGV de circulació anterior i més de 6 hores d'evolució de l'ictus, DAWN (22) i DEFUSE-3 (21), es publicaren al novembre de 2017 i al febrer de 2018, respectivament. Aquesta finestra estesa de fins a 24 hores es va incloure a les guies al març del 2018 (83) i, per tant, es trobava en període d'implantació al primer semestre del 2018, al qual corresponen les dades del nostre estudi. Nosaltres utilitzarem una finestra terapèutica de 8 hores des de l'inici de l'ictus (en comptes de 6 hores) d'acord amb els criteris d'inclusió a l'assaig REVAS-CAT (17), un dels assaigs clínics cabdals del TEV i que es va dur a terme a Catalunya. Trobarem un baix percentatge de pacients (0,7% dels IIA) no tractats amb TEV degut que estaven fora de la finestra terapèutica de menys de 8 hores. Aquesta baixa proporció probablement sigui deguda en part a la manca d'activació del codi ictus en els pacients amb més de 8 hores d'evolució dels símptomes. Una revisió retrospectiva que analitzà pacients entre finals del 2014 i principis del 2017 (84) suggereix que aquest percentatge era més alt abans de l'extensió de la finestra: de 2667 IIA a un únic centre terciari d'ictus, el 30% (792 pacients) arribà entre les 6 i les 24 h d'evolució i només un 2,7% (73 pacients) hagueren complert els criteris dels assaigs DAWN o DEFUSE-3 per a ser tractats amb TEV. Finalment, apuntar que la presència d'una àrea de *mismatch* (àrea de penombra isquèmica, però sense nucli isquèmic establert a la neuroimatge multimodal) hauria de servir per a augmentar els pacients candidats a TEV, però l'absència de *mismatch* no hauria de servir per excloure cap pacient del TEV per si mateixa (24).

Recentment, a l'octubre del 2022 es va presentar al 14th World Stroke Congress l'assaig clínic MR CLEAN-LATE (85), encara pendent de publicar-se. En aquest assaig

s'incloueren pacients amb IIA entre 6 i 24 h d'evolució, que no complissin criteris DAWN o DEFUSE-3 i que tinguessin CC present ja fos pobra, moderada o bona. El benefici clínic funcional dels pacients tractats amb TEV fou significativament superior respecte als pacients tractats només amb tractament mèdic (benefici clínic molt similar al de l'estudi MR CLEAN original). Si els resultats d'aquest assaig clínic s'implementen en la pràctica clínica, augmentarà el nombre de pacients amb IIA candidats a TEV en finestra estesa i es facilitarà la selecció d'aquests pacients, ja que es podria indicar TEV en casos seleccionats sense necessitat del CT de perfusió. Aquest fet donaria encara més importància a la CC durant la fase aguda d'un IIA.

La finestra temporal del TEV en un futur proper es podria estendre més enllà de les 24 hores d'evolució dels símptomes: un estudi observacional retrospectiu d'una cohort multicèntrica internacional ha demostrat que en pacients amb IIA de més de 24 hores d'evolució i OGV el TEV s'associa amb la obtenció d'un millor resultat funcional (malgrat la major taxa de transformació hemorràgica simptomàtica) enfront de només dur a terme tractament mèdic (86). Aquests resultats hauran de ser confirmats per assajos clínics aleatoritzats.

Just abans de la finalització d'aquesta tesi, s'han publicat tres assajos clínics aleatoritzats (87–89), que han sigut els primers a incloure pacients amb IIA i una àrea de lesió isquèmica irreversible gran. Els pacients inclosos presentaven una evolució de l'IIA de fins a 24 hores, tenien una OGV i, o bé una puntuació de l'escala d'ASPECTS=3-5, o bé un volum estimat de lesió isquèmica irreversible gran a la neuroimatge multimodal. Els pacients inclosos es van aleatoritzar entre rebre TEV o només tractament mèdic. Malgrat les seves diferències en disseny, criteris d'inclusió, localització geogràfica i en el tractament mèdic administrat, aquests tres assajos evidencien de forma consistent que els pacients tractats amb TEV assoleixen un millor resultat funcional als tres mesos, malgrat la major freqüència d'hemorràgies intracranials simptomàtiques i d'altres complicacions (90). Aquests assajos molt probablement provocaran un canvi de paradigma en el TEV tant pel que fa als pacients amb ASPECTS baix com per a aquells que es presenten en una finestra temporal estesa de més de 6 hores d'evolució de l'IIA. Seria molt interessant tornar a repetir el nostre estudi poblacional en un futur per a determinar l'impacte del TEV en aquests subgrups de pacients a la nostra àrea.

Un percentatge significatiu dels pacients inclosos en el nostre estudi (129 pacients, el 7,2% de tots els IIA, 20,6% d'aquells amb OGV) no reberen TEV degut a la seva edat

avançada o al seu estat funcional previ dolent (mesurat amb l'escala mRS) o per les comorbilitats mèdiques que presentaven, que suggerien un mal resultat clínic en qualsevol cas. No ser capaços de distingir entre aquests tres motius diferents agrupats en un de sol és una limitació del nostre estudi. S'ha de considerar que l'activació del codi ictus exclou pacients amb una discapacitat prèvia moderada o greu. No obstant, aquesta avaluació prehospitalària és ràpida, amb informació limitada i en cas de dubte s'activa el codi ictus. És important emfatitzar que, dels 129 pacients que no reberen TEV per aquesta raó (edat, mRS previ dolent o comorbilitats), 45 (34,9%) sí que reberen tractament amb r-tPA endovenós, un tractament car, no exempt de riscos i menys eficaç que el TEV en cas que es tingui una OGV. En els assajos cabdals del TEV (11,16–19) no hi hagué límit d'edat per a incloure pacients i la seva metanàlisi (20) reportà que el TEV era beneficiós en pacients de més de 80 anys i altres estudis també ho recolzen (91,92). Per tant, s'ha de valorar cada pacient individualment i de forma global, però no hi ha evidència per a desestimar TEV degut exclusivament a la seva edat cronològica. Els pacients amb discapacitat prèvia (corresponent a una mRS > 1 prèvia) no s'incloueren en els assajos clínics cabdals del TEV, per la qual cosa davant de pacients amb una discapacitat lleu-moderada prèvia (mRS=2-3), es planteja un dilema quant a l'actitud terapèutica. Degut a les considerables conseqüències personals i socioeconòmiques que té en aquests pacients un augment de la discapacitat basal després de l'IIA, a la pràctica clínica es duu a terme TEV en pacients amb una discapacitat prèvia lleu-moderada. En un estudi poblacional de pacients consecutius tractats amb TEV durant tres anys (2017-2019) a Catalunya (93) (amb dades del registre CICAT, el mateix registre que l'utilitzat en la primera part d'aquesta tesi), 409 (17,1%) dels 2487 pacients inclosos tenien una discapacitat prèvia (mRS=2-3). Es considerà un resultat clínic favorable mRS=0-1 o aconseguir almenys retornar a la puntuació de mRS prèvia a l'IIA. La discapacitat prèvia (mRS=2-3) a l'IIA no s'associà amb menor probabilitat d'obtenir un resultat clínic favorable respecte als pacients sense discapacitat prèvia (mRS=0-1) (24% vs 30%). Sí que els pacients amb discapacitat prèvia tingueren una major taxa de transformació hemorràgica simptomàtica (5% enfront del 3%) i de mortalitat als tres mesos (31% enfront del 18%). En aquest estudi es detectà que dins dels pacients amb discapacitat prèvia, el subgrup de pacients sense diabetis mellitus, una puntuació a l'escala d'ASPECTS > 8 i una puntuació a l'NIHSS basal <17 no mostraren diferències significatives quant a resultat clínic favorable als tres mesos, mortalitat ni indicadors de seguretat respecte als pacients sense discapacitat prèvia. El percentatge de pacients amb discapacitat prèvia moderada (mRS=2-3) varia: és d'un 11% en un registre multicèntric de pacients tractats amb TEV (94) i arriba fins al 34% en un estudi observacional de dos centres terciaris d'ictus (95) i en tots dos un percentatge

important recupera la seva funcionalitat prèvia a l'IIA. En resum, el que cal destacar és que, tot i que els pacients amb discapacitat prèvia lleu-moderada presenten una major mortalitat als tres mesos del TEV que la que presenten els pacients sense discapacitat prèvia, un percentatge considerable de pacients aconsegueix retornar al seu estat funcional basal previ a l'IIA al ser sotmesos a TEV (96,97). Per tant, els pacients amb mRS=2-3 previ a l'IIA no es poden excloure de forma sistemàtica del TEV i s'ha de fer un abordatge individualitzat centrat en el pacient (97).

A l'hora de generalitzar els resultats d'aquest treball, s'ha de considerar que un dels assajos clínics cabdals del TEV en IIA es va dur a terme a la nostra àrea. Això exemplifica que tant el sistema sanitari en general com els centres terciaris d'ictus en particular tenen una ampla experiència en el TEV. Uns professionals amb menys experiència en el TEV així com un sistema sanitari menys preparat per a atendre codi ictus, podria contribuir a realitzar el TEV en menys pacients i a una distribució diferent dels motius per a no tractar. Per exemple, davant d'una oclusió de M2, pot haver-hi major tendència a no realitzar TEV en centres amb neurointervencionistes amb menor experiència.

La principal fortalesa de la primera part d'aquesta tesi és que es tracta d'un estudi poblacional de pacients consecutius. Una de les limitacions és, com en altres registres, que aquelles variables que no són obligatòries manquen en alguns pacients i que no ens ha permès analitzar aspectes que podrien haver tingut valor però que no estaven recollits en el registre. Per exemple, la falta d'informació sobre l'accessibilitat de les oclusions de M2. El biaix de selecció generat pels criteris d'activació de codi ictus així com la subjectivitat de cada centre a l'hora de triar el motiu principal de no realitzar TEV són també limitacions de l'estudi.

A la segona part del nostre treball, recollida a l'**article 2**, veiérem que en pacients amb IIA amb OGV tractats amb TEV, una major PA basal a l'arribada del pacient a urgències estava associada amb una més pobra CC classificada automàticament en les quatre categories del CS a partir de l'angioTC basal. A més, una millor categoria de CS automàticament determinada s'associà amb un millor resultat funcional als tres mesos de seguiment.

Estudis previs reportaren que una major PA basal a l'arribada a urgències en pacients amb IIA tractats amb TEV estava associada amb un major volum d'infart, una menor probabilitat de reperfusió exitosa, amb una menor probabilitat d'obtenir un bon resultat

funcional als 3 mesos (59,98) i amb una major probabilitat de patir una transformació hemorràgica simptomàtica després del TEV (99). No obstant, la relació entre la PA basal a l'arribada a urgències i la CC ha estat poc estudiada. Un estudi de pacients amb IIA tractats amb r-tPA (amb o sense OGV) trobà que una PAS moderadament alta s'associava amb una bona CC però amb un pitjor resultat funcional als tres mesos de seguiment (57). Un altre treball descrigué que una menor PAS estava associada amb una millor CC en pacients amb una oclusió de la ACI terminal durant els primers tres dies des de l'inici de l'ictus (58). Per tant, la segona part del nostre treball corresponent a l'article 2 afegeix informació rellevant al respecte i confirma que tant la PAS com la PAM basals s'associen inversament amb el grau de CC classificat amb les categories de CS.

El coneixement fisiopatològic suggereix que la direcció d'aquesta relació significativa i independent és que una millor CC porta a una PA més baixa. La isquèmia secundària a una OGV provoca un descens de la pressió de perfusió local al territori vascular oclòs, que genera un gradient de pressions, la qual cosa comporta un reclutament de les col·laterals leptomeníngies. Degut a la pèrdua de l'autoregulació cerebral, la direcció i la quantia de flux sanguini que arriba al territori isquèmic a través de les col·laterals depèn de la perfusió sistèmica i aquesta es pot estimar per la PA (56). Fins a la reperfusió exitosa, la supervivència del teixit hipoxèmic depèn de la CC, i per aquest motiu les guies clíniques no recomanen la reducció de la PA exceptuant que sigui extremadament elevada > 220/120 mmHg. En el cas de tractar-se amb r-tPA, aquest límit baixa a 185/110 mmHg abans d'administrar el bolus i a 180/105 mmHg durant les primeres 24 hores després de la infusió (100). Malgrat tot, els mediadors fisiològics responsables d'aquesta relació entre una PA elevada i un pitjor grau de CC són desconeguts. A l'anàlisi bivariàble trobarem una relació entre prendre un major nombre d'antihipertensius abans de patir l'IIA i una pitjor CS a l'angioTC basal ($p=0,037$). El subgrup CS=0 tenia una PA basal més baixa que la resta de subgrups, tot i que aquesta diferència no resultà significativa. Al haver seleccionat pacients tractats amb TEV, tenim molt probablement en el nostre estudi un biaix de selecció que comporti una infrarepresentació dels pacients amb una pitjor CC, cosa que explicaria el reduït número de pacients al subgrup de pitjor CC: només 7 pacients classificats com CS=0. Per això, no podem extreure conclusions, però sí que veiem necessari mencionar que tots els pacients del subgrup CS=0 estaven prenent antihipertensius prèviament a l'IIA índex, i aquest fet podria ser un dels factors que expliqui aquestes xifres de PA basal més baixes.

També trobarem una associació independent a l'anàlisi multivariable entre una major gravetat clínica dels ictus (una major puntuació a l'NIHSS a l'arribada a urgències) i un pitjor grau de CS. La direcció d'aquesta associació més probable és que una pobra CC implica un menor flux sanguini a l'àrea en penombra isquèmica (45), un major nucli d'isquèmia establerta (55,101) i, com a conseqüència, una clínica més greu.

Aquesta segona part de la tesi (article 2) també confirma que una millor CC està associada amb un millor resultat clínic als tres mesos del TEV. La metanàlisi dels 5 assajos clínics cabdals del TEV, reportà que una millor CC estava associada amb una NIHSS més baixa a les 24 hores d'evolució i amb un millor resultat clínic als tres mesos (40). El nostre estudi confirmà que el grau de CS fou un factor pronòstic independent després d'ajustar per edat i quan considerarem només aquells pacients en els quals s'aconseguí una reperfusió exitosa (TIC 2b/2c/3). Quan s'ajustà per NIHSS, la CS perdia la significació com a factor pronòstic, però considerem que això és degut a la forta relació que hi ha entre ambdues i que ja hem discutit: a pitjor CS, NIHSS més alta.

La valoració i quantificació del grau de CS pot ser subjectiva, consumir molt temps i enfrontar-se a problemes com la baixa concordança entre avaluadors experts i també entre valoracions separades en el temps fetes per un mateix avaluador, la qual cosa comporta que la caracterització de la CC dels pacients pugui ser poc consistent. Diversos estudis han demostrat que els mètodes automatitzats o semiautomatitzats realitzen una mesura quantitativa, fiable, que estalvia temps i que no depèn de l'avaluador per a mesurar la CS a l'angioTC basal (50,52,102). L'avaluació semiautomatitzada de la CS s'ha associat amb el resultat clínic en pacients amb IIA tractats amb TEV (102); no obstant això, fins on sabem, la relació entre la PA a l'ingrés i la CS mesurada automàticament no s'havia descrit prèviament.

Aquesta segona part de la tesi té algunes limitacions. A l'analitzar pacients amb OGV tractats amb TEV, pot haver-hi un biaix de selecció que provoqui que el nombre de pacients amb bona CC, classificats en graus més alt de CS, sigui més alt que a la població general. El flux sanguini a través de la CC pot arribar amb retard respecte al flux arterial normal; és per això que l'avaluació de la CC mitjançant CT de perfusió o un angioTC multifàsic és més completa al valorar fases més tardanes (49); no obstant, els resultats que hem obtingut amb l'angioTC monofàsic són molt més aplicables i reproduïbles donada la seva accessibilitat i ús a la pràctica clínica habitual. El programari utilitzat per a mesurar el grau de CC compara tot el territori de l'ACM ipsilateral a l'oclusió amb el territori de l'ACM contralateral, independentment de la localització de l'oclusió. A

més, ni la PA ni la CC són estàtiques, i en aquest treball només tenim una mesura basal de cadascuna, sense poder analitzar què passa a la resta del procés agut.

7 Conclusions

- Dels pacients amb ictus isquèmic agut, atesos sota l'activació de codi ictus a Catalunya, un 18,4% són sotmesos a tractament endovascular i fins en un 24,7% es desestima aquest tractament per un motiu potencialment modificable; per tant, millorant els criteris de selecció, es podria arribar a augmentar el percentatge de pacients tractats de l'actual 18,4% fins a un màxim del 43,8%. El benefici clínic d'aquest increment és incert; calen assajos clínics que canviïn els criteris de selecció dels pacients amb ictus isquèmic agut que han de ser tractats amb tractament endovascular.
- En pacients amb ictus isquèmic agut degut a oclusió de gran vas de territori anterior, la pressió arterial sistòlica i mitjana a l'ingrés a urgències està associada de forma independent i inversa amb el grau de circulació col·lateral automàticament quantificat a l'angioTC basal.
- El grau de circulació col·lateral valorat de forma automatitzada s'associa amb el resultat clínic als tres mesos d'evolució.

8 Línies d'investigació futures

En primer lloc, quant a la primera part de la tesi, haver demostrat que fins quasi una quarta part dels pacients amb IIA no es tracta amb TEV per un motiu modificable, evidencia que el TEV podria aplicar-se a un nombre important de pacients que actualment no el reben i és per això que calen assajos per tal de demostrar el benefici clínic que comportaria tractar-los i així poder millorar els criteris de selecció del TEV. A més, donades les diferències geogràfiques, entre sistemes sanitaris i el molt diferent grau d'implantació del TEV entre territoris, seria molt interessant dur a terme un estudi poblacional com el de la primera part d'aquesta tesi per a descriure els motius principals de no dur a terme TEV davant de pacients amb IIA en altres àrees geogràfiques. També seria interessant repetir aquest mateix estudi a la nostra àrea en el futur per a veure com han evolucionat les raons que porten a no realitzar TEV amb el temps.

Per una altra banda, a més de tractar més pacients, és important millorar el resultat clínic dels pacients que són tractats. La CC, classificada en categories de la CS de forma ràpida, automatitzada i fiable, s'associa amb el pronòstic funcional i amb la PA a l'arribada del pacient a urgències. Investigar millor aquesta relació de forma dinàmica tenint en compte els diferents canvis que es produeixen durant la fase aguda d'un ictus, serà clau a l'hora de millorar el maneig d'aquests pacients. En aquest sentit, aquest treball ha començat una línia d'investigació liderada per la Unitat d'Ictus del nostre centre sobre els factors que determinen el grau de CC i com optimitzar la perfusió cerebral durant l'atenció del pacient amb IIA i OGV. S'està duent a terme (ja ha acabat la fase d'inclusió de pacients), l'estudi '*Circulación colateral ("Colateroma") en ictus isquémico agudo con oclusión de gran vaso: un estudio de los factores clínicos, radiológicos, plasmáticos y genéticos relacionados*', finançat pel *Proyecto de investigación en salud* (PI19/00859) de l'Institut de Salut Carlos III. Es tracta d'un estudi prospectiu multicèntric, liderat per la Unitat d'Ictus de l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, de pacients consecutius amb IIA i OGV, tractats i no tractats amb TEV, en el qual es recullen variables clíniques, radiològiques i analítiques. Entre les variables clíniques, la PA tindrà una especial rellevància; es realitzarà una mesura no invasiva cada 5 minuts des de l'arribada a urgències fins al final del TEV i cada hora durant les primeres 24 hores, a més d'un monitoratge continu no invasiu quan fos possible. En aquest estudi s'intentaran descriure altres factors que condicionin el grau de CC així com mediadors que expliquin la relació entre la PA i la CC: humorals, epigenètics i genètics. La CC es mesura tant a l'angioTC basal com en l'arteriografia en aquells pacients que se sotmetin

a TEV, per a obtenir una informació més dinàmica. A més, també s'està duent a terme (en fase de reclutament de pacients) l'assaig clínic multicèntric, '*A Randomized Trial on Hemodynamic Optimization of Cerebral Perfusion After Endovascular Therapy in Patients With Acute Ischemic Stroke (HOPE Study)*', també liderat per la Unitat d'Ictus del nostre hospital i finançat per l'Institut de Salut Carlos III a través dels seus projectes d'investigació clínica independent. El seu objectiu és l'optimització de la PA després del TEV en funció del grau de revascularització aconseguit al final del procediment per tal de millorar la perfusió del teixit cerebral isquèmic gràcies a la millora de la circulació sanguínia proporcionada per la CC. I hi ha altres assajos clínics en marxa sobre el maneig de la PA abans, durant i després del TEV.

En definitiva, esperem que el nostre estudi motivi el disseny d'estratègies logístiques, diagnòstiques i terapèutiques per a maximitzar el nombre de pacients que es tractin amb TEV i que aquest tractament els aporti el major benefici clínic.

9 Bibliografía

1. Sacco RL, Kasner SE, Broderick JP, Caplan LR, Connors JJ (Buddy), 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;44(7):2064-89.
2. Díaz-Guzmán J, Egido JA, Gabriel-Sánchez R, Barberá-Comes G, Fuentes-Gimeno B, Fernández-Pérez C, et al. Stroke and Transient Ischemic Attack Incidence Rate in Spain: The IBERICTUS Study. *Cerebrovasc Dis*. 2012;34(4):272-81.
3. Saini V, Guada L, Yavagal DR. Global Epidemiology of Stroke and Access to Acute Ischemic Stroke Interventions. *Neurology*. 2021;97(20):S6-16.
4. Johnson CO, Nguyen M, Roth GA, Nichols E, Alam T, Abate D, et al. Global, regional, and national burden of stroke, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol*. 2019;18(5):439-58.
5. Tissue Plasminogen Activator for Acute Ischemic Stroke. *N Engl J Med*. 1995;333(24):1581-7.
6. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, Brozman M, Dávalos A, Guidetti D, et al. Thrombolysis with Alteplase 3 to 4.5 Hours after Acute Ischemic Stroke. *N Engl J Med*. 2008;359(13):1317-29.
7. Berge E, Whiteley W, Audebert H, De Marchis G, Fonseca AC, Padiglioni C, et al. European Stroke Organisation (ESO) guidelines on intravenous thrombolysis for acute ischaemic stroke. *Eur Stroke J*. 2021;6(1):I-LXII.
8. Campbell BCV, Ma H, Ringleb PA, Parsons MW, Churilov L, Bendzus M, et al. Extending thrombolysis to 4·5–9 h and wake-up stroke using perfusion imaging: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. *The Lancet*. 2019;394(10193):139-47.
9. Wahlgren N, Ahmed N, Dávalos A, Ford GA, Grond M, Hacke W, et al. Thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke in the Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke- Monitoring Study (SITS-MOST): an observational study. *The Lancet*. 2007;369:275-82.
10. Emberson J, Lees KR, Lyden P, Blackwell L, Albers G, Bluhmki E, et al. Effect of treatment delay, age, and stroke severity on the effects of intravenous thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from randomised trials. *The Lancet*. 2014;384(9958):1929-35.
11. Berkhemer OA, Fransen PSS, Beumer D, van den Berg LA, Lingsma HF, Yoo AJ, et al. A Randomized Trial of Intraarterial Treatment for Acute Ischemic Stroke. *N Engl J Med*. 2015;372(1):11-20.

12. Lee M, Hong KS, Saver JL. Efficacy of Intra-Arterial Fibrinolysis for Acute Ischemic Stroke: Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Stroke*. 2010;41(5):932-7.
13. Kidwell CS, Jahan R, Gornbein J, Alger JR, Nenov V, Ajani Z, et al. A Trial of Imaging Selection and Endovascular Treatment for Ischemic Stroke. *N Engl J Med*. 2013;368(10):914-23.
14. Ciccone A, Valvassori L, Nichelatti M, Sgoifo A, Ponzio M, Sterzi R, et al. Endovascular Treatment for Acute Ischemic Stroke. *N Engl J Med*. 2013;368(10):904-13.
15. Broderick JP, Palesch YY, Demchuk AM, Yeatts SD, Khatri P, Hill MD, et al. Endovascular Therapy after Intravenous t-PA versus t-PA Alone for Stroke. *N Engl J Med*. 2013;368(10):893-903.
16. Goyal M, Demchuk AM, Menon BK, Eesa M, Rempel JL, Thornton J, et al. Randomized Assessment of Rapid Endovascular Treatment of Ischemic Stroke. *N Engl J Med*. 2015;372(11):1019-30.
17. Jovin TG, Chamorro A, Cobo E, de Miquel MA, Molina CA, Rovira A, et al. Thrombectomy within 8 Hours after Symptom Onset in Ischemic Stroke. *N Engl J Med*. 2015;372(24):2296-306.
18. Saver JL, Goyal M, Bonafe A, Diener HC, Levy EI, Pereira VM, et al. Stent-Retriever Thrombectomy after Intravenous t-PA vs. t-PA Alone in Stroke. *N Engl J Med*. 2015;372(24):2285-95.
19. Campbell BCV, Mitchell PJ, Kleinig TJ, Dewey HM, Churilov L, Yassi N, et al. Endovascular Therapy for Ischemic Stroke with Perfusion-Imaging Selection. *N Engl J Med*. 2015;372(11):1009-18.
20. Goyal M, Menon BK, van Zwam WH, Dippel DWJ, Mitchell PJ, Demchuk AM, et al. Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from five randomised trials. *The Lancet*. 2016;387(10029):1723-31.
21. Albers GW, Marks MP, Kemp S, Christensen S, Tsai JP, Ortega-Gutierrez S, et al. Thrombectomy for Stroke at 6 to 16 Hours with Selection by Perfusion Imaging. *N Engl J Med*. 2018;378(8):708-18.
22. Nogueira RG, Jadhav AP, Haussen DC, Bonafe A, Budzik RF, Bhuva P, et al. Thrombectomy 6 to 24 Hours after Stroke with a Mismatch between Deficit and Infarct. *N Engl J Med*. 2018;378(1):11-21.
23. Ahmed N, Lees KR, von Kummer R, Holmin S, Escudero-Martinez I, Bottai M, et al. The SITS Open Study: A Prospective, Open Label Blinded Evaluation Study of Thrombectomy in Clinical Practice. *Stroke*. 2021;52(3):792-801.

24. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, Becker K, et al. Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: 2019 Update to the 2018 Guidelines for the Early Management of Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2019;50(12):e344-418.
25. Adams HP, del Zoppo G, Alberts MJ, Bhatt DL, Brass L, Furlan A, et al. Guidelines for the Early Management of Adults With Ischemic Stroke: A Guideline From the American Heart Association/ American Stroke Association Stroke Council, Clinical Cardiology Council, Cardiovascular Radiology and Intervention Council, and the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease and Quality of Care Outcomes in Research Interdisciplinary Working Groups. *Stroke*. 2007;38(5):1655-711.
26. Farrell B, Godwin J, Richards S, Warlow C. The United Kingdom transient ischaemic attack (UK-TIA) aspirin trial: final results. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1991;54(12):1044-54.
27. Broderick JP, Adeoye O, Elm J. Evolution of the Modified Rankin Scale and Its Use in Future Stroke Trials. *Stroke*. 2017;48(7):2007-12.
28. Quinn T, Harrison, McArthur. Assessment scales in stroke: clinimetric and clinical considerations. *Clin Interv Aging*. 2013;8:201-11.
29. Bash S, Villablanca JP, Jahan R, Duckwiler G, Tillis M, Kidwell C, et al. Intracranial Vascular Stenosis and Occlusive Disease: Evaluation with CT Angiography, MR Angiography, and Digital Subtraction Angiography. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2005;26:1012-21.
30. Menon BK. Neuroimaging in Acute Stroke. *Continuum (Minneap Minn)*. 2020;26(2, CEREBROVASCULAR DISEASE):287-309.
31. 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. *The Lancet*. 2000;355(9216):1670-4.
32. Pexman JHW, Barber PA, Hill MD, Sevick RJ, Demchuk AM, Hudon ME, et al. Use of the Alberta Stroke Program Early CT Score (ASPECTS) for Assessing CT Scans in Patients with Acute Stroke. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2001;22:1534-42.
33. Rabinstein AA. Update on Treatment of Acute Ischemic Stroke. *Continuum (Minneap Minn)*. 2020;26(2):268-86.
34. Abilleira S, Tebé C, de la Ossa NP, Ribó M, Cardona P, Urra X, et al. Geographic dissemination of endovascular stroke thrombectomy in Catalonia within the 2011–2015 period. *Eur Stroke J*. 2017;2(2):163-70.
35. López-Cancio E, Ribó M, Cardona P, Serena J, Purroy F, Palomeras E, et al. Telestroke in Catalonia: Increasing Thrombolysis Rate and Avoiding Interhospital

Transfers. *Cerebrovasc Dis*. 2018;46(1-2):66-71.

36. Requena M, Olivé-Gadea M, Boned S, Ramos A, Cardona P, Urra X, et al. Clinical and neuroimaging criteria to improve the workflow in transfers for endovascular treatment evaluation. *Int J Stroke*. 2020;15(9):988-94.

37. Aguiar de Sousa D, von Martial R, Abilleira S, Gattringer T, Kobayashi A, Gallofré M, et al. Access to and delivery of acute ischaemic stroke treatments: A survey of national scientific societies and stroke experts in 44 European countries. *Eur Stroke J*. 2019;4(1):13-28.

38. Norrving B, Barrick J, Davalos A, Dichgans M, Cordonnier C, Guekht A, et al. Action Plan for Stroke in Europe 2018–2030. *Eur Stroke J*. 2018;3(4):309-36.

39. Requena M, Pérez de la Ossa N, Abilleira S, Cardona P, Urra X, Martí-Fabregas J, et al. Predictors of Endovascular Treatment Among Stroke Codes Activated Within 6 Hours From Symptom Onset. *Stroke*. 2018;49(9):2116-21.

40. Román LS, Menon BK, Blasco J, Hernández-Pérez M, Dávalos A, Majoie CBLM, et al. Imaging features and safety and efficacy of endovascular stroke treatment: a meta-analysis of individual patient-level data. *Lancet Neurol*. 2018;17(10):895-904.

41. Morey JR, Dangayach NS, Shoirah H, Scaggiante J, Mocco J, Tuhim S, et al. Major Causes for Not Performing Endovascular Therapy Following Inter-Hospital Transfer in a Complex Urban Setting. *Cerebrovasc Dis*. 2019;48(3-6):109-14.

42. Fuentes B, Alonso de Leciñana M, Ximénez-Carrillo A, Martínez-Sánchez 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;46(8):2156-61.

43. Yi J, Zielinski D, Ouyang B, Connors J, Dafer R, Chen M. Predictors of false-positive stroke thrombectomy transfers. *J NeuroInterventional Surg*. 2017;9(9):834-6.

44. Rabinstein AA, Albers GW, Brinjikji W, Koch S. Factors that may contribute to poor outcome despite good reperfusion after acute endovascular stroke therapy. *Int J Stroke*. 2019;14(1):23-31.

45. Liebeskind DS. Collateral Circulation. *Stroke*. 2003;34(9):2279-84.

46. Olsen T. Blood flow and vascular reactivity in collaterally perfused brain tissue. Evidence of an ischemic penumbra in patients with acute stroke. *Stroke*. 1983;14(3):332-41.

47. Leng X, Fang H, Leung TWH, Mao C, Xu Y, Miao Z, et al. Impact of Collateral Status on Successful Revascularization in Endovascular Treatment: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cerebrovasc Dis*. 2016;41(1-2):27-34.

48. Seker F, Potreck A, Möhlenbruch M, Bendszus M, Pham M. Comparison of four different collateral scores in acute ischemic stroke by CT angiography. *J*

NeuroInterventional Surg. 2016;8(11):1116-8.

49. Liu L, Ding J, Leng X, Pu Y, Huang LA, Xu A, et al. Guidelines for evaluation and management of cerebral collateral circulation in ischaemic stroke 2017. *Stroke Vasc Neurol.* 2018;3(3):117-30.

50. Boers AMM, Sales Barros R, Jansen IGH, Berkhemer OA, Beenen LFM, Menon BK, et al. Value of Quantitative Collateral Scoring on CT Angiography in Patients with Acute Ischemic Stroke. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2018;39(6):1074-82.

51. Tan IYL, Demchuk AM, Hopyan J, Zhang L, Gladstone D, Wong K, et al. CT Angiography Clot Burden Score and Collateral Score: Correlation with Clinical and Radiologic Outcomes in Acute Middle Cerebral Artery Infarct. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2009;30(3):525-31.

52. Grunwald IQ, Kulikovski J, Reith W, Gerry S, Namias R, Politi M, et al. Collateral Automation for Triage in Stroke: Evaluating Automated Scoring of Collaterals in Acute Stroke on Computed Tomography Scans. *Cerebrovasc Dis.* 2019;47(5-6):217-22.

53. Menon BK, d'Esterre CD, Qazi EM, Almekhlafi M, Hahn L, Demchuk AM, et al. Multiphase CT Angiography: A New Tool for the Imaging Triage of Patients with Acute Ischemic Stroke. *Radiology.* 2015;275(2):510-20.

54. Nishijima Y, Akamatsu Y, Weinstein PR, Liu J. Collaterals: Implications in cerebral ischemic diseases and therapeutic interventions. *Brain Res.* 2015;1623:18-29.

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

56. Kim BJ, Singh N, Menon BK. Hemodynamics of Leptomeningeal Collaterals after Large Vessel Occlusion and Blood Pressure Management with Endovascular Treatment. *J Stroke.* 2021;23(3):343-57.

57. Rusanen H, Saarinen JT, Sillanpää N. The Association of Blood Pressure and Collateral Circulation in Hyperacute Ischemic Stroke Patients Treated with Intravenous Thrombolysis. *Cerebrovasc Dis.* 2015;39(2):130-7.

58. Wufuer A, Mijiti P, Abudusalamu R, Dengfeng H, Jian C, Jianhua M, et al. Blood pressure and collateral circulation in acute ischemic stroke. *Herz.* 2019;44(5):455-9.

59. van den Berg SA, Uniken Venema SM, Mulder MJHL, Treurniet KM, Samuels N, Lingsma HF, et al. Admission Blood Pressure in Relation to Clinical Outcomes and Successful Reperfusion After Endovascular Stroke Treatment. *Stroke.* 2020;51(11):3205-14.

60. Maier B, Fahed R, Khoury N, Guenego A, Labreuche J, Taylor G, et al. Association of Blood Pressure During Thrombectomy for Acute Ischemic Stroke With Functional Outcome: A Systematic Review. *Stroke.* 2019;50(10):2805-12.

61. Fernández Sanz A, Ruiz Serrano J, Tejada Meza H, Marta Moreno J. Validación del cuestionario simplificado de la escala modificada Rankin (smRSq) telefónico en castellano. *Neurología*. 2022;37(4):271-6.
62. Lima FO, Furie KL, Silva GS, Lev MH, Camargo ÉCS, Singhal AB, et al. Prognosis of Untreated Strokes Due to Anterior Circulation Proximal Intracranial Arterial Occlusions Detected by Use of Computed Tomography Angiography. *JAMA Neurol*. 2014;71(2):151-7.
63. Turc G, Bhogal P, Fischer U, Khatri P, Lobotesis K, Mazighi M, et al. European Stroke Organisation (ESO) – European Society for Minimally Invasive Neurological Therapy (ESMINT) Guidelines on Mechanical Thrombectomy in Acute Ischaemic Stroke Endorsed by Stroke Alliance for Europe (SAFE). *Eur Stroke J*. 2019;4(1):6-12.
64. Menon BK, Hill MD, Davalos A, Roos YBWEM, Campbell BCV, Dippel DWJ, et al. Efficacy of endovascular thrombectomy in patients with M2 segment middle cerebral artery occlusions: meta-analysis of data from the HERMES Collaboration. *J NeuroInterventional Surg*. 2019;11(11):1065-9.
65. Saber H, Narayanan S, Palla M, Saver JL, Nogueira RG, Yoo AJ, et al. Mechanical thrombectomy for acute ischemic stroke with occlusion of the M2 segment of the middle cerebral artery: a meta-analysis. *J NeuroInterventional Surg*. 2018;10(7):620-4.
66. Dorn F, Lockau H, Stetefeld H, Kabbasch C, Kraus B, Dohmen C, et al. Mechanical Thrombectomy of M2-Occlusion. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2015;24(7):1465-70.
67. Flores A, Tomasello A, Cardona P, de Miquel MA, Gomis M, Garcia Bermejo P, et al. Endovascular treatment for M2 occlusions in the era of stentrievers: a descriptive multicenter experience. *J NeuroInterventional Surg*. 2015;7(4):234-7.
68. Saver JL, Chapot R, Agid R, Hassan AE, Jadhav AP, Liebeskind DS, et al. Thrombectomy for Distal, Medium Vessel Occlusions: A Consensus Statement on Present Knowledge and Promising Directions. *Stroke*. 2020;51(9):2872-84.
69. Grossberg JA, Rebello LC, Haussen DC, Bousslama M, Bowen M, Barreira CM, et al. Beyond Large Vessel Occlusion Strokes: Distal Occlusion Thrombectomy. *Stroke*. 2018;49(7):1662-8.
70. Saber H, Desai SM, Haussen D, Al-bayati A, Majidi S, Mocco J, et al. Endovascular Therapy vs Medical Management for Patients With Acute Stroke With Medium Vessel Occlusion in the Anterior Circulation. *JAMA Netw Open*. 2022;5(10):e2238154.
71. Jovin TG, Li C, Wu L, Wu C, Chen J, Jiang C, et al. Trial of Thrombectomy 6 to 24 Hours after Stroke Due to Basilar-Artery Occlusion. *N Engl J Med*.

2022;387(15):1373-84.

72. Tao C, Nogueira RG, Zhu Y, Sun J, Han H, Yuan G, et al. Trial of Endovascular Treatment of Acute Basilar-Artery Occlusion. *N Engl J Med*. 2022;387(15):1361-72.
73. 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;49(3):e111-22.
74. Griessenauer CJ, Medin C, Maingard J, Chandra RV, Ng W, Brooks DM, et al. Endovascular Mechanical Thrombectomy in Large-Vessel Occlusion Ischemic Stroke Presenting with Low National Institutes of Health Stroke Scale: Systematic Review and Meta-Analysis. *World Neurosurg*. 2018;110:263-9.
75. Messer MP, Schönenberger S, Möhlenbruch MA, Pfaff J, Herweh C, Ringleb PA, et al. Minor Stroke Syndromes in Large-Vessel Occlusions: Mechanical Thrombectomy or Thrombolysis Only? *AJNR Am J Neuroradiol*. 2017;38(6):1177-9.
76. 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;48(12):3274-81.
77. Lin CH, Saver JL, Ovbiagele B, Tang SC, Lee M, Liebeskind DS. Effects of endovascular therapy for mild stroke due to proximal or M2 occlusions: meta-analysis. *J NeuroInterventional Surg*. 2022;0:1-6.
78. Sarraj A, Hassan A, Savitz SI, Grotta JC, Cai C, Parsha KN, et al. Endovascular Thrombectomy for Mild Strokes: How Low Should We Go?: A Multicenter Cohort Study. *Stroke*. 2018;49(10):2398-405.
79. Urra X, San Román L, Gil F, Millán M, Cánovas D, Roquer J, et al. Medical and Endovascular Treatment of Patients with Large Vessel Occlusion Presenting with Mild Symptoms: An Observational Multicenter Study. *Cerebrovasc Dis*. 2014;38(6):418-24.
80. Mourand I, Abergel E, Mantilla D, Ayrignac X, Sacaggiu T, Eker OF, et al. Favorable revascularization therapy in patients with ASPECTS \leq 5 on DWI in anterior circulation stroke. *J NeuroInterventional Surg*. 2018;10(1):5-9.
81. 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;50(4):880-8.
82. Broocks G, Hanning U, Flottmann F, Schönfeld M, Faizy TD, Sporns P, et al. Clinical benefit of thrombectomy in stroke patients with low ASPECTS is mediated by oedema reduction. *Brain*. 2019;142(5):1399-407.
83. 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;49(3):e46-9.
84. Jadhav AP, Desai SM, Kenmuir CL, Rocha M, Starr MT, Molyneaux BJ, et al. Eligibility for Endovascular Trial Enrollment in the 6- to 24-Hour Time Window: Analysis of a Single Comprehensive Stroke Center. *Stroke*. 2018;49(4):1015-7.
85. Pirson FAV, Hinsenveld WH, Goldhoorn RJB, Staals J, de Ridder IR, van Zwam WH, et al. MR CLEAN-LATE, a multicenter randomized clinical trial of endovascular treatment of acute ischemic stroke in The Netherlands for late arrivals: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2021;22(1):160.
86. Sarraj A, Kleinig TJ, Hassan AE, Portela PC, Ortega-Gutierrez S, Abraham MG, et al. Association of Endovascular Thrombectomy vs Medical Management With Functional and Safety Outcomes in Patients Treated Beyond 24 Hours of Last Known Well: The SELECT Late Study. *JAMA Neurol*. 2022:e224714.
87. Yoshimura S, Sakai N, Yamagami H, Uchida K, Beppu M, Toyoda K, et al. Endovascular Therapy for Acute Stroke with a Large Ischemic Region. *N Engl J Med*. 2022;386(14):1303-13.
88. Huo X, Ma G, Tong X, Zhang X, Pan Y, Nguyen TN, et al. Trial of Endovascular Therapy for Acute Ischemic Stroke with Large Infarct. *N Engl J Med*. 2023.
89. Sarraj A, Hassan AE, Abraham MG, Ortega-Gutierrez S, Kasner SE, Hussain MS, et al. Trial of Endovascular Thrombectomy for Large Ischemic Strokes. *N Engl J Med*. 2023.
90. Fayad P. Improved Prospects for Thrombectomy in Large Ischemic Stroke. *N Engl J Med*. 2023.
91. Azkune Calle I, Bocos Portillo J, Anton-Ladislao A, Gil Garcia A, Gonzalez Diaz E, Gomez-Beldarrain M, et al. Clinical Outcome of Mechanical Thrombectomy for Stroke in the Elderly. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2017;26(3):582-8.
92. Imahori T, Tanaka K, Arai A, Shiomi R, Fujiwara D, Mori T, Yokote A, Matsushima K, Matsui D, Kobayashi M, Fujita A, Hosoda K, Kohmura E. Mechanical Thrombectomy for Acute Ischemic Stroke Patients Aged 80 Years or Older. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2017;(26):2793-9.
93. Millán M, Ramos-Pachón A, Dorado L, Bustamante A, Hernández-Pérez M, Rodríguez-Esparragoza L, et al. Predictors of Functional Outcome After Thrombectomy in Patients With Prestroke Disability in Clinical Practice. *Stroke*. 2022;53(3):845-54.
94. Goldhoorn RJB, Verhagen M, Dippel DWJ, van der Lugt A, Lingsma HF, Roos YBWEM, et al. Safety and Outcome of Endovascular Treatment in Prestroke-Dependent Patients: Results From MR CLEAN Registry. *Stroke*. 2018;49(10):2406-14.

95. Salwi S, Cutting S, Salgado AD, Espaillat K, Fusco MR, Froehler MT, et al. Mechanical Thrombectomy in Patients With Ischemic Stroke With Prestroke Disability. *Stroke*. 2020;51(5):1539-45.
96. Adamou A, Gkana A, Mavrovounis G, Beltsios ET, Kastrup A, Papanagiotou P. Outcome of Endovascular Thrombectomy in Pre-stroke Dependent Patients With Acute Ischemic Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Neurol*. 2022;13:880046.
97. Ganesh A, Fraser JF, Gordon Perue GL, Amin-Hanjani S, Leslie-Mazwi TM, Greenberg SM, et al. Endovascular Treatment and Thrombolysis for Acute Ischemic Stroke in Patients With Premorbid Disability or Dementia: A Scientific Statement From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2022;53(5):e204-17.
98. Goyal N, Tsivgoulis G, Iftikhar S, Khorchid Y, Fawad Ishfaq M, Doss VT, et al. Admission systolic blood pressure and outcomes in large vessel occlusion strokes treated with endovascular treatment. *J NeuroInterventional Surg*. 2017;9(5):451-4.
99. van der Steen W, van der Ende NAM, van Kranendonk KR, Chalos V, van Oostenbrugge RJ, van Zwam WH, et al. Determinants of Symptomatic Intracranial Hemorrhage After Endovascular Stroke Treatment: A Retrospective Cohort Study. *Stroke*. 2022;53(9):2818-27.
100. Sandset EC, Anderson CS, Bath PM, Christensen H, Fischer U, Gąsecki D, et al. European Stroke Organisation (ESO) guidelines on blood pressure management in acute ischaemic stroke and intracerebral haemorrhage. *Eur Stroke J*. 2021;6(2):XLVIII-LXXXIX.
101. Lin L, Yang J, Chen C, Tian H, Bivard A, Spratt NJ, et al. Association of Collateral Status and Ischemic Core Growth in Patients With Acute Ischemic Stroke. *Neurology*. 2021;96(2):e161-70.
102. Cao R, Qi P, Jiang Y, Hu S, Ye G, Zhu Y, et al. Preliminary Application of a Quantitative Collateral Assessment Method in Acute Ischemic Stroke Patients With Endovascular Treatments: A Single-Center Study. *Front Neurol*. 2021;12:714313.

10 Anexos

10.1 Annex 1: Escala NIHSS

Escala NIHSS: National institute of Health Stroke Scale.		Fechas/hora:							
1a. Nivel de conciencia	Alerta	0	0	0	0	0	0	0	0
	Somnolencia	1	1	1	1	1	1	1	1
	Obnubilación	2	2	2	2	2	2	2	2
	Coma	3	3	3	3	3	3	3	3
1b. Nivel de conciencia Preguntas verbales ¿En qué mes vivimos? ¿Qué edad tiene?	Ambas respuestas son correctas	0	0	0	0	0	0	0	0
	Una respuesta correcta	1	1	1	1	1	1	1	1
	Ninguna respuesta correcta	2	2	2	2	2	2	2	2
1c. Nivel de conciencia. Órdenes motoras 1.Cierre los ojos, después ábralos. 2.Cierre la mano, después ábrala.	Ambas respuestas son correctas	0	0	0	0	0	0	0	0
	Una respuesta correcta	1	1	1	1	1	1	1	1
	Ninguna respuesta correcta	2	2	2	2	2	2	2	2
2. Mirada conjugada (voluntariamente o reflejos óculocefálicos, no permitidos óculovestibulares) Si lesión de un nervio periférico: 1punto.	Normal	0	0	0	0	0	0	0	0
	Paresia parcial de la mirada	1	1	1	1	1	1	1	1
	Paresia total o desviación forzada	2	2	2	2	2	2	2	2
3. Campos visuales (confrontación) Si ceguera bilateral de cualquier causa: 3 puntos. Si extinción visual: 1 puntos	Normal	0	0	0	0	0	0	0	0
	Hemianopsia parcial	1	1	1	1	1	1	1	1
	Hemianopsia completa	2	2	2	2	2	2	2	2
	Ceguera bilateral	3	3	3	3	3	3	3	3
4. Paresia facial	Normal.	0	0	0	0	0	0	0	0
	Paresia leve (asimetría al sonreír.)	1	1	1	1	1	1	1	1
	Parálisis total de músc. facial inferior	2	2	2	2	2	2	2	2
	Parálisis total de músc facial superior e inferior.	3	3	3	3	3	3	3	3
5. Paresia de extremidades superiores (ES) Se explora 1º la ES no parética Debe levantar el brazo extendido a 45º (decúbito) ó a 90º (sentado). No se evalúa la fuerza distal Se puntúa cada lado por separado. El 9 no se contabiliza en el cómputo global.	Mantiene la posición 10º.	0	0	0	0	0	0	0	0
	Claudica en menos de 10" sin llegar a tocar la cama.	1	1	1	1	1	1	1	1
	Claudica y toca la cama en menos de 10".	2	2	2	2	2	2	2	2
	Hay movimiento pero no vence gravedad.	3	3	3	3	3	3	3	3
	Parálisis completa..	4	4	4	4	4	4	4	4
	Extremidad amputada o inmovilizada	9	9	9	9	9	9	9	9
6. Paresia de extremidades inferiores (EI) Se explora 1º la EI no patética. Debe levantar la pierna extendida y mantener a 30º. Se puntúa cada lado por separado. El 9 no se contabiliza en el cómputo global.	Mantiene la posición 5º.	0	0	0	0	0	0	0	0
	Claudica en menos de 5" sin llegar a tocar la cama.	1	1	1	1	1	1	1	1
	Claudica y toca la cama en menos de 5".	2	2	2	2	2	2	2	2
	Hay movimiento pero no vence gravedad.	3	3	3	3	3	3	3	3
	Parálisis completa.	4	4	4	4	4	4	4	4
	Extremidad amputada o inmovilizada.	9	9	9	9	9	9	9	9
7. Ataxia de las extremidades. Dedo-nariz y talón-rodilla. Si déficit motor que impida medir disimetría: 0 pt.	Normal.	0	0	0	0	0	0	0	0
	Ataxia en una extremidad.	1	1	1	1	1	1	1	1
	Ataxia en dos extremidades.	2	2	2	2	2	2	2	2
8. Sensibilidad. Si obnubilado evaluar la retirada al estímulo doloroso. Si déficit bilateral o coma: 2 puntos.	Normal	0	0	0	0	0	0	0	0
	Leve o moderada hipoestesia.	1	1	1	1	1	1	1	1
	Anestesia.	2	2	2	2	2	2	2	2
9. Lenguaje. Si coma: 3 puntos. Si intubación o anartria: explorar por escritura.	Normal.	0	0	0	0	0	0	0	0
	Afasia leve o moderada.	1	1	1	1	1	1	1	1
	Afasia grave, no posible entenderse.	2	2	2	2	2	2	2	2
	Afasia global o en coma	3	3	3	3	3	3	3	3
10. Disartria. Si afasia: 3 puntos	Normal.	0	0	0	0	0	0	0	0
	Leve, se le puede entender.	1	1	1	1	1	1	1	1
	Grave, ininteligible o anartria.	2	2	2	2	2	2	2	2
	Intubado. No puntúa.	9	9	9	9	9	9	9	9
11. Extinción-Negligencia-Inatención. Si coma: 2 puntos.	Normal.	0	0	0	0	0	0	0	0
	Inatención/extinción en una modalidad Inatención/extinción en más de una modalidad.	1	1	1	1	1	1	1	1
TOTAL									

10.2 Annex 2: Finançament i beques

Els treballs d'aquesta tesi han rebut el suport de Redes de Investigación Con Objetivos de Resultados en Salud (RICORS) RD21/0006/0006, Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Ciencia e Innovación del Gobierno de España.

El segon treball d'aquesta tesi en part ha estat finançat pel projecte '*Circulación colateral ("Colateroma") en ictus isquémico agudo con oclusión de gran vaso: un estudio de los factores clínicos, radiológicos, plasmáticos y genéticos relacionados*', Proyecto de investigación en salud (PI19/00859) del Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Ciencia e Innovación del Gobierno de España.

El doctorand d'aquest tesi, Daniel Guisado Alonso, rebé un contracte Rio Hortega (CM18/00065), de l'Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Ciencia e Innovación del Gobierno de España, gràcies al qual pogué formar-se en malalties vasculars cerebrals, com a investigador i començar aquesta tesi.

Els treballs que componen aquesta tesi han estat cofinançats per la Unió Europea a través del Fons Europeu de Desenvolupament Regional (FEDER).