



Universitat Autònoma de Barcelona

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

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

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

NEUROIMAGEN EN EL ICTUS AGUDO: BÚSQUEDA DE NUEVOS BIOMARCADORES SUBROGADOS DEL PRONÓSTICO CLÍNICO.

Doctoranda: María Hernández Pérez

Director y tutor de tesis: Antoni Dávalos Errando

Programa de doctorat de Medicina
Facultat de Medicina
Departament de Medicina
Universitat Autònoma de Barcelona
Año 2017

AGRADECIMIENTOS

Mi llegada a Can Ruti tuvo algo de poético. Al principio no tenía muy claro que quisiera irme a aquel hospital que estaba tan lejos, pero llegué en el momento exacto en que el sol salía del mar e iluminaba los montes. Tuve un flechazo y mucha suerte. Nueve años más tarde finalizo esta tesis doctoral y siento que esto no tiene nada de final. Tampoco de inicio. Tiene más que ver con recoger los frutos que me ayudaron a sembrar hace ya algún tiempo con la consciencia certera de que mañana sembramos de nuevo. Porque investigar es preguntarse y sembrar y recoger, para volver a sembrar y recoger de nuevo.

Por eso, por este ciclo, mi primer agradecimiento va para mi tierra que es recia y fría y sobre todo es una buena maestra en largos inviernos de los que siempre surgen primaveras. Gracias a mis abuelos que me enseñaron constancia y alegría. Sé que para ellos sería un gran orgullo ser partícipes de este momento. Su fallecimiento marcó el inicio de mi ejercicio de la medicina. Los llevo conmigo siempre y agradezco todos los años que pude disfrutar de su calidez y todas las enseñanzas que me transmitieron. Gracias a mis padres que siempre me han animado y apoyado en mis decisiones. A mi madre, determinada y altruista quien me enseña a tejer con hilos, amor y palabras caminos inexplorados. A mi padre, que me comprende sin alardes y comparte conmigo la creatividad y las canciones. Gracias a mi hermano, a su curiosidad y fantasía. Desde mi punto de vista, la investigación se nutre de ambas y él fue el primero con el que me hice todas aquellas preguntas que aún no tenían ninguna respuesta.

Gràcies Ferran per estar al meu costat i per sentir-te orgullós d'allò que faig. Gràcies per entendre'm en els moments difícils i perdona'm si en algun moment t'he descuidat.

Gracias a mis amigas maragatas, Patri, Bea, Laura, Belén, Celsa y Silvia por estar siempre a mi lado. Y a Violeta por supuesto, mi “hermana pequeña”. Aunque estéis lejos os siento siempre muy cerca. Gracias también a los amigos que han ido apareciendo en el camino. Gracias Xavi y Maria sin tilde, gracias Ali y Silvia por la comprensión, por las aventuras.

El camino del aprendizaje es largo y no sería justa si no recordara a todos mis maestros comenzando por el que me enseñó a juntar las letras para construir

palabras. En estos momentos en que el trabajo del docente es a veces menospreciado no puedo hacer menos que reivindicar su labor como la semilla imprescindible de todo conocimiento.

Gracias Toni por confiar en mí, por enseñarme, por tu paciencia cuando me sale el león que llevo dentro, por retarme, por inspirarme. Gracias por tu guía, tu apoyo y tu generosidad. Cuenta conmigo cada vez que necesites una traducción del inglés de la India.

Gracias Pep por romper barreras y atreverte a enseñar a una neuróloga. Por salir de la Pep-cueva. Gracias por apasionarte conmigo en los entresijos de la neuroimagen. Has sido una parte necesaria de mi formación y por supuesto de esta tesis. Espero que volvamos a encontrarnos en futuros proyectos.

También me gustaría agradecer a Carlos y a Sebas, los artistas del catéter, sus aportaciones imprescindibles a este trabajo y toda su labor diaria en el hospital.

Parte de esta tesis ha sido posible gracias a la colaboración del equipo de Neurología y Radiología de nuestros vecinos de Girona en especial de Joaquín Serena, Josep Puig y a Gerard Blasco todos ellos entusiastas y buenas personas a partes iguales. Gracias por las buenas ideas, por el trabajo que ya hemos hecho y por todos aquellos que han de llegar.

Gracias a mis maestras, compañeras y amigas de la Unidad de Ictus. Esta tesis lleva un poquito de todas vosotras. Gracias Mònica por preocuparte de todas, por escuchar y brindar consejo, por enseñarnos a mejorar cada día y por tener tiempo para mí cada vez que he acudido en busca de tu ayuda. Gracias Meri por la paciencia, la calma y el buen humor. Gracias Laura por todo tu trabajo sin el cual esta tesis no hubiera sido posible, por tu gran corazón y por tu predisposición a la risa. Es un gusto poder contar contigo en el equipo FURIAS. Gracias Elenita, mi resi mayor, mi compañera del norte, por tu laboriosidad, tus conocimientos y tu sinceridad. Nosotras sabemos que cuando nos enfadamos, es siempre con cariño. Natalia, nunca te agradeceré lo suficiente que te atrevieras con una residente que tenía ganas de probar qué era eso de la investigación. Gracias por enseñarme método, estadística, incluso a redactar en inglés. Gracias por despertar mi interés en la neuroimagen y por acompañarme en mis primeros pasos. Gracias por ser tan generosa conmigo y ayudarme a hacer crecer esta línea de trabajo.

No quiero olvidarme del resto del equipo de Neurología, porque todos han puesto su granito de arena. Gracias a los adjuntos de neurología general por todo lo que me siguen enseñando y a todo el equipo de enfermería por vuestra humanidad, amabilidad y paciencia. Gracias Lucía por organizarlo absolutamente todo y por no enviarme a paseo cada vez que te hago bajar la persiana del despacho. Gracias a los residentes especialmente a Agustín por el mate y las tardes de OLEA. Chicos, sin vosotros el hospital sería un lugar infinitamente más aburrido.

Por último me gustaría dar las gracias a los pacientes y a sus familias ya que es su colaboración desinteresada la que hace que la rueda de la ciencia siga girando hacia delante.

ÍNDICE DE ACRÓNIMOS

ADC	Coeficiente de difusión aparente
AIF	Arterial Input Function (Función de llegada arterial)
AOL	Arterial Occlusive Lesion Scale
ASITN/SIR	American Society of Intervention and Therapeutic Neuroradiology/Society of Interventional Radiology Scale
ASPECTS	Alberta Stroke Program Early CT Score
CBS	Clot Burden Score
DCE	Dynamic contrast enhanced
DEFUSE	Diffusion and Perfusion Imaging Evaluation for Understanding Stroke
dMRA	Angiografía dinámica por resonancia magnética
DWI	Diffusion Weighted Imaging
E	Especificidad
ECASS	European Cooperative Acute Stroke Study
EMS	Emergency Management of Stroke
EPITHET	Echoplanar Imaging Thrombolytic Evaluation Trial
ESCAPE	Endovascular Treatment for Small Core and Anterior Circulation Proximal Occlusion with Emphasis on Minimizing CT to Recanalization Times
EXTEND IA	Extending the Time for Thrombolysis in Emergency Neurological Deficits- Intra-Arterial
FLAIR	Fluid attenuation inversion recovery
FSC	Flujo sanguíneo cerebral
FURIAS	Futile Recanalization in Ischemic Acute Stroke
GRE	Secuencia eco de gradiente
HARM	Hyperintense acute injury marker
HERMES	Highly Effective Reperfusion evaluated in Multiple Endovascular Stroke Trials
IC	Intervalo de confianza
ICAC	Calcificación en la arteria carótida intracraneal
IMS	Interventional Management of Stroke
INR	International Normalized Ratio
IST-3	Third International Stroke Trial
MELT	Middle Cerebral Embolism Local Fibrinolytic Intervention Trial
MIP	Maximum Intensity Projection
MoCA	Montreal Cognitive Assessment
MR CLEAN	Multicenter Randomized Clinical Trial of Endovascular Treatment for Acute Ischemic Stroke in the Netherlands
MR-RESCUE	Recanalization of Stroke Clots Using Embolectomy
mRS	Escala modificada de Rankin
NIHSS	National Institute of Health Stroke Scale
NINDS	National Institute of Neurological Disorders and Stroke
OR	Odds Ratio (Cociente de probabilidades)
PISTE	Pragmatic Ischaemic Stroke Thrombectomy Evaluation
PROACT	Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism
PWI	Perfusion Weighted Imaging

REVASCAT	Randomized Trial of Revascularization with Solitaire FR Device versus Best Medical Therapy in the Treatment of Acute Stroke Due to Anterior Circulation Large Vessel Occlusion Presenting within Eight Hours of Symptoms Onset.
RM	Resonancia Magnética
ROI	Área de interés
RR	Riesgo relativo
S	Sensibilidad
SWI	Susceptibility Weighted Imaging
SWIFT	Solitaire with the Intention for Thrombectomy as Primary Endovascular Treatment
PRIME	for Acute Ischemic Stroke
TC	Tomografía computarizada
TEV	Terapia endovascular
THERAPY	Assess the Penumbra System in the Treatment of Acute Stroke
TICA	Región terminal de la arteria carótida interna
TICI	Thrombolysis in Cerebral Infarction
TIMI	Thrombolysis in Myocardial Ischemia
TM	Trombectomía mecánica
Tmax	Tiempo máximo
TOAST	Trial Org-10172 Acute Stroke Treatment
TOF	Time of flight
VPN	Valor predictivo negativo
VPP	Valor predictivo positivo

ÍNDICE

AGRADECIMIENTOS	II
ÍNDICE DE ACRÓNIMOS	V
ÍNDICE	VII
1. INTRODUCCIÓN	1
1.1. FUNDAMENTOS DEL TRATAMIENTO DEL ICTUS AGUDO.....	1
1.1.1. <i>Core y penumbra en el ictus agudo</i>	1
1.1.2. <i>Tratamiento del ictus agudo. Avanzando hacia el tratamiento endovascular</i>	2
1.1.3. <i>Tratamiento endovascular del ictus agudo. Después de los ensayos clínicos</i>	6
1.1.4. <i>Técnicas de imagen utilizadas en la selección de pacientes para el tratamiento del ictus agudo. Ventajas y desventajas</i>	7
1.2. BIOMARCADORES RADIOLÓGICOS EN EL ICTUS AGUDO	10
1.2.1. <i>Biomarcadores, variables evolutivas y marcadores subrogados</i>	10
1.2.2. <i>Características necesarias de un biomarcador como variable subrogada</i>	11
1.2.3. <i>Biomarcadores radiológicos pronósticos en el ictus agudo</i>	11
2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	41
3. METODOLOGÍA	44
3.1. DISEÑO DE LOS EXPERIMENTOS	45
3.1.1. <i>Experimento 1</i>	45
3.1.2. <i>Experimento 2</i>	45
3.1.3. <i>Experimento 3</i>	46
3.2. INTERVENCIONES SOBRE LA POBLACIÓN	47
3.3. PROTOCOLO DE IMAGEN	50
3.4. VARIABLES CLÍNICAS	51
3.5. POST-PROCESO DE LA IMAGEN Y VARIABLES RADIOLÓGICAS	52
3.5.1. <i>Evaluación de la RM</i>	52
3.5.2. <i>Evaluación del TC craneal pre-intervencionismo</i>	56
3.6. VARIABLES DERIVADAS DE LA ANGIOGRAFÍA CONVENCIONAL.....	56
3.7. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	57
4. RESULTADOS	60
4.1. ARTÍCULO 1.....	61
4.2. ARTÍCULO 2.....	69
5. SÍNTESIS DE LOS RESULTADOS Y DISCUSIÓN	70
5.1. EVALUACIÓN DE LA HEMODINÁMICA CEREBRAL EN EL ICTUS AGUDO CON ANGIOGRAFÍA DINÁMICA POR RESONANCIA MAGNÉTICA.....	71
5.2. RELACIÓN ENTRE LA CANTIDAD DE CALCIFICACIÓN EN LAS ARTERIAS CARÓTIDAS INTRACRANEALES Y EL PRONÓSTICO CLÍNICO TRAS LA TROMBECTOMÍA MECÁNICA	74

5.3. REPERFUSIÓN TRAS LA TROMBECTOMÍA MECÁNICA: RELACIÓN ENTRE LA RM DE PERFUSIÓN Y LOS GRADOS DE REVASCULARIZACIÓN ANGIOGRÁFICOS Y SU VALOR PREDICTIVO COMO SUBROGADO DE PRONÓSTICO CLÍNICO	77
6.CONCLUSIONES	82
7.BIBLIOGRAFÍA.....	85
8.ANEXOS.....	101
8.1. ANEXO 1. EXPERIMENTO 3.....	102
8.1.1. <i>Características de la muestra</i>	102
8.1.2. <i>Relación entre los grados de revascularización angiográfica y la reperfusión en resonancia magnética</i>	104
8.1.3. <i>Valor predictivo de la resonancia de perfusión y de los grados de reperfusión angiográfica como variables de imagen subrogadas del pronóstico clínico</i>	105
8.2. ANEXO 2. MEMORIA ESTUDIO FURIAS, FIS (P14/01955)	102
8.3. ANEXO 3. REGISTRO DE REPERFUSIÓN	123

1. INTRODUCCIÓN

1.1. FUNDAMENTOS DEL TRATAMIENTO DEL ICTUS AGUDO

1.1.1. CORE Y PENUMBRA EN EL ICTUS AGUDO

El ictus isquémico agudo se produce por una oclusión arterial por un trombo que impide el paso de sangre a las áreas cerebrales irrigadas por la arteria bloqueada. En la mayor parte de los casos este trombo llega al cerebro de forma súbita procedente de otra localización (mecanismo embólico), puede tener origen en el estrechamiento gradual de la pared arterial intracraneal (mecanismo aterotrombótico) o se puede producir por desestructuración de los pequeños vasos penetrantes (enfermedad de pequeño vaso). La ausencia de oxígeno, glucosa y nutrientes da inicio a la cascada isquémica que a través de mecanismos de excitotoxicidad, estrés oxidativo, inflamación y señalización intracelular, desemboca en la muerte neuronal en pocas horas. No obstante, la velocidad a la que la hipoxia lleva a la muerte celular no es uniforme en todo el tejido el riesgo sino que avanza de forma heterogénea. De esta manera, dentro del área isquémica podemos distinguir tres regiones bien diferenciadas (Figura 1):

- A. Core: es el núcleo central densamente isquémico en el que el daño ya es irreversible. El flujo sanguíneo cerebral (FSC) a este nivel se encuentra gravemente disminuido y se calcula que es menor de 10mL/100g/min.
- B. Penumbra: se trata de tejido que está en riesgo pero que es potencialmente salvable en caso de producirse la reperusión del parénquima. Éste se caracteriza por la ausencia de potenciales eléctricos espontáneos o inducidos y persistencia de homeostasis iónica y potenciales eléctricos transmembrana, aunque se ha sugerido que el metabolismo energético en estas regiones podría encontrarse intermitentemente comprometido. Para la penumbra se estiman unos umbrales de FSC de entre 10-15mL/100g/min y 25mL/100 g/min
- C. Área de oligoemia benigna: tejido hipoperfundido pero funcional que se recupera espontáneamente.

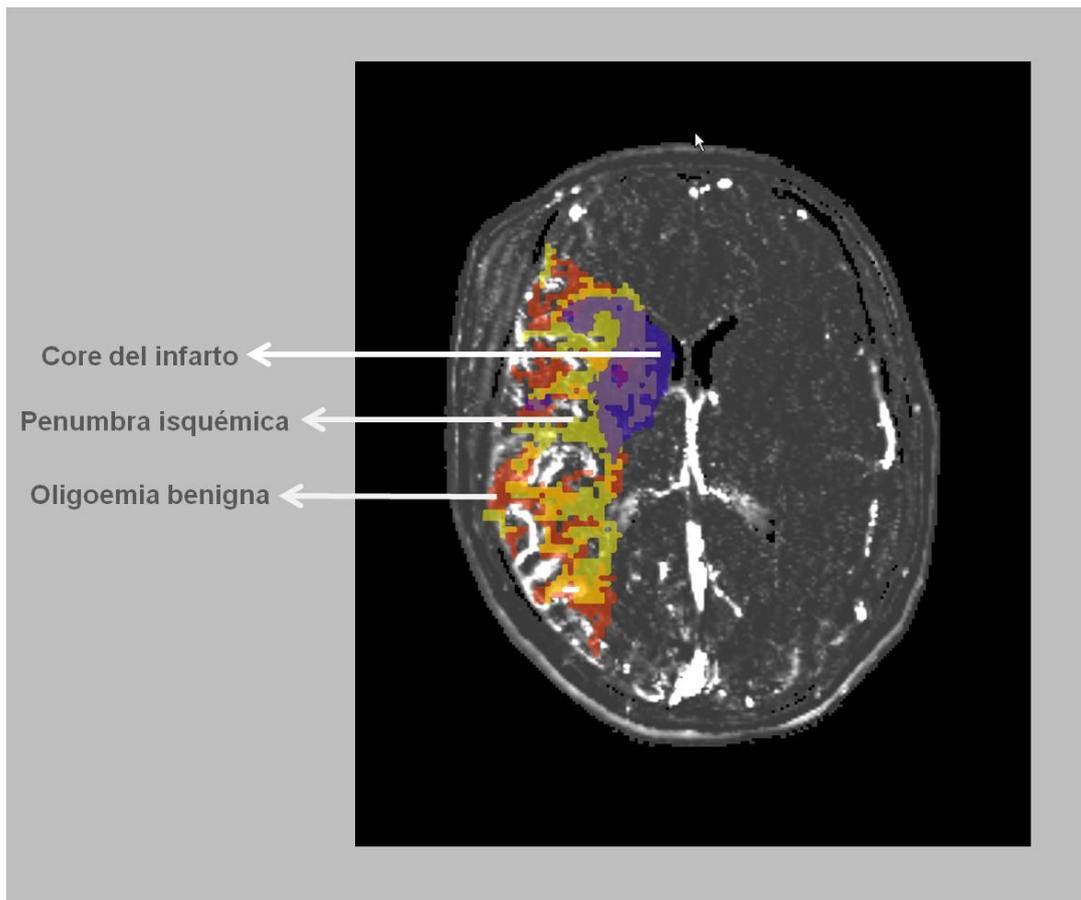


Figura 1. Regiones diferenciadas dentro del área isquémica. En morado core del infarto, en amarillo penumbra isquémica y en naranja región de oligoemia benigna.

La evolución del tejido desde core hasta penumbra queda determinada por el grado de circulación colateral, la presión de perfusión cerebral, la duración de la isquemia y el estado funcional y metabólico previo de la célula afectada. El tratamiento del ictus agudo pretende el restablecimiento de la circulación cerebral lo más velozmente posible, de manera que el tejido en penumbra quede preservado y la lesión irreversible no incremente su tamaño. Es decir, el tratamiento del ictus persigue la recanalización arterial con la reperusión subsiguiente del tejido hipoperfundido.

1.1.2 TRATAMIENTO DEL ICTUS AGUDO. AVANZANDO HACIA EL TRATAMIENTO ENDOVASCULAR

Hasta el año 2015, el único fármaco aprobado para el tratamiento del ictus agudo era la alteplasa administrada por vía intravenosa dentro de las 3 primeras horas desde el inicio de los síntomas en Canadá y en Estados Unidos¹ y dentro de las primeras 4.5h

en la mayor parte de los países europeos². Esta estrecha ventana terapéutica restringía las opciones de tratamiento a una pequeña proporción de pacientes con un ictus agudo. Por ejemplo, en 2011 se estimaba que en Cataluña menos de un 7% de los pacientes que acudían a un hospital terciario con un ictus agudo recibirían tratamiento fibrinolítico por vía sistémica³. Otra limitación de la alteplasa era su baja eficacia terapéutica. En un meta-análisis que en el año 2014 resumió los resultados de 21 ensayos clínicos randomizados se observó que a pesar de que el tratamiento trombolítico era superior al placebo en evitar un mal pronóstico funcional, el tamaño del efecto era bajo, calculándose una Odds Ratio (OR) de 0.85 (Intervalo de Confianza (IC) 95% 0.78 a 0.93) para cualquier tratamiento trombolítico, lo que sería equivalente a evitar 41 muertes o pacientes dependientes por cada 1000 tratados. Para los 10 estudios que sólo incluyeron tratamiento con alteplasa la OR fue de 0.84 (IC 95% 0.77 a 0.93), equivalente a evitar 40 muertes o pacientes dependientes por cada 1000 tratados.⁴. Esta baja eficacia podría estar en relación con el efecto limitado de los trombolíticos sistémicos sobre la revascularización. El tratamiento fibrinolítico tiene una baja tasa de recanalización arterial completa que además se ve influida por la localización de la lesión. De este modo, cuanto más proximal es la oclusión, menor es la probabilidad de revascularización estimándose en el 40% en oclusiones M3, 35% en oclusiones M2, 26% en oclusiones M1 y 9% en oclusiones de la a.carótida intracraneal^{5,6}. Este hecho reduce las expectativas de respuesta clínica favorable a menos del 40% de los pacientes, debido a la excelente correlación que existe entre recanalización y buen pronóstico funcional⁷.

La baja tasa de respuesta favorable al tratamiento con alteplasa llevó al desarrollo de nuevos mecanismos terapéuticos que permitieran alcanzar mayores tasas de recanalización arterial completa, comenzando por la administración intra-arterial de fármacos trombolíticos. Este nuevo enfoque permitiría depositar mayor cantidad de fármaco a nivel local con una menor exposición sistémica. No obstante, habían de asumirse los riesgos derivados de una técnica invasiva que requería de experiencia y que implicaba un retraso en el inicio del tratamiento. Los estudios Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism (PROACT) I y II y el estudio Middle Cerebral Embolism Local Fibrinolytic Intervention Trial (MELT) investigaron la respuesta a la administración de, respectivamente, prourokinasa recombinante y urokinasa versus placebo⁸⁻¹⁰. A pesar de que las tasas de recanalización en el brazo de tratamiento oscilaron entre el 57 y el 73%, sólo el estudio PROACT II pudo demostrar un efecto beneficioso del tratamiento en cuanto a la consecución de un buen pronóstico

funcional a los tres meses. Por otro lado, los estudios Emergency Management of Stroke (EMS) e Interventional Management of Stroke (IMS) 1^{11,12}, estudiaron el uso combinado de fibrinólisis intravenosa e intraarterial, con resultados favorables para dicho enfoque. A pesar de que las tasas de recanalización y de buen pronóstico eran altamente mejorables, estos primeros estudios dieron pie a un periodo de intensa investigación en el desarrollo de nuevos dispositivos que permitieran una extracción segura y efectiva del trombo.

El dispositivo MERCI inauguró la era de la trombectomía mecánica (TM) al tratarse del primer dispositivo aprobado a tal efecto. El sistema estaba formado por un catéter fino que desplegaba una bobina helicoidal en su extremo distal tras atravesar el trombo, el cual quedaba englobado en la hélice y podía ser extraído al retirar el catéter. La tasa de recanalización con este dispositivo se situó entre el 43 y el 64% y hasta un 50% de los pacientes en que se consiguió la recanalización arterial presentaron buen pronóstico funcional¹³. A continuación apareció el sistema Penumbra, basado en la aspiración del trombo. Aunque en el estudio pivotal se observó una tasa de recanalización del 81%, sólo el 25% del total de los pacientes presentaron buen pronóstico funcional tras el ictus.

El siguiente avance en el tratamiento endovascular (TEV) consistió en la llegada de los *stent retrievers* Trevo y Solitaire. Mientras que el dispositivo MERCI sólo se acoplaba al extremo distal del trombo, los nuevos dispositivos se engarzaban a lo largo de todo su recorrido permitiendo una mejor extracción del mismo. Otra ventaja de los *stent retrievers* es que al desplegarse, el trombo quedaba atrapado entre el dispositivo y la pared del vaso permitiendo una restauración del flujo inmediata incluso antes de su extracción. En los estudios SWIFT y TREVO-2 quedó demostrada la superioridad de, respectivamente, Solitaire y Trevo sobre el dispositivo MERCI^{14,15} pero aún era necesaria la publicación de ensayos clínicos randomizados que probaran la eficacia y seguridad de los nuevos dispositivos de TM en el ictus agudo, así como su superioridad con respecto al mejor estándar de tratamiento.

En el 2013 aparecieron los tres primeros ensayos clínicos aleatorizados que compararon la TEV con el mejor tratamiento médico (Synthesis Expansion¹⁶, Interventional Management of Stroke [IMS] III¹⁷ y Recanalization of Stroke Clots Using Embolectomy [MR-RESCUE]¹⁸) mostrando resultados neutrales para la consecución de un buen pronóstico funcional. A estos estudios se les ha criticado el largo periodo de inclusión, de entre 5 y 7 años, con pocos pacientes anuales por centro lo que llevó

a una gran heterogeneidad en las técnicas endovasculares empleadas. Este periodo coincidió con una etapa de intensa innovación y desarrollo de los dispositivos de TM por lo que al finalizar los estudios algunas de las técnicas utilizadas en los inicios del reclutamiento ya estaban obsoletas. Otras críticas se han centrado en la elección de una población diana probablemente inadecuada. Los requerimientos esenciales para demostrar el beneficio de la TEV serían; en primer lugar demostrar que existe oclusión de gran arteria, en segundo lugar asegurar la presencia de tejido rescatable y en tercer lugar realizar una intervención rápida y efectiva. No obstante, ni en el ensayo IMS III ni en el Synthesis se requirió la presencia de una oclusión arterial de gran vaso para la inclusión del paciente. De esta manera, se calcula que en caso del estudio IMS III más de un tercio de los pacientes incluidos tenían lesiones arteriales poco susceptibles de beneficiarse del TEV (incluyendo ausencia de oclusión arterial, oclusiones distales u oclusiones puramente extracraneales con buen flujo intracraneal). En relación a la presencia de tejido rescatable, no existe un claro consenso que determine cuál es el método más adecuado para su evaluación, pero en general se acepta que su magnitud está directamente asociada a la gravedad clínica del ictus e inversamente relacionada con el volumen del core isquémico en la neuroimagen inicial. Por un lado, el estudio Synthesis no estableció un límite de gravedad del ictus para la inclusión de pacientes, por lo que cerca del 35% de los pacientes estudiados tenían un ictus leve o moderado. Por otro lado, ni en el estudio Synthesis ni en el IMS III se utilizaron criterios de selección por imagen, por lo que es posible que en algunos casos ya existiera un gran core isquémico previo al tratamiento que determinara el pronóstico clínico del paciente. En el ensayo MR-RESCUE que sí utilizó la neuroimagen avanzada para la selección se incluyeron pacientes con un gran core inicial y poco tejido rescatable. Por último, tanto Synthesis como MR-RESCUE compararon el uso de alteplasa sistémica con el TEV primario en lugar de utilizar la fibrinólisis intravenosa como terapia puente. De este modo, el tiempo desde la llegada al hospital hasta el inicio del tratamiento se alargó innecesariamente en el brazo de TEV. Además, en caso del estudio IMS III se permitió que el tiempo entre el TC craneal a la llegada al hospital y el inicio de la intervención se alargara hasta más de dos horas. El retraso en la administración de la intervención probablemente contribuyó a la progresión del área isquémica llevando a una disminución del efecto del TEV¹⁹.

Entre 2015 y 2016 se publicaron seis ensayos clínicos que probaron la eficacia de la trombectomía mecánica durante las primeras 8h desde el inicio del ictus²⁰⁻²⁵. Un último estudio, no mostró beneficio en su variable principal, pero sí en sus variables

secundarias²⁶. Algunas particularidades de estos ensayos fueron el uso de dispositivos mecánicos de segunda generación o *stent retrievers*, que permitieron obtener una tasa de recanalización arterial (definida como un grado 2b o 3 en la escala Thrombolysis in Cerebral Ischemia) en torno al 70%²⁷ y la selección previa de los participantes mediante técnicas de neuroimagen que permitió incluir tan solo pacientes con una oclusión arterial de gran vaso. En el análisis combinado de los cinco primeros estudios publicados se observó una clara superioridad de la trombectomía mecánica sobre el mejor tratamiento médico en la reducción de la discapacidad a los 90 días, con un número necesario de pacientes a tratar para reducir al menos un punto en la escala modificada de Rankin (mRS) de 2.6²⁷.

1.1.3. TRATAMIENTO ENDOVASCULAR DEL ICTUS AGUDO. DESPUÉS DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS

De acuerdo con las guías europeas de práctica clínica², el TEV del ictus está indicado en caso de un ictus agudo de menos de 6 horas de evolución con oclusión de gran vaso siempre que no existan signos de isquemia extensa en la neuroimagen basal. La TM debe estar precedida de tratamiento con alteplasa si el paciente no presenta contraindicaciones para ello.

Tanto las guías europeas como las americanas son claras respecto a que la realización de un TC simple junto a un estudio que incluya el estado arterial ya sea mediante angioTC o angioRM es suficiente para seleccionar a un paciente para TEV^{2,28}. El beneficio que puedan aportar las técnicas multimodales para mejorar la decisión terapéutica es controvertido por el momento. No obstante cabe destacar que cinco^{20-23,26} de los siete ensayos clínicos que demostraron el beneficio de la TM en el ictus agudo, utilizaron técnicas de imagen que permitían seleccionar pacientes en los que era esperable encontrar una gran cantidad de tejido salvable con un pequeño core isquémico inicial; es decir, se trataría de pacientes en los que existe un gran *mismatch*. En el estudio SWIFT PRIME se incluyeron pacientes seleccionados por TC multimodal o RM multimodal con presencia de una ratio de *mismatch* de 1.8 y un core menor de 50 ml²¹. En el estudio EXTEND-IA se utilizó como criterio de inclusión la presencia de tejido salvable con un core menor de 70ml en el estudio de TC perfusión²⁰. Por su parte, el estudio ESCAPE sólo incluyó pacientes en los que existía una colateralidad buena o moderada tras la realización de un angioTC multifase y presencia de una

puntuación en la escala Alberta Stroke Program Early CT Score (ASPECTS) ≥ 6 en el TC simple²². Menos exigentes fueron el estudio REVASCAT en el que sólo se exigía la presencia de oclusión arterial y un ASPECTS ≥ 7 en el TC simple o ≥ 6 en el estudio de difusión en RM²³ y el estudio PISTE del que se excluyeron aquellos pacientes con signos extensos de isquemia sin especificarse un claro límite²⁶. Por último, los estudios MR CLEAN y THRACE ni siquiera hicieron mención a la extensión del core isquémico inicial en sus protocolos de inclusión. Se ha de destacar que el número necesario de pacientes a tratar para evitar la muerte o dependencia fue mucho menor en los estudios que utilizaron neuroimagen multimodal (2.6 en SWIFT PRIME y 2.8 en EXTEND IA) que en los que utilizaron criterios de imagen más sencillos y menos restrictivos (6.5 en REVASCAT y 7 en MR CLEAN). De todo ello podríamos deducir que posiblemente el uso de técnicas de imagen multimodal permite hacer una selección más adecuada de los pacientes que se beneficiarán del tratamiento endovascular siempre que no comporten un retraso en el inicio de la acción terapéutica. Por otro lado, se podría argumentar que algunos de los pacientes excluidos debido a los exigentes criterios de imagen multimodal también podrían haberse beneficiado del tratamiento endovascular. En este sentido es interesante tener en cuenta la “falacia del denominador”. De acuerdo con este concepto, para medir el efecto de una intervención no debemos situar el número de pacientes con buen pronóstico en el nominador y el número de pacientes seleccionados para tratamiento en el denominador porque esto nos dará una sensación de falso éxito. Lo realmente correcto sería colocar el total de pacientes con un ictus en el denominador porque se trata de la totalidad de la población que podría verse beneficiada de un tratamiento²⁹.

1.1.4. TÉCNICAS DE IMAGEN UTILIZADAS EN LA SELECCIÓN DE PACIENTES PARA EL TRATAMIENTO DEL ICTUS AGUDO. VENTAJAS Y DESVENTAJAS

A continuación se enumeran las técnicas de imagen más utilizadas para la selección del tratamiento en pacientes con un ictus agudo así como sus ventajas y desventajas:

- A. **TC craneal simple y angioTC:** tanto el TC simple como el angioTC son técnicas de rápida adquisición, económicas y ampliamente disponibles. El TC simple permite descartar de forma fiable la presencia de hemorragia y determinar los signos incipientes de isquemia aguda. El angioTC permite

valorar la presencia de oclusión arterial tras la administración de un medio de contraste. De este modo estimamos el tejido en riesgo como aquel situado más allá de la oclusión arterial. Si el TC simple muestra una relativa integridad del parénquima, es decir, el core es pequeño y en el angioTC se visualiza una oclusión de gran arteria podemos extrapolar que existe *mismatch* por lo que el paciente sería candidato a tratamiento de revascularización arterial. Las limitaciones de esta técnica son la alta variabilidad inter-observador para la identificación de signos incipientes de isquemia en especial cuando la neuroimagen se realiza dentro de los primeros 90 minutos desde el inicio de los síntomas y la baja sensibilidad del TC simple para la detección de isquemia cerebral aguda³⁰. Además, el angioTC, al tratarse de una secuencia estática sólo permite evaluar de forma indirecta la penumbra isquémica.

- B. **TC perfusión:** esta técnica permite la creación de mapas de flujo, tiempo y volumen tras la administración de contraste intravenoso y a través de algoritmos previamente definidos. De acuerdo a umbrales predefinidos se identifica el *mismatch* como la ratio entre el tejido afecto en mapas de flujo y el tejido afecto en mapas de volumen. Las ventajas del TC perfusión son la rápida adquisición (entre 60 y 90 segundos) y la obtención de una medida cuantitativa del tejido con daño irreversible y del tejido en riesgo. En cuanto a sus limitaciones, se trata de una técnica que expone al paciente a radiación, generalmente tiene una cobertura cerebral limitada y tanto la metodología de la adquisición como del análisis posterior es heterogénea.
- C. **RM multimodal:** incluye la realización de al menos una secuencia eco de gradiente (permite descartar la presencia de hemorragia intracraneal), una secuencia de difusión (DWI), un estudio angioRM y un estudio de perfusión (PWI). La secuencia de difusión es la técnica más precisa en este momento para la identificación del core isquémico. La angioRM permite valorar el lugar de la oclusión y la secuencia de perfusión, de manera similar al TC perfusión, genera mapas de flujo, tiempo y volumen tras la administración de gadolinio intravenoso. El *mismatch* se calcula como la ratio entre el volumen de tejido afecto en DWI y el volumen de tejido con un retraso en los mapas de tiempo (TMax>6segundos)³¹. Las ventajas de la RM multimodal incluyen una mayor precisión en la identificación del core desde estadios muy precoces y probablemente una mayor confianza en la decisión de tratamiento por parte del

neurólogo ya que la lesión es más conspicua que en TC craneal³². En cuanto a sus limitaciones, la adquisición y el tiempo pre-escáner (necesario para comprobar la ausencia de implantes metálicos y para el acceso del paciente a la máquina) provocan un alargamiento de los tiempos puerta-intervención terapéutica³³. Además, se trata de una técnica más sujeta a los movimientos del paciente y que permite una peor monitorización de los pacientes inestables.

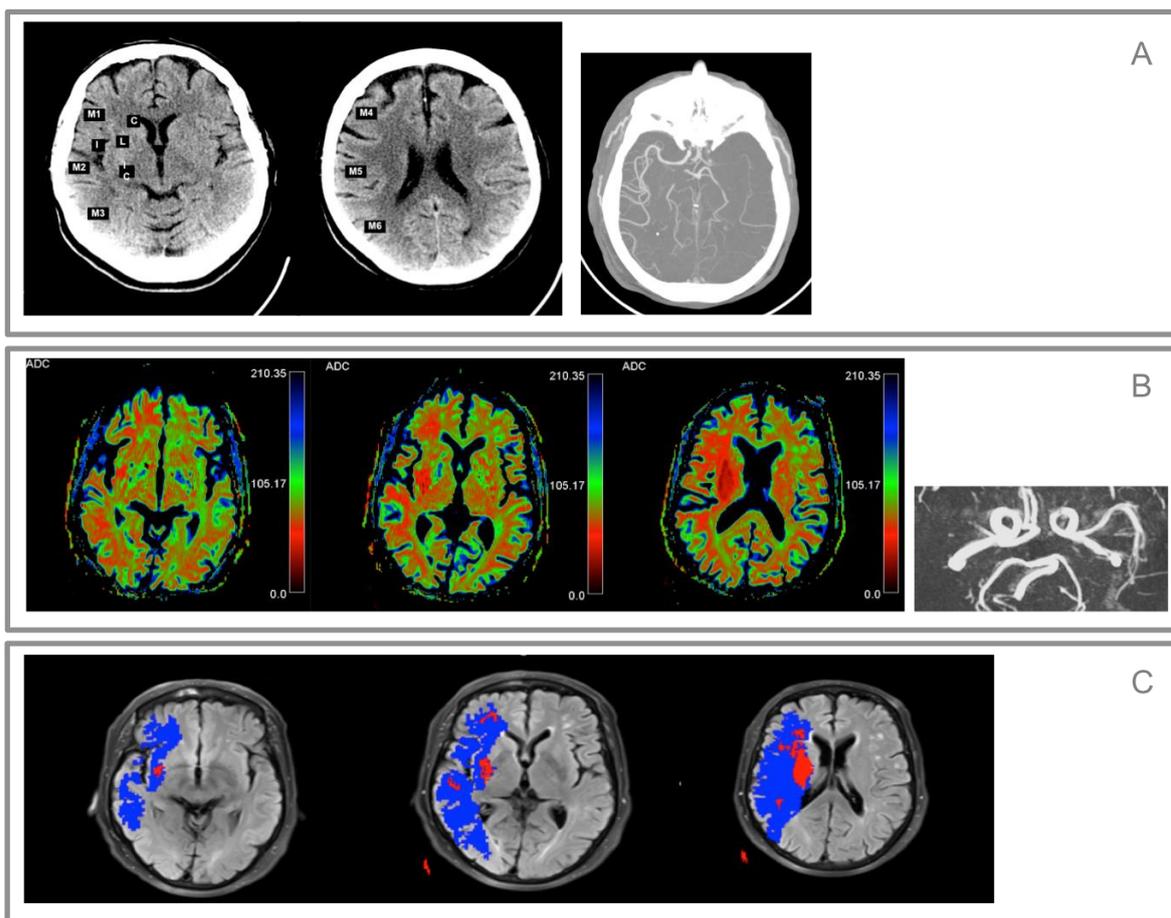


Figura 2. Identificación del *mismatch* con diferentes técnicas radiológicas. A) Ausencia de signos extensos de isquemia en el TC simple (en la imagen se señalan las regiones ASPECTS) y presencia de oclusión proximal en angioTC B) RM con secuencias de difusión y angioRM; pequeña lesión en DWI y oclusión proximal en la secuencia TOF C) RM con secuencias de difusión y perfusión; pequeña lesión en difusión (rojo) y gran área de tejido hipoperfundido (azul).

1.2. BIOMARCADORES RADIOLÓGICOS EN EL ICTUS AGUDO

1.2.1. BIOMARCADORES, VARIABLES EVOLUTIVAS Y MARCADORES SUBROGADOS

De acuerdo con el National Institutes of Health Biomarkers Definitions Working Group, el término biomarcador se define como “una característica que es objetivamente medible y evaluable como un indicador de un proceso biológico normal, un proceso patológico, o una respuesta farmacológica a una intervención terapéutica”³⁴. En general, los biomarcadores representan una medida indirecta de una característica clínica o proceso, aunque algunos de ellos permiten valorar directamente la característica de interés. Por ejemplo, la presión arterial puede evaluarse de forma directa y además, puede considerarse como una medida indirecta de diversos procesos como la rigidez arterial o el volumen de sangre circulante. De este modo los ejemplos de biomarcadores englobarían desde el pulso y la tensión arterial pasando por los valores bioquímicos en sangre hasta los signos observados en la neuroimagen. Los biomarcadores son por definición características de procesos biológicos objetivos y cuantificables, pero no se correlacionan necesariamente con el estado subjetivo del paciente, su sensación de bienestar o su experiencia de la enfermedad.

Las variables clínicas evolutivas, al contrario, son variables que reflejan cómo un sujeto incluido en un estudio clínico “se siente, es funcional y sobrevive”³⁴. Es decir, representan la salud y bienestar del sujeto desde su propio punto de vista. Si consideramos que el objetivo de la práctica clínica es disminuir la morbilidad y la mortalidad y no producir cambios en características bioquímicas o radiológicas objetivables sin un claro correlato clínico, se entiende que exista un amplio consenso que considera las variables clínicas evolutivas como las variables primarias de la investigación clínica y biomédica. En el estudio de la enfermedad vascular cerebral las variables evolutivas clínicas más utilizadas son la mortalidad y el estado funcional del paciente generalmente medido a través de la escala modificada de Rankin o el índice de Barthel a los tres meses de la intervención³⁵. El problema de utilizar estas escalas como variables primarias de resultado es que pueden advertirse como ambiguas y subjetivas y en definitiva poco capaces de demostrar hasta qué punto una intervención es o no efectiva. Además, al demorar la valoración final clásicamente unos tres meses, se percibe que durante este periodo otras patologías pueden afectar al resultado final y de esa manera desdibujar la efectividad real de la intervención.

En la búsqueda de marcadores más estables, fácilmente cuantificables y objetivos, durante los últimos años se ha explorado el valor de los biomarcadores como variables primarias de resultado en diversos ensayos clínicos. De este modo, cuando un biomarcador se utiliza para substituir o subrogar una variable clínica evolutiva, hablamos de variable subrogada. Dichas variables han de ser capaces de predecir el beneficio clínico basado en evidencia epidemiológica, terapéutica o patofisiológica.

1.2.2. CARACTERÍSTICAS NECESARIAS DE UN BIOMARCADOR COMO VARIABLE SUBROGADA

La neuroimagen siempre representa una medida indirecta de los procesos biológicos y se ha utilizado de forma frecuente en la investigación clínica y preclínica de la enfermedad vascular cerebral para la monitorización de intervenciones o como variable subrogada del pronóstico clínico. No obstante, sólo un pequeño grupo de biomarcadores con unas características muy determinadas pueden utilizarse como variables subrogadas. Estas características son:

- A. Sólida evidencia científica (epidemiológica, terapéutica o patofisiológica) de que el biomarcador predice de forma precisa y consistente el pronóstico clínico, ya sea en forma de daño o de beneficio.
- B. Relevancia, es decir, el biomarcador debe proporcionar información clínica relevante para los pacientes o investigadores.
- C. Validez, esto es, el biomarcador debe ser útil como marcador subrogado y capaz de predecir el pronóstico clínico en otras poblaciones o en otros estudios de tratamiento similares. No debemos asumir que aquellos biomarcadores que se han demostrado válidos en contextos de investigación bien limitados, pueden utilizarse de forma amplia en otros escenarios sin una clara validación previa.
- D. La medición del biomarcador debe poder ser fiable, objetiva, reproducible y precisa.
- E. El biomarcador ha de ser económico y fácil de obtener.
- F. Ha de ser medible en la fase inicial de la enfermedad

1.2.3. BIOMARCADORES RADIOLÓGICOS PRONÓSTICOS EN EL ICTUS AGUDO

La edad, la gravedad del ictus, la glicemia capilar a la llegada al centro receptor o el tiempo desde el inicio hasta la recanalización son factores clínicos y biológicos que

nos pueden ayudar a predecir e individualizar el pronóstico de un determinado paciente tras sufrir un ictus. Todos estos factores pueden verse complementados por factores tanto de neuroimagen simple como de neuroimagen avanzada en la predicción pronóstica del ictus. Algunos de estos factores son:

1.2.3.1. Características del parénquima; core, penumbra y permeabilidad

En la tabla 1 se representan las definiciones de core y penumbra más habituales tanto en RM como en TC craneal. Se ha de tener en cuenta que dichas definiciones son probabilísticas en tanto que continúan siendo medidas indirectas y aproximadas de los procesos fisiopatológicos, es decir, se trata de marcadores subrogados de la lesión isquémica. Así mismo, se ha de mencionar que el valor de estos marcadores radiológicos como subrogados del área isquémica es aún controvertido, especialmente en lo referente a los marcadores derivados de las secuencias de perfusión.

Tabla 1. Definición del core y la penumbra isquémica en RM y TC craneal

	Técnica	Secuencia	Definición
Core	TC	TC simple TC perfusión	Hipoatenuación del parénquima Tejido con un FSC relativo < 30% Tejido con un FSC relativo < 40% y retraso en el tiempo de llegada > 3 segundos
	RM	DWI	Hiperintensidad en DWI que restringe en ADC
Penumbra	TC	TC perfusión	Retraso del TMax > 6 segundos Retraso del tiempo de tránsito medio (no umbral establecido)
	RM	SWI RM perfusión	Región con signo de la hipointensidad de las venas Retraso del TMax > 6 segundos Retraso del tiempo de tránsito medio (no umbral establecido)

a. Volumen del core a la llegada al hospital

En el tratamiento del ictus se asume que los tratamientos de reperfusión serán más efectivos cuando nos encontremos ante un pequeño core y una gran penumbra y se ha hipotetizado que dichas terapias no tienen beneficio más allá de un determinado

umbral de volumen para el core. A pesar de la gran cantidad de literatura generada al respecto aún no está claro si existe dicho umbral. La revisión de este tema es especialmente relevante si tenemos en cuenta que de acuerdo a estos supuestos se estableció un volumen máximo de lesión isquémica inicial como criterio de inclusión en cinco de los siete estudios que probaron la eficacia de la trombectomía mecánica en el ictus agudo. A consecuencia de ello las recomendaciones de las guías clínicas establecen un umbral máximo de volumen del core isquémico para el TEV. No obstante, desconocemos si los pacientes con un volumen grande de lesión isquémica inicial también se beneficiarían de esta terapia. Algunos de los umbrales estudiados son:

- *Hipodensidad de más de un tercio del territorio de la arteria cerebral media*

En 1997, un sub-estudio del ensayo clínico ECASS estableció el valor pronóstico de la extensión de los signos incipientes de isquemia en TC craneal en el efecto del tratamiento³⁶. Se observó que los pacientes con hipodensidad de más de un tercio del territorio de la arteria cerebral media tenían peor pronóstico funcional a los tres meses independientemente del tratamiento administrado y mayor riesgo de transformación hemorrágica a las 24h. La crítica más relevante que ha recibido este trabajo es que no se garantizó que los evaluadores del TC basal estuvieran cegados a las imágenes de seguimiento, lo que repercutiría en una mejor identificación de la isquemia incipiente en aquellos pacientes que tuvieran un mayor tamaño del infarto o una transformación hemorrágica en la imagen de seguimiento. Al aplicar la regla de los tercios a la cohorte del estudio IST-3³⁷ o a la del consorcio HERMES³⁸ no se demostró que existiera una interacción entre los signos incipientes de isquemia en la TC craneal y el efecto del tratamiento.

- *Puntuación en la escala ASPECTS con un punto de corte en 7*

Un buen número de estudios de cohortes de pacientes tratados tanto con alteplasa como con TEV han mostrado que aquellos con un ASPECTS inicial > 7 en TC simple o en secuencias de DWI tienen una mayor probabilidad de buen pronóstico a largo plazo entendido este como una puntuación en la mRS menor o igual a 2 a los tres meses del ictus³⁹⁻⁴³. No obstante dichos estudios tienen varias limitaciones dado que algunos tienen un diseño retrospectivo^{40,42,43} y en general todos ellos tienen un número de muestra pequeño. Además, el hecho de que los pacientes con una lesión pequeña en la neuroimagen inicial tengan buen pronóstico funcional, no implica que pacientes con una lesión inicial de mayor tamaño no

tengan respuesta al tratamiento. Por ello es interesante observar lo que ocurre cuando llevamos este umbral a muestras procedentes de ensayos clínicos aleatorizados. En el estudio PROACT 2⁴⁴ se observó que el riesgo relativo de buen pronóstico ascendía desde 1.2 (IC 95%, 0.5-2.7) en el grupo de pacientes con un TC desfavorable (ASPECTS \leq 7) hasta 3.2 (IC 95%, 1.2-9.1) en aquellos que tenían un TC basal favorable (ASPECTS $>$ 8). No obstante hay que tener en cuenta que la población de pacientes no era homogénea, de tal manera que mientras que el 70% de los pacientes con TC favorable eran mayores de 65 años, sólo el 41% de los pacientes con TC desfavorable superaban dicha edad. Este desequilibrio llevó a una clara diferencia en la tasa de buen pronóstico del grupo control, que fue del 10% en el grupo de TC favorable y del 34.5% en el grupo de TC desfavorable. No se especificó en este caso el valor de la interacción para ASPECTS y tratamiento. Otros sub-estudios de ensayos aleatorizados sí nos proporcionan este dato. Los resultados procedentes de los estudios NINDS⁴⁵, ECAS II⁴⁶, IMS III⁴⁷ e IST-3³⁷ y las recientes comunicaciones del consorcio HERMES³⁸ parecen indicar que aunque una puntuación mayor de 7 en la escala ASPECTS en el TC basal aumenta la probabilidad de buen pronóstico, no existe una interacción entre el ASPECTS y la respuesta al tratamiento.

- *Otros puntos de corte en la escala ASPECTS*

Algunos investigadores han estudiado el valor pronóstico de establecer un umbral de la escala ASPECTS en 5 en las secuencias de DWI. Estudios retrospectivos de cohortes parecen indicar que la dicotomización de los pacientes alrededor de esta cifra permite predecir la ausencia de buen pronóstico a los tres meses⁴⁸ y la ausencia de mejoría neurológica inicial⁴⁹. Además, establecer un punto de corte en 3 podría predecir un pronóstico funcional fatal entendido como una puntuación en la mRS de 5 o 6 a los tres meses⁴². En general estos umbrales no han sido evaluados en sub-estudios de ensayos clínicos randomizados. Sólo en comunicaciones del consorcio HERMES se ha utilizado el umbral de ASPECTS de 5 hallando una menor probabilidad de buen pronóstico pese al tratamiento en este grupo de pacientes, pero sin encontrarse una interacción significativa entre el tratamiento y el valor de la imagen.⁵⁰

- *Volumen de la lesión en difusión*

Unos pocos estudios han intentado hallar el umbral más preciso de volumen en la difusión a la llegada al hospital para la predicción del pronóstico funcional en

pacientes tratados con terapia intraarterial. El umbral de 70 mL propuesto inicialmente por Sanak et al⁵¹ fue respaldado por dos estudios de pequeño tamaño; en los que sólo fueron incluidos 6⁵² y 9⁵³ pacientes respectivamente que superaran dicho volumen de lesión. Estos resultados fueron rebatidos por dos estudios de mayor tamaño. En uno de ellos se observó que aunque existe una clara relación entre un mayor volumen de lesión inicial y una menor probabilidad de buen pronóstico, los pacientes con una lesión basal mayor de 70 mL también pueden beneficiarse del TEV⁵⁴. En un estudio posterior se incluyeron 105 pacientes con una lesión inicial en DWI mayor de 70 mL que fueron tratados mediante TEV. Se observó que un tercio de estos pacientes tenía un buen pronóstico funcional si se conseguía una reperfusión completa. Por el contrario, si no había reperfusión, sólo uno de cada 12 pacientes tenía buen pronóstico⁵⁵.

b. Umbrals de mismatch previo al tratamiento

Los investigadores de los estudios Diffusion and Perfusion Imaging Evaluation for Understanding Stroke (DEFUSE)⁵⁶ y Echoplanar Imaging Thrombolytic Evaluation Trial (EPITHET)⁵⁷ fueron los principales impulsores del estudio del valor pronóstico del *mismatch* en el tratamiento de reperfusión. El estudio DEFUSE tuvo como objetivo estudiar el valor del *mismatch* entre el volumen de lesión en DWI y el volumen de lesión en PWI en pacientes sometidos a terapias de reperfusión para la predicción del pronóstico clínico del ictus. En un grupo de 74 pacientes que recibieron tratamiento con alteplasa entre 3 y 6h desde el inicio de los síntomas, se realizó una RM previa y otra posterior a la terapia. Se consideró que existía un patrón de *mismatch* favorable cuando la ratio entre el volumen de lesión en DWI y el volumen de lesión en PWI evaluado en mapas de TMax2s era de al menos 1.2. En los pacientes con *mismatch*, la reperfusión precoz se asoció con un pronóstico clínico favorable en un 56% de los casos mientras que en los 4 pacientes que no tenían un patrón de *mismatch* y en los que la reperfusión no se produjo, la tasa de buen pronóstico fue de 0⁵⁶. En cuanto al ensayo EPITHET, su objetivo fue determinar el efecto de la alteplasa administrada entre tres y seis horas desde el inicio de los síntomas en pacientes seleccionados mediante criterios de *mismatch* en RM. Los umbrales de imagen utilizados fueron los mismos que en el estudio DEFUSE. Tras la inclusión de 101 pacientes se observó que la administración de alteplasa se asociaba con un aumento de la reperfusión pero no con un menor crecimiento del infarto a los 3 días⁵⁷.

Ante la alta probabilidad de incluir un amplio territorio de oligoemia benigna al seleccionar un retraso de sólo 2s en el TMax para definir el área hipoperfundida⁵⁸, el criterio de *mismatch* favorable se reformuló para el análisis conjunto del EPITHET y DEFUSE seleccionando un retraso de al menos 6s para definir el volumen de hipoperfusión. De esta manera se observó que en los pacientes que cumplían criterios de *mismatch* se multiplicaba por cinco la probabilidad de tener buen pronóstico tras la reperusión arterial. No obstante, y aunque la ratio de probabilidad no era tan alta, también los pacientes que no tenían *mismatch* parecieron beneficiarse de la reperusión arterial⁵⁹.

En el DEFUSE 2, un estudio de una cohorte prospectiva de pacientes que recibieron TEV a los que se realizó una RM previa al tratamiento, se estudió el valor de unos nuevos umbrales de *mismatch*. En este caso se requirió que la ratio entre el volumen hipoperfundido en TMax6s y el volumen de lesión en difusión fuera mayor de 1.8. De los 99 pacientes incluidos, sólo 21 no cumplieron criterios de *mismatch*. En caso de reperusión arterial, la OR para buen pronóstico fue de 8.8 (IC 95% 2.7-29) en los pacientes con *mismatch* y de 0.2 (0.0-1.6) en los pacientes sin patrón de *mismatch*. No obstante, se ha de destacar que sólo 12 pacientes sin *mismatch* frente a 46 pacientes con *mismatch* presentaron reperusión arterial, por lo que la muestra no era balanceada⁶⁰.

En conclusión, ser más estrictos con los criterios de *mismatch* permite identificar mejor a los pacientes que tendrán mayores posibilidades de buen pronóstico pero eso no implica la futilidad del tratamiento fuera de estos umbrales.

Precisamente el MR-RESCUE fue un ensayo clínico de tratamiento endovascular en el que se evaluó el valor de las técnicas de neuroimagen para la selección de pacientes tributarios a TEV. El estudio fue negativo probablemente debido al largo tiempo de reclutamiento con cambios de protocolo y a la utilización de dispositivos de primera generación cuyo uso se ha abandonado en la actualidad. No obstante, seguramente los umbrales de *mismatch* seleccionados para la dicotomización de los grupos de estudio también estuvieron relacionados con el fracaso del ensayo. En el protocolo inicial, en Marzo de 2004, se definió *mismatch* como la presencia de un volumen hipoperfundido en mapas de TMax2s un 20% mayor al core isquémico por lo que, por un lado, es probable que áreas de oligoemia se estuvieran interpretando como tejido en riesgo y por otro, la proporción de tejido susceptible de rescate era muy pequeña. En septiembre de 2010, en una enmienda al protocolo se definió *mismatch* como una

hipoperfusión en TMax 4s al menos un 30% mayor al core del infarto, que además fue limitado a 90mL. Probablemente este cambio no llegó a tiempo para mejorar las posibilidades de un estudio que terminó apenas un año más tarde¹⁸.

c. Intensidad de la isquemia en el core

El coeficiente de difusión aparente (ADC), derivado de la DWI, proporciona una medida cuantitativa acerca del grado de compromiso bioenergético en la lesión isquémica. De este modo, cuanto más bajo es el ADC, mayor es el compromiso bioenergético y mayor la probabilidad de que el tejido esté necrótico. A principios de los años 2000 se especuló acerca de un umbral de ADC que permitiera pronosticar el grado de funcionalidad a largo plazo de los pacientes. Así, algunos estudios sugerían que a mayor anomalía del valor del ADC, peor pronóstico funcional, llegando incluso a establecer un umbral en torno a $560 \times 10^{-6} \text{mm}^2/\text{s}$, por debajo del cual sería esperable un mal pronóstico a los tres meses. Es de destacar que la mayor parte de estos estudios se realizó con un número muy pequeño de pacientes, entre 15 y 60, y aunque se hallaron asociaciones en el análisis univariado, muchos de ellos no estudiaron la asociación independiente del valor radiológico con el grado de independencia funcional a los tres meses. En un estudio prospectivo de 108 pacientes, específicamente diseñado para valorar la asociación entre alteración del ADC y pronóstico funcional, se halló que a mayor gravedad del ictus en el momento inicial, mayor anomalía del ADC. No obstante, el umbral de ADC no se asoció de forma independiente con el pronóstico funcional a los tres meses tras incluir en el modelo de regresión variables clínicas como la edad o la gravedad del ictus a la llegada al centro⁶¹. Del mismo modo, se ha especulado que un menor umbral de ADC pueda estar relacionado con un mayor riesgo de transformación hemorrágica, complicación altamente asociada con el pronóstico funcional. Algunos estudios relacionaron el riesgo de transformación hemorrágica con la presencia de un mayor porcentaje de vóxeles con un menor valor del ADC, pero todos ellos tuvieron un diseño retrospectivo y un tamaño de la muestra muy pequeño, de entre 17 y 27 pacientes⁶²⁻⁶⁴. El único estudio que evaluó de forma ajustada la asociación entre ADC y riesgo hemorrágico concluyó que es el volumen de la lesión isquémica y no la intensidad de la isquemia el que se relaciona con un mayor riesgo de transformación hemorrágica⁶⁵. Por último, un estudio que incluyó 55 pacientes y estableció diversos umbrales de ADC (menor de 550, menor de 450, menor de 350 y menor a 250) observó que en general, a más vóxeles con peor ADC dentro del core isquémico, mayor proporción de transformación

hemorrágica, pero estas diferencias no fueron estadísticamente significativas⁶⁶. En conclusión, no se puede establecer un claro umbral de ADC que permita predecir ni el pronóstico funcional ni la transformación hemorrágica. Las asociaciones halladas hasta el momento parecen estar determinadas por un volumen mayor del core isquémico, más que por la intensidad del compromiso bioenergético a ese nivel.

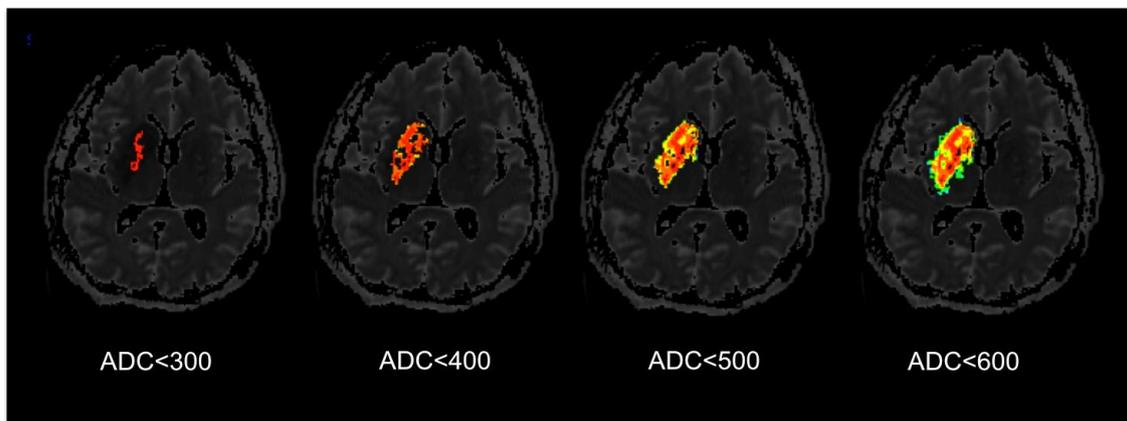


Figura 3. Evaluación de la misma lesión isquémica utilizando diferentes umbrales de ADC.

d. Localización de la lesión isquémica

La mayor parte de los estudios que han intentado relacionar la localización específica de la lesión con la funcionalidad tras un ictus isquémico, se han centrado en el estudio de las secuelas motoras. El uso de la imagen por tractor de difusión ha permitido identificar el brazo posterior de la cápsula interna y en menor medida la corona radiata y el córtex motor, como las estructuras implicadas en una mala recuperación motora tras un ictus isquémico^{67,68}. Además se ha hallado que la carga de lesión en el tracto corticoespinal tiene una relación directa con la funcionalidad motora⁶⁹ estableciéndose que un umbral mayor a 7cc tiene un valor predictivo positivo del 100% para un mal pronóstico motor a los tres meses del ictus⁷⁰.

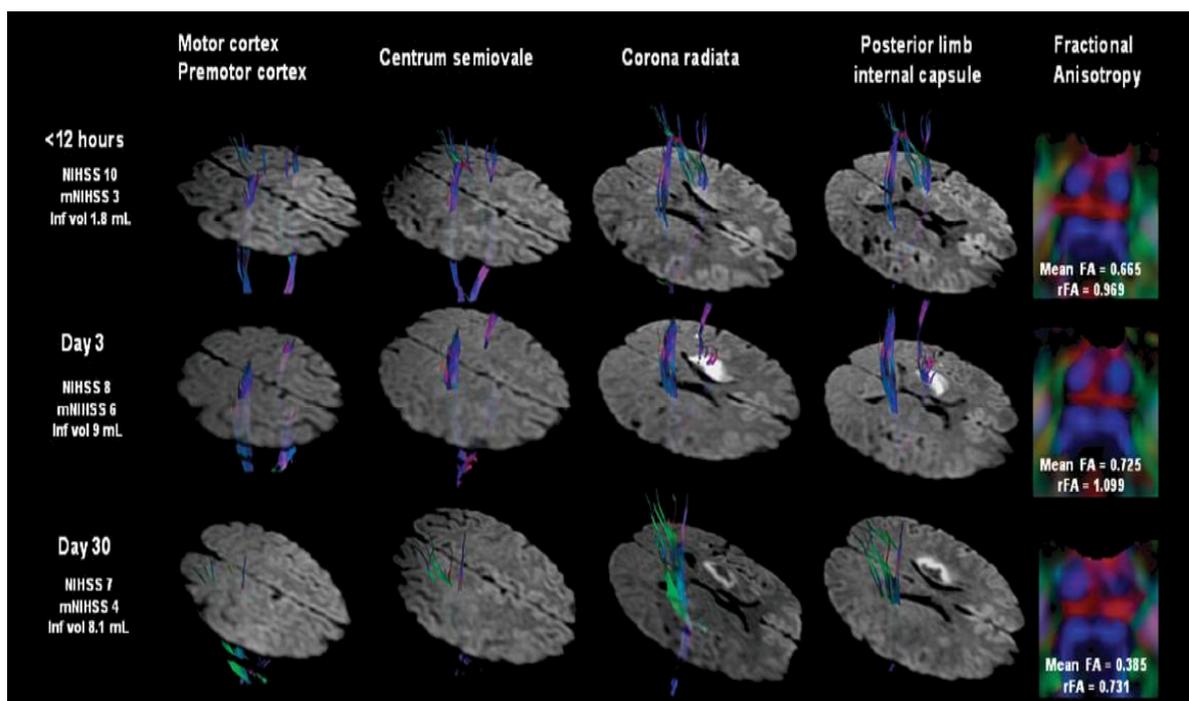


Figura 3. Tractografía que representa el tracto corticoespinal a su paso por el córtex motor, centro semioval, corona radiata y brazo posterior de la cápsula interna en diferentes momentos. Se observa disminución de su grosor a nivel de la corona radiata y brazo posterior de la cápsula, coincidente con una disminución de FA a ese nivel. Imagen cortesía de los doctores Gerard Blasco y Josep Puig.

No obstante, el grado de dependencia de un paciente o su calidad de vida, no sólo dependen de su capacidad motora. El desarrollo de técnicas de mapeado basado en vóxel, ha permitido identificar agrupaciones de regiones que se asocian a determinados síntomas. Un estudio reciente mostró que existe una asociación independiente entre la localización de la lesión y el rendimiento cognitivo a los tres meses utilizando la escala Montreal Cognitive Assessment (MoCA). De acuerdo a sus resultados validados posteriormente en una cohorte de 74 pacientes, la afectación hemisférica izquierda se asocia en mayor medida con el pronóstico cognitivo con una especial implicación del córtex prefrontal, cíngulo, peri-insular, córtex medial y superior temporal, amígdala, hipocampo y núcleos profundos incluyendo tálamo⁷¹. Finalmente, algunos estudios han analizado la relación entre la localización de la lesión en RM y el pronóstico funcional mediante la escala modificada de Rankin entre 1 y 3 meses. Las regiones cerebrales más estrechamente relacionadas con un mal pronóstico funcional a largo plazo son el tracto corticoespinal, el putamen, el lóbulo parietal en caso de afectación hemisférica derecha y el lóbulo temporal izquierdo incluyendo estructuras como el fascículo uncinado, precúneo o el giro angular⁷²⁻⁷⁴.

e. Intensidad y volumen de la hipoperfusión

El concepto de perfil maligno se describe por primera vez por parte de los investigadores del estudio DEFUSE y define a un grupo de pacientes que debido a la gravedad de la isquemia en términos de intensidad de la hipoperfusión y volumen del tejido isquémico tienen una alta probabilidad de presentar transformación hemorrágica sintomática o mal pronóstico tras ser sometidos a un tratamiento de reperfusión. Inicialmente se definió de forma empírica como aquellos pacientes que en la RM previa al tratamiento presentaban una lesión en DWI mayor a 100ml o una lesión en los mapas de PWI correspondientes a un $T_{Max}>8s$ de más de 100ml⁵⁶. La aplicación de dichos umbrales al estudio EPITHET demostró su capacidad para identificar pacientes con una menor frecuencia de reperfusión y un mayor crecimiento del infarto⁵⁷. Además, el análisis agrupado de DEFUSE y EPITHET confirmó la presencia de una mayor tasa de transformación hemorrágica y mal pronóstico en pacientes con un perfil maligno que presentaron reperfusión respecto a aquellos en los que no se consiguió la reperfusión del tejido. Por otro lado, dicho estudio sugirió una redefinición del umbral de perfusión para el perfil maligno, estableciéndolo en un volumen de tejido con un retraso en los mapas de $T_{Max}>8s$ mayor a 85ml⁷⁵. Se ha de destacar que en ambos estudios los pacientes recibieron tratamiento fibrinolítico con alteplasa entre 3 y 6h desde el inicio de los síntomas, por lo que estos resultados no son extrapolables a ventanas terapéuticas más precoces.

El valor pronóstico de la intensidad y el volumen de la hipoperfusión también ha sido estudiado en TC perfusión. En una cohorte de 113 pacientes en los que se consiguió una recanalización completa (TICI2b-3) tras TEV y en los que se había realizado un TC perfusión previo al procedimiento, se evaluó el impacto pronóstico de presentar un volumen de tejido mayor a 100ml con un retraso en mapas de $T_{Max}>10s$ calculado de forma automatizada mediante el software RAPID. El tiempo medio transcurrido entre el inicio de los síntomas y la punción femoral fue de unas 7h. En esta cohorte no existió una asociación entre dicho umbral de hipoperfusión y una mayor probabilidad de presentar transformación hemorrágica, mal pronóstico o crecimiento del infarto⁷⁶. La variabilidad de resultados entre los estudios presentados podrían ser debidas a las diferencias entre las técnicas de imagen seleccionadas para el estudio, pero más probablemente estarán relacionadas con las diferencias en la aproximación terapéutica.

f. Permeabilidad. Evaluación de la rotura de la barrera hematoencefálica

Una de las consecuencias de la isquemia mantenida es la disrupción de la barrera hematoencefálica lo que provoca que el lecho capilar sea anormalmente permeable y en consecuencia más propenso al daño por reperfusión en forma de edema o de transformación hemorrágica.

La integridad de la barrera hematoencefálica se puede estudiar mediante RM tras la administración de gadolinio. El agente de contraste no es capaz de atravesar una barrera íntegra, pero en caso de rotura de la misma, puede llegar tanto al parénquima como al espacio subaracnoideo. La secuencia FLAIR suprime el líquido cefalorraquídeo, por lo que la presencia de gadolinio en el mismo será especialmente llamativa cuando utilizamos esta técnica. Este biomarcador de rotura de la barrera hematoencefálica se ha denominado *hyperintense acute injury marker* (HARM) y su presencia se ha asociado a reperfusión, transformación hemorrágica del ictus⁷⁷ y mal pronóstico clínico a los 90 días⁷⁸. La presencia de HARM normalmente se ha evaluado en una neuroimagen posterior a la administración de la intervención terapéutica. No obstante, conocer el estado de la barrera hematoencefálica antes del tratamiento sería de especial interés para determinar si algunos pacientes van a presentar un daño por reperfusión, resultando la terapia potencialmente dañina o fútil.

La administración de gadolinio produce un incremento de la señal en secuencias T1, por lo que realizando repetidas adquisiciones tras la administración del contraste y asumiendo que existe una relación lineal entre el incremento de la señal en función del tiempo y la concentración de contraste en función del tiempo podemos generar curvas de concentración en relación al tiempo para cada *voxel* o región cerebral. Posteriormente se ha de aplicar un modelo farmacocinético que permita definir el intercambio del medio de contraste entre el volumen intra y extravascular y de este modo se pueden generar mapas de permeabilidad que proporcionan datos cuantitativos en cuanto a la presencia de contraste fuera del compartimento intravascular. Esta técnica denominada *dynamic contrast enhanced* (DCE), también puede ser utilizada en TC mediante la administración de contraste yodado. Varios estudios han mostrado que la extensión de la rotura de la barrera hematoencefálica identificada mediante mapas de permeabilidad se asocia a un mayor riesgo de transformación hemorrágica⁷⁹⁻⁸². No obstante por el momento los datos son muy limitados y aún no existe un consenso sobre el mejor modelo farmacocinético para la derivación de los mapas de rotura de la barrera.

1.2.3.2. Localización y características del trombo

La localización, el tamaño, la permeabilidad y la composición del trombo son datos muy relevantes en cuanto a la resistencia a la recanalización y al pronóstico funcional en el ictus agudo.

Técnicas de imagen utilizadas en la evaluación de la localización y caracterización del trombo

Cualquier técnica que permita realizar un estudio angiográfico, desde el estudio neurosonológico hasta la angiografía convencional permiten evaluar la localización de la oclusión. No obstante, el TC y la RM craneal permiten ir más allá de la simple visualización de la oclusión y proporcionan datos acerca del tamaño del trombo y su forma, presentado un especial potencial para caracterizar la composición del trombo y su permeabilidad.

El TC craneal simple permite la identificación del trombo en aquellas situaciones en que se observa una hiperdensidad en el recorrido arterial. Este hallazgo suele ser denominado signo de la cerebral media hiperdensa, ya que inicialmente fue descrito en dicha arteria, aunque no es exclusivo de ella⁸³. Su identificación es altamente dependiente del grosor de corte utilizado; así, a menor grosor mayor minimización del efecto de volumen parcial provocado por la baja densidad del fluido cerebroespinal adyacente y en consecuencia mejor visualización del signo de la hiperdensidad. Se ha estimado que el volumen parcial generado con un grosor de corte estándar de unos 5mm impide la visualización de aproximadamente el 25% de los trombos⁸⁴. Además el uso de cortes de 0.625mm de grosor con respecto a aquellos de 5mm permite incrementar el área bajo la curva referente a la identificación del trombo hasta aproximadamente 0.95 respecto al 0.65 de los cortes gruesos⁸⁵.

El angioTC permite identificar el trombo como una región de ausencia de opacificación tras la administración de contraste. Al determinar dicha región podemos valorar tanto la longitud como la localización de trombo. La escala Clot Burden (CBS) incluye los parámetros localización y tamaño del trombo de forma ponderada. Sobre un máximo de 10 puntos se restan 2 si hay falta de opacificación de contraste en el segmento M1 proximal, M1 distal, o carótida intracraneal en la región supraclinoidea. En caso de defecto de opacificación en el segmento M2, A1 o carótida intracraneal en la región infraclinoidea se resta 1 punto. De esta forma, una puntuación de 10 indica ausencia de oclusión visible en el angioTC mientras que una puntuación de 0 indicaría la oclusión de todas las arterias intracraneales de la circulación anterior⁸⁶. Además, esta

técnica permite medir las unidades Hounsfield del trombo mediante la colocación de un área de interés (ROI) en su interior. Al dividir el valor en unidades Hounsfield del trombo en el angio TC entre el valor del trombo hiperdenso en TC craneal simple obtenemos el incremento de la atenuación del trombo, una medida indirecta de la permeabilidad del mismo⁸⁷.

La RM tiene la ventaja de que las diferentes secuencias pueden identificar diferentes elementos de la composición de trombo. Las secuencias altamente susceptibles de presentar artefactos magnéticos como las secuencias T2*, eco de gradiente (GRE) y ponderada en susceptibilidad magnética (SWI) permiten identificar el trombo, especialmente el que es rico en glóbulos rojos, como un artefacto hipointenso que se extiende más allá de los límites reales del trombo⁸⁸. Este efecto es debido a la presencia de deoxihemoglobina, que causa una inhomogeneidad del campo magnético y en consecuencia una pérdida de señal en este tipo de secuencias. Además de darnos información acerca de la composición del trombo, el artefacto generado también conocido como *blooming artifact* permite valorar la localización de la oclusión e incluso calcular la carga de trombo mediante la CBS adaptada a T2*⁸⁹.

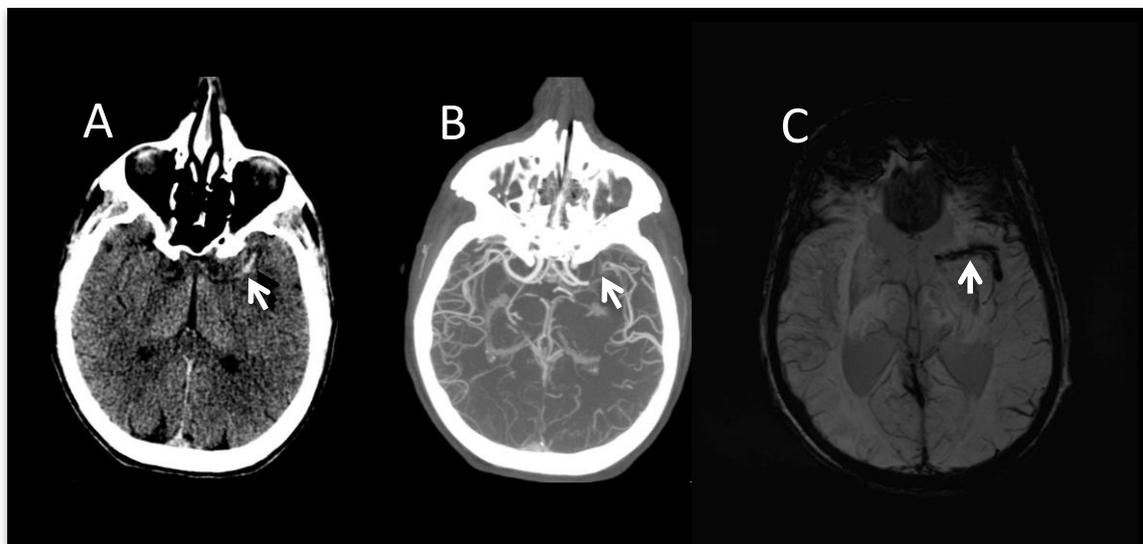


Figura 4. Identificación del trombo mediante A) hiperdensidad de la arteria en TC simple, B) ausencia de opacificación en angioTC y C) artefacto de susceptibilidad magnética en RM, secuencia SWI. Las flechas blancas señalan el trombo en cada una de las imágenes.

Características del trombo en el pronóstico del ictus

a. Localización y tamaño del trombo

En un meta-análisis de 26 estudios sobre la incidencia y predictores de recanalización temprana tras fibrinólisis intravenosa se observó que tanto la presencia de oclusión proximal como una mayor longitud del trombo eran potentes predictores de ausencia de recanalización temprana. Los porcentajes totales de recanalización temprana en dicho estudio fueron del 52% en caso de oclusión de la arteria cerebral media a nivel distal (segmentos M2-M3), del 35% para la arteria cerebral media proximal (segmento M1), del 13% para la arteria carótida interna intracraneal, y del 13% para la oclusión de la arteria basilar⁹⁰.

En cuanto al tamaño del trombo, varios estudios coinciden en que, a mayor longitud, peor pronóstico pero no está claro si existe un umbral de extensión que permita predecir firmemente el pronóstico funcional. Una de las principales limitaciones de la investigación a este respecto es que el tamaño medido es íntimamente dependiente de la técnica de imagen que se usa, por lo que muchas veces se puede estar supra o infravalorando el tamaño real del trombo. Por ejemplo, en una cohorte de 138 pacientes se observó que la recanalización arterial tras alteplasa era menor de un 1% en caso de trombos de más de 8mm de longitud evaluados mediante la hiperdensidad arterial en cortes de 2.5mm en TC craneal simple⁹¹. Este punto de corte incluso fue utilizado como criterio de inclusión en el estudio THERAPY, un ensayo clínico aleatorizado que comparaba la administración de alteplasa por vía intravenosa con la combinación de fibrinolítico sistémico más trombectomía por aspiración⁹². No obstante, un estudio posterior no pudo determinar un umbral tan claro dado que existió recanalización arterial incluso en oclusiones de mayor longitud. En este caso se evaluó el tamaño del trombo mediante una secuencia angiográfica dinámica derivada del TC perfusión⁹³. Las diferencias en la identificación y por tanto en la medición del trombo inherentes a la variabilidad entre las distintas técnicas podrían ser la causa de la heterogeneidad de los resultados. Por otra parte, algunos autores han sugerido que la distancia entre la bifurcación de la arteria carótida intracraneal y el inicio del trombo valorado mediante angioTC es un predictor de mal pronóstico funcional más importante que el propio tamaño del trombo⁹⁴.

Como se ha explicado previamente, la CBS permite evaluar de forma semicuantitativa la localización y tamaño del trombo. Diversos estudios han intentado determinar la importancia de la carga de trombo en pacientes con un ictus agudo. De este modo, un mayor CBS, es decir, una menor carga de trombo, se asocia a una mayor probabilidad de conseguir una recanalización completa⁹⁵, a un menor tamaño final del infarto⁹⁶ y a un mejor pronóstico clínico a largo plazo⁹⁷. Además, se ha explorado la combinación del CBS con la escala ASPECTS en la imagen fuente del angioTC para definir un perfil maligno de pacientes que presentarían mal pronóstico a pesar de tratamiento precoz con rtPA⁹⁸. Es lógico pensar que la mayor gravedad asociada a un menor valor del CBS podría estar asociada a una mayor resistencia a la recanalización cuando nos encontramos con un trombo proximal y de gran tamaño. De hecho, en un subestudio del MR CLEAN, se observó que tanto en el brazo de mejor tratamiento médico como en el brazo de trombectomía mecánica, un menor CBS se asociaba con una menor probabilidad de recanalización arterial y con un peor pronóstico funcional tras ajustar por otros factores relevantes⁹⁹. No obstante en otro estudio de trombectomía mecánica, el SWIFT PRIME, se observó que el beneficio del tratamiento endovascular se mantenía a pesar de la disminución del CBS¹⁰⁰.

b. Permeabilidad del trombo

Otro factor importante en la resistencia a la recanalización y en el pronóstico clínico de los pacientes con ictus es la permeabilidad del trombo. Estudios preclínicos desarrollados durante los últimos 10 años han demostrado que puede existir una cierta permeabilidad del trombo que permita el paso de sangre a través del mismo. Además, el trombo no tiene por qué ocluir completamente la arteria sino que puede ser parcialmente oclusivo de manera que exista un flujo de sangre residual. El paso de sangre a través del trombo tendría un efecto positivo en los pacientes con un ictus agudo al favorecer la oxigenación cerebral en el territorio situado más allá de la oclusión. La permeabilidad del trombo en pacientes con ictus agudo se ha estudiado mediante angiografía convencional¹⁰¹, angioTC dinámico¹⁰², TC perfusión¹⁰³ o bien mediante una combinación de TC simple con angioTC^{87,104}. Dado que la angiografía convencional ya no se utiliza como primer método diagnóstico en el ictus agudo y dado que la tecnología empleada para el angioTC dinámico implica escáneres de última generación sólo disponibles en unos pocos centros, nos focalizaremos en los métodos de valoración de permeabilidad del trombo que utilizan el TC perfusión y la combinación de TC simple y angioTC.

La realización de un TC perfusión permite crear mapas T0 que representan el momento de la llegada del contraste a los vasos más allá de la región arterial utilizada para generar la función de entrada arterial (“arterial input function” o AIF). Ahn et al realizaron medidas a lo largo de la silueta arterial utilizando dicho mapa y establecieron cómo el valor del T0 en la región proximal y distal a la superficie del trombo podía determinar la presencia de flujo anterógrado oculto, lo que se traduciría en una mayor permeabilidad del trombo. En un estudio que incluyó 66 pacientes que recibieron tratamiento con alteplasa se observó que tanto la presencia de flujo anterógrado oculto como una menor diferencia entre el valor T0 en la superficie proximal y distal del trombo se asociaban a recanalización precoz tras fibrinólisis sistémica¹⁰³.

Por otro lado, en un subestudio del ensayo MR CLEAN, se seleccionaron a todos aquellos paciente en los que se disponía de un TC simple y un angioTC de cortes finos (<2.5mm) realizados con menos de 30 minutos de diferencia. Se evaluó la atenuación tanto del trombo como de la arteria contralateral en ambas imágenes. A través de estas medidas se establecieron dos estimadores; 1) el incremento de la atenuación del trombo en angioTC (Δ) calculada como el aumento de la atenuación media del trombo en angioTC comparada con la atenuación media en el TC sin contraste y 2) la fracción de vacío del trombo calculada como la ratio entre el incremento de la atenuación en el trombo y en el lado contralateral (Δ/Δ_c). Se consideró que existía permeabilidad del trombo si el incremento de la atenuación en el trombo era mayor a 10.9 Unidades Hounsfield o si la fracción de vacío del trombo era mayor al 6.5%. La presencia de permeabilidad multiplicó por 2 la probabilidad de tener buen pronóstico y de presentar recanalización arterial completa (TICI2b o 3) tras el procedimiento endovascular⁸⁷. La utilización de este mismo método en otro estudio que incluyó 308 pacientes que recibieron tratamiento con alteplasa mostró resultados similares en cuanto a la probabilidad de conseguir recanalización arterial y buen pronóstico¹⁰⁴.

c. Composición del trombo

Se ha postulado que los trombos blancos, ricos en fibrina, dificultan la fibrinólisis dado que se compactan más que los trombos rojos y de esta manera serían menos permeables y presentarían menor contenido en plasminógeno. Por el contrario, la facilidad para lisar un trombo aumenta a la par que se incrementa su contenido en hemoglobina¹⁰⁵. Por todo ello, conocer la composición del trombo con técnicas de imagen no invasiva podría tener gran relevancia en cuanto a la identificación de

pacientes que probablemente no responderán a la fibrinólisis sistémica y precisarán de terapias más agresivas.

El estudio de las características físicas del trombo y su asimilación con las técnicas de imagen disponibles es complicado; por un lado, el mismo procedimiento endovascular que nos permite extraer el trombo podría variar las características del trombo, por otro, el análisis *ex vivo* también podría provocar cambios con respecto al ambiente *in vivo*. Además, los trombos suelen ser heterogéneos por lo que es probable que exista una importante variabilidad incluso dentro del mismo trombo dificultando tanto el análisis anatomopatológico como el análisis de la composición a través de la neuroimagen.

Algunos trabajos han tratado de establecer una relación entre las características del trombo en la TC simple o la RM y su composición. En un interesante estudio, se crearon 10 muestras de trombo (*phantoms*) con diferentes cantidades de plaquetas y glóbulos rojos siendo sometidos a una TC para valorar la densidad en unidades Hounsfield de cada una de las muestras en distintos momentos temporales. Se observó que a mayor contenido en glóbulos rojos, mayor valor en unidades Hounsfield de forma constante. Las principales limitaciones de este estudio se derivan del pequeño número de muestras creadas, de su homogeneidad contra la heterogeneidad de los trombos reales y del tiempo total necesario para finalizar los *phantoms*, que fue de unas 6 horas, dificultando la generalización de estos datos para trombos de menor tiempo de evolución¹⁰⁶.

Liebeskind et al trataron de establecer la capacidad del signo de la hiperdensidad de la arteria cerebral media en el TC simple y del *blooming artifact* en secuencias RM eco de gradiente para identificar trombos con alto contenido en glóbulos rojos. En un estudio en el que se incluyeron 50 pacientes tratados mediante trombectomía mecánica en el que los trombos extraídos fueron analizados mediante anatomía patológica, se observó que tanto el signo de la hiperdensidad de la arteria cerebral media como el artefacto de susceptibilidad estaba presente en el 100% de los trombos con contenido dominante en glóbulos rojos, mientras que sólo aparecía en el 20-25% de los casos en que el contenido más importante del trombo era la fibrina⁸⁸. A pesar del valor como prueba de concepto que se le ha dado a este trabajo, no está exento de limitaciones. Para empezar, no se realizaron ambas técnicas de imagen en todos los pacientes, sino que en 20 de 50 se realizó una TC craneal y en 30 de 50 se realizó una RM, por lo que el tamaño de la muestra parece demasiado pequeño como para poder extraer conclusiones firmes. Además, el estudio no especifica el grosor de corte

planificado en los estudios de TC craneal. Como se ha detallado previamente, el grosor de corte es fundamental en la identificación del signo de la hiperdensidad arterial hasta el punto que mientras que un grosor de 5mm permite la identificación del signo en <50% de los casos, un grosor de 0.625mm posibilita su visualización en más del 90% de las oclusiones arteriales⁸⁵. Resulta poco probable que un signo que se observa en tal porcentaje de oclusiones pueda discernir de forma dicotómica entre un trombo rico en células rojas y un trombo rico en fibrina a no ser que asumamos que el 90% de los trombos presentan predominantemente células rojas. De este modo, son necesarios nuevos estudios para la caracterización del trombo mediante la utilización de técnicas no invasivas.

1.2.3.3. Estudio de las colaterales

Se conoce como circulación arterial colateral a la red de conductos arteriales que estabiliza el flujo cerebral tras una oclusión de la arteria que irriga el tejido afectado. Dentro de esta red podemos distinguir entre aquellas arterias que provienen del exterior del cráneo y las arterias intracraneales, siendo estas últimas a su vez divididas entre colaterales primarias y colaterales secundarias.

- a. Arterias colaterales primarias: incluyen los segmentos arteriales del polígono de Willis. La arteria comunicante anterior asegura el paso de sangre entre ambos hemisferios y la reversión del segmento A1 de la arteria cerebral anterior provee soporte colateral en la región anterior del polígono de Willis. A su vez, la arteria comunicante posterior puede favorecer la llegada de sangre tanto a la región anterior como a la posterior del polígono en función de su dirección de flujo. En la región posterior del polígono de Willis, las arterias cerebrales posteriores también pueden asegurar la irrigación interhemisférica. Se ha de destacar que la anatomía del polígono de Willis no es estable por lo que es frecuente encontrar un circuito incompleto. En estudios anatómicos se ha apuntado la ausencia de la arteria comunicante anterior en un 1% de los sujetos, la ausencia o hipoplasia del segmento inicial o A1 de la arteria cerebral anterior en un 10% de los casos y la ausencia de o hipoplasia de alguna de las arterias comunicantes posteriores en un 30% de los casos.
- b. Arterias colaterales secundarias: incluyen a las arterias oftálmicas y a las arterias leptomenígeas. Las arterias oftálmicas cuando invierten su dirección de flujo pueden aportar soporte a la parte anterior del polígono de Willis. A su vez, la colateralidad leptomenígea se refiere a las anastomosis entre los segmentos

distales de las arterias cerebrales mayores que favorecen la estabilidad del flujo sobre todo a nivel cortical. Podemos encontrar anastomosis entre las arterias cerebrales anteriores y las cerebrales medias, entre las arterias cerebrales medias y las cerebrales posteriores y en menor medida entre las arterias cerebrales posteriores y las cerebrales posteriores. De la misma manera, las ramas distales de las arterias cerebelosas se anastomosan entre ellas y aseguran el flujo colateral en la circulación posterior.

Cuando se produce una oclusión arterial, las arterias colaterales primarias son capaces de iniciar la compensación arterial de manera inmediata mediante la desviación de su propio flujo a través de las anastomosis previamente mencionadas. Las arterias colaterales secundarias, por el contrario, pueden necesitar algún tiempo para desarrollar la capacidad de compensación. La apertura de estas colaterales dependerá de multitud de factores metabólicos, hemodinámicos y neurales.

Técnicas de imagen utilizadas en la identificación de las arterias colaterales. Ventajas e inconvenientes de cada una de ellas

Las técnicas de imagen nos permiten visualizar y graduar la funcionalidad de las colaterales en caso de una oclusión arterial aguda. Aunque algunas técnicas como la tomografía por emisión de positrones, la tomografía computarizada de emisión monofotónica o el TC-Xenon permiten valorar el flujo cerebral y de esa manera inferir el estatus de las colaterales, nos centraremos en aquellas técnicas habitualmente utilizadas en el escenario del ictus agudo; angiografía convencional, neurosonología, TC y RM.

La angiografía convencional se considera el *gold estándar* para la evaluación de la circulación colateral. Permite visualizar con gran resolución anatómica todas las estructuras implicadas en la compensación arterial y además se puede extraer información hemodinámica en cuanto a la direccionalidad y velocidad de llenado de manera directa. La principal desventaja de su uso es que se trata de una técnica invasiva que puede provocar complicaciones potencialmente muy graves. Además, precisa del uso de contraste y provoca irradiación. Por último, se encuentra en desuso ya que cateterizar cada una de las arterias principales para el correcto estudio de la circulación colateral lleva un consumo de tiempo inasumible en el escenario del ictus agudo, donde la prioridad principal es la recanalización rápida y efectiva de la arteria ocluida.

El doppler transcraneal es una técnica no invasiva que permite obtener información anatómica y hemodinámica de las arterias colaterales primarias y de la arteria oftálmica. Su principal ventaja es que no sólo permite valorar la direccionalidad del flujo sino también su velocidad y calidad. Los problemas que presenta es la imposibilidad para la visualización de las colaterales leptomeníngeas y la alta dependencia del operador que la realiza así como el tiempo de evaluación que suele ser superior a los 15 minutos.

La angiografía por TC es la técnica más ampliamente utilizada para la evaluación de las arterias colaterales. Su adquisición es muy rápida, de menos de un minuto, y aunque su calidad está sujeta a los movimientos del paciente, la gran velocidad de adquisición hace menos probable que estos ocurran durante la misma. Proporciona información anatómica tanto del lugar de la oclusión como de las colaterales primarias y secundarias sin precisar de postproceso, pero no suministra información hemodinámica. Su principal limitación es que es muy dependiente del momento de administración del contraste yodado y de la velocidad de llegada de éste al cerebro. De esta manera, podremos interpretar erróneamente que no existe circulación colateral cuando lo que ocurre es que esta circulación es más lenta o que la adquisición de la imagen se ha iniciado demasiado pronto. El angioTC multifase pretende superar estas limitaciones mediante la adquisición adicional de dos series intracraneales segundos después de adquirir la primera. Además de las ventajas generales de la angiografía por TC suma una cierta información dinámica en cuanto a velocidad de llenado y de drenaje. Por último, el angioTC dinámico permite evaluar de forma dinámica el llenado arterial cerebral, es decir, da una buena información anatómica, de dirección de flujo y de calidad de la suplencia colateral. Como principal desventaja, la arteriografía por TC precisa del uso de contraste yodado y la técnica produce irradiación del paciente, que es mayor en caso de realizar un angioTC multifase y más aún en caso del angioTC dinámico. Aunque la angiografía por TC tanto unifase como multifase utiliza tecnología ampliamente disponible, el angioTC dinámico precisa de escáneres de última generación que están disponibles en pocos centros.

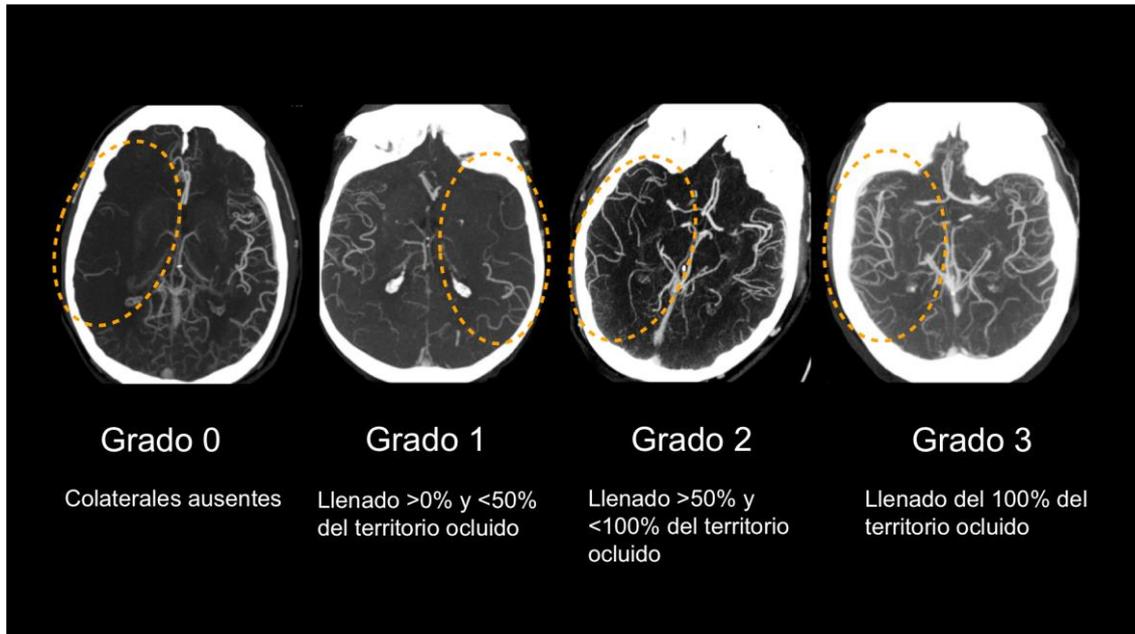


Figura 5. Evaluación de las arterias colaterales en angiografía por TC de acuerdo a la clasificación propuesta por Souza¹⁰⁷.

La única manera de valorar la circulación colateral en RM es a través de los índices derivados de la secuencia de perfusión. La adquisición es relativamente rápida, de unos 70 segundos, pero precisa del postproceso de la imagen y del análisis de los volúmenes de perfusión, por lo que finalmente el tiempo total de valoración puede rondar los 10 minutos. Esta técnica aporta información acerca de la funcionalidad de las colaterales, pero no da información anatómica y la información hemodinámica es indirecta. Además de estas desventajas, hay que tener en cuenta las limitaciones propias de la resonancia magnética como sus contraindicaciones generales (portadores de marcapasos, claustrofobia, etc), su alta dependencia de los movimientos del paciente y el uso necesario de gadolinio como medio de contraste.

Tabla 2. Ventajas y desventajas de las técnicas más utilizadas para la evaluación de la circulación colateral

Técnica	Ventajas	Desventajas
Arteriografía	Gold standard Información anatómica y hemodinámica	Invasivo Uso de contraste yodado Irradiación Tiempo
Doppler transcraneal	No invasivo Información anatómica y hemodinámica de las colaterales primarias y la a. Oftálmica	Explorador dependiente No permite evaluar las colaterales leptomenígeas
AngioTC	No invasivo Ampliamente utilizado Rápida adquisición No postproceso Información anatómica	Uso de contraste yodado Irradiación No información hemodinámica
AngioTC multifase	No invasivo Rápida adquisición No postproceso Buena resolución anatómica; se puede extraer cierta información hemodinámica indirecta	Uso de contraste yodado Irradiación No información hemodinámica directa
AngioTC dinámico	No invasivo Rápida adquisición No postproceso Buena resolución anatómica y hemodinámica	Uso de contraste yodado Irradiación Sólo puede realizarse con máquinas de última generación no ampliamente disponibles
Índices derivados de la perfusión en RM	No invasivo Rápida adquisición Información acerca de la funcionalidad de las colaterales	Uso de gadolinio No irradiación Postproceso necesario No información anatómica ni hemodinámica

Circulación arterial colateral en el pronóstico del ictus

Es bien conocida la relación que existe entre una buena circulación colateral y un mejor pronóstico tras una oclusión aguda de gran arteria de la circulación anterior, hasta tal punto, que ensayos clínicos randomizados de terapia endovascular como el ESCAPE utilizaron como criterio de exclusión la ausencia de colaterales leptomenígeas²². Una revisión sistemática y metaanálisis reciente que incluyó estudios de tratamiento endovascular publicados desde 2004 hasta marzo de 2015 concluyó que la presencia de una buena circulación colateral previa al tratamiento endovascular doblaba la probabilidad de buen pronóstico funcional a los tres meses con respecto a los pacientes con mala circulación colateral (RR=1.98, IC95% 1.64-

2.38). Además, tener un buen patrón de colateralidad disminuía el riesgo de hemorragia intracraneal sintomática en los 7 primeros días en un 40% (RR=0.59, IC 95% 0.43-0.81) y el de mortalidad en un 50% (RR=0.49, IC95% 0.38-0.62)¹⁰⁸. Se ha de destacar que las escalas y técnicas radiológicas utilizadas para la evaluación de la circulación colateral en los diferentes trabajos incluidos en el metanálisis fueron muy heterogéneas. De este modo, en 14 estudios se utilizó la angiografía convencional, en 4 la angiografía por TC y en 1 el TC perfusión. En cuanto a los estudios de angiografía convencional, 8 definieron los grados de colateralidad mediante la escala propuesta por la American Society of Intervention and Therapeutic Neuroradiology/Society of Interventional Radiology Scale (ASITN/SIR)¹⁰⁹ mientras que 6 estudios utilizaron otras escalas de gradación. A pesar de que esta heterogeneidad podría haber influido en los resultados, la asociación entre colateralidad y pronóstico se mantuvo tras los análisis de sensibilidad.

Una vez establecida la relación entre colateralidad y pronóstico, es importante entender si la presencia de buenas o malas colaterales tiene una influencia real sobre el efecto del tratamiento en el ictus agudo. La colaboración HERMES estudió el impacto de las colaterales evaluadas mediante angioTC unifase en el efecto del tratamiento endovascular sin hallarse una interacción significativa entre las colaterales y el efecto de la intervención y manteniéndose el efecto beneficioso de la trombectomía mecánica en todos los subgrupos de colaterales. No obstante y en línea con los estudios anteriores se observó que en general, a mayor grado de colateralidad, mayor tasa de buen pronóstico⁵⁰.

En resumen, la circulación colateral leptomeníngea es un biomarcador pronóstico en el ictus agudo. Dado que las técnicas no invasivas utilizadas actualmente para su detección tienen importantes limitaciones, principalmente la ausencia de información hemodinámica, es relevante el desarrollo de nueva tecnología que nos permita identificar y graduar de forma rápida la presencia y calidad de dicha circulación en el momento de la llegada al hospital.

1.2.3.4. Estudio de la revascularización

El objetivo principal del tratamiento del ictus isquémico es la restauración del flujo sanguíneo en el área isquémica mediante la recanalización arterial con el objetivo de frenar el crecimiento del infarto y favorecer las probabilidades de un buen pronóstico funcional a largo plazo. La así llamada “hipótesis de la recanalización” establece que la apertura de la arteria previamente ocluida restablecería el flujo regional y salvaría de la

progresión a infarto del tejido en penumbra, lo que resultaría en el beneficio clínico del paciente. En una revisión sistemática y meta-análisis en la que se incluyeron 53 estudios (2066 pacientes), se observó que los pacientes en los que se consiguió la recanalización arterial presentaron una probabilidad 4.43 veces mayor de tener un buen pronóstico funcional a los tres meses que aquellos en los que la revascularización no se produjo. No obstante, incluso en el grupo de pacientes con recanalización arterial, la tasa de buen pronóstico sólo ascendió al 58.1%,⁷ lo que hace pensar en la presencia de otros mecanismos implicados en el destino del parénquima en riesgo. Se ha acuñado el término recanalización fútil para definir aquella situación en la que una recanalización arterial exitosa no conlleva un buen pronóstico funcional del paciente¹¹⁰.

Se han identificado varios factores que pueden hacer más débil la relación entre recanalización y pronóstico funcional. Algunos de ellos son:

1. La definición de recanalización es heterogénea entre los estudios así como las escalas y técnicas de imagen utilizadas para evaluarla. Una mala definición de recanalización puede llevar a una peor correlación entre revascularización y pronóstico funcional.
2. Recanalización y reperfusión no tienen una relación directa:
 - a. Puede existir reperfusión sin recanalización
 - b. Puede existir recanalización sin reperfusión
3. La recanalización puede ser demasiado tardía como para producir un beneficio clínico
4. La recanalización puede resultar en daño por reperfusión

Los términos recanalización y reperfusión se han utilizado a menudo de forma intercambiable para referirse a la revascularización. No obstante ambas son variables dinámicas que, si bien se relacionan entre sí, no están determinadas la una por la otra. Así, puede darse el caso de que a pesar de que no exista recanalización arterial, las arterias colaterales sean suficientes para mantener bien perfundido el territorio susceptible de isquemia. Del mismo modo, una recanalización exitosa de un gran vaso no siempre se ve acompañada de una reperfusión a nivel microvascular, donde agregados leucocitarios y microémbolos pueden dificultar la llegada de sangre al lecho capilar. Además, cabe destacar la gran heterogeneidad en la descripción y gradación de la revascularización arterial en los diferentes estudios, así como su evaluación con diferentes técnicas radiológicas, lo que provoca que en muchos casos

sea difícil comparar los resultados de la intervención. En principio, la recanalización mide la acción del tratamiento en el lugar de la oclusión

arterial en el que se ha realizado la intervención mientras que la reperfusión valora la llegada de sangre al lecho capilar. Las principales escalas que miden el grado de revascularización arterial en angiografía convencional se presentan en la Tabla 3.

Tabla 3. Escalas de revascularización

ESCALAS DE RECANALIZACIÓN ARTERIAL	
Arterial Occlusive Lesion (AOL) Scale	
Grado 0	Oclusión completa de la arteria diana
Grado 1	Oclusión incompleta o recanalización parcial local de la arteria diana sin flujo distal
Grado 2	Oclusión incompleta o recanalización parcial local de la arteria diana con cualquier flujo distal
Grado 3	Recanalización completa y restauración de la arteria diana con cualquier flujo distal
ESCALAS DE REPERFUSIÓN	
Thrombolysis in Myocardial Ischemia (TIMI) Scale	
Grado 0	Ausencia de cualquier flujo anterógrado más allá de la lesión diana
Grado 1	Cualquier paso de flujo a través de la lesión diana con llenado incompleto de las ramas distales (penetración sin reperfusión)
Grado 2	Flujo anterógrado lento o retrasado con llenado completo de ramas hasta segmento M2 (perfusión parcial)
Grado 3	Flujo normal que llena por completo todas las ramas distales incluyendo los segmentos M3 y M4 (perfusión completa)
Treatment in Cerebral Ischemia Scale (TICI)	
Grado 0	Ausencia de reperfusión
Grado 1	Reperfusión anterógrada más allá de la oclusión inicial pero con llenado distal limitado y poca reperfusión distal
Grado 2a	Reperfusión anterógrada de menos de 2/3 del territorio vascular de la arteria inicialmente ocluida
Grado 2b	Llenado completo del territorio vascular de la arteria inicialmente ocluida, pero con flujo retrasado
Grado 3	Llenado completo del territorio vascular de la arteria inicialmente ocluida con velocidad de llenado similar a la de la arteria contralateral
Modified Treatment in Cerebral Ischemia Scale (mTICI)	
Grado 0	Ausencia de reperfusión
Grado 1	Reperfusión anterógrada más allá de la oclusión inicial pero con llenado distal limitado y poca reperfusión distal
Grado 2a	Reperfusión anterógrada de menos de la mitad del territorio vascular de la arteria inicialmente ocluida
Grado 2b	Reperfusión anterógrada de más de la mitad del territorio vascular de la arteria inicialmente ocluida
Grado 3	Reperfusión anterógrada completa del territorio vascular de la arteria previamente ocluida, con ausencia de oclusión en las ramas distales

Modificado de Zaidat et al e Higashida et al^{111,112}

A pesar de que estas escalas fueron diseñadas para su uso en angiografía convencional, las escalas AOL y TIMI son habitualmente utilizadas para valorar el grado de revascularización tanto en angiografía por TC como por RM. No obstante, las propias características de estas técnicas introducen limitaciones al uso de las escalas de reperfusión, es decir, TIMI, TICI y mTICI. En primer lugar, al tratarse de técnicas que generan secuencias estáticas no es posible valorar la velocidad de llenado. En segundo lugar, ni la angiografía por TC ni el TOF convencional con RM permiten valorar el lecho capilar pudiendo tan sólo dar una información relativa a la integridad de la macrovasculatura. De este modo, estas escalas pierden su valor en la evaluación de la perfusión y quedan reducidas a un mero método exploratorio del grado de recanalización. Las únicas secuencias capaces de permitir una valoración real de la reperfusión mediante RM o TC son aquellas basadas en la perfusión tras primer paso de contraste estableciendo un umbral de $T_{Max} > 6s$ para definir el tejido en riesgo isquémico.

En la búsqueda de marcadores subrogados de pronóstico clínico, tanto la recanalización como la reperfusión han demostrado ser buenos candidatos. Varios estudios han tratado de comparar el valor de ambos marcadores en la respuesta a una terapia¹¹³⁻¹¹⁶. Todos ellos parecen indicar una mayor capacidad predictiva de la reperfusión respecto a la recanalización pero no están exentos de limitaciones que merece la pena comentar.

La primero que llama la atención es que, excepto en un estudio¹¹⁶, la recanalización y la reperfusión fueron evaluadas a las 24h o aún más tarde desde el inicio del ictus. En este periodo podría producirse la reperfusión o recanalización de una región con una lesión ya establecida resultando fútil para la mejoría clínica. Además, la reperfusión sin recanalización es un fenómeno probablemente dependiente del tiempo y su aparición podría influenciar los resultados. Por otro lado, hemos de observar cuidadosamente qué estamos comparando, es decir, cómo se ha definido la recanalización y la reperfusión en cada estudio. La tabla 4 resume estas definiciones en cada uno de los estudios.

Tabla 4. Definiciones de recanalización y reperfusión en los estudios que tratan de compararlas

Autor y año de publicación	Recanalización	Reperfusión
De Silva, 2009	TIMI \geq 2 en RM TOF a los 3-5 días del ictus	Disminución del volumen en TMax2s > 90% entre la RM basal y la RM a los 3-5 días del ictus
Soares, 2009	Disminución de la lesión oclusiva primaria en >50% en un CTA a las 5-60h del ictus (mediana 24h)	Disminución del volumen en MTT > 75% entre la TC perfusión basal y la realizada a las 5-60h del ictus (mediana 24h)
Eilaghi, 2013	TIMI \geq 2 en CTA a las 24h del ictus	Disminución del volumen en MTT > 58.7% entre la TC perfusión basal y la realizada a las 24h del ictus
Cho et al, 2015	AOL \geq 2 en RM TOF a las 6h de la TEV	Disminución del volumen en TMax6s > 50% entre la RM basal y la RM a las 6h de la TEV

Como se puede observar, en todos los estudios el criterio definitorio de recanalización se refirió a recanalización parcial (TIMI 2 que implica flujo anterógrado lento o retrasado con llenado completo de ramas hasta segmento M2; o AOL 2, que se refiere a una oclusión incompleta o recanalización parcial local de la arteria diana con cualquier flujo distal) mientras que la definición de reperfusión fue muy heterogénea variando desde la disminución del área hipoperfundida en un 50% hasta su disminución en más de un 90%. De esta manera, en general las investigaciones son más exigentes para la variable reperfusión que para la variable recanalización por lo que existiría un cierto sesgo a favor de la primera variable. Además hay que tener en cuenta que durante la realización de una intervención terapéutica sólo podemos monitorizar la lesión arterial primaria y la perfusión macrovascular a través de los grados TICl, pero no la perfusión microvascular para la que sería necesario el estudio mediante perfusión por TC o RM. De esta manera, se precisan nuevos estudios capaces de exponer la relación real entre cada grado TICl y el grado de reperfusión conseguido, así como su asociación con el pronóstico a largo plazo con la intención de optimizar el tratamiento administrado a cada paciente.

Por último, a pesar de que la reperfusión tisular es esencial para la supervivencia del tejido también puede llegar a producir daño del parénquima por sus efectos sobre la permeabilidad paracelular. Se han propuesto tres estadios en el daño por reperfusión¹¹⁷:

1. Estadio 1: se produce de 3 a 8 horas tras la reperfusión y se caracteriza por aparición de hiperemia reactiva con la consecuente pérdida de la

autoregulación cerebral, aumento de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica y aumento del FSC regional.

2. Estadío 2: aparece de 18 a 96 horas tras la reperfusión. En este estadío se observa hipoperfusión cerebral regional (fenómeno de no reflujo) debida a la depresión metabólica cerebral y a la obstrucción microvascular provocada por la edematización de las células endoteliales y de los pies de los astrocitos así como a la formación de microvilli endoteliales.
3. Estadío 3: caracterizado por un aumento de la permeabilidad paracelular. En este estadío se observa un predominio del edema vasogénico asociado a alteraciones de la barrera hematoencefálica. El aumento de la permeabilidad permite el paso de macromoléculas desde el compartimento intracelular al extracelular.

Como se ha detallado previamente (apartado f del punto 1.2.3.3) las técnicas radiológicas para la identificación temprana de pacientes que presentarán daño por reperfusión aún no están bien definidas y presentan limitaciones⁷⁸⁻⁸¹. El desarrollo y validación de técnicas más precisas y la definición homogénea de la recanalización, la reperfusión y el resto de variables asociadas permitirán dilucidar el papel de cada uno de estos factores en la recanalización fútil.

1.2.3.4. Otros biomarcadores

Calcificación de las arterias intracraneales en el pronóstico del ictus

El estudio anatomopatológico de las placas de ateroma revela presencia de calcio en el 90% de las mismas. El TC craneal es una técnica fiable para la detección del calcio arterial^{118,119}, hallazgo que ha demostrado ser un marcador sensible de aterosclerosis^{120,121}. La presencia de calcio en las arterias intracraneales se ha asociado con la presencia de factores de riesgo vascular y ha demostrado ser en sí mismo un factor de riesgo de ictus isquémico y de demencia.

El papel de la calcificación de las arterias intracraneales en el pronóstico del ictus ha sido controvertido. En una cohorte de pacientes con ictus isquémicos que no fueron sometidos a tratamientos de reperfusión se observó que una alta cantidad de calcio en las arterias intracraneales se asociaba a una mayor tasa de mortalidad y de eventos vasculares a los 2 años¹²², pero estos resultados no se replicaron en un estudio

realizado un año más tarde que incluía tanto ictus isquémicos como hemorrágicos¹²³. La presencia de calcificación en las arterias intracraneales podría tener especial relevancia en aquellos pacientes sometidos a terapia endovascular tanto por la propia dificultad mecánica para la navegación en arterias más rígidas, que podría llevar a un peor resultado en términos de recanalización, como en términos de discapacidad final y mortalidad. Dos estudios previos^{124,125} no han conseguido demostrar una asociación entre la calcificación de las arterias intracraneales y el grado final de revascularización, pero sí han mostrado que existe una asociación entre una mayor carga cálcica arterial y una mayor duración de la intervención¹²⁴ y entre la calcificación de las arterias intracraneales y un peor pronóstico funcional¹²⁵. Se ha de destacar que las poblaciones incluidas en estos estudios fueron poco numerosas y que se utilizaron diversas técnicas terapéuticas, algunas de las cuales no han demostrado eficacia. Por todo ello son necesarios nuevos estudios que evalúen el impacto de la calcificación arterial en la recanalización arterial y el pronóstico del ictus en pacientes tratados con la tecnología actual.

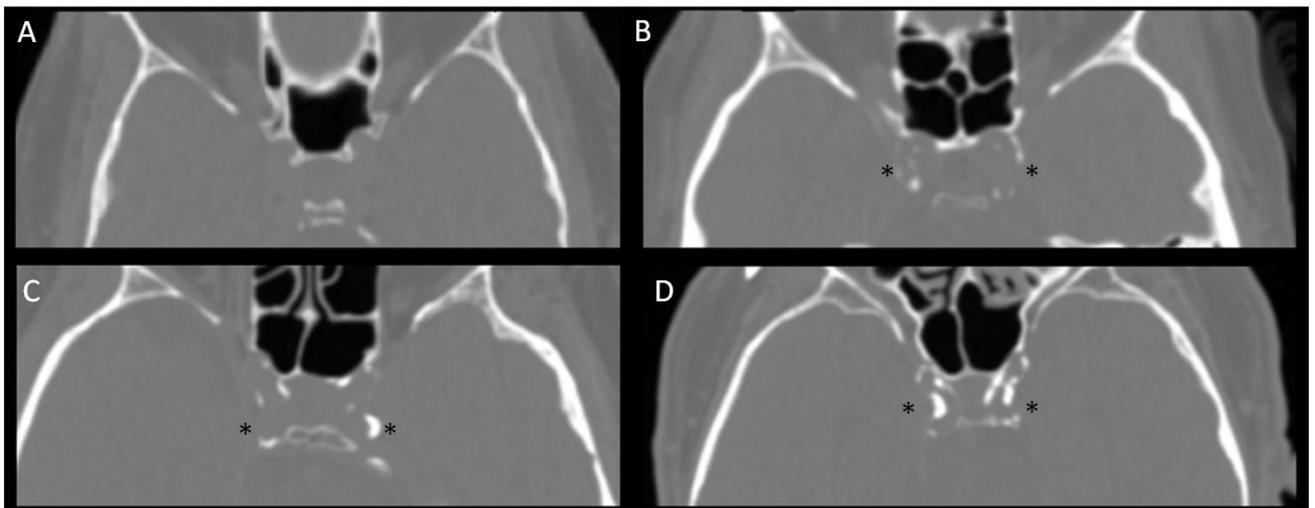


Figura 6. Volumen creciente de calcificación en las arterias carótidas intracraneales desde A (ausencia de calcificación) hasta D (calcificación grave)

2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

En aproximadamente un 30% de los pacientes sometidos a terapia endovascular no se consigue una revascularización arterial completa entendida como una puntuación de 2b o 3 en la escala TICI²⁷. Además, en la mitad de los pacientes en los que la recanalización es exitosa no se observa un buen pronóstico funcional a los tres meses¹²⁶. Las características radiológicas observadas en la neuroimagen basal nos ayudan a predecir las probabilidades de revascularización arterial completa con el tratamiento endovascular y de presentar un buen pronóstico funcional pero esta contribución es aún limitada. Por ello es necesario el desarrollo de nuevas secuencias de imagen que nos permitan superar las limitaciones de las técnicas convencionales y la búsqueda de nuevos indicadores pronósticos en las técnicas clásicas que actúen como biomarcadores o marcadores subrogados de imagen. De este modo, hipotetizamos que:

1. El estudio dinámico de la circulación arterial en el ictus agudo mediante RM presentará ventajas con respecto al estudio estático permitiendo una mejor identificación del lugar de la oclusión, la evaluación del paso de contraste a través del trombo, el estudio de las colaterales y la valoración del drenaje venoso.
2. La presencia de signos indirectos de ateromatosis intracraneal evaluada mediante técnicas convencionales de imagen se asociará con una mayor resistencia a la recanalización arterial y un peor pronóstico funcional en los pacientes con un ictus agudo tratado con terapia endovascular.
3. La revascularización arterial completa no ocasionará necesariamente la reperfusión tisular de la microvasculatura. Por ello, los marcadores de reperfusión microvascular probablemente serán más precisos que los marcadores de revascularización macrovascular en la predicción del pronóstico clínico.

De acuerdo con estas hipótesis, los objetivos de la presente tesis son:

1. Adaptar y validar una nueva secuencia de angiografía dinámica por resonancia magnética que permita identificar el lugar y grado de la oclusión arterial y la calidad de las colaterales y compararla con las técnicas habituales de resonancia magnética.

2. Determinar el valor del volumen de calcificación de las arterias carótidas intracraneales, un signo indirecto de ateromatosis intracraneal, en la resistencia a la recanalización arterial y en el pronóstico funcional en pacientes tratados mediante trombectomía mecánica.

3. Estudiar la relación entre la reperusión alcanzada inmediatamente después de la trombectomía mecánica evaluada según los grados angiográficos TICI (macrovascular) y los cambios precoces en las secuencias de perfusión tisular (microvascular), así como el valor pronóstico subrogado del resultado de ambas técnicas sobre la capacidad funcional de los pacientes sometidos a trombectomía.

3.METODOLOGÍA

Los tres experimentos presentados en esta tesis tuvieron una metodología diferente en la selección de la población a estudio y en la evaluación de los diferentes marcadores de imagen estudiados. No obstante, las intervenciones realizadas sobre la población a estudio fueron similares.

3.1. DISEÑO DE LOS EXPERIMENTOS

3.1.1. EXPERIMENTO 1

El objetivo del experimento 1 fue la adaptación y validación de una secuencia de angiografía dinámica en resonancia magnética en pacientes con un ictus agudo que permitiera una mejor identificación del lugar y grado de la oclusión arterial y que proporcionara información acerca de la calidad de la circulación colateral. De este modo seleccionamos pacientes que acudieron al Hospital Germans Trias i Pujol por un ictus agudo por oclusión proximal de la circulación anterior entre Agosto de 2013 y Noviembre de 2014 en los que se realizó una resonancia magnética previa a la decisión terapéutica. De acuerdo con los protocolos de nuestro centro, en aquel momento los pacientes eran evaluados por resonancia magnética en caso de ser tributarios de trombectomía mecánica primaria o de rescate (ante la ausencia de recanalización tras trombólisis intravenosa con alteplase) o en caso de presentar un ictus agudo de cronología incierta o de llevar más de 4.5h desde el inicio de los síntomas a su llegada al hospital. Fuera de estos supuestos se prefería la realización de una neuroimagen por TC craneal. La adquisición de la imagen se realizó con un escáner de alto campo (3T) donde además de las secuencias convencionales de un protocolo estándar de ictus agudo, se adquirió una secuencia angiográfica dinámica. El estudio por angiografía convencional sólo se realizó en aquellos pacientes que fueron elegidos para tratamiento mediante trombectomía mecánica.

3.1.2. EXPERIMENTO 2

En este estudio se evaluó el impacto del volumen de calcificación de las arterias carótidas intracraneales en la resistencia a la recanalización y en el pronóstico clínico de los pacientes tratados mediante trombectomía mecánica. Para ello estudiamos a una cohorte consecutiva de pacientes con ictus isquémico agudo que fueron tratados con trombectomía mecánica de forma primaria o como rescate en el Hospital Universitari Germans Trias i Pujol entre Junio de 2009 y Septiembre de 2015 y en los que se disponía de un TC craneal simple previo a la intervención. Sólo fueron incluidos aquellos pacientes que tenían una oclusión aguda de gran vaso de la circulación

anterior. Si los pacientes recibieron trombolisis sistémica previa al tratamiento endovascular, se evaluó el TC craneal realizado antes de la terapia intravenosa. La recogida de los datos clínicos y de seguimiento se realizó de forma prospectiva en un registro de reperfusión, mientras que el diseño del estudio y la evaluación de la imagen se realizaron de forma retrospectiva. Las imágenes fueron anonimizadas y evaluadas por dos investigadores independientes y ciegos a los datos clínicos y al resto de datos radiológicos. Las variables de resultado fueron 1) revascularización arterial completa (TICI 2b o 3 en el estudio angiográfico final), 2) buen pronóstico clínico funcional (mRS 0-2) a los tres meses y 3) mortalidad a los tres meses.

3.1.3. EXPERIMENTO 3

El experimento 3 (ANEXO 1) se ha realizado como parte del proyecto FURIAS (FUtile Recanalization is Ischemic Acute Stroke), del cual es responsable la doctoranda, siendo IP el director y tutor de esta tesis. El proyecto FURIAS fue diseñado con el objetivo principal de avanzar en el conocimiento de la fisiopatología y evolución del ictus isquémico a través del estudio seriado mediante RM de alto campo de los patrones de hipoperfusión y reperfusión, permeabilidad vascular, reversibilidad de la lesión isquémica y crecimiento del infarto en función de la existencia, grado y momento de la revascularización arterial. Este proyecto ha sido financiado por el Instituto Carlos III dentro de un programa FIS (P14/01955) y ha sido aprobado por el comité de ética de los centros participantes (Hospital Universitari Germans Trias i Pujol y Hospital Josep Trueta). La metodología completa del proyecto se adjunta en el ANEXO 2.

En resumen, se trata de un estudio de cohortes, prospectivo y observacional que se basa en la realización de neuroimagen avanzada seriada en pacientes sometidos a revascularización arterial por TEV. Para responder a los objetivos del estudio en cada paciente se realizan 3 estudios de RM de alto campo (3 Tesla), distribuidos de la siguiente forma:

- RM en situación basal, previa al TEV ya sea primario o de rescate tras la administración de alteplasa intravenosa.
- RM de control precoz, lo más pronto posible tras la realización del TEV. Se recomienda no exceder las 2 horas siguiente a la finalización del procedimiento.
- RM de control tardía: en el día 5 ± 2 tras el episodio isquémico.

Se incluyen pacientes consecutivos con ictus isquémico que cumplen los siguientes

criterios:

- Tratamiento endovascular mediante trombectomía mecánica con *stentriever*s por contraindicación para el tratamiento con alteplasa intravenosa (tratamiento endovascular primario) o por ausencia de recanalización arterial a los 30 min de la infusión de la alteplasa intravenosa (tratamiento endovascular de rescate).
- Ausencia de discapacidad previa al ictus (mRS= 0-2)
- Ictus moderado o grave (con puntuación NIHSS ≥ 6)
- Oclusión de gran vaso de la circulación anterior definido como aquel que afecta a la arteria carótida interna intracraneal o a la ACM en su segmento proximal (M1) con o sin oclusión de la arteria carótida interna cervical. Desde Enero de 2016 se acepta la inclusión de pacientes con una oclusión en el segmento M2 pero sólo si presentan un ictus grave (puntuación NIHSS ≥ 10).
- Tiempo desde el inicio de los síntomas hasta el acceso arterial (punción femoral) inferior a 8 horas.
- Obtención del consentimiento informado por parte del paciente o sus familiares.
- Ausencia de contraindicaciones para realización de una resonancia magnética.

Para este estudio en particular estudiamos la relación entre los hallazgos de dos técnicas que analizan el grado de reperfusión alcanzado tras una trombectomía mecánica, esto es, la evaluación mediante angiografía convencional de acuerdo a los grados TICl en el estudio angiográfico final y la evaluación mediante secuencias de perfusión en RM. La reperfusión en la RM fue estudiada por dos métodos: 1) considerando de forma aislada el volumen de perfusión inmediatamente después de la intervención y 2) considerando el porcentaje del volumen de tejido reperfundido entre la RM de perfusión previa al TEV y la realizada inmediatamente posterior a la finalización de la intervención. Además, evaluamos el valor de la reperfusión en ambas técnicas de imagen (angiografía convencional y RM de perfusión) como variables subrogadas de pronóstico clínico tras el TEV.

3.2. INTERVENCIONES SOBRE LA POBLACIÓN

De acuerdo a los protocolos de nuestro centro, todos los pacientes con un ictus agudo de menos de 4.5h de evolución y que no presentan contraindicaciones para la trombolisis intravenosa reciben la dosis estándar de alteplasa (0.9mg/kg, administrando un 10% en bolus inicialmente y el resto en perfusión durante 60 minutos). En nuestros protocolos actuales, se definen como contraindicaciones para la

fibrinólisis: hemorragia intracraneal en la neuroimagen o historia de hemorragia intracraneal previa, lesión tumoral conocida en el sistema nervioso central, ictus isquémico en las últimas 6 semanas, plaquetopenia con menos de 100.000 plaquetas, hemorragia sistémica reciente, cirugía mayor o traumatismo importante en los últimos dos meses, úlcera gastrointestinal documentada en las últimas 3 semanas, masaje cardíaco, parto o punción arterial en lugar no compresible en los últimos diez días, retinopatía diabética hemorrágica, pericarditis, endocarditis bacteriana o pancreatitis aguda, neoplasia con riesgo aumentado de sangrado, enfermedad hepática grave, heparina en las 48 horas previas y TTPA que excede el límite normal, heparina de bajo peso molecular a dosis anticoagulantes en las últimas 12 horas, tratamiento anticoagulante oral e INR mayor a 1.7, glicemia menor de 50 o mayor de 400 mg/dl o hipertensión arterial no controlada previa al inicio de la fibrinólisis.

En caso de falta de respuesta a la fibrinólisis sistémica o en pacientes con contraindicaciones para la misma, incluyendo aquellos con un ictus de entre 4.5 y 8 horas de evolución, inicio desconocido de los síntomas o inicio al despertar, se considera el tratamiento con trombectomía mecánica. Los criterios actuales para TEV de acuerdo a nuestros protocolos son:

1. Ictus moderado o grave, definido como aquel con una puntuación en la National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) mayor a 6.
2. Ausencia de lesión de gran tamaño en la neuroimagen realizada a la llegada al hospital, definida esta lesión como una puntuación en la escala Alberta Stroke Program Early CT score menor o igual a 6 en la TC simple o menor o igual a 5 en la secuencia DWI de RM.
3. Presencia de oclusión de gran arteria identificada mediante angiografía por TC o por RM. En caso de oclusión de una rama M2, se considera el tratamiento endovascular si la gravedad inicial del ictus condiciona una puntuación en la NIHSS ≥ 10 .
4. Posibilidad de realizar la punción femoral antes de 8h desde el inicio de los síntomas.

La realización de una neuroimagen multimodal se recomienda en aquellos pacientes que acuden por un ictus de más de 4.5h de evolución. El tipo específico de intervención y la realización de anestesia general o sedación consciente se deciden de acuerdo a las preferencias del intervencionista. Desde el mes de Enero de 2009, todos

los pacientes son tratados con dispositivos de segunda generación, tal como se recomienda en las guías internacionales de práctica clínica.

La administración del tratamiento fibrinolítico se realiza en el área de semicríticos de Urgencias siempre que sea posible. Una vez realizada la intervención terapéutica o en caso de no ser tributario a un tratamiento de reperfusión pero presentar buena calidad de vida previa, los pacientes ingresan en la Unidad de Ictus de nuestro centro donde el manejo se realiza de acuerdo a la instrucción de trabajo establecida a tal efecto que incluye:

- Reposo en cama con el cabecero a 30° durante al menos 24h.
- Evaluación de la escala NIHSS cada 12 horas
- Tratamiento de la hipertensión arterial para mantener cifras tensionales por debajo de 185/105 durante al menos las primeras 24h mediante tratamiento endovenoso ya sea con bolus o con perfusión de urapidil o labetalol.
- Tratamiento de la hiperglucemia para mantener controles óptimos de entre 100 y 140 mg/dl durante al menos las primeras 24h.
- Tratamiento de la hipertermia con paracetamol oral o endovenoso cada 6 horas si la temperatura es superior a 37.5°C.
- Administración de omeprazol 40mg/d intravenoso como tratamiento de las lesiones agudas de la mucosa gástrica en lesiones extensas o cuando exista disminución del nivel de consciencia.
- No administración de antiagregantes ni anticoagulantes durante las primeras 24h cuando los pacientes han recibido tratamiento con alteplasa intravenosa.
- En pacientes tratados mediante fibrinólisis sistémica, colocación de medias de compresión neumática intermitente.
- No colocar sonda vesical ni nasogástrica durante las primeras 24h si es posible. Test de deglución a las 24h si el estado del paciente lo permite e inicio de dieta enteral. En caso de trastorno de la deglución que persiste más allá de las 48h desde el ingreso, colocar sonda nasogástrica para iniciar dieta enteral.
- Administrar 1000 ml de suero fisiológico isotónico cada 24h hasta que el paciente pueda iniciar nutrición enteral. En caso de tratarse de pacientes diabéticos administrar solución glucosada de forma concomitante al tratamiento con insulina.
- Realizar TC craneal de control 24h después de la intervención terapéutica para valorar la presencia y extensión del infarto así como la presencia de transformación hemorrágica y/o edema cerebral. En caso de no existir

hemorragia cerebral, iniciar tratamiento antitrombótico como prevención secundaria del ictus y heparina de bajo peso molecular como tratamiento profiláctico de la trombosis venosa profunda.

- No retirar el tratamiento previo con estatinas. Se recomienda iniciar tratamiento con atorvastatina a dosis de 40 a 80mg/día en caso de que la causa del ictus sea aterotrombótica o lacunar.
- Iniciar sedestación y rehabilitación lo antes posible de acuerdo al estado clínico del paciente.
- Si durante el ingreso el paciente presentara deterioro neurológico, realizar un TC craneal si se sospecha una causa neurológica o los estudios pertinentes si se sospecha otra causa médica.

3.3. PROTOCOLO DE IMAGEN

De acuerdo a los protocolos del centro se prefiere la realización de una TC craneal simple, junto a angiografía por TC en pacientes con sospecha clínica de oclusión de gran vaso, cuando el paciente acude a nuestro centro en menos de 4 horas y media desde el inicio de los síntomas. En caso de pasar dicho límite temporal o si el paciente es tributario de tratamiento endovascular primario o de rescate se prefiere la realización de una RM siempre y cuando no retrase el inicio de la intervención terapéutica.

En caso de que el estudio basal se realice mediante TC craneal, las imágenes se adquieren en un escáner de 16 detectores Philips Brilliance (Philips Healthcare, Best, Holanda) o en un escáner de 64 detectores General Electric Light Speed VCT (GE Medical Systems, Milwaukee, WI, Estados Unidos). En caso de que las imágenes basales sean adquiridas en el Hospital Josep Trueta, se utiliza un escáner de 128 coronas Philips Ingenuity (Philips Healthcare, Best, Holanda).

Los parámetros utilizados para cada uno de los escáneres están resumidos en la siguiente tabla:

Tabla 5. Parámetros de imagen utilizados de acuerdo al escáner empleado

TIPO DE ESCÁNER	DETECTORES	MATRIZ	FIELD OF VIEW (mm)	GROSOR DE CORTE (mm)	INTERVALO DE RECONSTRUCCIÓN (mm)
Philips Brilliance	16	512x512	225	5	0.4
General Electric Light Speed VCT	64	512x512	250	5	0.625
Philips Ingenuity	128	512x512	250	3	1.5

Cuando el estudio basal se realiza mediante RM, el paciente es estudiado en un escáner 3 Tesla Magnetom Verio (Siemens, AG, Erlangen, Alemania) de acuerdo al siguiente protocolo:

1. **T2***: TR 866, TE 19,90, cortes 21, grosor 4 mm, GAP 40%, tamaño de voxel 1,2x1x4mm.
2. **DWI**: dos valores de b0 y 1000s / mm². TR 8000, TE 100, cortes 20, grosor 5 mm, GAP 20%, tamaño de voxel 1,3x1,3x5 mm.
3. **FLAIR**: TR 9000, TE 71, cortes 20, grosor 5 mm, GAP 20%, voxel 1,2x1x5 mm.
4. **TOF**: TR 21, TE 3,47, cortes 32x4 bloques, grosor 0,6 mm, GAP -19%, grosor de voxel 0,6x0,5x0,6 mm.
5. **SWI**: TR 28, TE 20, cortes 36, grosor 3 mm, GAP 20%, tamaño de voxel 1,1x0,8x3 mm.
6. **AngioRM dinámica**: 3,15, TE 1,17, cortes 40, grosor 2,5 mm, No GAP, tamaño de voxel 1x0,9x2,5 mm.
7. **PWI**: TR 1500, TE 30, cortes 20, grosor 4 mm, GAP 30%, tamaño de voxel 2x2x4 mm.

Para la realización de las secuencias 6 y 7 (secuencias dinámicas) se administra un bolo de ácido gadotérico calculando una dosis de 0.1mg/kg de peso. El bolo se divide de forma que se aplica un 50% antes de la angioRM dinámica y el otro 50% antes de la secuencia PWI. El tiempo total de adquisición del protocolo es de unos 11 minutos.

3.4. VARIABLES CLÍNICAS

En el ANEXO 3 se aporta el registro de reperfusión en el que se recogen los datos de todos los pacientes que son sometidos a un tratamiento de reperfusión en nuestro centro. A modo de resumen se recogen datos demográficos, edad, sexo, factores de riesgo vascular, antecedentes de fibrilación auricular, cardiopatía isquémica, valvulopatía embolígena, vasculopatía periférica, ictus isquémico, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y tratamiento previo. Además se registra el hemisferio afecto, el tratamiento administrado y una serie de parámetros temporales relevantes incluyendo la hora de inicio de los síntomas, la de llegada al hospital, la de la adquisición de la neuroimagen y la de la administración del bolus de alteplasa.

Además se registran datos antropométricos, parámetros analíticos básicos, constante vitales y gravedad del ictus mediante la escala NIHSS tanto a la llegada como evolutivamente hasta el séptimo día de ingreso o en el momento del alta en caso de producirse antes de cumplirse la semana desde el ingreso. Se recoge la etiología del ictus de acuerdo a los criterios TOAST y las complicaciones ocurridas durante el ingreso. La situación clínica a los tres meses del evento vascular es evaluada por un neurólogo vascular certificado a través de la escala modificada de Rankin. Definimos buen pronóstico como una puntuación en dicha escala de entre 0 y 2 puntos.

3.5. POST-PROCESO DE LA IMAGEN Y VARIABLES RADIOLÓGICAS

Todas las imágenes fueron de-identificadas mediante la sustitución de los identificadores directos por un código de referencia antes de su post-proceso y evaluación. Los evaluadores de las imágenes fueron ciegos tanto a los datos clínicos como al resto de datos radiológicos. En caso de imágenes consecutivas correspondientes al mismo paciente se dejaron pasar 15 días antes de la segunda evaluación para evitar sesgos.

3.5.1. EVALUACIÓN DE LA RM

El experimento 1 incluyó la evaluación de la RM pre-intervencionismo y en particular de la secuencia de RM dinámica. Para el experimento 3 se evaluó tanto la RM previa al tratamiento como la RM realizada inmediatamente después del mismo. Dado que el post-proceso de la imagen, el software utilizado y la mayoría de las mediciones se realizaron de forma similar en ambos casos, el método se detalla de forma conjunta especificando en caso de que existieran diferencias entre ambos experimentos.

3.5.1.1 Evaluación de la difusión y la perfusión

Tanto el cálculo del ADC y de los mapas de perfusión como el postproceso y la medición de volúmenes se realizó mediante el uso del programa Olea Sphere (Olea Medical, La Ciotat, France). Para el post-proceso de la perfusión se seleccionó una función de llegada arterial (AIF) automática. Los mapas cuantitativos de perfusión se obtuvieron mediante decomposición de valor singular oscilante. Para evitar artefactos se aplicó un filtro de líquido ceforraquídeo de forma visual sobre los mapas de ADC y un filtro para grandes vasos en los mapas de volumen sanguíneo cerebral. Registramos el volumen de tejido hipoperfundido utilizando umbrales de TMax de más de 6 y de más de 10 segundos. Para el experimento 1 las secuencias de difusión y perfusión fueron analizadas por un único evaluador, mientras que para el experimento 3, las imágenes fueron analizadas por dos evaluadores independientes.

Calculamos el **core** del infarto de forma semiautomática mediante el establecimiento de un valor umbral de $ADC < 600 \times 10^{-6} \text{mm}^2/\text{s}$ con rectificación manual guiada por la secuencia de difusión. Registramos el **volumen hipoperfundido** considerando un umbral de $TMax > 6\text{s}$. Para el experimento 1 además calculamos la **ratio de intensidad de la hipoperfusión** como la proporción de volumen con un retraso en $TMax > 6\text{s}$ que además tiene un retraso en $TMax > 10\text{s}$. Dicha ratio se considera una variable subrogada de la calidad de la colateralidad arterial¹²⁷. En el experimento 3, en el que se comparó el volumen hipoperfundido entre las RM realizadas antes y después del intervencionismo, definimos el **índice de reperfusión** como el porcentaje de tejido reperfundido respecto al total de tejido inicialmente en riesgo de la siguiente manera $(\text{Volumen } TMax > 6\text{s pre-intervencionismo} - \text{Volumen } TMax > 6\text{s post-intervencionismo}) / \text{Volumen } TMax > 6\text{s pre-intervencionismo}$.

3.5.1.2. Evaluación de la angioRM dinámica

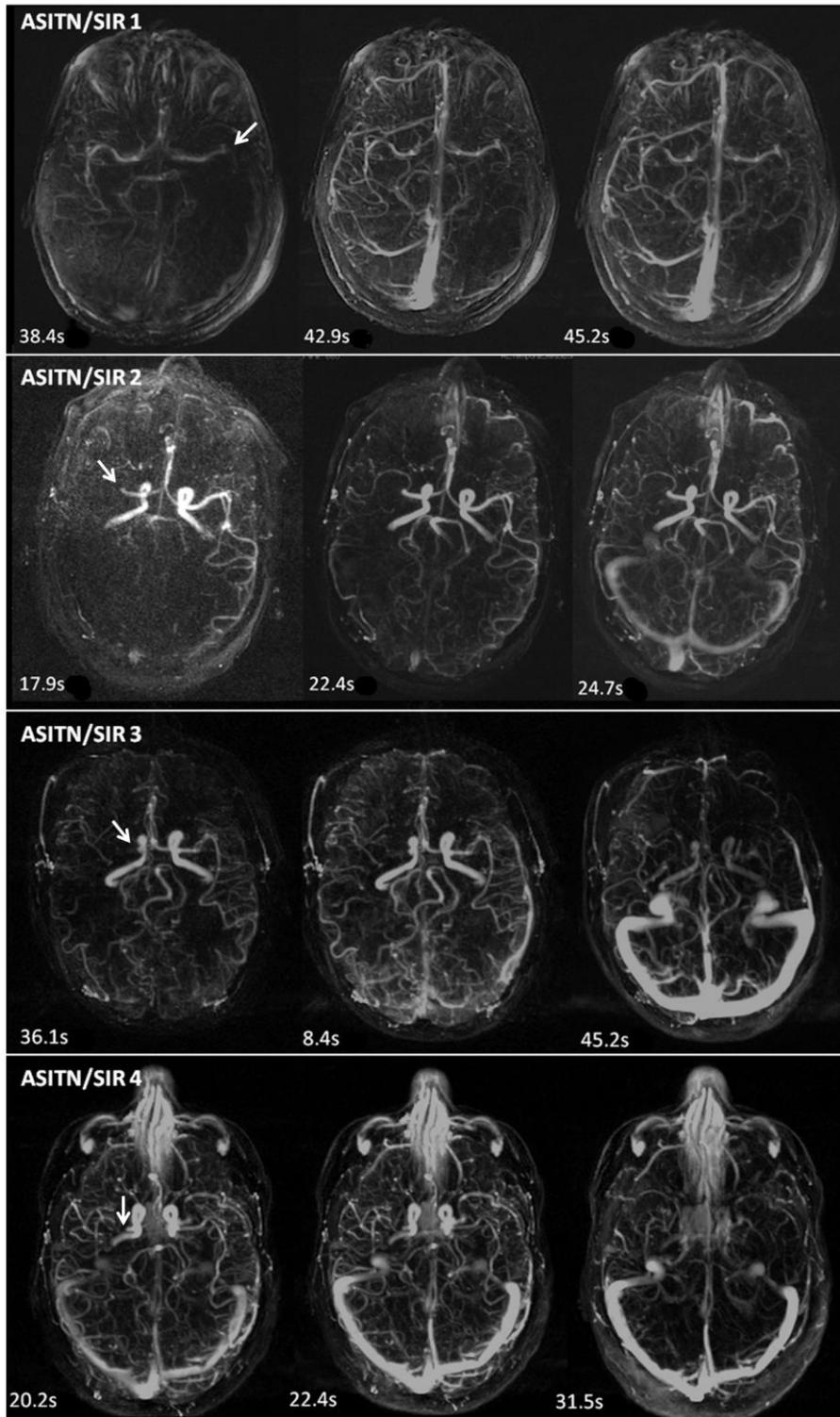
Esta secuencia sólo fue analizada en el experimento 1. Dos investigadores independientes evaluaron la secuencia de angioRM dinámica mediante la visualización de la imagen corte a corte y la reconstrucción MIP del grosor total. Previamente habían realizado un entrenamiento conjunto de 20 casos de pacientes no incluidos en el experimento. En caso de desacuerdo los investigadores llegaron a un consenso.

Evaluamos la presencia de variaciones anatómicas incluyendo la arteria cerebral posterior fetal, la hipoplasia del segmento P1, la hipoplasia del segmento A1 y la hipoplasia del seno transversal así como la simetría o asimetría entre ambos hemisferios en el vaciado venoso a nivel del seno transversal. Registramos el lugar y el

lado de la oclusión arterial. El estado de la lesión arterial oclusiva fue examinado de acuerdo a los grados Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) y Thrombolysis in Cerebral Infarction (TICI).

Estudiamos la colateralidad primaria, a través del polígono de Willis, mediante la identificación de la arteria comunicante anterior y de las arterias comunicantes posteriores. La colateralidad leptomeníngea fue documentada a través del uso de la escala ASITN/SIR¹⁰⁹. La puntuación en la ASITN/SIR fue posteriormente dicotomizada como llenado colateral incompleto (grados 0 a 2) y llenado colateral completo (grados 3 y 4) (Figura 7).

Figura 7. Grados ASITN/SIR aplicados a la angioRM dinámica



ASITN/SIR 1: llenado colateral incompleto lento (en fase venosa). ASITN/SIR 2: llenado colateral incompleto pero rápido (fase arterial) en la periferia de la lesión. ASITN/SIR 3: llenado colateral completo lento (en fase venosa). ASITN/SIR 4: llenado colateral completo rápido (en fase arterial).

3.5.2. EVALUACIÓN DEL TC CRANEAL PRE-INTERVENCIONISMO

Esta sección sólo aplica al experimento 2. La carga de calcio en las arterias carótidas intracraneales (ICAC) fue evaluada en el TC craneal sin contraste realizado antes de la trombectomía mecánica. Se excluyeron aquellos estudios con un grosor de corte mayor de 3mm al considerarse que la cantidad de calcio no podía evaluarse de forma fiable. El cálculo se realizó de forma semiautomática mediante un software creado para tal efecto y previamente validado^{128,129}. En resumen, trazamos manualmente regiones de interés (ROI) en cada corte de TC consecutivo correspondiente a la trayectoria de cada arteria carótida intracraneal desde el segmento horizontal petroso hasta el polígono de Willis. A continuación, el software calculó el número de píxeles en cada ROI por encima de un umbral predeterminado de 130 Unidades Hounsfield . Este número se multiplicó por el tamaño de pixel y por el incremento del corte para obtener el volumen de calcio en mm³ para cada arteria carótida intracraneal. Además, calculamos la carga total de calcio como la suma de la carga cálcica de ambas arterias carótidas. Todas las imágenes fueron evaluadas de forma independiente por tres investigadores cegados a los datos clínicos. La cuantificación requirió una media de 5 minutos por paciente. La concordancia interobservador fue excelente (coeficiente de correlación intraclase basado en 60 exámenes TC: 0.99).

3.6. VARIABLES DERIVADAS DE LA ANGIOGRAFÍA CONVENCIONAL

En aquellos pacientes en los que se realizó tratamiento endovascular de reperfusión se registró la hora de la segunda neuroimagen, la de entrada en la sala de angiografía, la de la realización de la punción femoral y la correspondiente a cada uno de los pases del dispositivo elegido para el tratamiento así como la hora de la revascularización, o de finalización de la intervención en los casos en que no se consiguió la revascularización, y la existencia de complicaciones durante el procedimiento.

El grado de oclusión y de revascularización fue evaluado de acuerdo a los grados TICI sobre las imágenes anonimizadas por un investigador experimentado cegado a los datos clínicos y al resto de datos radiológicos. En el experimento 2 consideramos revascularización completa a la consecución de un grado TICI 2b o 3 en el estudio angiográfico final. Para el experimento 3 evaluamos cada uno de los grados TICI por separado. Además, estudiamos dos umbrales TICI para la reperfusión; 1) TICI 3 versus el resto de grados TICI y 2) TICI2b-3 versus el resto de grados TICI

3.7. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El análisis estadístico se realizó con el paquete estadístico IBM SPSS Statistics 23 (Chicago, IL).

Para el **experimento 1**, las variables continuas fueron expresadas dependiendo de su distribución en forma de media y desviación estándar o bien en forma de mediana y cuartiles. Las comparaciones entre grupos se realizaron mediante el test t de Student o el test de Mann-Whitney en caso de variables continuas o mediante el test χ^2 o el test de Fisher en caso de variables cualitativas. Además, la relación entre los grados ASTIN/SIR y el volumen afecto en DWI, el volumen de lesión en PWI y la ratio de intensidad de la hipoperfusión fue estudiada a través de la correlación rho de Spearman.

Para el **experimento 2**, comparamos las características basales de los pacientes incluidos en el estudio con aquellos que fueron excluidos utilizando los tests t de Student o U de Mann-Whitney para las variables continuas o bien el test Chi cuadrado para las variables categóricas. Evaluamos las correlaciones con el coeficiente de correlación de Pearson. Dada la distribución asimétrica del volumen de calcio realizamos una transformación logarítmica a la que añadimos 1mm^3 al valor no transformado para poder manejar los pacientes con una puntuación de calcio de 0 ($\text{LN} [\text{volumen de calcio} + 1\text{mm}^3]$).

Realizamos un análisis univariado para estudiar qué características estaban asociadas con cada una de las variables de resultado, es decir, revascularización arterial, pronóstico funcional y mortalidad a los tres meses. Estudiamos la asociación del volumen de calcio tanto en la carótida intracraneal del lado sintomático como en ambas carótidas con la revascularización, el pronóstico funcional y la mortalidad utilizando modelos de regresión logística. El análisis multivariado incluyó la edad y todos aquellos factores que se asociaron con la variable de resultado en el análisis univariado ($p \leq 0.1$). De este modo, el modelo para la revascularización arterial fue ajustado por edad, lugar de la oclusión, ictus cardioembólico y tratamiento previo con alteplasa. El modelo para el pronóstico funcional fue ajustado por edad, hipertensión arterial, diabetes mellitus, glicemia y puntuación NIHSS al ingreso, recanalización arterial y tiempo desde el inicio de los síntomas a la recanalización. El modelo para la

mortalidad fue ajustado por edad, glicemia y puntuación NIHSS al ingreso, y recanalización arterial.

Además, respecto a la revascularización, estudiamos la asociación entre la cantidad de ICAC y los aspectos técnicos de la trombectomía mecánica incluyendo la imposibilidad para acceder al trombo, el número de pases del dispositivo, la presencia de complicaciones médicas durante el procedimiento y la duración de la intervención.

Realizamos 3 análisis de sensibilidad. Primero investigamos la asociación de ICAC con el pronóstico funcional excluyendo a los pacientes con ictus previo (n=19). En segundo lugar realizamos un análisis similar excluyendo a los pacientes con un ictus del despertar (n=29). En tercer lugar, específicamente para los análisis de mortalidad, extrapolamos aquellos pacientes perdidos en el seguimiento (n=5) como fallecidos y evaluamos si esto introducía un cambio en los resultados.

Por último, con respecto al **experimento 3**, las variables continuas fueron expresadas dependiendo de su distribución en forma de media y desviación estándar o bien en forma de mediana y cuartiles. Las variables cualitativas fueron expresadas en forma de porcentaje. Las comparaciones entre grupos se realizaron mediante el test t de Student, el test de Mann-Whitney o la ANOVA (más de dos categorías), en caso de variables continuas, o mediante el test χ^2 o el test de Fisher en caso de variables cualitativas. Para seleccionar el punto de corte óptimo en la predicción de buen pronóstico para cada una de las variables continuas de reperusión, se generaron curvas ROC y se eligieron aquellos valores con un mayor índice de Youden. A continuación se calcularon la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo de cada uno de los métodos de evaluación de la reperusión. Como resumen de estas cuatro medidas calculamos su Odds Ratio pronóstica de la siguiente manera: $[\text{sensibilidad}/(1-\text{sensibilidad})]/[(1-\text{especificidad})/\text{especificidad}]$.

Se generaron cuatro modelos de regresión logística binaria, uno para cada uno de los métodos de reperusión estudiados, ajustados por aquellas variables que se asociaron con el pronóstico clínico en el estudio univariado. Dichas variables fueron la edad, el diagnóstico de hipertensión previo al ictus, la puntuación de NIHSS al ingreso y la glicemia inicial. Se generaron curvas ROC para cada uno de los modelos. Por último estudiamos el efecto de la reperusión en el pronóstico clínico considerando el mRS de forma ordinal para cada uno de los métodos definidos y ajustando los modelos por las variables previamente mencionadas.

4.RESULTADOS

4.1. ARTÍCULO 1

Dynamic Magnetic Resonance Angiography Provides Collateral Circulation and Hemodynamic Information in Acute Ischemic Stroke.

Stroke.2016;47:531-534. DOI:10.1161/STROKEAHA.115.010748

Dynamic Magnetic Resonance Angiography Provides Collateral Circulation and Hemodynamic Information in Acute Ischemic Stroke

María Hernández-Pérez, MD; Josep Puig, MD, PhD; Gerard Blasco, PhD;
Natalia Pérez de la Ossa, MD, PhD; Laura Dorado, MD, PhD; Antoni Dávalos, MD, PhD;
Josep Munuera, MD

Background and Purpose—Contrary to usual static vascular imaging techniques, contrast-enhanced dynamic magnetic resonance angiography (dMRA) enables dynamic study of cerebral vessels. We evaluated dMRA ability to assess arterial occlusion, cerebral hemodynamics, and collateral circulation in acute ischemic stroke.

Methods—Twenty-five acute ischemic stroke patients with proximal anterior circulation occlusion underwent dMRA on a 3T scanner within 12 hours of symptoms onset. Diffusion weighted imaging, T_{\max} 6 s lesion volumes and hypoperfusion intensity ratio as volume of $T_{\max} > 6$ s/volume of $T_{\max} > 10$ s were measured. Site and grade of occlusion (Thrombolysis in Myocardial Infarction criteria) were evaluated on time-of-flight MRA and dMRA. Leptomeningeal collaterality (American Society of Interventional and Therapeutic Neuroradiology/Society of Interventional Radiology [ASITN/SIR] Scale) and asymmetries in venous clearance were assessed exclusively on dMRA. Collateral filling was dichotomized into incomplete (ASITN/SIR 0–2) or complete (ASITN/SIR 3–4).

Results—On dMRA, site of occlusion was M1 in 21 patients, tandem internal carotid artery/M1 in 2 and tandem internal carotid artery/terminal internal carotid artery in 2 patients. Three tandem occlusions were not detected on time-of-flight-MRA. All patients had Thrombolysis in Myocardial Infarction 0 to 1 on time-of-flight-MRA, but three of them had Thrombolysis in Myocardial Infarction 2 on dMRA. Complete collateral filling ($n=12$, 48%) was associated with smaller diffusion weighted imaging lesion volume ($P=0.039$), smaller hypoperfused volume ($P=0.018$), and lower hypoperfusion intensity ratio ($P=0.006$). Patients with symmetrical clearance of transverse sinuses (52%) were more likely to have complete collateral filling ($P=0.015$).

Conclusions—As a fast, direct, feasible, noninvasive, and reliable method to assess site of occlusion, collateral circulation and hemodynamic alterations, dMRA provides profound insights in acute stroke. (*Stroke*. 2016;47:531-534. DOI: 10.1161/STROKEAHA.115.010748.)

Key Words: angiography ■ collateral circulation ■ stroke

Location of arterial occlusion, arterial circulation beyond primary occlusive lesion, and functionality of leptomeningeal collaterals predict arterial revascularization and clinical outcome in patients with acute ischemic stroke (AIS).¹ Therefore, availability of data on cerebral hemodynamics is essential before undergoing an endovascular therapy.

In contrast to the usual static vascular imaging techniques as computed tomographic angiography or time-of-flight-magnetic resonance angiography (TOF-MRA), dynamic contrast-enhanced MRA (dMRA) assesses blood flow over time providing hemodynamic information. We evaluated dMRA ability to assess arterial occlusion, cerebral

hemodynamics, and collateral circulation in AIS patients with anterior circulation large vessel occlusion.

Subjects and Methods

We studied consecutive patients with AIS admitted to our emergency department from August 2013 to November 2014 who met the following criteria: (1) wake-up stroke, symptoms onset >4.5 hours or patients in whom intravenous recombinant tissue-type plasminogen activator given within 4.5 hours failed; (2) anterior circulation proximal occlusion defined as Thrombolysis in Myocardial Infarction 0 to 1 on TOF-MRA; and (3) 3T magnetic resonance imaging ≤ 12 hours of onset. In addition to the conventional sequences of a standard acute stroke protocol, a dMRA sequence was acquired (Methods section in the online-only Data Supplement). Digital subtraction angiography (DSA) was performed only in patients who underwent therapeutic thrombectomy.

Received August 4, 2015; final revision received October 27, 2015; accepted October 29, 2015.

From the Stroke Unit (M.H.-P., N.P.O., L.D., A.D.) and Diagnostic Imaging Institute (J.M.), Germans Trias i Pujol University Hospital, UAB, Badalona, Spain; and Department of Radiology, IDIBGI Diagnostic Imaging Institute, Dr Josep Trueta University Hospital, Girona, Spain (J.P., G.B.).

The online-only Data Supplement is available with this article at <http://stroke.ahajournals.org/lookup/suppl/doi:10.1161/STROKEAHA.115.010748/-/DC1>.

Correspondence to María Hernández-Pérez, MD, Stroke Unit, Hospital Germans Trias i Pujol, UAB. Ctra Canyet s/n, 08916 Badalona, Barcelona, Spain. E-mail mhernandez@igtp.cat

© 2015 American Heart Association, Inc.

Stroke is available at <http://stroke.ahajournals.org>

DOI: 10.1161/STROKEAHA.115.010748

Two readers blinded to the results of the other radiological data, evaluated full-coverage maximum intensity projection of dMRA, reaching a consensus about discrepant interpretations. We measured infarct core volume on diffusion weighted imaging (apparent diffusion coefficient $<600 \times 10^{-6}$ mm²/s) and hypoperfusion volume on $T_{\max} > 6$ s maps. Hypoperfusion intensity ratio was calculated as: volume $T_{\max} > 6$ s/volume $T_{\max} > 10$ s.² Site of occlusion was evaluated on TOF-MRA, dMRA, and DSA. Thrombolysis in Myocardial Infarction grades were evaluated on TOF-MRA and dMRA, whereas modified Thrombolysis in Cerebral Infarction grades were assessed on dMRA and DSA. Anatomic variations, transverse sinus clearance, circle of Willis functionality, and secondary collateralization by using the American Society of Interventional and Therapeutic Neuroradiology/Society of Interventional Radiology (ASITN/SIR) Scale (Figure 1) were assessed on dMRA. ASITN/SIR scores were later dichotomized as incomplete (ASITN/SIR 0–2) and complete (ASITN/SIR 3–4).

Continuous variables were expressed as mean (SD) or median (quartiles) and compared using Student *t* test or the Mann–Whitney test as appropriate. Categorical variables were compared using χ^2 test or Fisher test as appropriate.

Results

Twenty-five patients were studied (mean age 65 years, 16 (64%) women, median baseline National Institutes of Health Stroke Scale International 17). Twelve patients underwent DSA.

On dMRA, site of occlusion was M1 in 21 patients, tandem internal carotid artery/M1 in 2, and tandem internal carotid artery/terminal internal carotid artery in 2 patients. Three tandem occlusions were not detected on TOF-MRA. All patients had Thrombolysis in Myocardial Infarction 0 to 1 on TOF-MRA, but 3 of them had Thrombolysis in Myocardial Infarction 2 on dMRA (Figure 2; Table 1 and Movie in the online-only Data Supplement). Agreement between DSA and TOF-MRA was found in 9 of 12 cases and between DSA and dMRA in 11 of 12 cases. Modified thrombolysis in cerebral infarction score agreement between DSA and dMRA was found in 11 of 12 cases.

About circle of Willis, 6 patients had segment P1 hypoplasia, 2 had segment A1 hypoplasia, and none had fetal posterior cerebral artery, and 11 patients (44%) had a complete circle of Willis. Leptomeningeal collateral flow was classified as ASITN/SIR score 1 in 9 (36%) patients, score 2 in 4 (16%), score 3 in 7 (28%), and score 4 in 5 (20%) patients, thus collateral flow was incomplete in 13 (52%) and complete in 12 (48%) patients. Inter-reader agreement for ASITN/SIR was excellent ($k=0.93$). Complete circle of Willis was associated with complete leptomeningeal collateral filling ($P=0.028$). Vascular filling was faster through the anterior cerebral artery in 7 (28%) patients, faster through the posterior cerebral artery in 6 (24%) patients, and simultaneous in 12 (48%) patients. Complete leptomeningeal filling was not associated with any pattern of fast artery supply ($P=0.676$).

Patients with complete leptomeningeal filling had smaller diffusion weighted imaging lesion (12.7 versus 22.9 mL, $P=0.039$), smaller $T_{\max} > 6$ s lesion (56.8 versus 135 mL, $P=0.018$), and lower hypoperfusion intensity ratio (2.9 versus 1.8, $P=0.006$) than those with incomplete filling. There was a negative correlation between the ASITN/SIR grades and both diffusion weighted imaging and $T_{\max} > 6$ s lesion volumes, whereas ASITN/SIR grades correlated positively with hypoperfusion intensity ratio (Figure 3).

Ten patients (40%) had transverse sinus hypoplasia (2 right, 7 left, and 1 both). Twelve patients had asymmetrical clearance of transverse sinuses. The ipsilateral sinus to the arterial occlusion cleared faster in 4 patients and slower in 8 patients. Asymmetrical clearance of transverse sinuses was not associated with transverse sinus hypoplasia ($P=0.163$). Patients with complete collateral filling had more frequently symmetrical clearance of transverse sinuses (66.7% versus 30.8%, $P=0.015$).

Discussion

Dynamic MRA is a fast and reliable method to assess cerebral hemodynamics and collateral circulation in patients with AIS. The ASITN/SIR scale applied to dMRA highly correlated with infarct core and hypoperfusion intensity ratio highlighting that

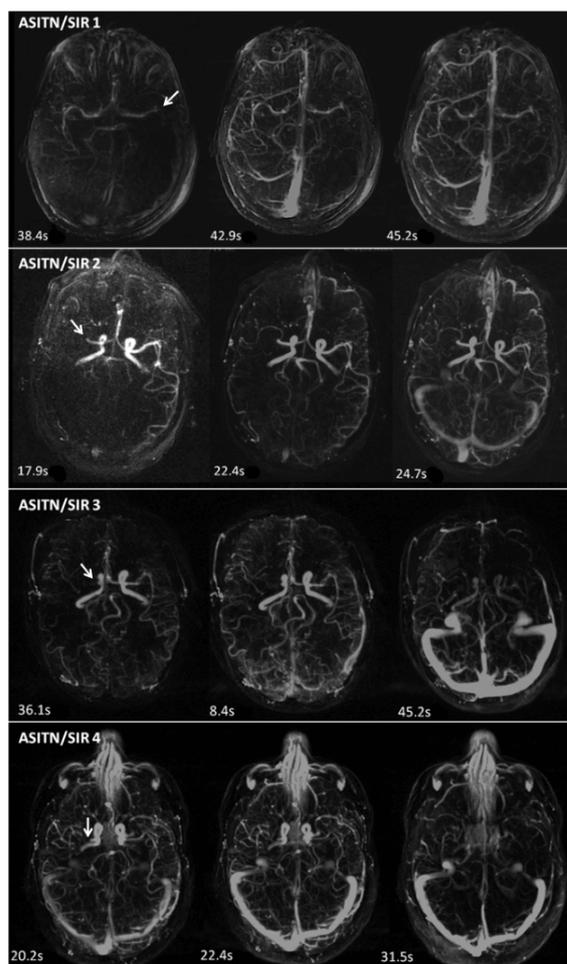


Figure 1. American Society of Interventional and Therapeutic Neuroradiology/Society of Interventional Radiology (ASITN/SIR) collateral grade applied to dynamic magnetic resonance angiography. Arrows signal site of the occlusion. ASITN/SIR 1: slow collateral filling occurring in venous phase with persistence of some of the defect. ASITN/SIR 2: rapid collaterals to the periphery of the ischemic site with persistence of some of the defect. ASITN/SIR 3: collaterals with complete angiographic blood flow by the late venous phase. ASITN/SIR 4: complete collateral blood flow during the arterial phase.

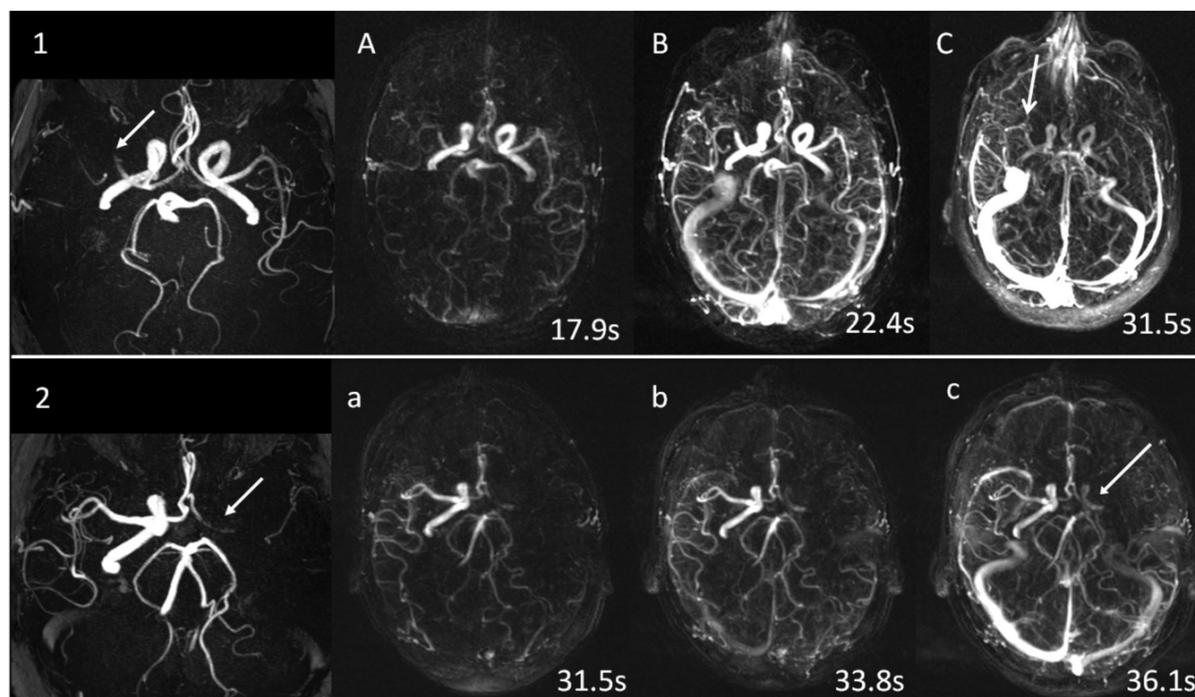


Figure 2. Arrows signal site of the occlusion. Patient 1: on time-of-flight (TOF)-magnetic resonance angiography (MRA), assessed as middle cerebral artery occlusion, Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 0; dynamic MRA (dMRA) shows retrograde filling of middle cerebral artery (A and B), contrast crossing the thrombus (C) and complete filling of distal territory (TIMI 2). Patient 2: occlusion site is difficult to assess on TOF. a, b and c, Retrograde filling of internal carotid artery on dMRA, suggesting a tandem occlusion (Movie in the online-only Data Supplement).

it might be used as a surrogate of collateral degree in conventional angiography.²

Furthermore, dMRA detected more incomplete occlusions and forward-flow through the thrombus than TOF-MRA. This finding is particularly interesting because a recent study proves that anterograde flow through the thrombus predicts early recanalization with intravenous recombinant tissue-type plasminogen activator.³ Finally, asymmetrical clearance of transverse sinuses assessed by dMRA was associated with poor collateralization. The role of venous system in AIS is poorly understood and dMRA may be a useful tool for future research.

dMRA enables obtaining hemodynamic information in just 90 s. The acquired images do not need complex post-processing methods and can be assessed using maximum intensity projection, a simple volume rendering method. Other MR techniques have been developed to study collaterals. Four-dimensional steady state-free precession MRA seems excellent for the assessment of collaterality through the Circle of Willis but does not show leptomeningeal collaterals.⁴ Perfusion-based collateral indexes^{2,5} and arterial spin-labeling⁶ sequences measure collaterality indirectly without giving anatomic information about occlusion site or main blood input through primary or secondary collateral circuits. By contrast, dMRA enables simple, noninvasive angiographic characterization with high inter-rater reproducibility for collaterality.

We acknowledge some important limitations. The number of patients studied was small and assessment of collaterals

with dMRA was not compared against conventional angiography. However, dMRA may be used as a noninvasive sequence of multimodal MR in patients who are screened for endovascular therapy. The usefulness of dMRA in predicting favorable response to endovascular thrombectomy warrants validation in future clinical research.

Sources of Funding

Dr Hernández-Pérez is granted with a Río Hortega research contract (Carlos III Health Institute), cofinanced by the Germans Trias i Pujol Research Institute Foundation. Project partially supported by a grant from the Spanish Ministry of Health cofinanced by Carlos III Health Institute, Spanish Stroke Research Network INVICTUS (RD 12/0014/008).

Disclosures

None.

References

- Bang OY, Saver JL, Kim SJ, Kim GM, Chung CS, Ovbiagele B, et al. Collateral flow predicts response to endovascular therapy for acute ischemic stroke. *Stroke*. 2011;42:693–699. doi: 10.1161/STROKEAHA.110.595256.
- Olivot JM, Mlynash M, Inoue M, Marks MP, Wheeler HM, Kemp S, et al; DEFUSE 2 Investigators. Hypoperfusion intensity ratio predicts infarct progression and functional outcome in the DEFUSE 2 Cohort. *Stroke*. 2014;45:1018–1023. doi: 10.1161/STROKEAHA.113.003857.
- Ahn SH, d'Este CD, Qazi EM, Najm M, Rubiera M, Fainardi E, et al. Occult anterograde flow is an under-recognized but crucial predictor of early recanalization with intravenous tissue-type plasminogen activator. *Stroke*. 2015;46:968–975. doi: 10.1161/STROKEAHA.114.008648.

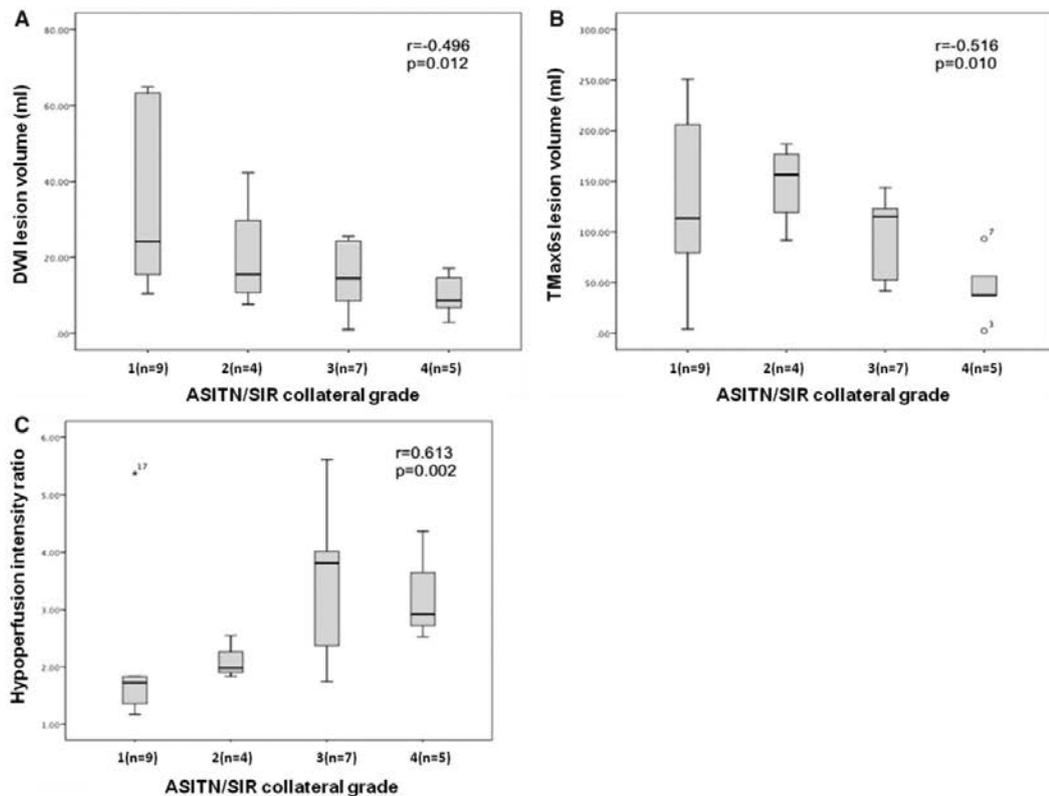


Figure 3. Boxplots showing median values (horizontal line inside the box), quartiles (box boundaries), and the largest and smallest observed values (lines drawn from the end of the box) of (A) diffusion weighted imaging (DWI) lesion volume, (B) $T_{max} > 6$ s lesion volume, and (C) hypoperfusion intensity ratio by the collateral American Society of Interventional and Therapeutic Neuroradiology/Society of Interventional Radiology (ASITN/SIR) Scoring System grades. R value represents Spearman correlation coefficient.

4. Lanzman RS, Kröpil P, Schmitt P, Bi X, Gliem M, Miese FR, et al. Nonenhanced ECG-gated time-resolved 4D steady-state free precession (SSFP) MR angiography (MRA) for assessment of cerebral collateral flow: comparison with digital subtraction angiography (DSA). *Eur Radiol.* 2011;21:1329–1338. doi: 10.1007/s00330-010-2051-9.

5. Kim SJ, Son JP, Ryou S, Lee M-J, Cha J, Kim KH, et al. A novel magnetic resonance imaging approach to collateral flow imaging in ischemic stroke. *Ann Neurol.* 2014;76:356–369.

6. Chng SM, Petersen ET, Zimine I, Sitoh YY, Lim CCT, Golay X. Territorial arterial spin labeling in the assessment of collateral circulation comparison with digital subtraction angiography. *Stroke.* 2008;39:3248–3254.

SUPPLEMENTAL MATERIAL

Dynamic MR Angiography provides collateral circulation and hemodynamic information in acute ischemic stroke

María Hernández-Pérez, MD¹, Josep Puig, MD PhD³, Gerard Blasco, PhD³, Natalia Pérez de la Ossa, MD PhD¹, Laura Dorado, MD PhD¹, Antoni Dávalos MD PhD¹, Josep Munuera MD².

(1) Stroke Unit, Germans Trias i Pujol University Hospital, Universitat Autònoma de Barcelona. Carretera del Canyet s/n, 08916.Badalona, Spain.

(2) Institut de Diagnostic per la Imatge. Carretera del Canyet s/n, 08916, Badalona, Spain.

(3) Department of Radiology, IDIBGI Diagnostic Imaging Institute, Dr Josep Trueta University Hospital. Avinguda França s/n, 17007. Girona, Spain.

Supplementary methods

Image acquisition

Standard acute stroke protocol was acquired in a 3T scanner (Magnetom Verio, Siemens AG®, Erlangen, Germany) including Diffusion-weighted imaging (DWI), TOF-MRA, T2*, Perfusion-weighted imaging after injection of 0.1mg/kg gadolinium tracking bolus and dMRA after bolus injection of 0.1mg/Kg of gadolinium (TE 1.17ms, TR 3.15ms, flip angle 25° with 30 dynamic acquisitions and a temporal resolution of 2.28 seconds/volume for a voxel size of 1.0x0.9x2.5mm).

Apparent diffusion coefficient (ADC) and perfusion maps were calculated using Olea Sphere (Olea Medical®, La Ciotat, France).

Supplemental Table I. Occlusion site and TIMI on MR angiographic sequences

	TOF (n=25)	dMRA (n=25)
Occlusion site		
Extracranial ICA occlusion	1(4%)	0
Tandem occlusion	2(8%)	4(16%)
Cervical ICA plus terminal ICA	1(4%)	2(8%)
Cervical ICA plus MCA-M1 occlusion	1(4%)	2(8%)
Isolated terminal ICA occlusion	1(4%)	0
Isolated MCA-M1 occlusion	21(84%)	21(84%)
TIMI score	21(84%)	14(56%)
0	4(16%)	8(32%)
1	0	3(12%)
2	0	0
3		

ICA: Internal Carotid Artery. MCA: Middle Cerebral Artery. TIMI: Thrombolysis in Myocardial Infarction.

Supplemental Video. This video illustrates how dynamic MRA is usually visualized. It includes the complete dynamic MR Angiography of two different patients with explanations.

4.2. ARTÍCULO 2

Intracranial Carotid Artery Calcification Relates to Recanalization and Clinical Outcome After Mechanical Thrombectomy.

Stroke.2017;48:342-347. DOI:10.1161/STROKEAHA.116.015166

5.SÍNTESIS DE LOS RESULTADOS Y DISCUSIÓN

5.1. EVALUACIÓN DE LA HEMODINÁMICA CEREBRAL EN EL ICTUS AGUDO CON ANGIOGRAFÍA DINÁMICA POR RESONANCIA MAGNÉTICA

Este punto corresponde a los resultados presentados en el EXPERIMENTO 1

En el experimento 1 evaluamos la capacidad de una nueva técnica de angiografía dinámica por resonancia magnética para la valoración del árbol arterial y la hemodinámica cerebral, incluyendo la determinación del lugar de la oclusión, la compensación del flujo a través de colaterales primarias y secundarias y el vaciado venoso.

Estudiamos mediante RM de alto campo a una muestra de 25 pacientes con un ictus agudo por oclusión de gran arteria de la circulación anterior previamente a la decisión de tratamiento de reperfusión. Realizamos un protocolo RM estándar de ictus agudo al que se añadió una secuencia de angiografía dinámica por resonancia magnética (dMRA) con una duración adicional de unos 70 segundos. Además de su corta duración, la evaluación de la imagen no necesitó de métodos complejos de postproceso pudiendo ser evaluada utilizando una proyección de máxima intensidad, un método simple de modelado de volumen.

La evaluación de la circulación cerebral mediante esta técnica presentó varias ventajas con respecto a la evaluación por angiografía TOF:

1. En primer lugar, la evaluación dinámica permitió reclasificar el lugar de la oclusión, destacando en una mejor detección de las oclusiones carotídeas a expensas de la identificación de tres oclusiones en tándem que en TOF habían sido clasificadas como una oclusión de la carótida interna extracraneal, una oclusión de la carótida interna terminal y una oclusión proximal de la arteria cerebral media respectivamente. Además, una oclusión clasificada como tándem en el TOF, se reclasificó como una oclusión M1 en la dMRA. Existió acuerdo entre la angiografía convencional y la dMRA en 11 de 12 casos.
2. En segundo lugar, la secuencia dMRA permitió detectar más oclusiones incompletas y paso de contraste a través del trombo que el estudio TOF. Este hallazgo es especialmente interesante dado que estudios recientes prueban que el flujo anterógrado a través del trombo predice la recanalización precoz con el uso de alteplasa¹⁰³. Son necesarios nuevos estudios que evalúen el

valor de este signo en la resistencia a la recanalización con tratamiento endovascular y en el pronóstico clínico de los pacientes.

3. En tercer lugar, la dMRA permite por primera vez el estudio simultáneo tanto anatómico como hemodinámico de la colateralidad primaria y secundaria mediante resonancia magnética. Aunque se han desarrollado otras técnicas de RM para la evaluación de las colaterales, tienen importantes limitaciones en el escenario del ictus agudo. La angioRM por *four dimensional steady state free precession* es excelente para la valoración de la colateralidad a través de polígono de Willis, pero no permite la evaluación de las colaterales leptomeníngicas¹³⁰. Por otra parte, los índices de colateralidad basados en las secuencias de perfusión por primer paso de contraste^{127,131} o por arterial spin labeling¹³² miden la colateralidad de forma indirecta sin proporcionar información anatómica sobre el lugar de la oclusión ni sobre si el aporte sanguíneo se realiza a través de la circulación colateral primaria o secundaria. El acuerdo interobservador para la evaluación de las colaterales en dMRA mediante la escala ASITN/SIR fue excelente (Kappa =0.93). La presencia de colaterales identificadas mediante esta escala se asoció con un menor tamaño del core inicial y con una menor intensidad de la hipoperfusión sugiriendo que puede tratarse de un biomarcador subrogado del grado de colateralidad en la angiografía convencional.
4. Por último, la dMRA permitió la evaluación de la asimetría en el drenaje venoso de los pacientes estudiados. Aquellos en los que existió una circulación colateral competente presentaron con mayor frecuencia un vaciado simétrico de los senos transversos. El rol del sistema venoso en el ictus isquémico agudo ha sido poco investigado hasta el momento, pero algunos estudios apuntan hacia un papel de las venas en el mantenimiento de la penumbra isquémica y de la competencia de la circulación colateral¹³³. Esta nueva secuencia podría ser una valiosa herramienta para estudios futuros en este sentido.

Este estudio presenta varias limitaciones. En primer lugar, el número de individuos estudiados fue pequeño por lo que es posible que no hayamos identificado asociaciones presentes. En segundo lugar, sólo estudiamos a una muestra de pacientes muy seleccionada con la intención de evaluar el rendimiento preliminar de la secuencia dinámica por lo que la factibilidad de la técnica en una muestra más amplia

no ha sido estudiada. No obstante, se ha de destacar que los pacientes incluidos presentaron una importante gravedad inicial del ictus (mediana de 17 en la puntuación en la NIHSS inicial), por lo que podrían considerarse representativos de la población de pacientes con ictus tributarios de tratamiento endovascular. En tercer lugar, la evaluación de las colaterales con dMRA no fue comparada con la angiografía convencional. En los trece pacientes en los que no se realizó tratamiento endovascular no se consideró ético someter a los pacientes a una angiografía convencional por tratarse de un método cruento. En los doce pacientes en que se realizó una trombectomía mecánica, se consideró prioritario proceder a la revascularización del vaso por lo que no se realizó un estudio previo de la colateralidad.

5.2. RELACIÓN ENTRE LA CANTIDAD DE CALCIFICACIÓN EN LAS ARTERIAS CARÓTIDAS INTRACRANEALES Y EL PRONÓSTICO CLÍNICO TRAS LA TROMBECTOMÍA MECÁNICA

Este punto corresponde a los resultados presentados en el EXPERIMENTO 2.

En este trabajo estudiamos la relación entre la cantidad de calcio acumulada en las arterias carótidas intracraneales con el grado de revascularización arterial y el pronóstico clínico en una muestra de 194 pacientes con un ictus isquémico por oclusión de gran vaso de la circulación anterior que fueron sometidos a trombectomía mecánica. Para ello evaluamos la carga cálcica en ambas carótidas intracraneales de forma cuantitativa en un TC craneal sin contraste previo a la realización de la trombectomía mecánica y expresamos los resultados tanto para la carga total de calcio (suma del volumen cálcico en ambas carótidas) como para el volumen de calcio en la carótida del lado sintomático.

En primer lugar, encontramos que la presencia de una mayor cantidad de calcio tanto evaluada de forma total como restringida a la carótida del eje vascular sintomático se asoció con una menor probabilidad de conseguir una revascularización arterial completa (resultados ajustados en tabla 2 del artículo 2).

Estudios previos relacionan la presencia de una mayor cantidad de calcio detectado por TC sin contraste a nivel de una arteria carótida intracraneal con una mayor proporción de estrechamiento luminal a ese nivel por lo que se ha propuesto que una de las razones potenciales de la asociación entre calcificación de la ACI y peor recanalización sea debida a las dificultades mecánicas durante el procedimiento^{134,135}. No obstante, nosotros no encontramos una relación entre una mayor cantidad de calcio y el número de pases necesarios para la extracción del trombo, el acceso mismo al trombo, la duración del procedimiento o la presencia de más complicaciones periprocedimiento (figura 2 en artículo 2). Es posible que nuestra muestra no tuviera el tamaño necesario para detectar estas diferencias pero más probablemente, otros mecanismos aún no conocidos se encuentran implicados en la relación entre la carga cálcica y la revascularización. Hipotetizamos que quizás exista un mayor grado de rigidez arterial o estrechamiento luminal proximal al trombo debido a una mayor cantidad de calcio a ese nivel que dificulte o incluso impida la extracción completa del trombo lo que resultaría en un peor grado de recanalización. No obstante, son necesarias futuras investigaciones para apoyar esta hipótesis.

En segundo lugar encontramos que una mayor carga cálcica en las ICAs intracraneales se asoció a un peor pronóstico funcional independientemente del grado de recanalización conseguida y además observamos una tendencia estadísticamente no significativa hacia un mayor riesgo de mortalidad en relación al grado de calcificación (resultados ajustados en tabla 2 del artículo 2).

Los mecanismos causales de este efecto son desconocidos pero se puede teorizar acerca de una peor condición en los vasos cerebrales distales en los pacientes que presentan una mayor carga cálcica arterial^{136,137}. Además, la calcificación arterial no sólo se produce en la capa íntima sino que también puede afectarse la lámina elástica interna, lo que ocurre más frecuentemente en la región intracraneal de la arteria carótida interna. Este aumento de la rigidez arterial puede llevar a un aumento de la presión de pulsación provocando el daño de la microvasculatura y el tejido circundante¹³⁸. Finalmente, el paso del dispositivo a través de una placa muy calcificada durante el procedimiento, puede ocasionar el desprendimiento de material arteriosclerótico. En consecuencia, la oclusión de vasos distales de pequeño tamaño comportaría un peor pronóstico a pesar de una recanalización arterial completa.

En dos estudios previos de menor tamaño y utilizando técnicas terapéuticas diferentes no se observó asociación entre la cantidad de calcio en las ICAs intracraneales y el grado de revascularización arterial y el pronóstico clínico^{124,125}. Una posible explicación para ello puede encontrarse en la gran variación de dispositivos que utilizaron para la intervención. Mientras que en nuestro estudio la terapia de elección consistió en el uso de dispositivos de segunda generación con eficacia probada, la terapia utilizada en estudios previos consistió en el uso combinado de varias estrategias de tratamiento alguna de las cuales, como el uso de alteplasa intra-arterial o maceración del trombo con el catéter, no han demostrado su eficacia en el tratamiento del ictus agudo. Otra diferencia importante consistió en la evaluación del grado de calcificación en las arterias carótidas utilizando escalas de puntuación cualitativa. Aunque reconocemos que el método de evaluación cuantitativo presenta algunos inconvenientes especialmente relacionados con un tiempo más prolongado de evaluación, en nuestro estudio observamos que no sólo existió una asociación entre recanalización y pronóstico funcional con el cálculo de la cantidad total de calcio sino que esta asociación también se mantuvo cuando sólo se evaluaba la cantidad de calcio en la arteria carótida del eje vascular sintomático. De esta manera, la evaluación del calcio en la arteria carótida sintomática podría ser suficiente para tener una impresión pronóstica tras el procedimiento endovascular. De forma alternativa y en busca de una

aplicación más pragmática en la práctica clínica, podría evaluarse la escala modificada de Woodcock podría ser evaluada¹³⁹. En esta gradación visual, se asigna un número de 0 (ausencia de calcificación) a 3 (calcificaciones gruesas y continuas) a la gravedad de la calcificación de cada corte axial. A continuación los números asignados son sumados para crear una puntuación total para cada arteria carótida. El valor clínico de este método debe ser evaluado en futuras investigaciones.

Las fortalezas de nuestro estudio incluyen la evaluación estandarizada de los pacientes incluidos, el uso consistente de una misma estrategia de tratamiento y el enfoque cuantitativo para la evaluación de la calcificación carotídea. No obstante, también presenta algunas limitaciones. En primer lugar, nuestro estudio fue realizado de forma retrospectiva. No obstante, los datos de todos los pacientes fueron recogidos de forma prospectiva y en el estudio se incluyó una descripción precisa de los pacientes incluidos y excluidos. En segundo lugar, encontramos que los pacientes excluidos presentaron un mayor retraso entre el inicio de los síntomas y la llegada al hospital. Esto podría explicar que este grupo de pacientes fuera tratado menos frecuentemente con alteplasa sistémica y que presentaran un mayor retraso entre el inicio de los síntomas y la punción femoral. Además de estas, no encontramos otras diferencias entre los pacientes incluidos y excluidos sugiriendo que nuestra muestra es representativa de una población común de ictus agudo. En tercer lugar, nuestra muestra fue reclutada durante un periodo de 6 años durante el cual la terapia puente alteplasa sistémica-trombectomía mecánica aún no era el estándar de tratamiento y la trombectomía mecánica sólo era utilizada en aquellos pacientes refractarios o no elegibles para la fibrinólisis intravenosa. De esta manera, nuestros resultados probablemente serían aplicables a aquellos pacientes con resistencia a la revascularización con alteplasa sistémica y la generalizabilidad a otras poblaciones es limitada.

5.3. REPERFUSIÓN TRAS LA TROMBECTOMÍA MECÁNICA: RELACIÓN ENTRE LA RM DE PERFUSIÓN Y LOS GRADOS DE REVASCULARIZACIÓN ANGIOGRÁFICOS Y SU VALOR PREDICTIVO COMO SUBROGADO DE PRONÓSTICO CLÍNICO

Este punto corresponde a los resultados presentados en el EXPERIMENTO 3 (ANEXO 1).

En este trabajo intentamos establecer la relación entre la reperusión de acuerdo a los grados angiográficos TICI y los cambios precoces (inmediatamente posteriores a la revascularización) del área isquémica en las secuencias de perfusión de RM. Además, evaluamos el valor pronóstico de la reperusión estudiada mediante angiografía convencional y mediante RM de perfusión sobre la capacidad funcional.

Observamos una clara relación entre los grados de reperusión TICI y la reperusión evaluada a través de RM, de forma que a mayor grado TICI, menor área cerebral hipoperfundida y mayor índice de reperusión. En aquellos casos en que se consiguió un grado TICI 3 final, la mediana del volumen hipoperfundido fue de 0mL y el índice de reperusión fue del 99.99% lo que podría indicar que una revascularización arterial completa en la evaluación angiográfica implica una reperusión completa precoz a nivel microvascular. En el único caso en que a pesar de alcanzar un TICI 3 final el índice de reperusión no fue mayor al 99% existió una reoclusión arterial entre la finalización de la intervención y la RM post-intervencionismo. Aunque en nuestro estudio encontramos una clara coincidencia entre revascularización macro y microvascular este hecho no es incompatible con el conocido “fenómeno de no reflujo”. La rotura de la barrera hematoencefálica, el aumento de la permeabilidad paracelular, la actividad inflamatoria y la aparición de radicales libres son fenómenos dinámicos que dependen de la duración y gravedad de la isquemia y que evolucionan a lo largo del tiempo. De esta manera se ha propuesto que tras la reperusión de un territorio arterial existe una fase inicial de hiperemia reactiva y un aumento de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica, pero no es hasta la segunda fase, desarrollada entre las 18 y las 96 horas después de la reperusión, que aparece el fenómeno de no reflujo¹¹⁷. Este fenómeno se caracteriza por la oclusión microvascular secundaria a la acumulación de leucocitos y plaquetas intraluminales y a la compresión de los capilares secundaria a la edematización de los pies de los astrocitos y se caracterizaría radiológicamente como un déficit de perfusión. En nuestro estudio

realizamos una neuroimagen de control precoz en menos de dos horas de la revascularización arterial, lo que puede explicar la ausencia de identificación de hipoperfusión sugestiva de no reflujo dado que tal fenómeno se desarrolla probablemente durante un periodo de tiempo posterior.

Hasta donde sabemos, sólo un estudio previo con datos derivados del DEFUSE-2 evalúa la relación entre los grados TICl y el índice de reperfusión por RM¹⁴⁰. Tanto en éste como en nuestro estudio se observa que cuando el TICl final es de 2b o 3 el índice de reperfusión se sitúa por encima del 50%. No obstante ambos trabajos difieren en los resultados de los pacientes que no presentaron una recanalización completa. Mientras que en el DEFUSE-2 se observa una recuperación de más del 50% del tejido hipoperfundido en más de la mitad de los pacientes con un TICl final de 0 a 2a, en nuestro estudio observamos que este grupo de pacientes presenta estabilidad o empeoramiento del déficit de perfusión inicial. La causa de la disparidad de resultados puede deberse al momento de realización de la RM post-intervencionismo. En nuestro estudio la segunda neuroimagen se realizó con una mediana de 80 minutos desde la finalización de la intervención mientras que en el estudio DEFUSE-2, la RM se obtuvo en las primeras 12h tras la finalización de la trombectomía. Es bien sabido que tanto las oclusiones arteriales como los déficits de perfusión pueden evolucionar a lo largo del tiempo. Por ejemplo, en el grupo control del estudio REVASCAT, un 22.3% de los pacientes que inicialmente tenía una oclusión arterial presentó una recanalización arterial completa a las 24h¹⁴¹. Así, sería razonable pensar que transcurridas 12 horas de la intervención pueda existir una evolución de la hemodinámica cerebral que haga poco comparable el grado de reperfusión arterial evaluada en ese momento con el que se aprecia al finalizar la trombectomía mecánica.

Además estudiamos el valor de la reperfusión evaluada mediante RM de perfusión y mediante los grados angiográficos TICl como biomarcador subrogado de imagen del pronóstico clínico. Si queremos substituir la evaluación clínica a los tres meses por el resultado de un test de imagen, nos interesará seleccionar aquel que si es positivo, seleccione muchos pacientes con buen pronóstico y si es negativo, identifique a la mayor parte de los pacientes con mal pronóstico, es decir, buscaremos un test que tenga un alto VPP y un alto VPN. De acuerdo con nuestros resultados el VPP no varió en exceso entre los cuatro test, oscilando entre un mínimo de 63.4% del grado TICl 2b-3 y un máximo de 71.4% en el grado TICl 3. Tanto el volumen de hipoperfusión en TMax6s post-TM \geq 5mL como el índice de reperfusión \geq 90% tuvieron un VPP del 70%.

Las variaciones más importantes las encontramos en los resultados del VPN; en este caso el valor mínimo fue para el TICI 3 con un VPN del 58% mientras que el índice de reperfusión $\geq 90\%$ presentó un valor del 91.7%. Los resultados del TICI 2b-3 y del TMax6s post-TM $\geq 5\text{mL}$ mostraron un VPN de alrededor del 80%. Al evaluar estos resultados de forma conjunta, el test que presentó una mejor precisión global fue el índice de reperfusión $\geq 90\%$ seguido del volumen de hipoperfusión en TMax6s post-TM $\geq 5\text{mL}$ y del TICI2b-3, presentando estos dos últimos una precisión global en su capacidad predictiva bastante similar.

Algunos estudios han evaluado previamente el valor de la reperfusión en el pronóstico clínico de los pacientes, ya sea mediante angiografía convencional o mediante RM o TC de perfusión. En la tabla 6 se resumen los estimadores de precisión pronóstica de aquellos estudios que proporcionaban información de las variables de reperfusión arterial y de buen pronóstico funcional. Con estos datos hemos realizado tablas de contingencia y calculado los estadísticos de precisión pronóstica sobre la evolución funcional favorable (mRS 0-2).

Tabla 6. Estimadores de precisión pronóstica de la reperfusión arterial en estudios previos y en la cohorte FURIAS

Autor, año	n	Tiempo intervención- evaluación reperfusión	Definición de reperfusión	S	E	VPP	VPN
EVALUACIÓN MEDIANTE ANGIOGRAFÍA CONVENCIONAL							
Tomsick ¹⁴² , 2008	29	Estudio angiográfico final	TIMI 2b-3	65.2%	78.8%	57.7%	83.7%
Tomsick ¹⁴³ , 2014	200	Estudio angiográfico final	TICI 2b-3	71.9%	69.2%	48.2%	86.1%
			TICI 3	6%	99%	80%	69.7%
Campbell ¹⁴⁴ , 2016	401	Estudio angiográfico final	TICI2b-3	80.8%	27.6%	58.9%	52.9%
			TICI 3	44.8%	68.7%	64.7%	49.2%
Cohorte FURIAS	52	Estudio angiográfico final	TICI 2b-3	92.9%	37.5%	63.4%	81.8%
			TICI 3	53.6%	75%	71.4%	58%
EVALUACIÓN MEDIANTE RM DE PERFUSIÓN							
De Silva ¹¹³ , 2009	82	3-5 días	Reducción $>90\%$ en mapas TMax2s	73.7%	61.1%	66.7%	68.6%
Lansberg ⁶⁰ , 2012	99	$<12\text{h}$	Reducción $>50\%$ en mapas TMax6s	68.5%	53.3%	63.8%	58.5%
Cho ¹¹⁶ , 2015	46	$< 6\text{h}$	Reducción $>50\%$ en mapas TMax6s	83.3%	57.1%	55.6%	84.2%
Cohorte FURIAS	34	Mediana 80min	Reducción $>90\%$ en mapas TMax6s	93.3%	64.7%	70%	91.7%
	40		TMax6s postTM $\geq 5\text{mL}$	80%	65%	69.6%	76.5%

En general se observa que la definición de reperfusión como TICI 3 en el estudio angiográfico final tiene una mayor especificidad y un mayor valor predictivo positivo, es decir, la mayor parte de los pacientes en los que se consiga un grado TICI 3 final tendrán un buen pronóstico funcional. Por otro lado, tanto la sensibilidad como el valor predictivo negativo son más bajos que cuando consideramos reperfusión como un TICI 2b-3 lo que indica que algunos de los pacientes en los que no se consiga un grado TICI 3 también presentarán buen pronóstico y de acuerdo a los valores de los estimadores, la mayor parte de estos pacientes se encontrarán en el grupo de pacientes con un grado TICI 2b.

Los resultados de la RM de perfusión resultan algo más heterogéneos. Para comenzar, el momento de evaluación de la reperfusión varía entre los 80 minutos del presente estudio y los 3-5 días. El periodo de tiempo transcurrido entre el ictus agudo y la reperfusión determinará el destino del tejido en riesgo y por extensión el pronóstico funcional de los pacientes. Mientras que la reperfusión durante las primeras horas comporta un incremento en la tasa de recuperación funcional, se ha estimado que no aporta beneficio más allá de las 7h aproximadamente¹⁴⁵. De esta manera, cuando se evalúa la reperfusión pasado este límite temporal identificaremos no sólo a los pacientes que han presentado una reperfusión útil, sino también a aquellos en que la reperfusión se ha producido demasiado tarde como para tener un beneficio, es decir, se produce una reperfusión fútil. Probablemente esta es la razón de que nuestro estudio, que evalúa la reperfusión de forma precoz, presente en general unos valores mayores en todos los estimadores de precisión pronóstica que los estudios previamente realizados.

Por último, generamos diferentes modelos estadísticos para evaluar la fuerza de la asociación entre cada uno de los métodos de evaluación de la reperfusión y el pronóstico clínico ajustando por variables clínicas relevantes. La reperfusión se asoció con una mayor probabilidad de buen pronóstico a los tres meses en todos los modelos, pero este valor fue mayor cuando se utilizó el índice de reperfusión $\geq 90\%$ seguido del grado TICI2b-3.

En conjunto, nuestros resultados indican que el valor del índice de reperfusión $\geq 90\%$, evaluado inmediatamente tras el intervencionismo, es el mejor predictor de buen pronóstico clínico. No obstante, un biomarcador no sólo ha de ser válido y preciso sino también factible, reproducible y fácil de obtener. Estudios previos han calculado que

entre un 13 y un 20% de los pacientes que acuden a un hospital por un ictus agudo no pueden realizarse una RM, ya sea por contraindicaciones para la misma o por factores médicos como la inestabilidad clínica^{146,147}. El cálculo del índice de reperfusión no sólo precisa de la adquisición de dos imágenes por RM. Además, las imágenes obtenidas han de ser adecuadas, es decir, deben estar libres de artefactos y se han de poder reconstruir de forma fiable los mapas de perfusión. De acuerdo con los resultados de nuestro estudio, sólo en un 65.4% de los casos se pudo evaluar el índice de reperfusión de manera adecuada. Por el contrario, el 100% de los pacientes tuvo una evaluación TICl final. En conclusión, aunque el índice de reperfusión $\geq 90\%$ es el test más preciso para la predicción del pronóstico funcional en pacientes con un ictus agudo tratados mediante trombectomía mecánica está limitado por su poca factibilidad. El grado angiográfico TICl2b-3 es probablemente el mejor marcador subrogado de pronóstico clínico al combinar un alto valor pronóstico y una gran factibilidad en pacientes sometidos a tratamiento endovascular. No obstante, la realización seriada de estudios de perfusión tisular nos ha permitido investigar sobre los mecanismos que acontecen en las primeras horas de la isquemia.

Las fortalezas del presente estudio radican en la inclusión prospectiva de los pacientes, su evaluación estandarizada y el uso de una estrategia común de tratamiento que incluyó el uso de dispositivos de segunda generación con eficacia probada. No obstante, presenta algunas limitaciones que merecen ser comentadas. En primer lugar, se trata de un análisis preliminar de un estudio en marcha por lo que el número de pacientes incluidos por el momento es pequeño. Se calcula una inclusión final de unos 90 pacientes que permitirá la elaboración de conclusiones mejor fundadas. En segundo lugar, debido a limitaciones horarias de la sala de RM y a la falta de disponibilidad inmediata no hubo una inclusión consecutiva de todos los pacientes que acudieron por un ictus agudo y fueron candidatos a TEV, con la finalidad de no incrementar el tiempo puerta-punción femoral de forma innecesaria. No obstante, las características clínicas de los pacientes incluidos en el estudio fueron similares a la del resto de pacientes que fueron tratados mediante trombectomía mecánica en el mismo periodo. Por último, la adquisición de la imagen se realizó mediante un escáner de 3T lo que podría limitar la generalizabilidad de los resultados.

6.CONCLUSIONES

1. La angiografía dinámica por RM demostró ser una técnica factible y fiable en pacientes con un ictus agudo. Permitió una mejor evaluación del lugar de la oclusión y de la presencia de flujo anterógrado a través del trombo que las técnicas de angioRM convencionales y posibilitó la evaluación dinámica de la colateralidad arterial y del drenaje venoso.
2. La presencia de una mayor cantidad de calcio en la pared de la arteria carótida intracraneal se asoció de forma independiente a una mayor resistencia a la recanalización arterial y a un peor pronóstico funcional en pacientes con un ictus agudo que fueron tratados mediante trombectomía mecánica.
3. Los grados de reperfusión TICI y la reperfusión evaluada mediante RM estuvieron estrechamente relacionados en una cohorte de pacientes con un ictus agudo que recibieron tratamiento endovascular. El grado angiográfico TICI2b-3 fue el mejor marcador subrogado de pronóstico clínico al combinar un alto valor pronóstico y una gran factibilidad. La realización seriada de estudios de perfusión tisular nos permitió investigar sobre los mecanismos implicados en la reperfusión en las primeras horas de la isquemia.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Jauch EC, Saver JL, Adams HP, Bruno A, Connors JJB, Demaerschalk BM, Khatri P, McMullan PW, Qureshi AI, Rosenfield K, Scott PA, Summers DR, Wang DZ, Wintermark M, Yonas H, American Heart Association Stroke Council, Council on Cardiovascular Nursing, Council on Peripheral Vascular Disease, Council on Clinical Cardiology. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2013;44:870–947.
2. Committee TESOEE, Committee TEW. Guidelines for Management of Ischaemic Stroke and Transient Ischaemic Attack 2008. *Cerebrovasc. Dis*. 2008;25:457–507.
3. Abilleira S, Dávalos A, Chamorro A, Alvarez-Sabín J, Ribera A, Gallofré M, Catalan Stroke Code and Thrombolysis Study Group. Outcomes of intravenous thrombolysis after dissemination of the stroke code and designation of new referral hospitals in Catalonia: the Catalan Stroke Code and Thrombolysis (Cat-SCT) Monitored Study. *Stroke*. 2011;42:2001–2006.
4. Wardlaw JM, Murray V, Berge E. Thrombolysis for acute ischaemic stroke. *The Cochrane* 2014;
5. del Zoppo GJ, Poeck K, Pessin MS, Wolpert SM, Furlan AJ, Ferbert A, Alberts MJ, Zivin JA, Wechsler L, Busse O, Greenlee R, Brass L, Mohr JP, Feldmann E, Hacke W, Kase CS, Biller J, Gress D, Otis SM. Recombinant tissue plasminogen activator in acute thrombotic and embolic stroke. *Annals of Neurology*. 1992;32:78–86.
6. Kim YS, Garami Z, Mikulik R, Molina CA, Alexandrov AV, Collaborators FTC. Early Recanalization Rates and Clinical Outcomes in Patients With Tandem Internal Carotid Artery/Middle Cerebral Artery Occlusion and Isolated Middle Cerebral Artery Occlusion. *Stroke*. 2005;36:869–871.
7. Rha J-H, Saver JL. The Impact of Recanalization on Ischemic Stroke Outcome. *Stroke*. 2007;38:967–973.
8. del Zoppo GJ, Higashida RT, Furlan AJ, Pessin MS, Rowley HA, Gent M. PROACT: A Phase II Randomized Trial of Recombinant Pro-Urokinase by Direct Arterial Delivery in Acute Middle Cerebral Artery Stroke. *Stroke*. 1998;29:4–11.
9. Furlan A, Higashida R, Wechsler L, Gent M, Rowley H, Kase C, Pessin M, Ahuja A, Callahan F, Clark WM, Silver F, Rivera F, Investigators FTP. Intra-arterial Prourokinase for Acute Ischemic Stroke. *JAMA*. 1999;282:2003.
10. Ogawa A, Mori E, Minematsu K, Taki W, Takahashi A, Nemoto S, Miyamoto S, Sasaki M, Inoue T, Group FTMJS. Randomized Trial of Intraarterial Infusion of Urokinase Within 6 Hours of Middle Cerebral Artery Stroke. *Stroke*. 2007;38:2633–2639.
11. Lewandowski CA, Frankel M, Tomsick TA, Broderick J, Frey J, Clark W, Starkman S, Grotta J, Spilker J, Khoury J, Brott T. Combined Intravenous and Intra-Arterial r-TPA Versus Intra-Arterial Therapy of Acute Ischemic Stroke. *Stroke*. 1999;30:2598–2605.

12. Investigators TIS. Combined Intravenous and Intra-Arterial Recanalization for Acute Ischemic Stroke: The Interventional Management of Stroke Study. *Stroke*. 2004;35:904–911.
13. Gobin YP, Starkman S, Duckwiler GR, Grobelny T, Kidwell CS, Jahan R, Pile-Spellman J, Segal A, Vinuela F, Saver JL. MERCI 1: a phase 1 study of Mechanical Embolus Removal in Cerebral Ischemia. *Stroke*. 2004;35:2848–2854.
14. Saver JL, Jahan R, Levy EI, Jovin TG, Baxter B, Nogueira RG, Clark W, Budzik R, Zaidat OO, SWIFT Trialists. Solitaire flow restoration device versus the Merci Retriever in patients with acute ischaemic stroke (SWIFT): a randomised, parallel-group, non-inferiority trial. *Lancet*. 2012;380:1241–1249.
15. Nogueira RG, Lutsep HL, Gupta R, Jovin TG, Albers GW, Walker GA, Liebeskind DS, Smith WS, TREVO 2 Trialists. Trevo versus Merci retrievers for thrombectomy revascularisation of large vessel occlusions in acute ischaemic stroke (TREVO 2): a randomised trial. *Lancet*. 2012;380:1231–1240.
16. Ciccone A, Valvassori L, Nichelatti M, Sgoifo A, Ponzio M, Sterzi R, Boccardi E, SYNTHESIS Expansion Investigators. Endovascular treatment for acute ischemic stroke. *N. Engl. J. Med*. 2013;368:904–913.
17. Broderick JP, Palesch YY, Demchuk AM, Yeatts SD, Khatri P, Hill MD, Jauch EC, Jovin TG, Yan B, Silver FL, Kummer von R, Molina CA, Demaerschalk BM, Budzik R, Clark WM, Zaidat OO, Malisch TW, Goyal M, Schonewille WJ, Mazighi M, Engelter ST, Anderson C, Spilker J, Carrozzella J, Ryckborst KJ, Janis LS, Martin RH, Foster LD, Tomsick TA, Interventional Management of Stroke (IMS) III Investigators. Endovascular therapy after intravenous t-PA versus t-PA alone for stroke. *N. Engl. J. Med*. 2013;368:893–903.
18. Kidwell CS, Jahan R, Gornbein J, Alger JR, Nenov V, Ajani Z, Feng L, Meyer BC, Olson S, Schwamm LH, Yoo AJ, Marshall RS, Meyers PM, Yavagal DR, Wintermark M, Guzy J, Starkman S, Saver JL, MR RESCUE Investigators. A trial of imaging selection and endovascular treatment for ischemic stroke. *N. Engl. J. Med*. 2013;368:914–923.
19. Nogueira RG, Gupta R, Dávalos A. IMS-III and SYNTHESIS Expansion Trials of Endovascular Therapy in Acute Ischemic Stroke. *Stroke*. 2013;44:3272–3274.
20. Campbell BCV, Mitchell PJ, Kleinig TJ, Dewey HM, Churilov L, Yassi N, Yan B, Dowling RJ, Parsons MW, Oxley TJ, Wu TY, Brooks M, Simpson MA, Miteff F, Levi CR, Krause M, Harrington TJ, Faulder KC, Steinfors BS, Priglinger M, Ang T, Scroop R, Barber PA, McGuinness B, Wijeratne T, Phan TG, Chong W, Chandra RV, Bladin CF, Badve M, Rice H, de Villiers L, Ma H, Desmond PM, Donnan GA, Davis SM, EXTEND-IA Investigators. Endovascular therapy for ischemic stroke with perfusion-imaging selection. *N. Engl. J. Med*. 2015;372:1009–1018.
21. Saver JL, Goyal M, Bonafe A, Diener H-C, Levy EI, Pereira VM, Albers GW, Cognard C, Cohen DJ, Hacke W, Jansen O, Jovin TG, Mattle HP, Nogueira RG, Siddiqui AH, Yavagal DR, Baxter BW, Devlin TG, Lopes DK, Reddy VK, Mesnil de Rochemont du R, Singer OC, Jahan R, SWIFT PRIME Investigators.

- Stent-retriever thrombectomy after intravenous t-PA vs. t-PA alone in stroke. *N. Engl. J. Med.* 2015;372:2285–2295.
22. Goyal M, Demchuk AM, Menon BK, Eesa M, Rempel JL, Thornton J, Roy D, Jovin TG, Willinsky RA, Sapkota BL, Dowlatshahi D, Frei DF, Kamal NR, Montanera WJ, Poppe AY, Ryckborst KJ, Silver FL, Shuaib A, Tampieri D, Williams D, Bang OY, Baxter BW, Burns PA, Choe H, Heo J-H, Holmstedt CA, Jankowitz B, Kelly M, Linares G, Mandzia JL, Shankar J, Sohn S-I, Swartz RH, Barber PA, Coutts SB, Smith EE, Morrish WF, Weill A, Subramaniam S, Mitha AP, Wong JH, Lowerison MW, Sajobi TT, Hill MD, ESCAPE Trial Investigators. Randomized assessment of rapid endovascular treatment of ischemic stroke. *N. Engl. J. Med.* 2015;372:1019–1030.
 23. Jovin TG, Chamorro A, Cobo E, de Miquel MA, Molina CA, Rovira A, San Román L, Serena J, Abilleira S, Ribó M, Millán M, Urra X, Cardona P, López-Cancio E, Tomasello A, Castaño C, Blasco J, Aja L, Dorado L, Quesada H, Rubiera M, Hernandez-Pérez M, Goyal M, Demchuk AM, Kummer von R, Gallofré M, Dávalos A, REVASCAT Trial Investigators. Thrombectomy within 8 hours after symptom onset in ischemic stroke. *N. Engl. J. Med.* 2015;372:2296–2306.
 24. Berkhemer OA, Fransen PSS, Beumer D, van den Berg LA, Lingsma HF, Yoo AJ, Schonewille WJ, Vos JA, Nederkoorn PJ, Wermer MJH, van Walderveen MAA, Staals J, Hofmeijer J, van Oostayen JA, Lycklama à Nijeholt GJ, Boiten J, Brouwer PA, Emmer BJ, de Bruijn SF, van Dijk LC, Kappelle LJ, Lo RH, van Dijk EJ, de Vries J, de Kort PLM, van Rooij WJJ, van den Berg JSP, van Hasselt BAAM, Aerden LAM, Dallinga RJ, Visser MC, Bot JCJ, Vroomen PC, Eshghi O, Schreuder THCML, Heijboer RJJ, Keizer K, Tielbeek AV, Hertog den HM, Gerrits DG, van den Berg-Vos RM, Karas GB, Steyerberg EW, Flach HZ, Marquering HA, Sprengers MES, Jenniskens SFM, Beenen LFM, van den Berg R, Koudstaal PJ, van Zwam WH, Roos YBWEM, van der Lugt A, van Oostenbrugge RJ, Majoie CBLM, Dippel DWJ, MR CLEAN Investigators. A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke. *N. Engl. J. Med.* 2015;372:11–20.
 25. Bracard S, Ducrocq X, Mas J-L, Soudant M, Oppenheim C, Moulin T, Guillemin F, THRACE investigators. Mechanical thrombectomy after intravenous alteplase versus alteplase alone after stroke (THRACE): a randomised controlled trial. *Lancet Neurol.* 2016;15:1138–1147.
 26. Muir KW, Ford GA, Messow C-M, Ford I, Murray A, Clifton A, Brown MM, Madigan J, Lenthall R, Robertson F, Dixit A, Cloud GC, Wardlaw J, Freeman J, White P, PISTE Investigators. Endovascular therapy for acute ischaemic stroke: the Pragmatic Ischaemic Stroke Thrombectomy Evaluation (PISTE) randomised, controlled trial. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.* 2017;88:38–44.
 27. Goyal M, Menon BK, van Zwam WH, Dippel DWJ, Mitchell PJ, Demchuk AM, Dávalos A, Majoie CBLM, van der Lugt A, de Miquel MA, Donnan GA, Roos YBWEM, Bonafe A, Jahan R, Diener H-C, van den Berg LA, Levy EI, Berkhemer OA, Pereira VM, Rempel J, Millán M, Davis SM, Roy D, Thornton J, Román LS, Ribó M, Beumer D, Stouch B, Brown S, Campbell BCV, van Oostenbrugge RJ, Saver JL, Hill MD, Jovin TG, HERMES collaborators. Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from five randomised trials. *Lancet.* 2016;

28. Powers WJ, Derdeyn CP, Biller J, Coffey CS, Hoh BL, Jauch EC, Johnston KC, Johnston SC, Khalessi AA, Kidwell CS, Meschia JF, Ovbiagele B, Yavagal DR. 2015 American Heart Association/American Stroke Association Focused Update of the 2013 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke Regarding Endovascular Treatment A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2015;46:3020–3035.
29. Goyal M, Jadhav AP. Denominator fallacy revisited. *J Neurointerv Surg*. 2016;:neurintsurg–2016–012486.
30. Wardlaw JM, Mielke O. Early signs of brain infarction at CT: observer reliability and outcome after thrombolytic treatment--systematic review. *Radiology*. 2005;235:444–453.
31. Wheeler HM, Mlynash M, Inoue M, Tipirneni A, Liggins J, Zaharchuk G, Straka M, Kemp S, Bammer R, Lansberg MG, Albers GW, DEFUSE 2 Investigators. Early diffusion-weighted imaging and perfusion-weighted imaging lesion volumes forecast final infarct size in DEFUSE 2. *Stroke*. 2013;44:681–685.
32. Chalela JA, Kidwell CS, Nentwich LM, Luby M, Butman JA, Demchuk AM, Hill MD, Patronas N, Latour L, Warach S. Magnetic resonance imaging and computed tomography in emergency assessment of patients with suspected acute stroke: a prospective comparison. *The Lancet*. 2007;369:293–298.
33. Campbell BCV, Yassi N, Ma H, Sharma G, Salinas S, Churilov L, Meretoja A, Parsons MW, Desmond PM, Lansberg MG, Donnan GA, Davis SM. Imaging selection in ischemic stroke: feasibility of automated CT-perfusion analysis. *International Journal of Stroke*. 2014;10:51–54.
34. Biomarkers Definitions Working Group. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clin. Pharmacol. Ther*. 2001;69:89–95.
35. Quinn TJ, Dawson J, Walters MR, Lees KR. Functional outcome measures in contemporary stroke trials. *Int J Stroke*. 2009;4:200–205.
36. Kummer von R, Allen KL, Holle R, Bozzao L, Bastianello S, Manelfe C, Bluhmki E, Ringleb P, Meier DH, Hacke W. Acute stroke: usefulness of early CT findings before thrombolytic therapy. *Radiology*. 1997;205:327–333.
37. IST-3 collaborative group. Association between brain imaging signs, early and late outcomes, and response to intravenous alteplase after acute ischaemic stroke in the third International Stroke Trial (IST-3): secondary analysis of a randomised controlled trial. *Lancet Neurol*. 2015;14:485–496.
38. Index for the 10th World Stroke Congress 2016 abstracts. *International Journal of Stroke*. 2016;11:298–307.
39. 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;355:1670–1674.
40. Imai K, Mori T, Izumoto H, Watanabe M, Kunieda T, Takabatake N, Yamamoto

- S. MR imaging-based localized intra-arterial thrombolysis assisted by mechanical clot disruption for acute ischemic stroke due to middle cerebral artery occlusion. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2011;32:748–752.
41. McTaggart RA, Jovin TG, Lansberg MG, Mlynash M, Jayaraman MV, Choudhri OA, Inoue M, Marks MP, Albers GW, DEFUSE 2 Investigators. Alberta stroke program early computed tomographic scoring performance in a series of patients undergoing computed tomography and MRI: reader agreement, modality agreement, and outcome prediction. *Stroke*. 2015;46:407–412.
 42. Han M, Choi JW, Rim N-J, Kim SY, Suh H-I, Lee KS, Hong JM, Lee JS. Cerebral infarct volume measurements to improve patient selection for endovascular treatment. *Medicine*. 2016;95:e4702.
 43. Gerber JC, Petrova M, Krukowski P, Kuhn M, Abramyuk A, Bodechtel U, Dzialowski I, Engellandt K, Kitzler H, Pallesen L-P, Schneider H, Kummer von R, Puetz V, Linn J. Collateral state and the effect of endovascular reperfusion therapy on clinical outcome in ischemic stroke patients. *Brain Behav*. 2016;6:e00513.
 44. Hill MD, Rowley HA, Adler F, Eliasziw M, Furlan A, Higashida RT, Wechsler LR, Roberts HC, Dillon WP, Fischbein NJ, Firszt CM, Schulz GA, Buchan AM, PROACT-II Investigators. Selection of acute ischemic stroke patients for intra-arterial thrombolysis with pro-urokinase by using ASPECTS. *Stroke*. 2003;34:1925–1931.
 45. Demchuk AM, Hill MD, Barber PA, Silver B, Patel SC, Levine SR, NINDS rtPA Stroke Study Group, NIH. Importance of early ischemic computed tomography changes using ASPECTS in NINDS rtPA Stroke Study. *Stroke*. 2005;36:2110–2115.
 46. Dzialowski I, Hill MD, Coutts SB, Demchuk AM, Kent DM, Wunderlich O, Kummer von R. Extent of early ischemic changes on computed tomography (CT) before thrombolysis: prognostic value of the Alberta Stroke Program Early CT Score in ECASS II. *Stroke*. 2006;37:973–978.
 47. Hill MD, Demchuk AM, Goyal M, Jovin TG, Foster LD, Tomsick TA, Kummer von R, Yeatts SD, Palesch YY, Broderick JP, IMS3 Investigators. Alberta Stroke Program early computed tomography score to select patients for endovascular treatment: Interventional Management of Stroke (IMS)-III Trial. *Stroke*. 2014;45:444–449.
 48. Inoue M, Olivot J-M, Labreuche J, Mlynash M, Tai W, Albucher J-F, Meseguer E, Amarenco P, Mazighi M. Impact of diffusion-weighted imaging Alberta stroke program early computed tomography score on the success of endovascular reperfusion therapy. *Stroke*. 2014;45:1992–1998.
 49. Apoil M, Turc G, Tisserand M, Calvet D, Naggara O, Domingo V, Baron J-C, Oppenheim C, Touzé E. Clinical and magnetic resonance imaging predictors of very early neurological response to intravenous thrombolysis in patients with middle cerebral artery occlusion. *J Am Heart Assoc*. 2013;2:e000511–e000511.
 50. Abstracts for the 10th World Stroke Congress, 2016. *International Journal of*

Stroke. 2016;11:4–288.

51. Sanák D, Nosál V, Horák D, Bártková A, Zelenák K, Herzig R, Bucil J, Skoloudík D, Burval S, Cisaríková V, Vlachová I, Köcher M, Zapletalová J, Kurca E, Kanovský P. Impact of diffusion-weighted MRI-measured initial cerebral infarction volume on clinical outcome in acute stroke patients with middle cerebral artery occlusion treated by thrombolysis. *Neuroradiology*. 2006;48:632–639.
52. Yoo AJ, Verduzco LA, Schaefer PW, Hirsch JA, Rabinov JD, González RG. MRI-based selection for intra-arterial stroke therapy: value of pretreatment diffusion-weighted imaging lesion volume in selecting patients with acute stroke who will benefit from early recanalization. *Stroke*. 2009;40:2046–2054.
53. Simonsen CZ, Sørensen LH, Karabegovic S, Mikkelsen IK, Schmitz ML, Juul N, Yoo AJ, Andersen G. MRI before intraarterial therapy in ischemic stroke: feasibility, impact, and safety. *J. Cereb. Blood Flow Metab*. 2014;34:1076–1081.
54. Olivot J-M, Mosimann PJ, Labreuche J, Inoue M, Meseguer E, Desilles J-P, Rouchaud A, Klein IF, Straka M, Bammer R, Mlynash M, Amarenco P, Albers GW, Mazighi M. Impact of diffusion-weighted imaging lesion volume on the success of endovascular reperfusion therapy. *Stroke*. 2013;44:2205–2211.
55. Gilgen MD, Klimek D, Liesirova KT, Meisterernst J, Klinger-Gratz PP, Schroth G, Mordasini P, Hsieh K, Slotboom J, Heldner MR, Broeg-Morvay A, Mono M-L, Fischer U, Mattle HP, Arnold M, Gralla J, El-Koussy M, Jung S. Younger Stroke Patients With Large Pretreatment Diffusion-Weighted Imaging Lesions May Benefit From Endovascular Treatment. *Stroke*. 2015;46:2510–2516.
56. Albers GW, Thijs VN, Wechsler L, Kemp S, Schlaug G, Skalabrin E, Bammer R, Kakuda W, Lansberg MG, Shuaib A, Coplin W, Hamilton S, Moseley M, Marks MP, DEFUSE Investigators. Magnetic resonance imaging profiles predict clinical response to early reperfusion: the diffusion and perfusion imaging evaluation for understanding stroke evolution (DEFUSE) study. *Annals of Neurology*. 2006;60:508–517.
57. Davis SM, Donnan GA, Parsons MW, Levi C, Butcher KS, Peeters A, Barber PA, Bladin C, De Silva DA, Byrnes G, Chalk JB, Fink JN, Kimber TE, Schultz D, Hand PJ, Frayne J, Hankey G, Muir K, Gerraty R, Tress BM, Desmond PM, EPITHET Investigators. Effects of alteplase beyond 3 h after stroke in the Echoplanar Imaging Thrombolytic Evaluation Trial (EPITHET): a placebo-controlled randomised trial. *Lancet Neurol*. 2008;7:299–309.
58. Olivot J-M, Mlynash M, Thijs VN, Kemp S, Lansberg MG, Wechsler L, Bammer R, Marks MP, Albers GW. Optimal Tmax threshold for predicting penumbral tissue in acute stroke. *Stroke*. 2009;40:469–475.
59. Ogata T, Christensen S, Nagakane Y, Ma H, Campbell BCV, Churilov L, Lansberg MG, Straka M, De Silva DA, Mlynash M, Bammer R, Olivot J-M, Desmond PM, Albers GW, Davis SM, Donnan GA, EPITHET and DEFUSE Investigators. The effects of alteplase 3 to 6 hours after stroke in the EPITHET-DEFUSE combined dataset: post hoc case-control study. *Stroke*. 2013;44:87–93.

60. Lansberg MG, Straka M, Kemp S, Mlynash M, Wechsler LR, Jovin TG, Wilder MJ, Lutsep HL, Czartoski TJ, Bernstein RA, Chang CWJ, Warach S, Fazekas F, Inoue M, Tipirneni A, Hamilton SA, Zaharchuk G, Marks MP, Bammer R, Albers GW, DEFUSE 2 study investigators. MRI profile and response to endovascular reperfusion after stroke (DEFUSE 2): a prospective cohort study. *Lancet Neurol.* 2012;11:860–867.
61. Wardlaw JM, Keir SL, Bastin ME, Armitage PA, Rana AK. Is diffusion imaging appearance an independent predictor of outcome after ischemic stroke? *Neurology.* 2002;59:1381–1387.
62. Tong DC, Adami A, Moseley ME, Marks MP. Relationship between apparent diffusion coefficient and subsequent hemorrhagic transformation following acute ischemic stroke. *Stroke.* 2000;31:2378–2384.
63. Tong DC, Adami A, Moseley ME, Marks MP. Prediction of hemorrhagic transformation following acute stroke: role of diffusion- and perfusion-weighted magnetic resonance imaging. *Arch. Neurol.* 2001;58:587–593.
64. Oppenheim C, Samson Y, Dormont D, Crozier S, Manai R, Rancurel G, Frédy D, Marsault C. DWI prediction of symptomatic hemorrhagic transformation in acute MCA infarct. *J Neuroradiol.* 2002;29:6–13.
65. Selim M, Fink JN, Kumar S, Caplan LR, Horkan C, Chen Y, Linfante I, Schlaug G. Predictors of hemorrhagic transformation after intravenous recombinant tissue plasminogen activator: prognostic value of the initial apparent diffusion coefficient and diffusion-weighted lesion volume. *Stroke.* 2002;33:2047–2052.
66. Kim EY, Na DG, Kim SS, Lee KH, Ryoo JW, Kim HK. Prediction of hemorrhagic transformation in acute ischemic stroke: role of diffusion-weighted imaging and early parenchymal enhancement. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2005;26:1050–1055.
67. Shelton FN, Reding MJ. Effect of lesion location on upper limb motor recovery after stroke. *Stroke.* 2001;32:107–112.
68. Puig J, Pedraza S, Blasco G, Daunis-I-Estadella J, Prados F, Remollo S, Prats-Galino A, Soria G, Boada I, Castellanos M, Serena J. Acute damage to the posterior limb of the internal capsule on diffusion tensor tractography as an early imaging predictor of motor outcome after stroke. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2011;32:857–863.
69. Zhu LL, Lindenberg R, Alexander MP, Schlaug G. Lesion Load of the Corticospinal Tract Predicts Motor Impairment in Chronic Stroke. *Stroke.* 2010;41:910–915.
70. Feng W, Wang J, Chhatbar PY, Doughty C, Landsittel D, Lioutas VA, Kautz SA, Schlaug G. Corticospinal tract lesion load: An imaging biomarker for stroke motor outcomes. *Annals of Neurology.* 2015;78:860–870.
71. Munsch F, Sagnier S, Asselineau J, Bigourdan A, Guttman CR, Debruxelles S, Poli M, Renou P, Perez P, Dousset V, Sibon I, Tourdias T. Stroke Location Is an Independent Predictor of Cognitive Outcome. *Stroke.* 2016;47:66–73.

72. Cheng B, Forkert ND, Zavaglia M, Hilgetag CC, Golsari A, Siemonsen S, Fiehler J, Pedraza S, Puig J, Cho T-H, Alawneh J, Baron J-C, Ostergaard L, Gerloff C, Thomalla G. Influence of stroke infarct location on functional outcome measured by the modified rankin scale. *Stroke*. 2014;45:1695–1702.
73. Yassi N, Churilov L, Campbell BCV, Sharma G, Bammer R, Desmond PM, Parsons MW, Albers GW, Donnan GA, Davis SM, EPITHET Investigators, DEFUSE Investigators. The association between lesion location and functional outcome after ischemic stroke. *Int J Stroke*. 2015;10:1270–1276.
74. Wu O, Cloonan L, Mocking SJT, Bouts MJRJ, Copen WA, Cougo-Pinto PT, Fitzpatrick K, Kanakis A, Schaefer PW, Rosand J, Furie KL, Rost NS. Role of Acute Lesion Topography in Initial Ischemic Stroke Severity and Long-Term Functional Outcomes. *Stroke*. 2015;46:2438–2444.
75. Mlynash M, Lansberg MG, De Silva DA, Lee J, Christensen S, Straka M, Campbell BCV, Bammer R, Olivot J-M, Desmond P, Donnan GA, Davis SM, Albers GW, DEFUSE-EPITHET Investigators. Refining the definition of the malignant profile: insights from the DEFUSE-EPITHET pooled data set. *Stroke*. 2011;42:1270–1275.
76. Nogueira RG, Haussen DC, Dehkharghani S, Rebello LC, Lima A, Bowen M, Belagaje S, Anderson A, Frankel M. Large Volumes of Critically Hypoperfused Penumbra Tissue Do Not Preclude Good Outcomes After Complete Endovascular Reperfusion: Redefining Malignant Profile. *Stroke*. 2016;47:94–98.
77. Latour LL, Kang D-W, Ezzeddine MA, Chalela JA, Warach S. Early blood-brain barrier disruption in human focal brain ischemia. *Annals of Neurology*. 2004;56:468–477.
78. Warach S, Latour LL. Evidence of reperfusion injury, exacerbated by thrombolytic therapy, in human focal brain ischemia using a novel imaging marker of early blood-brain barrier disruption. *Stroke*. 2004;35:2659–2661.
79. Kassner A, Merali Z. Assessment of Blood–Brain Barrier Disruption in Stroke. *Stroke*. 2015;46:3310–3315.
80. Bisdas S, Hartel M, Cheong LH, Koh TS, Vogl TJ. Prediction of subsequent hemorrhage in acute ischemic stroke using permeability CT imaging and a distributed parameter tracer kinetic model. *Journal of Neuroradiology*. 2007;34:101–108.
81. Bang OY, Buck BH, Saver JL, Alger JR, Yoon SR, Starkman S, Ovbiagele B, Kim D, Ali LK, Sanossian N, Jahan R, Duckwiler GR, Vinuela F, Salamon N, Villablanca JP, Liebeskind DS. Prediction of hemorrhagic transformation after recanalization therapy using T2*-permeability magnetic resonance imaging. *Annals of Neurology*. 2007;62:170–176.
82. Scalzo F, Alger JR, Hu X, Saver JL, Dani KA, Muir KW, Demchuk AM, Coutts SB, Luby M, Warach S, Liebeskind DS, STIR/VISTA Imaging Investigators. Multi-center prediction of hemorrhagic transformation in acute ischemic stroke using permeability imaging features. *Magn Reson Imaging*. 2013;31:961–969.

83. Gács G, Fox AJ, Barnett HJ, Vinuela F. CT visualization of intracranial arterial thromboembolism. *Stroke*. 1983;14:756–762.
84. Riedel CH, Jensen U, Rohr A, Tietke M, Alfke K, Ulmer S, Jansen O. Assessment of Thrombus in Acute Middle Cerebral Artery Occlusion Using Thin-Slice Nonenhanced Computed Tomography Reconstructions. *Stroke*. 2010;41:1659–1664.
85. Riedel CH, Zoubie J, Ulmer S, Gierthmuehlen J, Jansen O. Thin-Slice Reconstructions of Nonenhanced CT Images Allow for Detection of Thrombus in Acute Stroke. *Stroke*. 2012;43:2319–2323.
86. Puetz V, Dzialowski I, Hill MD, Subramaniam S, Sylaja PN, Krol A, O'Reilly C, Hudon ME, Hu WY, Coutts SB, Barber PA, Watson T, Roy J, Demchuk AM. Intracranial thrombus extent predicts clinical outcome, final infarct size and hemorrhagic transformation in ischemic stroke: the clot burden score. *Int J Stroke*. 2008;3:230–236.
87. Santos EMM, Marquering HA, Blanken den MD, Berkhemer OA, Boers AMM, Yoo AJ, Beenen LF, Treurniet KM, Wismans C, van Noort K, Lingsma HF, Dippel DWJ, van der Lugt A, van Zwam WH, Roos YBWEM, van Oostenbrugge RJ, Niessen WJ, Majoie CB, Investigators OBOTMC, Fransen PSS, Beumer D, van den Berg LA, Schonewille WJ, Vos JA, Nederkoorn PJ, Wermer MJH, van Walderveen MAA, Staals J, Hofmeijer J, van Oostayen JA, Nijeholt GJL, Boiten J, Brouwer PA, Emmer BJ, de Bruijn SF, van Dijk LC, Kappelle LJ, Lo RH, van Dijk EJ, de Vries J, de Kort PLM, van den Berg JSP, van Hasselt BAAM, Aerden LAM, Dallinga RJ, Visser MC, Bot JCJ, Vroomen PC, Eshghi O, Schreuder THCML, Heijboer RJJ, Keizer K, Tielbeek AV, Hertog den HM, Gerrits DG, van den Berg-Vos RM, Karas GB, Sprengers MES, Jenniskens SFM, van den Berg R, Koudstaal PJ, Flach HZ, Steyerberg EW, Brown MM, Liebig T, Stijnen T, Andersson T, Mattle HP, Wahlgren N, van der Heijden E, Ghannouti N, Fleitour N, Hooijenga I, Lindl-Velema A, Puppels C, Pellikaan W, Janssen K, Aaldering N, Elfrink M, de Meris J, Geerlings A, van Vemde G, de Ridder A, Greebe P, de Bont-Stikkelbroeck J, Struijk W, Simons T, Messchendorp G, van der Minne F, Bongenaar H, Bodde K, Licher S, Boodt N, Ros A, Venema E, Slokkers I, Ganpat R-J, Mulder M, Saiedie N, Heshmatollah A, Schipperen S, Vinken S, van Boxtel T, Koets J, Boers M, Borst J, Jansen I, Kappelhof M, Lucas M, Geuskens R, Barros RS, Dobbe R, Csizmadia M. Thrombus Permeability Is Associated With Improved Functional Outcome and Recanalization in Patients With Ischemic Stroke. *Stroke*. 2016;47:732–741.
88. Liebeskind DS, Sanossian N, Yong WH, Starkman S, Tsang MP, Moya AL, Zheng DD, Abolian AM, Kim D, Ali LK, Shah SH, Towfighi A, Ovbiagele B, Kidwell CS, Tateshima S, Jahan R, Duckwiler GR, Vinuela F, Salamon N, Villablanca JP, Vinters HV, Marder VJ, Saver JL. CT and MRI Early Vessel Signs Reflect Clot Composition in Acute Stroke. *Stroke*. 2011;42:1237–1243.
89. Legrand L, Naggara O, Turc G, Mellerio C, Roca P, Calvet D, Labeyrie M-A, Baron J-C, Mas J-L, Meder J-F, Touzé E, Oppenheim C. Clot burden score on admission T2*-MRI predicts recanalization in acute stroke. *Stroke*. 2013;44:1878–1884.
90. Seners P, Turc G, Maier B, Mas J-L, Oppenheim C, Baron J-C. Incidence and

- Predictors of Early Recanalization After Intravenous Thrombolysis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke*. 2016;47:2409–2412.
91. Riedel CH, Zimmermann P, Jensen-Kondering U, Stingele R, Deuschl G, Jansen O. The Importance of Size. *Stroke*. 2011;42:1775–1777.
 92. Mocco J, Zaidat OO, Kummer von R, Yoo AJ, Gupta R, Lopes D, Frei D, Shownkeen H, Budzik R, Ajani ZA, Grossman A, Altschul D, McDougall C, Blake L, Fitzsimmons B-F, Yavagal D, Terry J, Farkas J, Lee SK, Baxter B, Wiesmann M, Knauth M, Heck D, Hussain S, Chiu D, Alexander MJ, Malisch T, Kirmani J, Miskolczi L, Khatri P. Aspiration Thrombectomy After Intravenous Alteplase Versus Intravenous Alteplase Alone. *Stroke*. 2016;47:2331–2338.
 93. Rohan V, Baxa J, Tupy R, Cerna L, Sevcik P, Friesl M, Polivka J, Polivka J, Ferda J. Length of Occlusion Predicts Recanalization and Outcome After Intravenous Thrombolysis in Middle Cerebral Artery Stroke. *Stroke*. 2014;45:2010–2017.
 94. Friedrich B, Gawlitza M, Schob S, Hobohm C, Raviolo M, Hoffmann K-T, Lobsien D. Distance to Thrombus in Acute Middle Cerebral Artery Occlusion. *Stroke*. 2015;46:692–696.
 95. Horsch AD, Dankbaar JW, Niesten JM, van Seeters T, van der Schaaf IC, van der Graaf Y, Mali WPTM, Velthuis BK, Dutch Acute Stroke Study Investigators. Predictors of reperfusion in patients with acute ischemic stroke. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2015;36:1056–1062.
 96. Fanou EM, Knight J, Aviv RI, Hojjat S-P, Symons SP, Zhang L, Wintermark M. Effect of Collaterals on Clinical Presentation, Baseline Imaging, Complications, and Outcome in Acute Stroke. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2015;36:2285–2291.
 97. Tan IYL, Demchuk AM, Hopyan J, Zhang L, Gladstone D, Wong K, Martin M, Symons SP, Fox AJ, Aviv RI. CT angiography clot burden score and collateral score: correlation with clinical and radiologic outcomes in acute middle cerebral artery infarct. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2009;30:525–531.
 98. Puetz V, Dzialowski I, Hill MD, Steffenhagen N, Coutts SB, O'Reilly C, Demchuk AM, Calgary CTA Study Group. Malignant profile detected by CT angiographic information predicts poor prognosis despite thrombolysis within three hours from symptom onset. *Cerebrovasc. Dis*. 2010;29:584–591.
 99. Treurniet KM, Yoo AJ, Berkhemer OA, Lingsma HF, Boers AMM, Fransen PSS, Beumer D, van den Berg LA, Sprengers MES, Jenniskens SFM, Lycklama à Nijeholt GJ, van Walderveen MAA, Bot JCJ, Beenen LFM, van den Berg R, van Zwam WH, van der Lugt A, van Oostenbrugge RJ, Dippel DWJ, Roos YBWEM, Marquering HA, Majoie CBLM, MR CLEAN Investigators. Clot Burden Score on Baseline Computerized Tomographic Angiography and Intra-Arterial Treatment Effect in Acute Ischemic Stroke. *Stroke*. 2016;47:2972–2978.
 100. Mokin M, Levy EI, Siddiqui AH, Goyal M, Nogueira RG, Yavagal DR, M Pereira V, Saver JL. Association of clot burden score with radiographic and clinical outcomes following Solitaire stent retriever thrombectomy: analysis of the SWIFT PRIME trial. *J Neurointerv Surg*. 2016;:neurintsurg–2016–012631.

101. Christoforidis GA, Mohammad Y, Avutu B, Tejada A, Slivka AP. Arteriographic demonstration of slow antegrade opacification distal to a cerebrovascular thromboembolic occlusion site as a favorable indicator for intra-arterial thrombolysis. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2006;27:1528–1531.
102. Frölich AMJ, Psychogios MN, Klotz E, Schramm R, Knauth M, Schramm P. Antegrade flow across incomplete vessel occlusions can be distinguished from retrograde collateral flow using 4-dimensional computed tomographic angiography. *Stroke*. 2012;43:2974–2979.
103. Ahn SH, d'Esterre CD, Qazi EM, Najm M, Rubiera M, Fainardi E, Hill MD, Goyal M, Demchuk AM, Lee TY, Menon BK. Occult anterograde flow is an under-recognized but crucial predictor of early recanalization with intravenous tissue-type plasminogen activator. *Stroke*. 2015;46:968–975.
104. Santos EMM, Dankbaar JW, Treurniet KM, Horsch AD, Roos YB, Kappelle LJ, Niessen WJ, Majoie CB, Velthuis B, Marquering HA, DUST Investigators. Permeable Thrombi Are Associated With Higher Intravenous Recombinant Tissue-Type Plasminogen Activator Treatment Success in Patients With Acute Ischemic Stroke. *Stroke*. 2016;47:2058–2065.
105. Jang IK, Gold HK, Ziskind AA, Fallon JT, Holt RE, Leinbach RC, May JW, Collen D. Differential sensitivity of erythrocyte-rich and platelet-rich arterial thrombi to lysis with recombinant tissue-type plasminogen activator. A possible explanation for resistance to coronary thrombolysis. *Circulation*. 1989;79:920–928.
106. Kirchhof K, Welzel T, Mecke C, Zoubaa S, Sartor K. Differentiation of white, mixed, and red thrombi: value of CT in estimation of the prognosis of thrombolysis phantom study. *Radiology*. 2003;228:126–130.
107. Souza LCS, Yoo AJ, Chaudhry ZA, Payabvash S, Kemmling A, Schaefer PW, Hirsch JA, Furie KL, González RG, Nogueira RG, Lev MH. Malignant CTA collateral profile is highly specific for large admission DWI infarct core and poor outcome in acute stroke. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2012;33:1331–1336.
108. Leng X, Fang H, Leung TWH, Mao C, Miao Z, Liu L, Wong KS, Liebeskind DS. Impact of collaterals on the efficacy and safety of endovascular treatment in acute ischaemic stroke: a systematic review and meta-analysis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr*. 2016;87:537–544.
109. Higashida RT, Furlan AJ, Interventional FTTACOTASO, Neuroradiology T, Radiology TSOI. Trial Design and Reporting Standards for Intra-Arterial Cerebral Thrombolysis for Acute Ischemic Stroke. *Stroke*. 2003;34:e109–e137.
110. Molina CA. Futile recanalization in mechanical embolectomy trials: a call to improve selection of patients for revascularization. *Stroke*. 2010;41:842–843.
111. Zaidat OO, Yoo AJ, Khatri P, Tomsick TA, Kummer von R, Saver JL, Marks MP, Prabhakaran S, Kallmes DF, Fitzsimmons B-FM, Mocco J, Wardlaw JM, Barnwell SL, Jovin TG, Linfante I, Siddiqui AH, Alexander MJ, Hirsch JA, Wintermark M, Albers G, Woo HH, Heck DV, Lev M, Aviv R, Hacke W, Warach S, Broderick J, Derdeyn CP, Furlan A, Nogueira RG, Yavagal DR, Goyal M, Demchuk AM, Bendszus M, Liebeskind DS, Cerebral Angiographic

- Revascularization Grading (CARG) Collaborators, STIR Revascularization working group, STIR Thrombolysis in Cerebral Infarction (TICI) Task Force. Recommendations on angiographic revascularization grading standards for acute ischemic stroke: a consensus statement. *Stroke*. 2013;44:2650–2663.
112. Higashida T. Thrombolysis in acute ischemic stroke. Intra-arterial and intravenous. *Interv Neuroradiol*. 2003;9:39–40.
 113. De Silva DA, Fink JN, Christensen S, Ebinger M, Bladin C, Levi CR, Parsons M, Butcher K, Barber PA, Donnan GA, Davis SM, Echoplanar Imaging Thrombolytic Evaluation Trial (EPITHET) Investigators. Assessing reperfusion and recanalization as markers of clinical outcomes after intravenous thrombolysis in the echoplanar imaging thrombolytic evaluation trial (EPITHET). *Stroke*. 2009;40:2872–2874.
 114. Soares BP, Tong E, Hom J, Cheng S-C, Bredno J, Boussel L, Smith WS, Wintermark M. Reperfusion is a more accurate predictor of follow-up infarct volume than recanalization: a proof of concept using CT in acute ischemic stroke patients. *Stroke*. 2010;41:e34–40.
 115. Eilaghi A, Brooks J, d'Esterre C, Zhang L, Swartz RH, Lee T-Y, Aviv RI. Reperfusion is a stronger predictor of good clinical outcome than recanalization in ischemic stroke. *Radiology*. 2013;269:240–248.
 116. Cho T-H, Nighoghossian N, Mikkelsen IK, Derex L, Hermier M, Pedraza S, Fiehler J, Ostergaard L, Berthezène Y, Baron J-C. Reperfusion within 6 hours outperforms recanalization in predicting penumbra salvage, lesion growth, final infarct, and clinical outcome. *Stroke*. 2015;46:1582–1589.
 117. Khatri R, McKinney AM, Swenson B, Janardhan V. Blood-brain barrier, reperfusion injury, and hemorrhagic transformation in acute ischemic stroke. *Neurology*. 2012;79:S52–7.
 118. Callister TQ, Cooil B, Raya SP, Lippolis NJ, Russo DJ, Raggi P. Coronary artery disease: improved reproducibility of calcium scoring with an electron-beam CT volumetric method. *Radiology*. 1998;208:807–814.
 119. Sangiorgi G, Rumberger JA, Severson A, Edwards WD, Gregoire J, Fitzpatrick LA, Schwartz RS. Arterial calcification and not lumen stenosis is highly correlated with atherosclerotic plaque burden in humans: a histologic study of 723 coronary artery segments using nondecalcifying methodology. *J. Am. Coll. Cardiol*. 1998;31:126–133.
 120. Fisher CM, Gore I, Okabe N, White PD. Calcification of the carotid siphon. *Circulation*. 1965;32:538–548.
 121. Rumberger JA, Simons DB, Fitzpatrick LA, Sheedy PF, Schwartz RS. Coronary artery calcium area by electron-beam computed tomography and coronary atherosclerotic plaque area. A histopathologic correlative study. *Circulation*. 1995;92:2157–2162.
 122. Bugnicourt J-M, Leclercq C, Chillon J-M, Diouf M, Deramond H, Canaple S, Lamy C, Massy ZA, Godefroy O. Presence of Intracranial Artery Calcification Is Associated With Mortality and Vascular Events in Patients With Ischemic

- Stroke After Hospital Discharge A Cohort Study. *Stroke*. 2011;42:3447–3453.
123. Koton S, Tashlykov V, Schwammenthal Y, Molshatzki N, Merzeliak O, Tsabari R, Tanne D. Cerebral artery calcification in patients with acute cerebrovascular diseases: determinants and long-term clinical outcome. *European Journal of Neurology*. 2011;19:739–745.
 124. Haussen DC, Gaynor BG, Johnson JN, Peterson EC, Elhammady MS, Aziz-Sultan MA, Yavagal DR. Carotid siphon calcification impact on revascularization and outcome in stroke intervention. *Clin Neurol Neurosurg*. 2014;120:73–77.
 125. Lee S-J, Hong JM, Lee M, Huh K, Choi JW, Lee JS. Cerebral Arterial Calcification Is an Imaging Prognostic Marker for Revascularization Treatment of Acute Middle Cerebral Arterial Occlusion. *Journal of Stroke*. 2015;17:67–75.
 126. Lemmens R, Hamilton SA, Liebeskind DS, Tomsick TA, Demchuk AM, Nogueira RG, Marks MP, Jahan R, Gralla J, Yoo AJ, Yeatts SD, Palesch YY, Saver JL, Pereira VM, Broderick JP, Albers GW, Lansberg MG, DEFUSE 2, IMS III, STAR, and SWIFT trialists. Effect of endovascular reperfusion in relation to site of arterial occlusion. *Neurology*. 2016;86:762–770.
 127. Olivot J-M, Mlynash M, Inoue M, Marks MP, Wheeler HM, Kemp S, Straka M, Zaharchuk G, Bammer R, Lansberg MG, Albers GW, DEFUSE 2 Investigators. Hypoperfusion intensity ratio predicts infarct progression and functional outcome in the DEFUSE 2 Cohort. *Stroke*. 2014;45:1018–1023.
 128. de Weert TT, Cakir H, Rozie S, Cretier S, Meijering E, Dippel DWJ, van der Lugt A. Intracranial internal carotid artery calcifications: association with vascular risk factors and ischemic cerebrovascular disease. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2009;30:177–184.
 129. Bos D, van der Rijk MJM, Geeraedts TEA, Hofman A, Krestin GP, Wittteman JCM, van der Lugt A, Ikram MA, Vernooij MW. Intracranial Carotid Artery Atherosclerosis: Prevalence and Risk Factors in the General Population. *Stroke*. 2012;43:1878–1884.
 130. Lanzman RS, Kröpil P, Schmitt P, Wittsack HJ, Orzechowski D, Kuhlemann J, Buchbender C, Miese FR, Antoch G, Blondin D. Nonenhanced ECG-gated time-resolved 4D steady-state free precession (SSFP) MR angiography (MRA) of cerebral arteries: comparison at 1.5T and 3T. *Eur J Radiol*. 2012;81:e531–5.
 131. Kim SJ, Son JP, Ryoo S, Lee M-J, Cha J, Kim KH, Kim G-M, Chung C-S, Lee KH, Jeon P, Bang OY. A novel magnetic resonance imaging approach to collateral flow imaging in ischemic stroke. *Annals of Neurology*. 2014;76:356–369.
 132. Chng SM, Petersen ET, Zimine I, Sitoh Y-Y, Lim CCT, Golay X. Territorial arterial spin labeling in the assessment of collateral circulation: comparison with digital subtraction angiography. *Stroke*. 2008;39:3248–3254.
 133. Munuera J, Blasco G, Hernandez-Pérez M, Daunis-I-Estadella P, Dávalos A, Liebeskind DS, Wintermark M, Demchuk A, Menon BK, Thomalla G, Nael K, Pedraza S, Puig J. Venous imaging-based biomarkers in acute ischaemic

- stroke. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.* 2017;88:62–69.
134. Taoka T, Iwasaki S, Nakagawa H, Sakamoto M, Fukusumi A, Takayama K, Wada T, Myochin K, Hirohashi S, Kichikawa K. Evaluation of arteriosclerotic changes in the intracranial carotid artery using the calcium score obtained on plain cranial computed tomography scan: Correlation with angiographic changes and clinical outcome. *J Comput Assist Tomogr.* 2006;30:624–628.
 135. Kassab MY, Gupta R, Majid A, Farooq MU, Giles BP, Johnson MD, Graybeal DF, Rappard G. Extent of intra-arterial calcification on head CT is predictive of the degree of intracranial atherosclerosis on digital subtraction angiography. *Cerebrovasc. Dis.* 2009;28:45–48.
 136. Bos D, Ikram MA, Elias-Smale SE, Krestin GP, Hofman A, Witteman JCM, van der Lugt A, Vernooij MW. Calcification in Major Vessel Beds Relates to Vascular Brain Disease. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology.* 2011;31:2331–2337.
 137. Chung P-W, Park K-Y, Moon H-S, Kim Y-B, Youn YC, Byun JS, Kwon O-S. Intracranial internal carotid artery calcification: a representative for cerebral artery calcification and association with white matter hyperintensities. *Cerebrovasc. Dis.* 2010;30:65–71.
 138. Mitchell GF. Effects of central arterial aging on the structure and function of the peripheral vasculature: implications for end-organ damage. *J. Appl. Physiol.* 2008;105:1652–1660.
 139. Subedi D, Zishan US, Chappell F, Gregoriades M-L, Sudlow C, Sellar R, Wardlaw J. Intracranial Carotid Calcification on Cranial Computed Tomography: Visual Scoring Methods, Semiautomated Scores, and Volume Measurements in Patients With Stroke. *Stroke.* 2015;46:2504–2509.
 140. Marks MP, Lansberg MG, Mlynash M, Kemp S, McTaggart RA, Zaharchuk G, Bammer R, Albers GW, DEFUSE Investigators. Angiographic outcome of endovascular stroke therapy correlated with MR findings, infarct growth, and clinical outcome in the DEFUSE 2 trial. *Int J Stroke.* 2014;9:860–865.
 141. Millán M, Remollo S, Quesada H, Renú A, Tomasello A, Minhas P, Pérez de la Ossa N, Rubiera M, Llull L, Cardona P, Al-Ajlan F, Hernández-Pérez M, Assis Z, Demchuk A, Jovin T, Dávalos A. Vessel patency at 24 hours and its relationship with clinical outcomes and infarct volume. A pre-specified secondary analysis of REVASCAT. *Stroke.* 2017;in press.
 142. Tomsick T, Broderick J, Carrozella J, Khatri P, Hill M, Palesch Y, Houry J, Interventional Management of Stroke II Investigators. Revascularization results in the Interventional Management of Stroke II trial. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2008;29:582–587.
 143. Tomsick TA, Yeatts SD, Liebeskind DS, Carrozella J, Foster L, Goyal M, Kummer von R, Hill MD, Demchuk AM, Jovin T, Yan B, Zaidat OO, Schonewille W, Engelter S, Martin R, Khatri P, Spilker J, Palesch YY, Broderick JP, IMS III Investigators. Endovascular revascularization results in IMS III: intracranial ICA and M1 occlusions. *J Neurointerv Surg.* 2015;7:795–802.

144. Campbell BCV, Hill MD, Rubiera M, Menon BK, Demchuk A, Donnan GA, Roy D, Thornton J, Dorado L, Bonafe A, Levy EI, Diener H-C, Hernandez-Pérez M, Pereira VM, Blasco J, Quesada H, Rempel J, Jahan R, Davis SM, Stouch BC, Mitchell PJ, Jovin TG, Saver JL, Goyal M. Safety and Efficacy of Solitaire Stent Thrombectomy: Individual Patient Data Meta-Analysis of Randomized Trials. *Stroke*. 2016;47:798–806.
145. Saver JL, Goyal M, van der Lugt A, Menon BK, Majoie CBML, Dippel DW, Campbell BC, Nogueira RG, Demchuk AM, Tomasello A, Cardona P, Devlin TG, Frei DF, Mesnil de Rochemont du R, Berkhemer OA, Jovin TG, Siddiqui AH, van Zwam WH, Davis SM, Castaño C, Sapkota BL, Franssen PS, Molina C, van Oostenbrugge RJ, Chamorro A, Lingsma H, Silver FL, Donnan GA, Shuaib A, Brown S, Stouch B, Mitchell PJ, Dávalos A, Roos YBWEM, Hill MD, HERMES collaborators. Time to Treatment With Endovascular Thrombectomy and Outcomes From Ischemic Stroke: A Meta-analysis. *JAMA*. 2016;316:1279–1288.
146. Singer OC, Sitzer M, Mesnil de Rochemont du R, Neumann-Haefelin T. Practical limitations of acute stroke MRI due to patient-related problems. *Neurology*. 2004;62:1848–1849.
147. Hand PJ, Wardlaw JM, Rowat AM, Haisma JA, Lindley RI, Dennis MS. Magnetic resonance brain imaging in patients with acute stroke: feasibility and patient related difficulties. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.* 2005;76:1525–1527.

8. ANEXOS

8.1. ANEXO 1. EXPERIMENTO 3

8.1.1. CARACTERÍSTICAS DE LA MUESTRA

Entre Abril de 2015 y Noviembre de 2016, 135 pacientes fueron tratados con trombectomía mecánica de los cuales 52 fueron incluidos en el protocolo FURIAS. Se excluyeron 22 pacientes por no cumplir criterios de lugar de la oclusión (10 oclusiones de territorio posterior, 1 oclusión bilateral y 11 oclusiones de segmento M2 antes de enmienda de Enero de 2016), 28 por no encontrarse disponible el escáner de RM, 7 por presentar contraindicaciones para la RM y 1 por no tolerarla, 12 por llegar en menos de 4.5h y encontrarse el equipo de neurovascular presente, 8 por encontrarse de guardia un equipo externo al hospital, 2 por ser incluidos en un ensayo clínico de revascularización, 1 por tener un tumor cerebral y en 2 casos no existió justificación para su no inclusión en el estudio. No hubo diferencias entre los pacientes incluidos y no incluidos en el protocolo en términos de edad, sexo, gravedad del ictus, tiempo desde el inicio hasta la llegada al hospital, puntuación en la escala TICI inicial ni grado de revascularización TICI al finalizar la intervención. En 4 casos no se realizó la RM post-intervencionismo, en 2 pacientes por inestabilidad tras la trombectomía y en 2 de ellos por no disponibilidad del subinvestigador del estudio. En cuanto a la RM a los 5 días, la neuroimagen no se realizó en 9 pacientes; en 4 casos por la muerte del paciente, en 3 por su traslado a otro hospital y en 2 por no disponibilidad del subinvestigador del estudio. En resumen se dispuso de RM basal (RM0) en 52 pacientes, de RM post-intervencionismo (RM post) en 48 pacientes y de RM a los 5 días en 43 pacientes. En 39 pacientes se dispuso del protocolo completo.

La media de edad de la muestra completa fue de 68.7 años y la mediana de gravedad según la escala NIHSS fue de 16. En la tabla I se resumen las características basales de la población a estudio.

Tabla I. Características de la muestra

	Total (n=52)
CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	
Edad	68.7±12.6
Sexo (hombre)	33 (62.3%)
NIHSS al ingreso	16 (12-20)
Glicemia capilar al ingreso (mg/dl)	132±43.9
Tiempo inicio-admisión (min)	220 (105-335)
FACTORES DE RIESGO VASCULAR	
Hábito tabáquico	15 (23.8%)
Hipertensión	35 (66%)
Dislipemia	28 (52.8%)
Diabetes	12(22.6%)
Fibrilación auricular	16 (30.2%)
Cardiopatía isquémica	9 (17%)
Arteriopatía periférica	5 (7.5%)
CAUSA DEL ICTUS	
Aterotrombótico	18 (34.6%)
Cardioembólico	17 (32.7%)
Indeterminado	17 (32.7%)
LUGAR DE LA OCLUSIÓN	
ACI proximal	1 (1.9%)
Tándem (ACI proximal y TICA o M1/M2)	16 (30%)
TICA	4 (7.7%)
M1	26 (50%)
M2	5 (9.6%)

El grado de reperfusión al final de la intervención fue TICI 0 en 4 (7.7%) pacientes, TICI 2a en 7 (13.5%), TICI 2b en 20 (38.5%) y TCI 3 en 21 (40.4%). La mediana de tiempo entre la finalización del procedimiento y el estudio RM post-intervencionismo fue de 80 minutos. En la tabla II se resumen otros tiempos relevantes en relación a la neuroimagen y el procedimiento en función de los grados TICI.

Tabla II. Tiempos relevantes en relación a la neuroimagen y el procedimiento en función de los grados TICI

	TICI 0 (n=4)	TICI 2a (n=7)	TICI 2b (n=20)	TICI 3 (n=21)	p
Inicio-RM0 (min)	215 [114-615]	309 [163-548]	293 [178-434]	241 [156-362]	0.817
RM 0-recanalización o final del procedimiento	177 [111-252]	152 [72-190]	100 [77-140]	74 [62-92]	0.007
RM0-RMpost	256 [177-316]	344 [241-402]	220 [153-243]	150 [129-175]	0.002
Recanalización o final del procedimiento -RM post	72.5 [58-95]	179 [67-229]	79 [57-139]	74 [50-101]	0.110

8.1.2. RELACIÓN ENTRE LOS GRADOS DE REVASCULARIZACIÓN ANGIOGRÁFICA Y LA REPERFUSIÓN EN RESONANCIA MAGNÉTICA.

De los 52 pacientes incluidos, la secuencia de perfusión no fue valorable en 10 casos en la resonancia pre-intervencionismo (en 1 caso no fue realizada, 2 casos no fueron evaluables por movimiento del paciente y 1 por artefacto, en 4 la curva de perfusión no fue adecuada y en 2 casos el archivo DICOM estaba dañado) y en 12 casos en la resonancia post-intervencionismo (en 4 no se realizó la RM post-intervencionismo, en 3 casos el archivo DICOM estaba dañado, en 2 casos la curva de perfusión no fue adecuada, y en 3 casos la perfusión no fue evaluable por los movimientos del paciente). Por tanto, el volumen de hipoperfusión tras la trombectomía mecánica pudo calcularse en 40 pacientes y el índice de reperfusión pudo ser calculado en 34 pacientes.

La mediana del volumen de hipoperfusión tras la trombectomía mecánica fue 145.16mL (rango 76.45 a 172.81) para TICI 0, 30.19mL (rango 2.06 a 111.76) para TICI 2a, 1.25mL (rango 0.01 a 122.9) para TICI 2b y 0.0mL (rango 0.0 a 27.99) para TICI 3 ($p < 0.001$). La mediana del porcentaje de tejido reperfundido o índice de reperfusión para cada grado TICI fue de -19% (rango -22.40% a -16.38%) para TICI 0, -24,78% (rango -50% a 96.05%) para TICI 2a, 94.31% (rango -54.23% a 100%) para TICI 2b y 99.99% (rango 72.27 a 100% para TICI 3) ($p < 0.001$) (Figura I).

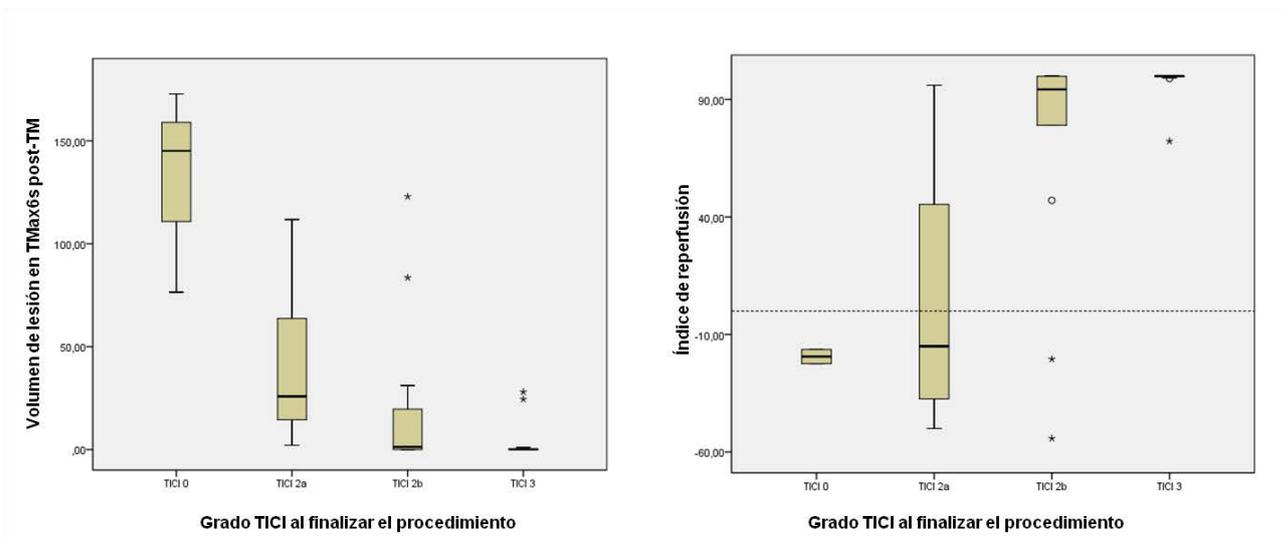


Figura I. Volumen de tejido hipoperfundido en TMax6s tras el intervencionismo e índice de reperusión en función de los grados TIC1

Los 4 valores atípicos que se observan en los gráficos se corresponden con pacientes en los que se apreció una reoclusión arterial en la RM post-TM; un caso presentó una reoclusión M2 distal, otro un trombo en la arteria pericallosa, en otro caso existió una reoclusión M1 y en el último una reoclusión de la arteria carótida interna extracraneal con un trombo en M2.

8.1.3. VALOR PREDICTIVO DE LA RESONANCIA DE PERFUSIÓN Y DE LOS GRADOS DE REPERFUSIÓN ANGIOGRÁFICA COMO VARIABLES DE IMAGEN SUBROGADAS DEL PRONÓSTICO CLÍNICO.

Las curvas COR para el volumen de tejido hipoperfundido tras la trombectomía mecánica (área bajo la curva 0.762) y para el índice de reperusión (área bajo la curva 0.753) respecto al pronóstico funcional están representadas en la figura II. El punto de corte óptimo para la predicción de buen pronóstico funcional (mRS 0-2) a los tres meses para el volumen de perfusión evaluada en mapas de TMax6s post-TM fue de 4.78 ml (índice de Youden 0.45) y para el índice de reperusión fue de 89.61% (índice de Youden 0.58). Teniendo en cuenta la ausencia de valores intermedios y para facilitar tanto el cálculo como la comunicación de los resultados redondeamos los decimales estableciendo un punto de corte en 5ml para el TMax6s post-TM y en 90% para el índice de reperusión.

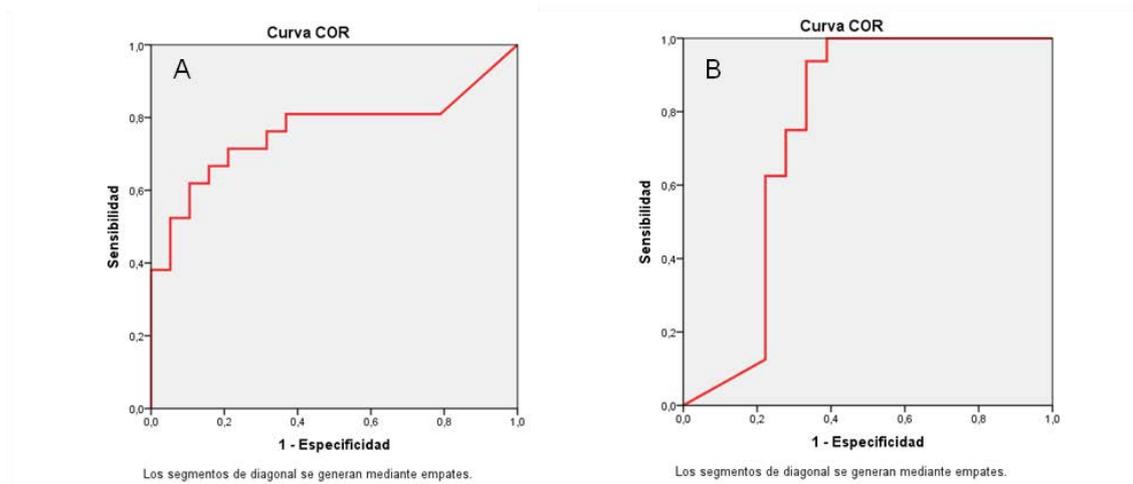


Figura II. Curvas COR para A) el volumen de tejido hipoperfundido (TMax6) post-TM y B) el valor del índice de reperusión

El índice de reperusión >90% fue el estimador que presentó una mayor sensibilidad (93.3%) seguido del grado de reperusión angiográfica TICl2b o 3 (92.9%) mientras que el grado TICl 3 presentó la mayor especificidad (75%). Los resultados respecto al valor predictivo positivo presentaron poca variación en los cuatro tests. Una vez más el índice de reperusión >90% y el grado de reperusión TICl 2b o 3 presentaron el mayor valor predictivo negativo (91.7% y 81.8% respectivamente). El índice de reperusión >90% tuvo el mayor valor de la OR pronóstica (25.67) mientras que la reperusión angiográfica TICl 3 presentó el menor valor de la misma (3.46) (Tabla III).

Tabla III. Estimadores de precisión para cada test

	TICl 3	TICl 2b-3	TMax6 post-TM <5mL	Índice de reperusión ≥90%
Prevalencia del signo radiológico (n/N, %)	21/52 (40.4%)	41/52 (78.8%)	23/40 (57.5%)	21/34 (61.8%)
Sensibilidad	56.3%	92.9%	80%	93.3%
Especificidad	75.0%	37.5%	65%	64.7%
VPP	71.4%	63.4%	69.6%	70.0%
VPN	58.0%	81.8%	76.5%	91.7%
OR pronóstica	3.46	7.8	7.43	25.67

Realizamos un análisis univariado para evaluar qué otras variables se asociaban con un buen pronóstico funcional (mRS 0-2) a los tres meses. Tener una edad menor, una menor gravedad del ictus a la llegada y una menor glicemia basal así como el

tratamiento previo con alteplasa y la ausencia de hipertensión arterial fueron las variables asociadas a un buen pronóstico. Ni la duración total de la isquemia ni el volumen de lesión en DWI a la llegada al hospital se asociaron con el pronóstico clínico (Tabla IV).

Tabla IV. Análisis univariado. Características clínicas y de imagen asociadas al pronóstico clínico.

	Buen pronóstico (n=28)	Mal pronóstico (n=24)	p Valor
Edad (años)	65.64±12.90	72.71±11.304	0.035
Sexo (varón)	20 (71.4%)	12 (50%)	0.113
Factores de riesgo vascular			
Hipertensión	14 (50%)	20 (83.3%)	0.012
Dislipemia	12 (42.9%)	15 (62.5%)	0.158
Diabetes	4 (14.3%)	8 (33.3%)	0.104
Fibrilación auricular	9 (32.1%)	7 (29.2%)	0.817
Cardiopatía isquémica	4 (14.3%)	5 (20.8%)	0.534
Arteriopatía periférica	2 (7.1%)	2 (8.3%)	0.872
Etiología del ictus (TOAST)			
Aterotrombótico	9 (33.3%)	9 (39.1%)	0.870
Cardioembólico	8 (29.6%)	7 (30.4%)	
Indeterminado	10 (37.0%)	7 (30.4%)	
NIHSS basal	14 (10-19)	18 (15-22)	0.043
Glicemia basal	121.0±39.37	147.33±46.80	0.018
Lugar de la oclusión			
ACI extracraneal	1 (3.6%)	0	0.158
TICA	2 (7.1%)	2 (8.3%)	
Tandem	6 (21.4%)	10 (41.7%)	
MCA M1 segment	17 (60.7%)	9 (37.5%)	
MCA M2 segment	2 (7.1%)	3 (12.5%)	
Volumen lesión DWI basal	8.7 (3.74-14.95)	9.31 (4.38-22.29)	0.521
Alteplasa previa (si)	19 (67.9%)	9 (37.5%)	0.029
Inicio-recanalización (min)	410 (265-491)	411 (264-643.5)	0.484
TICI2b-3 final (si)	26 (92.9%)	15 (62.5%)	0.008
TICI 3 final (si)	15 (53.6%)	6 (25%)	0.036
Vol TMax6s post-TM<5mL	16/20 (80%)	7/20 (29.2%)	0.004
Indice de reperfusion >90%	14/15 (93.3%)	6/17 (35.3%)	0.001

A continuación generamos cuatro modelos de regresión logística binaria, uno para cada uno de los métodos de evaluación de la reperfusion estudiados, ajustando por las variables que se asociaron de forma significativa con el pronóstico funcional, esto es, edad, hipertensión, NIHSS y glicemia basal y valoramos el área bajo la curva de cada uno de ellos. Todos los métodos de evaluación de la reperfusion se asociaron de

forma independiente con el pronóstico funcional. En las siguientes tablas se muestran los resultados ajustados para cada uno de los métodos de evaluación de la reperfusión así como el área bajo la curva para cada modelo (representación gráfica en la Figura III).

Modelo 1. Considerando reperfusión completa el grado TICI 3

	OR (IC95%)	p valor	Área bajo la curva
Edad	0.92 (0.94-1.07)	0.918	0.844
Hipertensión	4.78 (0.84-27.32)	0.078	
NIHSS inicial	0.86 (0.75-0.99)	0.046	
Glicemia inicial	0.981 (0.961-1)	0.054	
TICI 3	6.73 (1.41-32.09)	0.017	

Modelo 2. Considerando reperfusión completa el grado TICI 2b o 3.

	OR (IC95%)	p valor	Área bajo la curva
Edad	0.952 (0.87-1.04)	0.285	0.871
Hipertensión	2.17 (0.319-14.74)	0.429	
NIHSS inicial	0.84 (0.71-0.98)	0.027	
Glicemia inicial	0.98 (0.96-1.01)	0.059	
TICI 2b-3	61.60 (3.31-1147.14)	0.006	

Modelo 3. Considerando reperfusión completa un volumen de hipoperfusión en los mapas de TMax post-TM menor a 5mL.

	OR (IC95%)	p valor	Área bajo la curva
Edad	1.039 (0.96-1.13)	0.364	0.864
Hipertensión	3.01 (0.45-19.7)	0.25	
NIHSS inicial	0.886 (0.738-1.06)	0.193	
Glicemia inicial	0.984 (0.961-1.01)	0.167	
TMax6s post-TM<5mL	10.08 (1.33-76.48)	0.025	

Modelo 4. Considerando reperfusión completa un índice de reperfusión $\geq 90\%$

	OR (IC95%)	p valor	Área bajo la curva
--	------------	---------	--------------------

Edad	0.921 (0.80-1.05)	0.231	0.934
Hipertensión	2.45 (0.14-44.27)	0.543	
NIHSS inicial	0.656 (0.415-1.04)	0.071	
Glicemia inicial	0.97 (0.92-1.02)	0.193	
Índice de reperfusión $\geq 90\%$	604.93 (3.44-106479.58)	0.015	

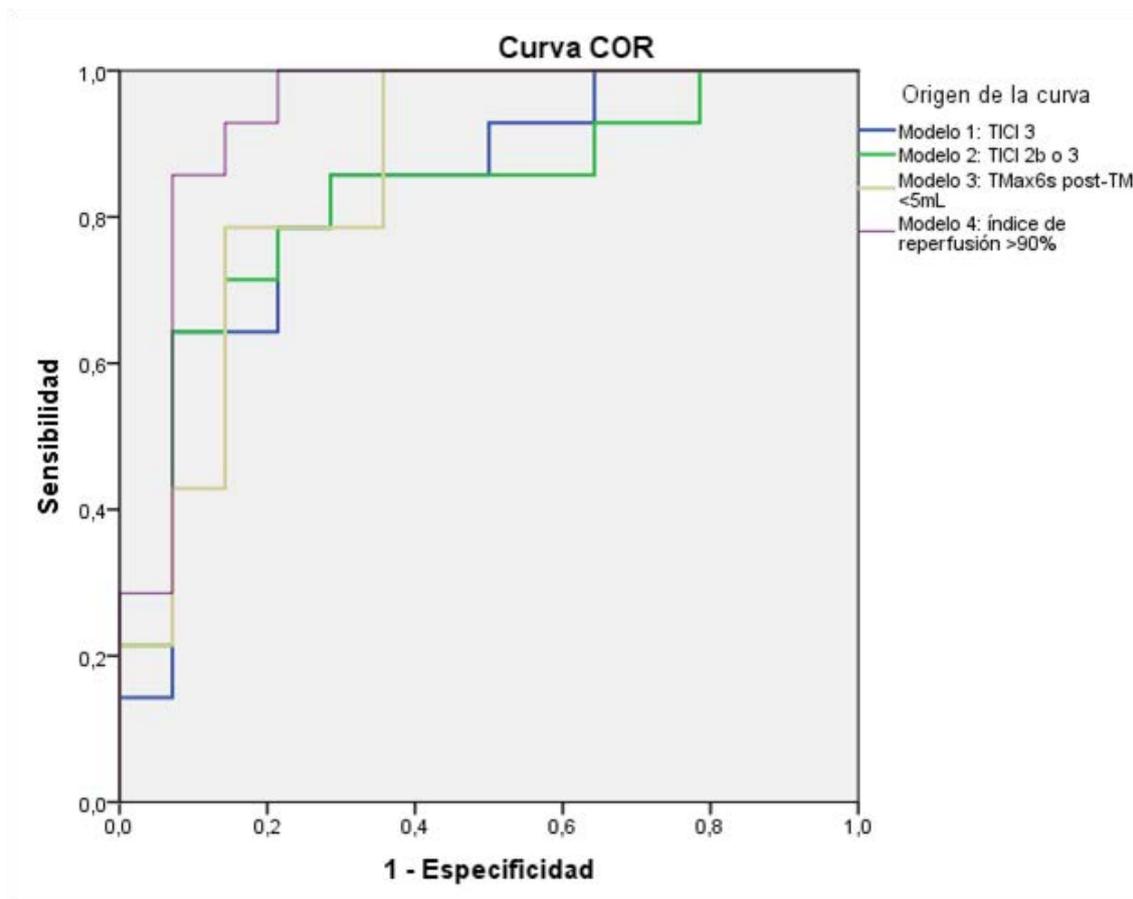


Figura III. Curvas ROC para cada uno de los modelos de regresión logística generados.

Finalmente estudiamos el efecto de la reperfusión en el pronóstico clínico considerando el mRS de forma ordinal para cada uno de los métodos definidos. A continuación se muestra la representación gráfica y la OR común ajustada para cada uno de los modelos generados.

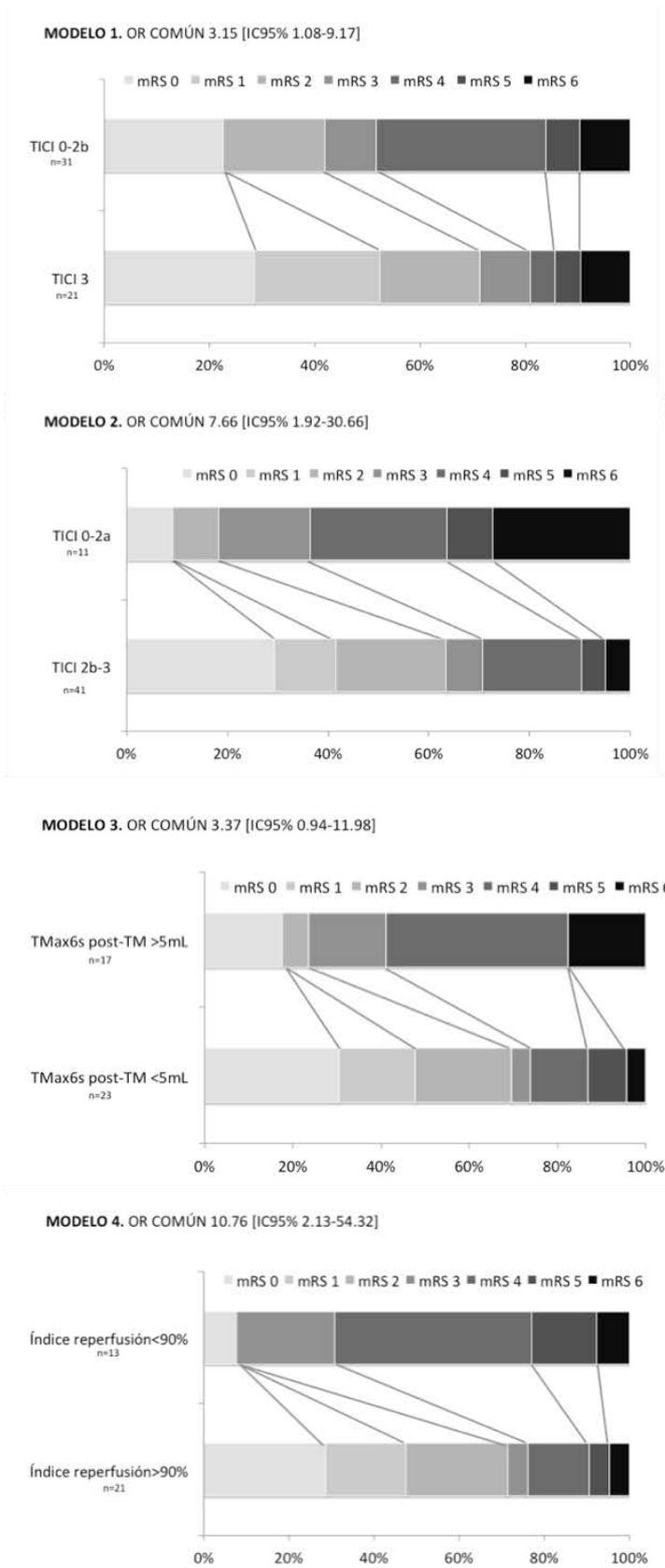


Figura IV. *Grota bars* y OR común para cada uno de los modelos

8.2. ANEXO 2. MEMORIA ESTUDIO FURIAS, FIS (P14/01955)



Subdirección General de
Evaluación y Fomento de la
Investigación

2014

Expediente Nº

INVESTIGADOR/A PRINCIPAL: ANTONIO DÁVALOS ERRANDO

**MEMORIA DE SOLICITUD PROYECTO DE INVESTIGACIÓN EN SALUD
SECCIÓN ANTECEDENTES Y ESTADO ACTUAL DEL TEMA**

Finalidad del proyecto, antecedentes y estado actual de los conocimientos científico-técnicos, grupos nacionales o internacionales que trabajan en la línea específica del proyecto o en líneas afines.

Citar las referencias en el apartado siguiente: Bibliografía más relevante.

Máximo 3 páginas.

FINALIDAD DEL PROYECTO

En España, 80.000-100.000 pacientes sufren un ictus cada año que constituye la tercera causa de mortalidad en el varón y la primera en la mujer, así como la primera causa de discapacidad a largo plazo en ambos sexos. Desde el año 2002, la administración de alteplase ev es el único tratamiento que ha demostrado reducir la dependencia funcional en el ictus isquémico cuando se administra en <4,5 horas después del inicio de los síntomas. Esta estrecha ventana terapéutica limita a menos del 15% la oportunidad de recibir este tratamiento en Cataluña [1].

Con el objetivo de identificar pacientes con parénquima cerebral en riesgo de infarto pero recuperable en ventanas temporales más amplias, se han desarrollado técnicas de imagen multimodal con RM y TC perfusión (TCP) y acuñado el término "mismatch" para definir la diferencia entre el volumen cerebral hipoperfundido (mapas de tiempo y flujo en RM o TCP) y el de tejido irreversiblemente dañado (volumen de DWI en RM o VSC en TCP). Estudios recientes de reperfusión farmacológica y endovascular han evaluado la correlación entre la respuesta terapéutica y la presencia de este patrón mismatch con resultados por el momento controvertidos [2-6].

Por otro lado, la trombólisis intravenosa obtiene tasas de recanalización <40% en la oclusión de arteria cerebral media y <15% en la oclusión de carótida interna intracraneal. Este hecho reduce las expectativas de respuesta clínica favorable a menos del 40% de los pacientes, debido a la excelente correlación que existe entre recanalización y respuesta favorable [7]. El tratamiento endovascular incrementa la tasa de recanalización arterial, pero consume tiempo. Por el momento, los estudios controlados no han demostrado su superioridad en comparación al tratamiento farmacológico, aunque el fracaso se ha atribuido a limitaciones en el diseño y al uso de dispositivos de trombectomía mecánica ya superados tecnológicamente [8].

En los últimos 3 años han emergido los stents extraíbles (stent retrievers) con gran capacidad de recanalización, próxima al 90%, y menor complejidad técnica que están en fase III de investigación clínica con nuevos diseños [9]. Sin embargo, las variables de neuroimagen capaces de seleccionar los pacientes respondedores con amplio tejido isquémico rescatable y bajo riesgo de complicaciones derivadas de la reperfusión siguen siendo una incógnita. De este modo, aproximadamente la tercera parte de los pacientes que consiguen una revascularización completa no presentan una mejora neurológica y funcional, lo que se entiende como recanalización fútil [10].

La finalidad de este proyecto es **describir nuevos parámetros de neuroimagen avanzada asociados a recanalización fútil** en pacientes sometidos a trombectomía mecánica con la finalidad de mejorar el diseño de la investigación clínica en este campo. Además pretendemos, mediante estudios seriados de imagen, mejorar el conocimiento de la fisiopatología del daño isquémico y por reperfusión. El diseño propuesto permite controlar el tiempo hasta la recanalización arterial, reduciendo al mínimo los fracasos terapéuticos, al utilizar un método de trombectomía mecánica altamente eficaz.

ANTECEDENTES Y ESTADO ACTUAL DE LOS CONOCIMIENTOS CIENTÍFICO-TÉCNICOS.

Concepto de recanalización fútil y sus causas

Los factores clínicos que se asocian a recanalización fútil, como la edad, el tiempo desde el inicio del ictus hasta la recanalización y la gravedad inicial del ictus, tienen escasa capacidad predictiva cuando los pacientes se seleccionan por neuroimagen avanzada [11,12]. Además, excepto el ASPECTS score, no se han estudiado otras variables de neuroimagen avanzada relacionadas con la recanalización fútil.

Las causas potenciales de recanalización fútil son:

1. Daño establecido

1.1. *Tamaño y localización del infarto previo al tratamiento:* La lesión observable en la secuencia de DWI identifica de forma razonablemente fiable la lesión irreversible. Aunque no existe un límite claro en cuanto al volumen de lesión en



Subdirección General de
Evaluación y Fomento de la
Investigación

2014

Expediente Nº

INVESTIGADOR/A PRINCIPAL: ANTONIO DÁVALOS ERRANDO

MEMORIA DE SOLICITUD PROYECTO DE INVESTIGACIÓN EN SALUD
SECCIÓN ANTECEDENTES Y ESTADO ACTUAL DEL TEMA

Finalidad del proyecto, antecedentes y estado actual de los conocimientos científico-técnicos, grupos nacionales o internacionales que trabajan en la línea específica del proyecto o en líneas afines.

Citar las referencias en el apartado siguiente: Bibliografía más relevante.

Máximo 3 páginas.

FINALIDAD DEL PROYECTO

En España, 80.000-100.000 pacientes sufren un ictus cada año que constituye la tercera causa de mortalidad en el varón y la primera en la mujer, así como la primera causa de discapacidad a largo plazo en ambos sexos. Desde el año 2002, la administración de alteplase ev es el único tratamiento que ha demostrado reducir la dependencia funcional en el ictus isquémico cuando se administra en <4,5 horas después del inicio de los síntomas. Esta estrecha ventana terapéutica limita a menos del 15% la oportunidad de recibir este tratamiento en Cataluña [1].

Con el objetivo de identificar pacientes con parénquima cerebral en riesgo de infarto pero recuperable en ventanas temporales más amplias, se han desarrollado técnicas de imagen multimodal con RM y TC perfusión (TCP) y acuñado el término "mismatch" para definir la diferencia entre el volumen cerebral hipoperfundido (mapas de tiempo y flujo en RM o TCP) y el de tejido irreversiblemente dañado (volumen de DWI en RM o VSC en TCP). Estudios recientes de reperfusión farmacológica y endovascular han evaluado la correlación entre la respuesta terapéutica y la presencia de este patrón mismatch con resultados por el momento controvertidos [2-6].

Por otro lado, la trombólisis intravenosa obtiene tasas de recanalización <40% en la oclusión de arteria cerebral media y <15% en la oclusión de carótida interna intracraneal. Este hecho reduce las expectativas de respuesta clínica favorable a menos del 40% de los pacientes, debido a la excelente correlación que existe entre recanalización y respuesta favorable [7]. El tratamiento endovascular incrementa la tasa de recanalización arterial, pero consume tiempo. Por el momento, los estudios controlados no han demostrado su superioridad en comparación al tratamiento farmacológico, aunque el fracaso se ha atribuido a limitaciones en el diseño y al uso de dispositivos de trombectomía mecánica ya superados tecnológicamente [8].

En los últimos 3 años han emergido los stents extraíbles (stent retrievers) con gran capacidad de recanalización, próxima al 90%, y menor complejidad técnica que están en fase III de investigación clínica con nuevos diseños [9]. Sin embargo, las variables de neuroimagen capaces de seleccionar los pacientes respondedores con amplio tejido isquémico rescataable y bajo riesgo de complicaciones derivadas de la reperfusión siguen siendo una incógnita. De este modo, aproximadamente la tercera parte de los pacientes que consiguen una revascularización completa no presentan una mejora neurológica y funcional, lo que se entiende como recanalización fútil [10].

La finalidad de este proyecto es **describir nuevos parámetros de neuroimagen avanzada asociados a recanalización fútil** en pacientes sometidos a trombectomía mecánica con la finalidad de mejorar el diseño de la investigación clínica en este campo. Además pretendemos, mediante estudios seriados de imagen, mejorar el conocimiento de la fisiopatología del daño isquémico y por reperfusión. El diseño propuesto permite controlar el tiempo hasta la recanalización arterial, reduciendo al mínimo los fracasos terapéuticos, al utilizar un método de trombectomía mecánica altamente eficaz.

ANTECEDENTES Y ESTADO ACTUAL DE LOS CONOCIMIENTOS CIENTÍFICO-TÉCNICOS.

Concepto de recanalización fútil y sus causas

Los factores clínicos que se asocian a recanalización fútil, como la edad, el tiempo desde el inicio del ictus hasta la recanalización y la gravedad inicial del ictus, tienen escasa capacidad predictiva cuando los pacientes se seleccionan por neuroimagen avanzada [11,12]. Además, excepto el ASPECTS score, no se han estudiado otras variables de neuroimagen avanzada relacionadas con la recanalización fútil.

Las causas potenciales de recanalización fútil son:

1. Daño establecido

1.1. *Tamaño y localización del infarto previo al tratamiento:* La lesión observable en la secuencia de DWI identifica de forma razonablemente fiable la lesión irreversible. Aunque no existe un límite claro en cuanto al volumen de lesión en



el estudio de DWI basal que prediga un mal pronóstico a largo plazo (25ml según algunos estudios, 70ml según otros, puntuación en la escala ASPECTS <6, etc), múltiples estudios coinciden en que a mayor volumen lesionado, menor probabilidad de recuperación clínica a largo plazo [13]. Además, la localización inicial de la lesión podría influir en las probabilidades de recuperación del paciente como demuestran estudios que relacionan la lesión del tracto corticoespinal en las primeras horas con un peor pronóstico motor [14].

1.2. *Ausencia de mismatch*: Por el momento no existe consenso acerca de la secuencia y umbral que mejor estima el tejido en riesgo de infarto. Así, mientras MRescue considera $T_{max} > 4 \text{seg}$, DEFUSE 2 apunta $T_{max} > 6 \text{seg}$ como predictor del volumen final de infarto en ausencia de recanalización arterial [6,15]. Estos estudios proponen conceptos como el de hipoperfusión crítica considerando umbrales de $T_{max} > 8$ o 10 segundos cuyo significado pronóstico no está todavía suficientemente estudiado.

1.3. *Lesión establecida en FLAIR*: La visualización en FLAIR del área isquémica observada en DWI se ha relacionado con el tiempo de isquemia > 4.5 horas. Así, la presencia de lesión en DWI no visualizable en FLAIR podría indicar ictus reciente en pacientes con ictus del despertar y ser un marcador de respuesta favorable a las terapias de reperfusión [16].

2. Recanalización sin reperfusión:

La recanalización arterial proximal completa no necesariamente ocasiona una reperfusión tisular efectiva. Se postulan dos causas principales para este fenómeno:

2.1. *Embolización distal durante el procedimiento de revascularización*: Se ha demostrado la alta frecuencia de embolización distal a ramas de pequeño tamaño durante el tratamiento con tPA iv así como durante el tratamiento intraarterial (mecánico o fibrinólisis farmacológica) [17].

2.2. *Fenómeno de no flujo*: Se caracteriza por el restablecimiento incompleto del flujo microcirculatorio pese a la apertura del vaso ocluido. En modelos experimentales se ha postulado que, tras la isquemia prolongada, los capilares pueden presentar oclusión o estrechamiento de la luz debido a la compresión del vaso por los pies de los astrocitos edematizados, la ocupación de la luz por eritrocitos, leucocitos y depósitos de fibrina-plaquetas. Además, la isquemia ocasiona disregulación de los pericitos perivasculares y la consiguiente constricción vascular en respuesta al aumento de óxido nítrico y radicales libres. La luz de las vénulas postcapilares está rodeada con leucocitos adheridos y puede contener agregados celulares constituidos por fibrina, plaquetas y leucocitos [18]. La importancia de este mecanismo en la isquemia cerebral de pacientes es desconocido, pero datos de imagen sugieren que la reperfusión tisular contribuye más que la recanalización en la reducción del volumen del infarto y en la recuperación clínica.

3. Daño por reperfusión:

La reperfusión del tejido sometido a isquemia prolongada puede incrementar el daño tisular cerebral a través de la llegada de factores proinflamatorios y su irrupción en el tejido cerebral por disrupción de la barrera hematoencefálica, siendo sus manifestaciones más frecuentes la transformación hemorrágica y el edema. La magnitud del volumen de hipoperfusión, extravasación de contraste, hipointensidad de las venas en SWI de han descrito como factores predictivos potenciales [19,20].

NUEVAS SECUENCIAS EN RM Y RM DE ALTO CAMPO

Si bien la TC basal y las técnicas avanzadas por TCP han representado un cambio en el manejo de los pacientes con ictus agudo, hasta la fecha la RM es la técnica de imagen que mayor información fisiopatológica aporta al conocimiento del ictus en múltiples aspectos. A las técnicas de uso más extendido de DWI, PWI y angiografía se han añadido nuevas secuencias en la RM de alto campo que han incrementado el conocimiento del ictus. Por ejemplo:

Las secuencias basadas en eco de gradiente, GRE o SWI permitirían estudiar el nivel de oxigenación de la sangre. Al aumentar la fracción de extracción de oxígeno en el tejido isquémico disminuye la concentración de oxihemoglobina y aumenta la de deoxihemoglobina que tiene propiedades paramagnéticas y que actúa como un agente de contraste endógeno. El aumento de su concentración en el sistema venoso de drenaje se traduce en la presencia de asimetría e hipointensidad de las venas en el territorio en penumbra isquémica. Los estudios disponibles apuntan a una mayor sensibilidad de la técnica al utilizar secuencias SWI por encima de GRE y con el uso de RM de alto campo por encima de la RM convencional. La hipointensidad de las venas en SWI ha sido indirectamente validada con arterial spin labeling (ASL) y con ^{15}O -PET en pacientes con enfermedad cerebrovascular crónica, pero es necesaria una validación formal en el ictus agudo ya que por el momento su reproducibilidad es solamente subjetiva. Además, esta técnica nos ofrece una oportunidad excepcional para estudiar el papel del sistema venoso en la fisiopatología del ictus isquémico en fase aguda [21].

Las nuevas *secuencias de angioRM dinámica o RM 4D* permiten un estudio con alta resolución temporal del sistema vascular intracraneal tras la administración de contraste intravenoso. De esta forma se obtiene información dinámica



Subdirección General de
Evaluación y Fomento de la
Investigación

2014

angiográfica de forma no invasiva. Aunque por el momento ha sido utilizada especialmente para el estudio de malformaciones arteriovenosas [22], tiene un alto potencial en el estudio del ictus al proporcionar información no sólo del lugar de la oclusión sino también del grado y calidad de las colaterales ya sean leptomeníngicas o a través del polígono de Willis.

Finalmente, basándonos en las nuevas secuencias dinámicas ponderadas en T1 y en nuevas herramientas de postproceso informático, se podría profundizar en el estudio de la permeabilidad vascular a través de la barrera hematoencefálica en el ictus agudo. Clásicamente estudiada a través de la captación de contraste en secuencias de perfusión T1, actualmente podemos realizar mapas de permeabilidad T2 como un paso más en el postproceso de los estudios básicos de perfusión (mapas *k_{trans}*, que expresan la permeabilidad microvascular y *v_p*, referidos a la fracción de volumen plasmático), además de estudiar los mapas de permeabilidad T1 derivados del estudio angioRM dinámico 4D. Por el momento se ha relacionado el aumento de la permeabilidad en el área isquémica con una mayor probabilidad de transformación hemorrágica [23]. Esta novedosa tecnología nos permitirá adentrarnos en el conocimiento del estado de la microvasculatura y de la integridad de la barrera hematoencefálica y sus consecuencias en el escenario del ictus agudo.

GRUPOS NACIONALES E INTERNACIONALES QUE TRABAJAN EN LA LÍNEA DE INVESTIGACIÓN

A nivel nacional destacan los trabajos del grupo de Puig y Pedraza, que han correlacionado la alteración en tensor de difusión con un peor pronóstico en el ictus agudo [14]. El grupo de Thomalla en Hamburgo trabaja entre otros en el valor de la positividad de la lesión en FLAIR para identificar isquemia de más de 4.5h de evolución [16]. Los grupos de S.Davis en Australia y Albers en Standford han trabajado a través de los estudios EPITHET y DEFUSE en la descripción de patrones de mismatch entre difusión y perfusión, han definido umbrales de perfusión para penumbra isquémica y perfil maligno de perfusión y han desarrollado software de postproceso rápido para estudios de resonancia multiparamétrica [24,25]. Mantenemos relaciones con todos los grupos mencionados participando de forma conjunta en proyectos de investigación.



Subdirección General de
Evaluación y Fomento de la
Investigación

2014

Expediente Nº

INVESTIGADOR/A PRINCIPAL: ANTONIO DÁVALOS ERRANDO

MEMORIA DE SOLICITUD PROYECTO DE INVESTIGACIÓN EN SALUD
SECCIÓN ANTECEDENTES Y ESTADO ACTUAL DEL TEMA

Citar las referencias incluidas en el apartado anterior: Antecedentes y Estado actual.

Máximo 1 página.

1. Abilleira S et al. Outcomes of intravenous thrombolysis after dissemination of the stroke code and designation of new referral hospitals in Catalonia. The Cat-SCT Monitored Study. *Stroke*. 2011;42:2001-6.
2. Hacke W et al. Intravenous desmoteplase in patients with acute ischaemic stroke selected by MRI perfusion-diffusion weighted imaging or perfusion CT (DIAS-2). *Lancet Neurol*. 2009;8:141-50.
4. Lemens R et al. Comparison of the response to endovascular reperfusion in relation to site of arterial occlusion. *Neurology* 2013;81:614-8
5. Davis SM et al. Effects of alteplase beyond 3h after stroke in the EPITHET. *Lancet Neurol* 2008;7:299-309
6. Kidwell CS et al. A Trial of Imaging Selection and Endovascular Treatment for Ischemic Stroke. *N Engl J Med*. 2013;368:914-23
7. Rha et al. The impact of recanalization on ischemic stroke outcome: a meta-analysis. *Stroke*. 2007;38:967-73.
8. Nogueira et al. IMS-III and SYNTHESIS Expansion trials of endovascular therapy in acute ischemic stroke: how can we improve? *Stroke*. 2013;44:3272-4.
9. Molina et al. REVASCAT: a randomized trial of revascularization with SOLITAIRE FR® device vs. best medical therapy in the treatment of acute stroke due to anterior circulation large vessel occlusion presenting within eight-hours of symptom onset. *Int J Stroke*. 2013 Nov 10. doi: 10.1111/ijvs.12157. [Epub ahead of print]
10. Molina. Futile recanalization in mechanical embolectomy trials: a call to improve selection of patients for revascularization. *Stroke*. 2010;41:842-3
11. Hussein HM et al. Occurrence and Predictors of Futile Recanalization following Endovascular Treatment among Patients with Acute Ischemic Stroke: A Multicenter Study. *AJNR* 2010;31:454-8.
12. Perez de la Ossa N et al. Futile Arterial Recanalization (FAR) scale. Personal Communication. ISC, Nice 2014
13. Yoo AJ et al. MRI-Based Selection for Intra-Arterial Stroke Therapy: Value of Pretreatment Diffusion-Weighted Imaging Lesion Volume in Selecting Patients With Acute Stroke Who Will Benefit From Early Recanalization. *Stroke*. 2009;40:2046-54.
14. Puig J et al. Decreased corticospinal tract fractional anisotropy predicts long-term motor outcome after stroke. *Stroke*. 2013;44:2016-8.
15. Wheeler HM et al. Early Diffusion-Weighted Imaging and Perfusion-Weighted Imaging Lesion Volumes Forecast Final Infarct Size in DEFUSE 2. *Stroke* 2013;44:681-5.
16. Thomalla et al. DWI-FLAIR mismatch for the identification of patients with acute ischaemic stroke within 4.5h of symptom onset: a multicentre observational study. *Lancet Neurol* 2011 Nov;10(11):978-86.
17. Janjua N et al. Impact of Arterial Reocclusion and Distal Fragmentation during Thrombolysis among Patients with Acute Ischemic Stroke. *AJNR* 2008;29:253-258.
18. Dalkara T et al. Can restoring incomplete microcirculatory reperfusion improve stroke outcome after thrombolysis? *J Cereb Blood Flow Metab* 2012;32:2091-9.
19. Warach S et al. Evidence of Reperfusion Injury, Exacerbated by Thrombolytic Therapy, in Human Focal Brain Ischemia Using a Novel Imaging Marker of Early Blood -Brain Barrier Disruption. *Stroke*. 2004;35(Suppl 1):2659-61.
20. Pundik S et al. Reperfusion brain injury: focus on cellular bioenergetics. *Neurology*. 2012;79(Suppl 1):S44 -S51.
21. Jensen-Kondering U et al. Asymmetrically hypointense veins on T2*w imaging and susceptibility-weighted imaging in ischemic stroke. *World Journal of Radiology*, 2013;5:156-165.
22. Ansari SA et al. Intracranial 4D flow MRI: toward individualized assessment of arteriovenous malformation hemodynamics and treatment-induced changes. *AJNR* 2013;34:1922-8.
23. Liu H, Chung H et al. Effects of microvascular permeability changes on contrast-enhanced T1 and pharmacokinetic MR imaging alter ischemia. *Stroke* 2013;44:1872-1877.
24. Davis S et al. Effects of alteplase beyond 3h after stroke in the Echoplanar Imaging Thrombolytic Evaluation Trial (EPITHET): a placebo-controlled randomised trial. *Lancet Neurol* 2008, Apr;7(4):299-309.
25. Lansberg MG et al. The MRA-DWI mismatch identifies patients who are likely to benefit from reperfusion. *Stroke* 2008;39:2491-6



Subdirección General de
Evaluación y Fomento de la
Investigación

2014

Expediente N°

INVESTIGADORA PRINCIPAL: ANTONIO DÁVALOS ERRANDO

MEMORIA DE SOLICITUD PROYECTO DE INVESTIGACIÓN EN SALUD
SECCIÓN HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

(Ajustese al espacio disponible)

HIPÓTESIS

1. Aproximadamente la tercera parte de los pacientes en los que se consiga una recanalización arterial completa tras terapia endovascular presentarán mal pronóstico funcional a los tres meses. Las características en la neuroimagen basal serán diferentes para este grupo de pacientes respecto a aquellos que presenten buen pronóstico. El mayor volumen de la lesión en difusión, una menor funcionalidad de la circulación colateral, signos indirectos de alteración de la microvasculatura y mayor alteración de los índices de permeabilidad serán factores relacionados con el fracaso terapéutico. La ausencia de estas alteraciones permitirá seleccionar el grupo de pacientes con respuesta clínica favorable a la recanalización por trombectomía mecánica.

2. La recanalización arterial completa no evita en algunos pacientes la extensión del infarto más allá de la lesión inicial previa ni ocasiona necesariamente reperusión tisular de la microvasculatura. Esos factores, junto a la transformación hemorrágica y el edema vasogénico, indicativos de daño por reperusión se asocian a una ausencia de respuesta favorable con independencia del volumen de lesión irreversible antes del tratamiento de revascularización.

OBJETIVOS

1. Determinar las variables de neuroimagen antes del tratamiento endovascular asociadas a respuesta clínica favorable y a la futilidad del tratamiento.
2. Evaluar los cambios en las variables de neuroimagen entre la situación basal y después de la revascularización arterial para determinar la reversibilidad o extensión de la lesión isquémica inicial y su relación con la futilidad o no del tratamiento.
3. Estudiar los patrones de permeabilidad vascular cerebral y su relación con el crecimiento del infarto, la transformación hemorrágica y el edema.
3. Determinar el papel del sistema venoso en el ictus isquémico agudo, tanto en el fenómeno de daño establecido (gravedad de la isquemia), como en el fenómeno de no reflujo, así como su impacto en el pronóstico clínico.



Subdirección General de
Evaluación y Fomento de la
Investigación

2014

Expediente Nº

INVESTIGADOR/A PRINCIPAL: ANTONIO DÁVALOS ERRANDO

MEMORIA DE SOLICITUD PROYECTO DE INVESTIGACIÓN EN SALUD
SECCIÓN PROYECTOS COORDINADOS

En caso de Proyectos Coordinados, el COORDINADOR deberá indicar:

- Objetivos globales del proyecto coordinado, la necesidad de dicha coordinación y el valor añadido que se espera obtener de la misma.

- Objetivos específicos de cada subproyecto (deben estar recogidos además en la memoria de cada subproyecto)

- Interacción entre los distintos objetivos, actividades y subproyectos.

- Los mecanismos de coordinación previstos para la eficaz ejecución del proyecto. **Máximo 3 páginas.**

Diseño

El proyecto "FUtile Reperfusion in Ischemic Acute Stroke" (FURIAS) se desarrollará a través de un estudio de cohortes, prospectivo y observacional que se basa en la realización de neuroimagen avanzada seriada en pacientes sometidos revascularización arterial por terapia endovascular (TEV). La selección de este grupo de pacientes permite confirmar la recanalización completa por estudio angiográfico y conocer con exactitud el tiempo desde el inicio de los síntomas hasta el momento de la recanalización.

Para responder a los objetivos del estudio se realizarán 3 estudios de RM de alto campo (3 Tesla), distribuidos de la siguiente forma:

- RM en situación basal, previa al TEV ya sea primario o de rescate tras la administración de tPA intravenoso.
- RM de control precoz, posterior al TEV y dentro de las 2 horas siguiente a la finalización del procedimiento.
- RM de control tardía: en el día 5±1 día tras el episodio isquémico.

Se procederá al estudio basal y evolutivo del parénquima y de la vascularización cerebral (macro y microscópica) mediante técnicas de valoración del polígono de Willis, colateralidad leptomenígea y perfusión capilar.

Sujetos de estudio

Se incluirán pacientes consecutivos con ictus isquémico que cumplan los siguientes criterios:

- a) Tratamiento endovascular mediante trombectomía mecánica con stentrieviers por contraindicación para el tratamiento con tPA (tratamiento endovascular primario) o por ausencia de recanalización arterial a los 30 min de la infusión del tPA iv (tratamiento endovascular de rescate).
- b) Edad <85 años
- c) Ausencia de discapacidad previa al ictus (mRS= 0,1)
- d) Ictus moderado o grave (NIHSS≥ 6)
- e) Oclusión de gran vaso de la circulación anterior definido como aquel que afecta a la arteria carótida interna intracraneal o a la ACM en su segmento proximal (M1).
- f) Tiempo desde el inicio de los síntomas hasta el acceso arterial (punción femoral) inferior a 8 horas
- g) Obtención del consentimiento informado por parte del paciente o sus familiares.
- h) Ausencia de contraindicaciones para realización de una resonancia magnética.

El número de pacientes a incluir durante el período de estudio se estima en 90 casos de acuerdo a la práctica clínica asistencial en nuestra unidad y debido a la limitación que confiere la asignación de pacientes candidatos a TEV al brazo de tratamiento médico dentro del estudio aleatorizado REVASCAT (NCT016923799).

Variables

Variables clínicas

Se recogerán las variables demográficas, antropométricas, factores de riesgo y características del ictus habituales. La gravedad del ictus será evaluada de acuerdo a la escala NIHSS en el momento basal, después de la recanalización y cada 12h de acuerdo con el protocolo de nuestra Unidad de Ictus. El pronóstico funcional a largo plazo se evaluará a los 90 días tras el ictus mediante la escala modificada de Rankin, considerando un buen pronóstico funcional como una puntuación igual o inferior a 2.

Protocolo y variables de RM

Los estudios se realizarán en la Unidad de Resonancia Magnética-IDI (Institut de Diagnòstic per la Imatge) del H. Universitari Germans Trias i Pujol. Se empleará un equipo 3 Tesla Siemens Numaris/4 versión SyngoB17, con bobina craneal de 32 canales.

El protocolo de imagen constará de las secuencias: 1)Localizador. 2)Estudio cerebral axial con secuencias: a)SWI/GRE T2,* b) DWI, c)FLAIR, d) AngioRM TOF que incluya el polígono de Willis, f) Estudio angioRM 4D (angiografía



dinámica postcontraste. Se inyectará $\frac{1}{2}$ dosis de Gd en bomba de inyección (flujo 4 ml/seg) y g) Estudio de perfusión por primer paso de contraste epi-T2*. Se realizará inmediatamente tras el estudio dinámico, con la inyección del resto de dosis de Gd en bomba de inyección (flujo 5 ml/seg)

Una vez realizada la exploración se procederá a la anonimización y almacenamiento de las imágenes en formato DICOM. El análisis de la imagen se realizará de forma conjunta por un neurorradiólogo y un neurólogo vascular (en casos de discordancia se consultará un tercer neurorradiólogo). Se realizará un análisis visual de las variables cualitativas y un análisis cuantitativo (volumen de tejido y unidades de señal o intensidad) de las variables postprocesadas: mapas de permeabilidad y perfusión de primer paso. El postproceso y el análisis de las secuencias de DWI, mapas de perfusión y mapas de permeabilidad se realizará de forma semiautomatizada con la plataforma Olea Sphere. El resto de variables serán analizadas con el programa Osirix 64.

Se definen las siguientes variables de imagen:

1. Volumen y localización de la lesión isquémica (en la RM basal, de control precoz y de control tardío):
 - a. Se definirá como aquella región que restringe en la DWI y con un valor de ADC < 600.
 - b. Se valorará el volumen y el grado de hiperintensidad del parénquima afecto en la secuencia FLAIR.
2. Lugar de la oclusión (en la RM basal, de control precoz y de control tardío):
 - a. Se localizará el lugar de la oclusión en la secuencia TOF basal y en la secuencia de angioRM dinámica.
 - b. Se recogerá la presencia de blooming artifact en la secuencia de eco de gradiente.
3. Estado de las colaterales (en la RM basal, de control precoz y de control tardío):
 - a. Se recogerá el estado del polígono de Willis en la secuencia TOF.
 - b. Se valorará la presencia de dominancia de la arteria cerebral posterior en la secuencia TOF.
 - c. Se estudiará la cantidad y calidad de las colaterales en la angioRM dinámica. Para ello se definirá una escala de gradación de colateralidad leptomeníngea basada en las escalas angiográficas.
 - d. Se recogerá la presencia de hiperintensidad de los vasos en el FLAIR basados en una escala que tendrá en cuenta el grado y extensión del signo de los vasos.
4. Estado venoso (en la RM basal, de control precoz y de control tardío):
 - a. Se recogerá la presencia de hiposeñal T2* de las venas cerebrales del hemisferio afecto. Se definirá una escala que valore la presencia de la hiposeñal en las venas corticales, medulares y venas profundas. Dicha escala será categórica por extensión y grado de hiposeñal.
 - b. Se valorará la asimetría en la velocidad del drenaje venoso entre el hemisferio sano y el afecto en las secuencias dinámicas angiográficas.
5. Permeabilidad derivada de la secuencia angioRM dinámica (DCE: dynamic contrast-enhanced).
 - a. Se calcularán mapas de permeabilidad T1. Se procesarán mapas cualitativos de entrada y salida de contraste (Washin y Washout) y mapas semi-cuantitativos de permeabilidad (VE, VP, Kep y Ktrans).
 - b. Se calculará el valor de los mapas de permeabilidad en el área de tejido isquémico y en una máscara espejular de tejido sano del hemisferio contralateral.
6. Perfusión cerebral de primer paso de contraste en T2* (DSC: dynamic susceptibility contrast).
 - a. Se recogerá el volumen de tejido afecto en los mapas de rCBV, rCBF, MTT y TMax.
 - b. Se calculará el volumen de tejido con un retraso en TMax > 2s, TMax > 4s, TMax > 6s y TMax > 8s para establecer un gradiente de gravedad de la hipoperfusión.
 - c. Se considerará como tejido en riesgo isquémico aquel volumen con un retraso en TMax > 6s.
7. Transformación hemorrágica (RM de control precoz y RM de control tardía).
 - a. Se definirá como la aparición de sangrado agudo intra o extraparenquimatoso (en forma de hipointensidad de la señal en secuencias T2*).
 - b. Se analizará la localización y grado del sangrado.

Variables angiográficas

En la angiografía convencional se valorará la localización de la oclusión arterial y el grado de recanalización según los criterios TIC1 modificados, que definen recanalización completa como TIC1 2b, 3. Se recogerá el momento de la punción femoral, el número de pases de stentriever necesarios para conseguir la revascularización y el momento de la recanalización arterial. Se detendrá el procedimiento a las tres horas del inicio si no se consigue la recanalización o previamente en caso de extravasación de contraste o deterioro neurológico. No se prevé el estudio sistemático por angiografía convencional de la colateralidad a través de los 4 troncos, ya que no es nuestra práctica habitual con la finalidad de acceder directamente al vaso sintomático y acortar el tiempo de intervención. Siempre que sea posible se utilizará sedación consciente.

Recogida y análisis de los datos

La recogida de datos de imagen será mediante un CRD específicamente diseñado para el proyecto. Las variables



Subdirección General de
Evaluación y Fomento de la
Investigación

2014

clínicas serán recogidas de forma separada en una base de datos prospectiva de pacientes sometidos a terapias de reperusión. El cuaderno de datos de imagen estará en el laboratorio de imagen hasta que se hayan incluido todas las variables de imagen de forma cegada a las variables de evolución clínica, momento en que será volcado en una base de datos única junto a las variables clínicas. El análisis de las variables se realizará por el equipo investigador con la ayuda de un bioestadístico. El análisis se realizará empleando la versión más avanzada disponible del programa R. Se describirá la frecuencia de revascularización fútil y se analizarán las variables clínicas y de imagen que se relacionan con dicha situación.

Los estadísticos descriptivos se mostrarán como media o mediana en las variables continuas o como frecuencias en las categóricas. Se realizarán comparaciones entre grupos en caso de variables continuas mediante el t-test o el test de Mann-Whitney de acuerdo con la distribución de la variables, mientras que el test chi-cuadrado se utilizará para comparar frecuencias. La concordancia entre investigadores para las variables de imagen se estudiará a través de la Kappa de Cohen y las correlaciones serán medidas a través del coeficiente de Spearman. Para estudiar la influencia de cada una de las variables en el pronóstico clínico y radiológico se realizará un estudio de regresión logística o lineal según corresponda, así como comparación de áreas bajo la curva (AUC) entre grupos.

Aspectos éticos

El estudio se llevará a cabo siguiendo rigurosamente las recomendaciones éticas internacionales para investigación médica en humanos. El investigador principal será responsable de garantizar que el estudio se realice de acuerdo con dichas recomendaciones. En la actualidad, la indicación de TEV se realiza dentro de un estudio controlado de investigación clínica aprobado por el Comité Ético del Hospital Germans Trias i Pujol, que deberá además aprobar el protocolo específico de este estudio, la información que se dará al sujeto y el modelo de consentimiento informado que se utilizará. El paciente no podrá participar en ningún procedimiento específico del estudio sin que antes se haya obtenido su consentimiento, o el de un familiar directo cuando el paciente no sea capaz de dar su consentimiento por su situación clínica.

En lo referente a la confidencialidad de los datos se seguirá lo establecido en la Ley Orgánica 15/1999 de 13 de diciembre, de "Protección de Datos de Carácter Personal".

Limitaciones

Debido a artefacto por movimiento, la RM puede no ser valorable en aproximadamente un 5% de los pacientes. Se estima que el número de pacientes con recanalización completa sea un 15% inferior al número de pacientes incluidos por lo que los pacientes evaluables serán 80.

En el 10% de los pacientes puede ser necesaria la intubación durante un período superior a 2 horas tras el procedimiento endovascular, retrasando de esta manera la realización de la RM de control precoz.



Subdirección General de
Evaluación y Fomento de la
Investigación

2014

Expediente N°

INVESTIGADOR/A PRINCIPAL: ANTONIO DÁVALOS ERRANDO

MEMORIA DE SOLICITUD PROYECTO DE INVESTIGACIÓN EN SALUD
SECCIÓN PLAN DE TRABAJO

Etapas de desarrollo y distribución de las tareas de todo el equipo investigador, y las asignaciones previstas para el personal técnico que se solicita. Indicar además el lugar/centro de realización del proyecto.

(Ajustese al espacio disponible)

1. Arranque del proyecto. Primer mes.

- Reunión inicial del equipo
- Elaboración del cuaderno de recogida de datos y diseño de la base de datos. Responsables: neurólogos y neurorradiólogos que participan en el proyecto (J.M, M.H, L.D, L.M.,C.C.,A.D.)

2. Inclusión de sujetos en el estudio. Primeros 30 meses.

- Selección de los pacientes con ictus agudo tributarios de ser sometidos a una trombectomía mecánica. Responsables: Neurólogos del centro
- Adquisición de imágenes RM. Se realizará un estudio RM previo al tratamiento endovascular, un nuevo estudio inmediatamente después del tratamiento y un estudio RM de control a los 5 días. Responsable: El equipo de la Unidad de Resonancia Magnética dirigido por el responsable de la unidad del centro (J.M.)
- Almacenamiento y anonimización de las imágenes RM. Responsables: J.M, M.H.
- Inclusión prospectiva de datos clínicos en bases de datos clínicas. Responsable: L.D.
- Seguimiento clínico a los 90 días del ictus. Inclusión prevista del último paciente en el mes 30, fin de seguimiento mes 33. Responsables: neurólogos del centro.

3. Análisis de datos de imagen RM. Desde el mes 6 hasta el mes 33.

- Se realizará en la Unidad de RM IDI del H. Germans Trias i Pujol. Responsable: J.M.
- Inclusión prospectiva de los datos de imagen. Responsable: M.H.

4. Análisis de datos y difusión de los resultados. Mes 33 al 36.

- Análisis estadístico: Responsables: M.H, A.D, contratación de servicios externos
- Interpretación de los resultados: todo el equipo
- Comunicaciones a congresos y publicaciones: todo el equipo

5. Coordinación y seguimiento del proyecto:

Toda la duración del proyecto. Responsable: A.D.

JM: Josep Munuera, Neurorradiólogo

MH: María Hernandez, Neurólogo vascular, contrato Rio Hortega para formación en investigación de neuroimagen en el ictus

LD: Laura Dorado, Neurólogo vascular

CC: Carlos Castaño, Neurorradiólogo intervencionista

LM: Lucía Muñoz, Enfermera coordinadora de investigación clínica

AD: Antoni Dávalos, Neurólogo vascular



Subdirección General de
Evaluación y Fomento de la
Investigación

2014

Expediente N°

INVESTIGADOR/A PRINCIPAL: ANTONIO DÁVALOS ERRANDO

MEMORIA DE SOLICITUD PROYECTO DE INVESTIGACIÓN EN SALUD
SECCIÓN PLAN DE TRABAJO

(Ajustese al espacio disponible. Puede incorporar hasta un máximo de 8 líneas de Actividad/Tarea)

CRONOGRAMA

ACTIVIDAD / TAREA	PERSONA/S INVOLUCRADAS		MESES											
			E	F	M	A	M	J	J	A	S	O	N	D
Elaboración del CRD e inicio del proyecto	Todo el equipo	1º Año	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
		2º Año	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>										
		3º Año	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>										
Inclusión de sujetos. Inclusión prospectiva de datos clínicos. Seguimiento clínico.	Neurólogos del centro. L.D.	1º Año	<input checked="" type="checkbox"/>											
		2º Año	<input checked="" type="checkbox"/>											
		3º Año	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>									
Adquisición y almacenamiento de imágenes RM	J.M., M.H	1º Año	<input checked="" type="checkbox"/>											
		2º Año	<input checked="" type="checkbox"/>											
		3º Año	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>						
Análisis de RM y gestión prospectiva de la base de datos	J.M. M.H	1º Año	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>						
		2º Año	<input checked="" type="checkbox"/>											
		3º Año	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>									
Análisis de la angiografía convencional	C.C.	1º Año	<input checked="" type="checkbox"/>											
		2º Año	<input checked="" type="checkbox"/>											
		3º Año	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>						
Análisis estadístico, interpretación y difusión de los resultados	Todo el equipo	1º Año	<input type="checkbox"/>											
		2º Año	<input type="checkbox"/>											
		3º Año	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>									

8.3. ANEXO 3. REGISTRO DE REPERFUSIÓN



Registro tratamiento de reperusión
 UIT-IM-048 / Rev. 03

Por favor, poned etiqueta

Teléfonos de contacto paciente y familiares: _____ / _____

1. DATOS GENERALES

FECHA DEL ICTUS: ____ / ____ / ____

ARTERIA OCUIDA

<input type="checkbox"/> TICA <input type="checkbox"/> ACM (<input type="checkbox"/> M1, <input type="checkbox"/> M2) <input type="checkbox"/> TANDEM (ACM1 + carótida) <input type="checkbox"/> TANDEM (ACM2 + carótida) <input type="checkbox"/> TANDEM (ACI intra + ACI extra) <input type="checkbox"/> ACA <input type="checkbox"/> ACP <input type="checkbox"/> Vertebral <input type="checkbox"/> Basilar (<input type="checkbox"/> Proximal, <input type="checkbox"/> Media, <input type="checkbox"/> Distal) <input type="checkbox"/> No oclusión	<input type="checkbox"/> DERECHA <input type="checkbox"/> IZQUIERDA <input type="checkbox"/> AMBOS HEMISFERIOS <input type="checkbox"/> TRONCO-CEREBELO
--	--

Método diagnóstico

DTC / Dúplex TC
 AngioTC
 AngioRM
 Arteriografía
 (marcar todos los realizados)

TRATAMIENTO REALIZADO

tPA ev
 tPA ev + intervencionismo
 Intervencionismo primario

Ensayo clínico: _____
 Protocolo académico: _____



Registro tratamiento de reperusión
 UIT-IM-048 / Rev. 03

TIEMPOS (hh:mm)

INICIO SÍNTOMAS	__ : __ : __
ICTUS DEL DESPERTAR o CRONOLOGÍA INCIERTA?	<input type="checkbox"/> SI
ÚLTIMA HORA VISTO ASINTOMÁTICO	__ : __ : __
HORA VISTO CON SÍNTOMAS	__ : __ : __
LLEGADA A HUGTIP	__ : __ : __
PACIENTE INGRESADO EN HUGTIP?	<input type="checkbox"/> SI (Servicio: _____)

TRASLADO DESDE OTRO CENTRO PRIMARIO o COMARCAL

Hospital: _____
 HORA DE LLEGADA AL CENTRO PRIMARIO: __ : __ : __

2. ANTECEDENTES MÉDICOS:

RANKIN PREVIO: _____

FACTORES DE RIESGO (conocidos o diagnosticados durante ingreso)

<input type="checkbox"/> Fumador (activo o extinguido 5 años) <input type="checkbox"/> Esfuerzo >40g/d <input type="checkbox"/> HTA (TA >140/90 o tto hipotensor) <input type="checkbox"/> DM (dos det. glic ayunas >126 o tto hipoglucemante) <input type="checkbox"/> DL (col total > 200, LDL > 130, HDL < 35, TG > 170 o tto) <input type="checkbox"/> ACVFA (previo o en ICG durante el ingreso) <input type="checkbox"/> Card. Isquémica <input type="checkbox"/> Valvulopatía embolígena <input type="checkbox"/> Vasc. Periférica <input type="checkbox"/> Ictus isquémico previo <input type="checkbox"/> EROC <input type="checkbox"/> Antecedentes familiares de ictus <input type="checkbox"/> Insuficiencia renal grave <input type="checkbox"/> Otros _____	TRATAMIENTO PREVIO <input type="checkbox"/> AS (100 - 300) <input type="checkbox"/> CLOPIDOGREL <input type="checkbox"/> DEDIMARINICOS (DNR _____) <input type="checkbox"/> NUEVOS ANTICOAGULANTES (_____) <input type="checkbox"/> ESTATINAS <input type="checkbox"/> BECAS <input type="checkbox"/> ARA 2 <input type="checkbox"/> BETABLOQUEANTES <input type="checkbox"/> DIURÉTICOS <input type="checkbox"/> INSULINA <input type="checkbox"/> HIPOGLICEMANTES ORALES <input type="checkbox"/> OTROS _____
--	--



Registro tratamiento de reperusión
 UIT-IM-048 / Rev. 03

3. VARIABLES RADIOLÓGICAS:

1º NEUROIMAGEN fase aguda	Fecha: ____ / ____ / ____	Hora: ____ : ____	Hospital:
TAC	ACH hiper: SI / NO	ASPECTS: _____	
RM	BA (blooming artifact en GRE): SI/NO	ASPECTS DWI: _____	
	FLAIR:	Normal	Hiperintensidad susti / Lesión establecida
Estudio perfusión (RM / TC)	Mismatch:	No mismatch significativo	Mismatch significativo / No realizado
Secuencia angiográfica (RM/TC)	Oclusión intracranial:	Proximal	Distal / No oclusión

2º NEUROIMAGEN fase aguda	Fecha: ____ / ____ / ____	Hora: ____ : ____	Hospital:
TAC	ACH hiper: SI / NO	ASPECTS: _____	
RM	BA (blooming artifact en GRE): SI/NO	ASPECTS DWI: _____	
	FLAIR:	Normal	Hiperintensidad susti / Lesión establecida
Estudio perfusión (RM / TC)	Mismatch:	No mismatch significativo	Mismatch significativo / No realizado
Secuencia angiográfica (RM/TC)	Oclusión intracranial:	Proximal	Distal / No oclusión

TAC o RM 24-36h	Fecha: ____ / ____ / ____	Hora: ____ : ____	Hospital:				
Hipodensidad	NO	<1/3	>1/3	ACA	ACP	VB	Varios
Volumen hipodensidad (cm ³) (en TAC o FLAIR)	x x = /2= cc						
Transformación hemorrágica (incluye hiperintensidad en TC)	NO	IH1	IH2	PH1	PH2	iPH	HSA
Tr. Hemorrágica sintomática	SI	NO					
Edema cerebral. Grado:	NO	1	2	3	Maligno		

Esquema: Grado 1 (borramiento de surcos) / Grado 2 (asimetría ventricular) / Grado 3 (desviación línea media) / Maligno (grado 3 + deterioro neurológico)



Registro tratamiento de reperusión
 UIT-IM-048 / Rev. 03

4. TRATAMIENTO TROMBOLÍTICO ENDOVENOSO

HORA INICIO DEL BOLO EV: __ : __ : __
 DOSIS TOTAL tPA EV: _____ mg
 EPA administrado en HUGTIP
 USA SUR Otros _____

EPA ev administrado en otro centro especificar centro _____

CAUSA DE NO TRATAMIENTO ENDOVASCULAR DE RESCATE:

Recanalización con tPA ev o no oclusión
 Oclusión ACM-M1 o ICA con NBSS <6
 Oclusión ACM-M2 con NIH <10, ACA o ACP
 Lesión establecida o no mismatch en Neuroimagen
 Hemorragia intracranial en Neuroimagen
 Tiempo de evolución
 Criterios de edad / rankin / comorbilidad
 Brazo médico estudio DAWN
 Otros criterios médicos: _____

5. TRATAMIENTO ENDOVASCULAR

INDICACIÓN DEL PROCEDIMIENTO ENDOVASCULAR

- Rescate tras tPA ev
- Paciente anticoagulado
- Cirugía reciente
- Íctus reciente
- Cronología >4.5h o despertar/incierto
- Brazo tratamiento estudio DAWN
- Otros _____

TIEMPOS DEL PROCEDIMIENTO (hh:mm)

ENTRADA EN SALA DE ARTERIOGRAFÍA	-- : --
GROIN PUNCTURE	-- : --
ESTUDIO ANGIOGRÁFICO BASAL	-- : --
MOMENTO DE RECANALIZACIÓN	-- : --
FIN DEL PROCEDIMIENTO	-- : --

SISTEMA UTILIZADO

- tPA (a (Dosis, fármaco: _____))
- STENTRIEVERS (Tipo: _____) (Nº pases: _____)
- SISTEMA ADAPT (Penumbra)
- SISTEMA SOLUMBRA (solitaire + Penumbra)
- Stent intracranial
- Otros _____
- No tratamiento (Oclusión no accesible Arteriografía diagnóstica)

Marcar más de uno si terapia combinada

- TRATAMIENTO EN CARÓTIDA EXTRACRANEAL:
- STENT
 - ANGIOPLASTIA

PATRÓN ANGIOGRÁFICO

	BASAL	FINAL
mTICI		

mTICI 0: Ausencia de reperusión
 mTICI 1: Reperusión anterógrada más allá de la oclusión inicial pero con llenado distal limitado y poca reperusión distal.
 mTICI 2a: Reperusión anterógrada de menos de la mitad del territorio vascular de la arteria inicialmente ocluida.
 mTICI 2b: Reperusión anterógrada de más de la mitad del territorio vascular de la arteria inicialmente ocluida.
 mTICI 3: Reperusión anterógrada completa del territorio vascular de la arteria previamente ocluida, con ausencia de oclusión en las ramas distales.

COMPLICACIONES DURANTE EL PROCEDIMIENTO:

- Perforación arterial con extravasación de contraste
- Oclusión arterial
- Reoclusión
- Embolismo en territorio distinto al de la arteria ocluida basalmente
- Vasoespasmos que requiere tratamiento
- No posibilidad de tratamiento por dificultad técnica
- Hipotensión que requiere tratamiento
- Bradicardia que requiere tratamiento
- Otros: _____

DOSIS TOTAL HEPARINA DURANTE EL PROCEDIMIENTO O PRIMERAS 24H: _____ UI

- ANTIAGREGANTES EN LAS PRIMERAS 24 HORAS
- AAS (Dosis _____)
 - Clopidogrel (Dosis _____)
 - Acetilsalicilato de Lysina (Dosis _____)
 - Otros: _____

GLICEMIA PREVIA: _____ mg/dl

- ANESTESIA: GENERAL / SEDOANALGESIA
- INTUBACIÓN: SI / NO
- EXTUBACIÓN EN SALA DE ANGIO: SI / NO

- LUGAR DE INGRESO:
- UEA
 - Traslado a otro centro primario
 - UCI / REA
- Días de ingreso en UCI / REA: _____
- Días de IOT: _____

6. VARIABLES CLÍNICAS Y BIOLÓGICAS:

PESO: _____ Kg TALLA: _____ m

- ANALÍTICA de INGRESO (DÍA Y HORA DE EXTRACCIÓN):
- Glicemia ayunas: _____ mg/dl HbA1c: _____ %
- Colesterol total: _____ mg/dl TG: _____ mg/dl
- HDL: _____ mg/dl LDL: _____ mg/dl

Variable	Basal	2h	24h	7 días
TEMPERATURA				
GLUCEMIA				
TAS				
TAD				
PLAQUETAS				
TP %				
TTPA (seg)				
INR				
FIBRINOGENO				
CREATININA (µmol/L)				
LEUCOCITOS				

7. EVOLUCIÓN CLÍNICA

NIHSS	TOTAL	DETALLADO
Basal:		----- / - (-) (-) / - - - -
Pre tPA ev:		----- / - (-) (-) / - - - -
Post tPa ev:		----- / - (-) (-) / - - - -
Pre intervencionismo:		----- / - (-) (-) / - - - -
Post intervencionismo (primero no intubado):		----- / - (-) (-) / - - - -
24h:		----- / - (-) (-) / - - - -
A los 7 días (o alta si es antes de la primera semana):		----- / - (-) (-) / - - - -
mRS a los 7 días		
Día alta hospitalaria		Destino al alta:

ETIOLOGÍA TOAST

- CARDIOEMBÓLICO
- ATERTOTROMBÓTICO (Intracraneal / Extracraneal)
- LACUNAR
- INDETERMINADO

REHABILITACIÓN

- DÍA DE PRIMERA VALORACIÓN: _____
- TRATAMIENTO PAUTADO:
- FISIOTERAPIA
 - LOGOPEDIA
 - TERAPIA OCUPACIONAL

TRATAMIENTO AL ALTA:

- AAS (: 100 : 300)
- CLOPIDOGREL
- DIPIPIRIDAMOL (Día de inicio _____)
- NUESTROS ANTICOAGULANTES (Cuál _____ Dosis _____ Día de inicio _____)
- ESTATINAS (Cuál _____ Dosis _____)
- IECAS
- ARA 2
- BETABLOQUEANTES
- DIURETICOS
- INSULINA
- HIPOGLICEMIANTE ORALES
- OTROS _____

Registro tratamiento de reperusión

COMPLICACIONES MÉDICAS DURANTE EL INGRESO

SISTÉMICAS y CARDIACAS	Fecha de aparición	NEUROLÓGICAS	Fecha de aparición
<input type="checkbox"/> Neumonía broncoaspiración		<input type="checkbox"/> Crisis comicial	
<input type="checkbox"/> Fiebre		<input type="checkbox"/> Deterioro neurológico precoz	
<input type="checkbox"/> Infección orina		<input type="checkbox"/> Edema cerebral maligno	
<input type="checkbox"/> Infección sistémica		<input type="checkbox"/> Recurrencia ictus	
<input type="checkbox"/> Hemorragia sistémica		<input type="checkbox"/> sICH	
<input type="checkbox"/> TVP			
<input type="checkbox"/> IAM			
<input type="checkbox"/> Insuficiencia cardíaca		<input type="checkbox"/> EXITUS:	Fecha y Hora
<input type="checkbox"/> Insuficiencia respiratoria		Causa: _____	
<input type="checkbox"/> Otras			

SITUACIÓN CLÍNICA a los 3 MESES:

CCEE (DRA: _____, DIA: _____)
NHSS A LOS 90 DÍAS: _____
RANKIN A LOS 90 DÍAS: _____
BARTHEL A LOS 90 DÍAS: _____