

**FACTORES PRONOSTICOS EN FASE AGUDA DEL ICTUS  
ISQUEMICO EN EL TRATAMIENTO ENDOVASCULAR DE  
REPERFUSION**

**Tesis doctoral**

**Autor**

Alan Alberto Flores Flores

**Directores**

Marc Ribó Jacobi

Joan Montaner Villalonga

José Alvarez-Sabín

Departamento de Medicina

Facultad de Medicina

Universidad Autónoma de Barcelona

2014

1. Introducción.....	5
1.1. Ictus Isquémico. Definición.....	5
1.2. Epidemiología.....	6
1.3. Patogenia.....	7
1.4. Diagnóstico.....	9
1.4.1 Estudios de imagen de tejido cerebral. Estudios multiparamétricos de perfusión/lesión.....	10
1.4.2 Ultrasonografía en la fase aguda.....	15
1.4.3 Estudios angiológicos cráneo cervicales. Arteriografía cerebral.....	16
1.5. Tratamiento.....	19
1.5.1 Medidas generales. Unidad de Ictus.....	19
1.5.2 Tratamientos de reperfusión.....	21
1.5.2.1 Trombolisis endovenosa.....	22
1.5.2.2 Tratamiento endovascular.....	24
1.6 Pronóstico.....	30
1.6.1 Variables clínicas.....	31
1.6.2 Variables radiológicas de parénquima y vasculares.....	34

1.6.3 Biomarcadores en sangre.....	45
1.6.4 Marcadores Neurofisiológicos.....	47
2. Objetivos.....	49
3. Metodología.....	50
3.1. Selección de paciente.....	50
3.2. Variables estudiadas.....	51
3.2.1 Variables clínicas.....	51
3.2.2 Variables basales radiológicas y angiográficas.....	51
3.3. Seguimiento clínico, radiológico y neurofisiológico.....	52
3.3.1 Seguimiento clínico.....	51
3.3.2 Seguimiento radiológico.....	53
3.3.3 Seguimiento neurofisiológico.....	54
3.4. Análisis estadístico.....	55
4. Copia de las publicaciones.....	57
4.1. Age-adjusted infarct volume threshold for good outcome after endovascular treatment. J Neurointerv Surg. 2014. 418-22. Julio 2014	

4.2. Endovascular treatment for M2 occlusions in the era of stentriever: a descriptive multicenter experience. J Neurointerv Surg. Febrero 2014.	
4.3 Monitoring of Cortical Activity Postreperfusion. A Powerful Tool for Predicting Clinical Response Immediately After Recanalization. J Neuroimaging. Marzo 2014	
5. Síntesis de resultados y discusión.....	58
5.1. El umbral del volumen de infarto ajustado a la edad como predictor de evolución clínica.....	58
5.2. El impacto de la recanalización de las oclusiones del segmento M2 en el tratamiento endovascular y su pronóstico clínico. ....	61
5.3. El papel de la monitorización cortical por EEG cuantitativo en el pronóstico clínico .....	63
6. Conclusiones.....	68
7. Bibliografía.....	69
8. Anexos.....	82
8.1. Escalas.....	82
8.2. Acrónimos y abreviaciones.....	86
8.3. Publicaciones previas	90

## **Agradecimientos**

*Esta tesis doctoral es el fruto del trabajo, dedicación y esfuerzo de muchas personas y sería injusto no mencionar a alguna.*

*Agradezco a mi familia, mi gran familia, por todo el soporte (por soportarme) y por el testimonio de vida que son y serán para mí.*

*A todos mis compañeros, profesores y amigos de mi querido Hospital de Clínicas de la U.N.A. de Paraguay por mis primeros pasos en medicina y mi formación inicial como médico.*

*A todos los compañeros del Hospital Vall D' Hebron, en especial al equipo de la Unidad de Ictus, porque se han convertido en mi segunda familia, a los que debo gran parte de mi formación como neurólogo y a los que considero referentes en mi carrera.*

*A los directores por toda la confianza depositada en mi persona.*

## Introducción. Ictus isquémico

### 1.1 Definición

El *ictus*, según la OMS, se define como un síndrome clínico caracterizado por el desarrollo rápido de signos de afectación neurológica focal de presumible origen vascular. El término “ictus”, recomendado por el Grupo Español de Estudio de las Enfermedades Vasculares Cerebrales<sup>1</sup>, es un concepto paralelo a la terminología anglosajona de “*stroke*” o golpe que define su inicio súbito causado por la alteración cualitativa o cuantitativa del aporte circulatorio a un territorio encefálico, lo cual produce un déficit neurológico y consecuentemente con el tiempo de duración, indica la presencia de lesión tisular establecida<sup>2</sup>. De esta manera, *el ictus* de etiología isquémica queda englobado dentro de las enfermedades cerebrovasculares junto al hematoma cerebral y la hemorragia subaracnoidea.

El término anglosajón *stroke*, equivalente al término ictus, probablemente fue por primera vez introducido en 1689 por William Cole en ‘*A Physico-Medical Essay Concerning the Late Frequencies of Apoplexies*’<sup>2</sup>. Antes de Cole, el término comúnmente utilizado para describir injurias cerebrales agudas fue apoplejía, empleado ya por Hipócrates en el 400 A.C.<sup>3</sup>. Por cientos de años se han realizado esfuerzos por determinar la forma más adecuada de definir el término ictus, así como el abordaje más preciso de las entidades que implica. Recientemente, en 2013 fue publicado el ‘Stroke Council of the American Heart Association/American Stroke Association’<sup>4</sup> estableciendo el término ictus isquémico como un episodio de disfunción causado por un infarto a nivel SNC (cerebral, medula espinal o retina) siendo el infarto cerebral determinado por la evidencia objetiva en la neuroimagen, anatomopatológica u otra técnica de isquemia focal en una distribución vascular definida, dejando el límite temporal de 24 horas como un factor secundario, cuando clásicamente se consideraba imprescindible. Esta definición tiene en cuenta el avance en estudios de neuroimagen para determinar un infarto cerebral entendiéndose como lesión establecida no reversible.

## 1.2 Epidemiología

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), la enfermedad vascular cerebral representa la tercera causa de muerte y la primera de invalidez en los adultos en los países occidentales, siendo la primera causa de mortalidad en España por entidades específicas en las mujeres y la segunda en varones, y representa el mayor motivo de incapacidad, ya que la mayoría de los pacientes sufre secuelas, que en el 30% de los casos inhabilitan para realizar las actividades cotidianas<sup>5,6</sup>.

El impacto de esta afección ha ido aumentando de forma progresiva en los últimos años. En efecto, datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) ya prevé un incremento de un 27% en su incidencia entre 2000 y 2025<sup>7</sup>.

La incidencia de nuevos casos en España se sitúa entre 120-350 por 100.000 habitantes según diferentes estudios (183-364 en hombres y 169 en mujeres), aunque es presumible que esté alrededor de los 200 casos anuales por 100.000 habitantes.

Los datos de prevalencia en España en diversos estudios han mostrado cifras de prevalencia en torno al 4-8.5% en población rural y urbana mayores de 65 años<sup>8,9</sup>. Los datos nacionales de la encuesta de morbilidad hospitalaria<sup>10</sup> demuestran que se ha producido un incremento constante en el número de pacientes ingresados por ictus. Entre 1995 y 2003 el número de altas por ictus aumentaron un 32%, con un incremento de la media de edad de los pacientes (71,4 vs. 72,7 años), una menor estancia media (14,2 vs. 11,2 días) y una reducción ligera de la proporción de defunciones por esta causa (17,8 % vs. 16,3 %).

Todos estos datos y números nos demuestran el enorme impacto que supone la patología cerebro vascular en salud pública a nivel mundial y por tanto, la importancia de su comprensión fisiopatológica, prevención y tratamiento a través del avance y desarrollo en la investigación básica y clínica.

### 1.3 Etiopatogenia

En cuanto a su etiopatogenia, varias clasificaciones han sido empleadas y desarrolladas en función de nuevos hallazgos y el progresivo entendimiento fisiopatológico. Según la Clasificación adaptada del *Laussane Stroke Registry* por el Grupo de Estudio de Enfermedades Cerebrovasculares de la SEN<sup>11</sup>, los infartos cerebrales se distinguen según su etiología en aterotrombóticos, cardioembólicos, lacunares, idiopáticos y de causa rara.

La etiología aterotrombótica es dada por la patología de la arteria debido a depósitos de colesterol que contribuyen a la formación de placas de ateromas, provocando un engrosamiento de la pared y estenosis significativa del diámetro luminal de la arteria (ya sea en territorio carotideo y sus ramas terminales intracraneales como en el sistema vertebrobasilar) y supone aproximadamente el 20% de los ictus isquémicos. A nivel de troncos supra aórticos, específicamente a nivel carotideo, se considera necesaria una estenosis del 50% del vaso para provocar cambios hemodinámicos en el flujo arterial<sup>12</sup>. Desde el punto de vista fisiopatológico, la causa del ictus puede deberse a un mecanismo embólico arterio-arterial por rotura o fragmentación de la placa o bien hemodinámico por crecimiento intraluminal de la placa<sup>13</sup>, cuando es lentamente progresivo se puede compensar con desarrollo de circulación colateral o no, provocando síntomas de isquemia cerebral únicamente en situaciones de compromiso hemodinámico llevando a un infarto cerebral hemodinámico, tanto en situaciones de hipotensión arterial, o alteración de la redistribución del flujo sanguíneo. Sin embargo, la progresión de la estenosis puede llevar a un compromiso clínico sin necesidad de cambios hemodinámicos.

En relación a patología de los vasos intracraneales, se estima que hasta el 10% de los ictus en nuestro medio se producen por arterioesclerosis intracraneal<sup>14</sup>. El mecanismo es similar al de vasos supra aórticos añadiéndose además el mecanismo por obstrucción de ramas perforantes provocando un infarto a nivel de perforantes similar a un infarto lacunar<sup>15</sup>. Otra etiología aterotrombótica importante aunque no en relación a un mecanismo de compromiso hemodinámico sino más bien atero-embólico es la ateromatosis aórtica complicada que supone entre el 10 al 20% de los ictus isquémicos en algunas series<sup>16</sup>.



El origen cardioembólico o ictus cardioembólicos constituyen el 25% de todos los ictus isquémicos. Las siguientes cardiopatías o alteraciones son aceptadas como fuentes embolígenas: un trombo o tumor intracardiaco, estenosis mitral reumática, prótesis aórtica o mitral, endocarditis, fibrilación auricular, enfermedad del nodo sinusal, aneurisma ventricular izquierdo, hipocinesia cardiaca global, infarto agudo de miocardio (menos de tres meses) o discinesia post-infarto, entre las más frecuentes y en ausencia de otra etiología<sup>17</sup>. En determinadas situaciones, trombos situados a nivel del sistema venoso sistémico pueden embolizar de forma paradójica a través de un shunt cardiaco derecha-izquierda frecuentemente por un foramen oval permeable hacia el territorio vascular cerebral. El foramen oval permeable también puede asociarse a un aneurisma del septo inter-auricular como causa potencial de ictus aunque esto, así como su manejo, aún sigue siendo tema de controversia<sup>18,19</sup>. De todas las causas citadas, la responsable del mayor porcentaje de casos de ictus cardioembólico es la fibrilación auricular ya sea paroxística, persistente o permanente.

La enfermedad cerebro vascular de pequeño vaso es causa de hasta el 20 % de los ictus isquémicos<sup>20</sup>. Actualmente, desde el punto de vista radiológico se consideran dos patrones en relación a la patología de pequeño vaso; las lesiones de sustancia blanca o ‘leucoaraiosis’ asociado a deterioro cognitivo vascular<sup>21</sup> y los infartos lacunares que se caracterizan por la presencia de “lagunas”, esto es, lesiones isquémicas pequeñas inferiores por definición a 1,5 cm de diámetro en territorio de vasos perforantes. Desde el punto de vista fisiopatológico, fundamentalmente se desarrolla un proceso arterioesclerótico; lipohialinosis progresiva con pérdida de la capa muscular en los vasos perforantes (también se desarrollan microateromas y microaneurismas) ocasionando de forma aguda o subaguda sintomatología ictal típica de estas lesiones que se denominan síndrome lacunar<sup>20</sup>. También han sido relacionados sobre todo en las lesiones talámicas, con el desarrollo de demencia vascular como en el caso de los denominados “infartos estratégicos”<sup>21</sup>. La edad, la diabetes mellitus y sobre todo la hipertensión arterial son los principales factores de riesgo asociados a enfermedad de pequeño vaso.

Tras las causas más prevalentes de ictus isquémicos que han sido mencionadas en la presente tesis, se encuentra un conjunto heterogéneo desde el punto de vista etiopatogénico y clínico denominado ictus isquémico de causa rara y suponen hasta el

10% de los casos. Se trata de diversos trastornos que afectan tanto a los troncos supra-aórticos y/o vasos cerebrales intracraneales como trastornos sistémicos (conectivopatía, infección, neoplasia, síndrome mieloproliferativo, alteraciones metabólicas, de la coagulación, etc), disección arterial, displasia fibromuscular, aneurisma sacular, malformación arteriovenosa, trombosis venosa cerebral, vasculitis, migraña, entre otras<sup>17</sup>.

Por último, entre un 20-30% de los casos no se puede determinar la causa del ictus tras un estudio exhaustivo<sup>12</sup>. Asimismo existen casos en los que pueden existir varias causas coexistentes<sup>16</sup>. Este último subgrupo, engloba el ictus isquémico de origen indeterminado.

Otra clasificación para entender el ictus isquémico es aquella que lo clasifica en función de la localización o topografía vascular. De esta manera, se distinguen el Infarto de territorio carotideo o anterior y el infarto de territorio vertebrobasilar, o posterior. Se describe también, el Infarto en territorio frontera, debido a un descenso de la perfusión sanguínea arterial en una zona territorial limítrofe entre dos arterias principales<sup>17</sup>.

Por último, una clasificación puramente clínica ampliamente utilizada es la Oxford Community Stroke Project classification (OCSP) o comúnmente clasificación Oxford. Se trata de definir mediante la clínica, síndromes completos o parciales de territorio anterior, de perfil lacunar y de territorio posterior<sup>22</sup>.

#### **1.4 Diagnóstico**

El diagnóstico a través de su definición ha sido comentado al principio de esta tesis<sup>4</sup>, sin embargo aún sigue siendo motivo de debate determinar desde el punto de vista temporal la presencia de un déficit persistente (por tanto un ictus en este caso isquémico) o bien transitorio (ataque isquémico transitorio o AIT). Estudios observacionales han mostrado que el 97% de los déficit isquémicos que persisten a las 24 horas continuaran con algún déficit más allá de los 7 días quedando un 3% que se resolverán en menos de una semana<sup>23</sup>. Además, la mayoría de los déficit transitorios se resuelven en menos de 24 horas y de estos, muchos pueden no presentar lesiones (según estudios varían entre el 2-50%) en las secuencias DWI<sup>24,25</sup>. Por ello, aún puede ser útil

el punto de corte de 24 horas desde el punto de vista clínico, en ausencia de estudios de imagen que pudiesen aportar el diagnóstico antes de las 24 horas. No es nuestro propósito en la presente tesis el abordaje integral y amplio sobre este tema.

En cuanto al diagnóstico clínico del ictus, es imperativo el conocimiento de neuroanatomía y anatomía vascular. Fundamentalmente se trata de una alteración (cuantitativa o cualitativa) vascular que produce un déficit focal clínico a menos que este dado por una hipoperfusión global o bien una elevación de la presión intracraneal como por ejemplo en contexto de la hemorragia subaracnoidea. Durante este proceso de aproximación clínica al diagnóstico es preciso valorar 3 cuestiones básicas<sup>4</sup>:

- Se trata de un ictus o es una patología que asemeja un ictus
- Si es un ictus cual es el territorio afectado y el/los vasos implicados
- Cuál es el posible mecanismo implicado

Estas disquisiciones deben ser estimadas durante la evaluación clínica y posteriormente confirmadas o descartadas por las pruebas complementarias esencialmente con los estudios de imagen. . La valoración inicial debe hacerse siempre con la mayor celeridad posible puesto que la posibilidad de administrar tratamientos y su efectividad disminuye rápidamente en las horas siguientes al inicio de los síntomas.

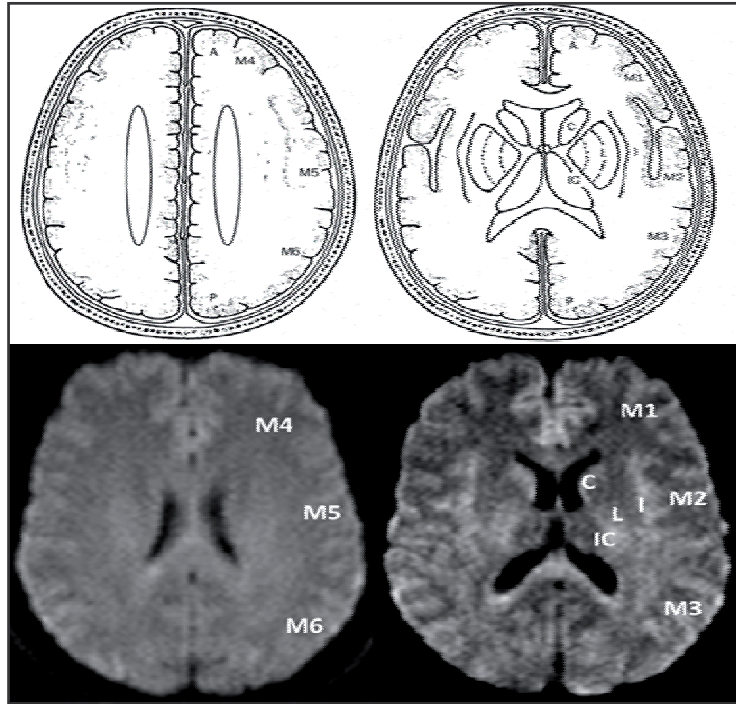
#### **1.4.1 Estudios de imagen de tejido cerebral. Estudios multiparamétricos de perfusión/lesión**

Los estudios de imagen de parénquima y perfusión cerebral permiten responder en mayor medida las cuestiones anteriormente planteadas, descartando por una parte patologías que pueden presentar una sintomatología similar a un ictus. Además dependiendo del tiempo y el estudio de imagen efectuado, permiten confirmar y localizar el tejido isquémico lesionado (es decir un infarto cerebral) o el tejido con sufrimiento isquémico (penumbra isquémica con alta probabilidad de desarrollar un infarto establecido). En fase aguda, los estudios de imagen se basan sobre todo en la tomografía computarizada y la resonancia magnética

La tomografía computarizada (TC) simple por accesibilidad es con seguridad la técnica más utilizada, permitiendo descartar otras causas como tumores o colecciones

subdurales que pueden presentar una clínica similar, así como diagnosticar una hemorragia intracraneal. Durante la fase aguda, es posible el reconocimiento de signos denominados “precoces” de infarto cerebral, determinados por la desdiferenciación entre sustancia blanca y gris, así como la pérdida o borramiento de los surcos o cisuras. Estos signos, pueden identificarse durante las primeras seis horas en aproximadamente el 50% de los ictus isquémicos. Se han atribuido estos signos a la aparición temprana de edema citotóxico como consecuencia de la lesión isquémica, que induciría una disminución en la atenuación a los rayos X. Esta alteración es más evidente en aquellos tejidos cerebrales que tienen normalmente una densidad más alta (mayor concentración de vasos capilares y hemoglobina), como la sustancia gris<sup>26</sup>.

La presencia de estos signos ha sido utilizada para estimar el tejido viable y el riesgo de complicaciones hemorrágicas en el contexto de tratamientos de reperfusión. La visualización de signos precoces en más un tercio (33%) del territorio de la ACM ha sido asumida como criterio radiológico de contraindicación para tratamiento fibrinolítico endovenoso<sup>17, 27</sup>. La escala ASPECTS<sup>28</sup> (**ver figura 1**) identifica 10 puntos o localizaciones específicas en dos cortes determinados axiales en el TC simple en que se valora la presencia o no de signos precoces, restándose un punto por cada área en caso de visualizarse signos precoces. Estudios comparativos han mostrado una mayor sensibilidad de la escala ASPECTS a detectar cambios y seguridad para el tratamiento fibrinolítico de reperfusión endovenoso en relación a la regla de un tercio. Sin embargo, aunque mejora la regla del tercio, esta escala presenta una gran variabilidad inter observador como principal desventaja.



**Figura 1.** Escala ASPECTS. Arriba, dibujo de dos cortes transversales en los que se identifica los 10 territorios de la ACM en la escala. Abajo, la representación de esos puntos en los mismos cortes por RM<sup>28</sup>.

Usualmente, para poder visualizar una lesión establecida isquémica en TC es necesario el paso de varias horas desde el inicio de los síntomas.

Para intentar solventar estas limitaciones del TC simple se han desarrollado estudios multiparamétricos tanto en la tomografía computarizada como en resonancia magnética cerebral aportan más información sobre el parénquima cerebral y el estado de perfusión vascular del territorio afecto, incluso aunque la prueba se realice a los pocos minutos del inicio de los síntomas.

La resonancia magnética RM craneal a través de su evaluación multimodal, específicamente sus secuencias de difusión (siglas en inglés de Difussion Weighted Imaging DWI), ADC (Apparent diffusion coefficient), T2 y FLAIR (Fluid Attenuation Inversion Recovery) ofrecen una sensibilidad mayor en cuanto a detección de cambios isquémicos tempranos y permite una aproximación cronológica de la lesión isquémica. De modo comparativo, una reciente revisión ha mostrado que la sensibilidad para determinar un infarto cerebral en las primeras 12 horas es de 0,39 para CT y de 0,99 para RM usando la referencia clínica diagnóstica como estándar<sup>29</sup>. La secuencia de

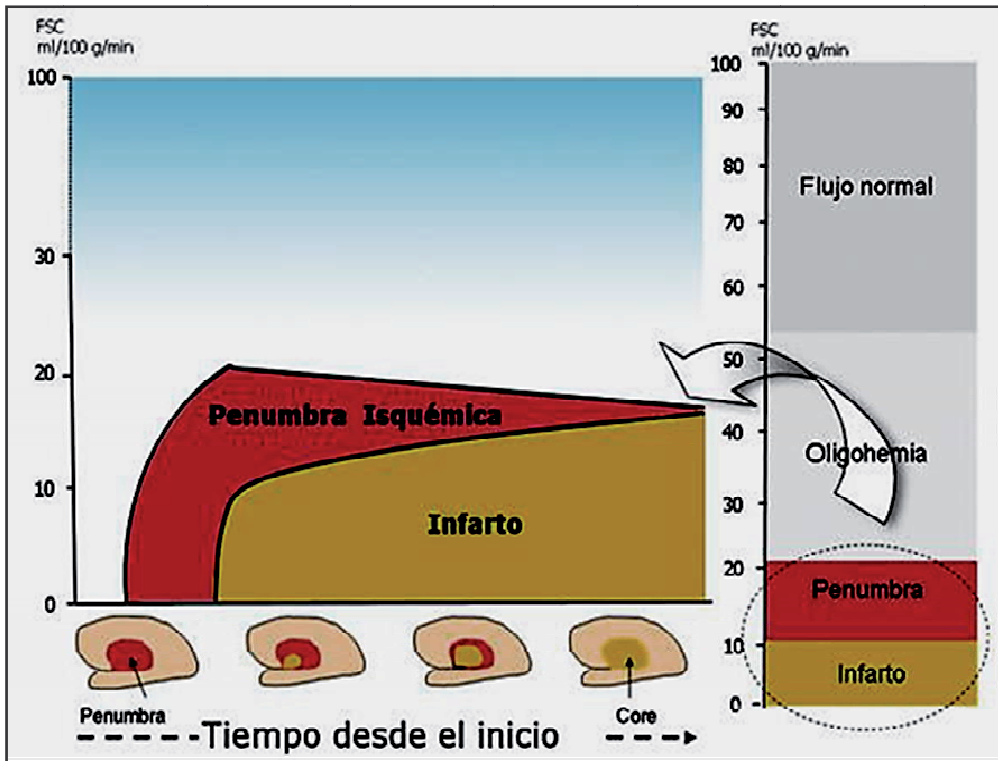
difusión es capaz de detectar cambios isquémicos a partir de 30 minutos del inicio de los síntomas. Por otra parte la secuencia T2 o FLAIR, muestran cambios en la señal a partir de las 6 horas ambas indican cambios que asumen, como una lesión vascular irreversible<sup>30</sup>, lo cual, que puede tener implicaciones pronósticas y terapéuticas<sup>31</sup> que se comentarán en detalle más adelante.

Aun teniendo en cuenta la sensibilidad de la RM para detectar lesiones isquémicas hay situaciones en las pueden resultar un “falso positivo” como en traumatismos cráneo encefálicos, abscesos cerebrales, enfermedades metabólicas en niños etc. por lo que la orientación y la interpretación clínica siempre deben ser consideradas<sup>4</sup>. Aún más, en ciertos casos, puede verse un aumento de señal en DWI que es debido a la presencia de lesiones crónicas en T2 (llamado también efecto T2)<sup>32</sup>, la lectura conjunta con la secuencia ADC que no restringe ayuda a determinar este efecto. En cuanto al estudio de perfusión por RM, se realiza a partir de la administración de contraste paramagnético por vía intravenosa y en forma de bolo, en combinación con la obtención ultrarrápida y repetida de imágenes en T2. De este modo, es posible obtener información sobre el estado de la circulación cerebral. La información obtenida a partir de estos estudios dinámicos de la perfusión cerebral puede analizarse de diversas formas. Las tres más utilizadas son la obtención de mapas de volumen sanguíneo cerebral relativo (CBV), de flujo sanguíneo cerebral relativo (CBF) y de tiempo de tránsito medio (TTM). De estas, el alargamiento del TTM es el parámetro hemodinámico más sensible y temprano en la detección de isquemia aguda<sup>33</sup>.

En relación al TC perfusión, se lleva a cabo mediante la técnica del primer paso que se obtiene a partir de la realización de rápidos cortes seriados sobre el parénquima cerebral en una misma posición anatómica adquiridos inmediatamente después de la administración de un bolo de contraste intravenoso. Esta técnica ofrece información temporal del paso del contraste a través de la red capilar del tejido cerebral y, por tanto, permite calcular mapas hemodinámicos cuantitativos en los que participa el factor tiempo, como son los derivados del flujo sanguíneo cerebral y del tiempo de tránsito medio. Uno de los inconvenientes de esta técnica es que los mapas obtenidos están forzosamente limitados a un grosor determinado de tejido cerebral (habitualmente entre 2 y 8 centímetros), por lo que, en la práctica, sólo es posible estudiar la isquemia en una zona reducida dependiente de la circulación anterior. Los estudios de TC de perfusión

con técnica de primer paso son altamente sensibles en la detección precoz de la isquemia cerebral y capaces de ofrecer una aproximación a la extensión de tejido en penumbra isquémica similar a la obtenida con los estudios de RM que combinan secuencias de difusión y perfusión<sup>34,35</sup>. Así, las alteraciones identificadas con los mapas de volumen sanguíneo cerebral se corresponden con regiones de isquemia irreversible identificadas con la difusión en RM, y una aproximación a la penumbra isquémica se puede obtener a partir de la discordancia en el volumen de las alteraciones identificadas en los mapas de volumen sanguíneo cerebral y de tiempo de tránsito medio o de flujo cerebral<sup>17</sup>. En resumen, todo esto ha llevado a poder estimar lesiones irreversibles o establecidas, lesiones precoces con tendencia o progresión al infarto cerebral, áreas de hipoperfusión vascular con riesgo de lesión tisular (penumbra isquémica) y por último áreas de perfusión cerebral alterada pero sin riesgo de lesión isquémica (oligohemia benigna).

Todo esto sumado a la adquisición de una imagen vascular de los vasos intracraneales (en ciertos casos cervicales también) a través de la angio TC y la angio RM para determinar la presencia y localización de una oclusión arterial ha permitido ofrecer alternativas terapéuticas o modificar la actitud terapéutica en ciertos casos, así como establecer el riesgo de presentar ciertas complicaciones y el pronóstico<sup>36,37</sup>. **(Ver figura 2)**



**Figura 2.** Gráfico que muestra la progresión de penumbra isquémica a infarto cerebral en función a la relación entre flujo cerebral y tiempo de isquemia (tomado de Alvarez Sabin, J. Neurología. in Curso de formación en Neuroimagen en el ictus agudo, 2009).

#### 1.4.2 Ultrasonografía en la fase aguda

En el escenario de la fase aguda del ictus isquémico, la ultrasonografía ha permitido por medio del Doppler transcraneal (DTC) una valoración rápida, no invasiva y precisa del estado vascular cerebral en la cabecera del enfermo, no solo detectando oclusiones vasculares, sino además, posibilitando la monitorización continua vascular en la fase aguda del ictus isquémico y la respuesta al tratamiento fibrinolítico endovenoso<sup>38</sup>. El diagnóstico de oclusión vascular por DTC comparado con la arteriografía convencional alcanza una sensibilidad y especificidad mayor al 90%<sup>39</sup> y ha mostrado en estudios la utilidad en cuanto al pronóstico de la respuesta de tratamiento acorde a la localización del vaso ocluido<sup>40</sup>. Además, aunque no existe un nivel de evidencia suficiente, estudios previos han mostrado que podría tener un papel terapéutico como coadyuvante en la trombolisis endovenosa (sonotrombolisis) a través de fenómenos mecánicos como la disgregación reversible de las fibras de fibrina. Estos efectos podrían incluso ser potenciado con la administración de eco contraste<sup>40,41</sup>.



Además, la valoración de los troncos supra aórticos aporta información relevante sobre la etiología (enfermedad ateromatosa, displasias musculares, disecciones de troncos supraorticos) y por ello, está implicado directamente en el manejo y evaluación en fase aguda.

### **1.4.3 Estudios angiológicos cráneo-cervicales. Arteriografía cerebral**

Como se ha comentado anteriormente, la información aportada por los estudios vasculares en el contexto de un cuadro ictal de origen vascular incrementa la especificidad diagnóstica de oclusión vascular y mejora la selección de pacientes candidatos a terapia de reperfusión. La técnica angiológica de referencia sigue siendo la angiografía por sustracción digital. Sin embargo, con la progresiva utilización de técnicas no invasivas, como las angiografías por TC y RM, que alcanzan aceptables niveles de precisión diagnóstica, se han reducido significativamente los procedimientos angiográficos invasivos con fines puramente diagnósticos<sup>17</sup>.

La angiografía por TC es una técnica que se lleva a cabo inmediatamente después de la administración intravenosa de contraste yodado, mediante la obtención rápida de secciones tomográficas finas en el plano transversal. A partir de estas imágenes transversales, se construyen imágenes tridimensionales selectivas del árbol vascular. En la angiografía por TC, la imagen depende sólo de la presencia de contraste en el interior del vaso, y no está influenciada por la dinámica ni por la velocidad del flujo. Es por ello que los resultados obtenidos no se ven afectados por la existencia de flujo turbulento, factor de gran importancia en la valoración precisa de estenosis, aneurismas o malformaciones vasculares<sup>42</sup>.

La sensibilidad y especificidad de esta técnica en el reconocimiento de oclusiones arteriales intracraneales proximales es del 83%-100% y del 99%-100%, respectivamente<sup>17</sup>. Sin embargo, estos niveles de precisión diagnóstica disminuyen significativamente en las oclusiones distales. En cuanto al diagnóstico de estenosis intracraneales estudios previos han sugerido que el angio TC podría tener mayor especificidad que la angio RM<sup>15</sup>.

Respecto a la angio RM, permite el estudio no invasivo de las arterias y venas intracraneales y cervicales. Los estudios intracraneales se llevan a cabo habitualmente utilizando técnicas denominadas en tiempo de vuelo (time of flight o TOF), que no requieren la administración de contraste intravenoso. Mediante esta técnica se obtienen imágenes en las que se minimiza la señal proveniente del tejido estacionario y se resalta la que se origina en el tejido en movimiento (sangre circulante). En relación a la angio TC, tiene las ventajas de no requerir la administración de contraste, visualizar de forma selectiva las venas y arterias, y no distorsionarse por el efecto del calcio de las placas ateromatosas o de las estructuras óseas (que constituye la principal desventaja del angio TC). Pero por otra parte, tiene la desventaja de sobrevalorar las estenosis y no valorar correctamente zonas con flujos turbulentos o arterias distales, ya que la señal obtenida es dependiente de la dinámica y la velocidad del flujo<sup>17</sup>.

La sensibilidad y especificidad de la angiografía por RM en la detección de oclusiones arteriales intracraneales es del 100% y del 95%, respectivamente mientras que para las estenosis intracraneales ha demostrado (junto al Doppler transcraneal) un alto valor predictivo negativo pero un relativo bajo valor predictivo positivo por lo que adquiere su importancia como técnica de screening<sup>15</sup>. La angio RM puede utilizarse de forma complementaria a otras secuencias de RM en el estudio de la patología isquémica cerebral, tanto aguda/subaguda como crónica, con el objeto de identificar lesiones estenótico-oclusivas de las arterias intracraneales.

Debido a la sobrevaloración del grado de estenosis que producen los estudios de angiografía por RM obtenidos con la técnica de tiempo de vuelo, es preferible el uso de técnicas de RM angiográfica con contraste intravenoso (con gadolinio), que se obtienen a partir de secuencias coronales ponderadas en T1 que utilizan tiempos ultracortos (segundos) y que se adquieren pocos segundos después de la administración de contraste intravenoso en forma de bolo. La angio RM con gadolinio puede considerarse una opción, generalmente complementaria a la ecografía Doppler, en la identificación de estenosis carotídeas candidatas a tratamiento de revascularización, reduciendo el número de procedimientos diagnósticos invasivos necesarios (angiografía por sustracción digital)<sup>43</sup>.

Por último, la angiografía por sustracción digital (ASD) es la técnica de referencia en el estudio vascular intracraneal y cervical. Los estudios angiográficos obtenidos con esta técnica se adquieren inyectando de forma directa contraste yodado en la luz arterial, por lo que se requiere la cateterización previa de la arteria de interés. Las ventajas de esta técnica son su elevada resolución espacial y temporal, la posibilidad de estudiar de forma selectiva y super-selectiva un territorio arterial, la óptima delineación de la luz arterial y, sobre todo, la posibilidad de realizar procedimientos terapéuticos de revascularización o recanalización. La elevada resolución espacial y temporal de las imágenes obtenidas permite visualizar ramas distales de muy pequeño calibre y valorar la circulación colateral<sup>17</sup>. A partir de la posibilidad de realizar un tratamiento endovascular de recanalización se han creado varias escalas de reperfusión vascular cerebral y recanalización arterial asociadas a evolución clínica. La tabla 1 muestra la escala TICI de reperfusión arterial y la escala AOL de recanalización arterial que son usadas ampliamente tanto en la práctica clínica como en ensayos clínicos. **Tabla 1.**

La actual utilización de equipos que obtienen imágenes angiográficas a las que digitalmente se les sustraen las estructuras óseas (sustracción digital) y que disponen de tubos de rayos X montados en arcos que giran a alta velocidad permite reducir la dosis de radiación y de contraste utilizados. Sin embargo, no deja de ser una exploración invasiva, aunque con una morbimortalidad baja, la cual se ve significativamente influenciada por la experiencia del operador, por el tiempo utilizado en el procedimiento y por la existencia de patología aterosclerótica. A pesar de la eficacia diagnóstica que han alcanzado los estudios vasculares no invasivos, la ASD sigue teniendo un papel esencial en el diagnóstico y sobre todo, en la valoración previa a un posible tratamiento revascularizador de lesiones estenóticas de los troncos supraaórticos. A nivel de vasos intracraneales sigue siendo la técnica de referencia en diagnóstico de estenosis intracraneal<sup>15</sup>.

## **Escala de Reperfusion Cerebral. Modified Thrombolysis in Cerebral Infarction (TICI) Perfusion Scale.**

<b>0 = Sin perfusion</b>
1 = Perfusion distal a la inicial obstrucción pero limitada a ramas proximales, con una reducida y/o lenta perfusión distal.
2A = Perfusion distal menor a la mitad del territorio vascular del vaso ocluido (ej. perfusión y llenado hasta una división M2)
2B = Perfusion distal igual o mayor a la mitad del territorio del vaso ocluido. (ej. perfusión y llenado hasta dos o más divisiones M2)
3 = Perfusion plena con llenado de todas las ramas distales.

## **Escala de recanalización arterial cerebral. Pre- and Post-Treatment AOL**

<b>0 = Sin recanalización de la oclusión</b>
1 = Recanalización incompleta o parcial de la oclusión sin flujo distal.
2 = Recanalización incompleta o parcial de la oclusión con flujo distal.
3 = Recanalización completa de la oclusión con flujo distal.

**Tabla 1.** Escala TICI de perfusión cerebral y AOL de recanalización arterial

### **1.5 Tratamiento**

Con el advenimiento progresivo desde principios de los años noventa de las unidades de ictus, las terapias de reperfusion sistémicas y endovasculares y el tratamiento quirúrgico de complicaciones como el edema cerebral maligno, el rol del neurólogo vascular ha pasado a ser elementalmente más dinámico y decisivo en la fase aguda. A continuación se destacan los puntos más importantes acerca del tratamiento del ictus isquémico haciendo énfasis en la fase aguda en este trabajo.

#### **1.5.1 Medidas generales. Unidad de Ictus**

A principios de la década de los noventa la neurología vascular ha empezado a dar un vuelco importante en cuanto al pronóstico y manejo del ictus isquémico agudo con la demostración a través de múltiples estudios de la importancia de la valoración en fase

aguda por un neurólogo vascular<sup>44</sup> así como la necesidad de ingreso en una unidad de cuidados específicos para pacientes con patología cerebrovascular aguda que se denominó unidad de ictus<sup>45, 46</sup>.

Se ha demostrado que el ingreso en unidades de ictus en la fase aguda disminuye la mortalidad y mejora el pronóstico clínico (nivel de evidencia I)<sup>17</sup>. Idealmente, la infraestructura de la unidad especializada se encuentra determinada por la población que comprenda e implica tres conceptos claves para su éxito como intervención; la presencia de una guardia específica de neurología vascular, contar con un equipo multidisciplinario y la logística para poder realizar el estudio diagnóstico rápido y tratamiento adecuado<sup>47</sup>.

Es imprescindible que estas unidades estén coordinadas por neurólogos expertos en el tratamiento del ictus, con la colaboración de otras especialidades relacionadas con el tratamiento de estos pacientes (rehabilitación, cuidados intensivos, neurocirugía, cuidados intensivos etc.). El personal de enfermería debe estar específicamente preparado, tener conocimientos de semiología neurológica, ser capaz de prevenir y detectar precozmente las complicaciones<sup>48</sup>. Es útil disponer de facultativos para la rehabilitación motora, del lenguaje y cognitiva en el tratamiento del paciente con ictus.

En cuanto al manejo en la unidad de ictus, existen detalladas guías y recomendaciones en relación a medidas generales que deben ser aplicadas en el ictus en general, en el ictus isquémico, y según la etiología del ictus isquémico, todas ellas con el propósito de conservar la homeostasis, asegurar o mantener la presión de perfusión cerebral constante y en límites seguros y por último evitar o detectar precozmente complicaciones frecuentes en la fase aguda<sup>17,47,49</sup>. Entre ellos destacan:

- Administración de oxígeno a los pacientes con hipoxia ( $\text{SaO}_2 < 95\%$ ). No hay datos para su recomendación con carácter general (nivel de evidencia III, grado de recomendación C).
- En el manejo de la tensión arterial se habla de una ‘hipertensión arterial permisiva’ con el fin de asegurar una correcta presión de perfusión cerebral. Se recomienda el uso con precaución de antihipertensivos en HTA con PAS  $> 185$  mmHg. y PAD  $> 110$  mmHg. Esto requiere aún más cautela en el caso de ictus

de etiología aterotrombótica con un mecanismo hemodinámico. (nivel de evidencia III-V, grado de recomendación C).

- El uso de antipiréticos en los pacientes con temperatura axilar superior a 37,5°C está recomendado (nivel de evidencia V, grado de recomendación C). La hipertermia parece tener un efecto negativo sobre el pronóstico del infarto cerebral al aumentar el metabolismo y la demanda de O<sub>2</sub>.
- Varios estudios relacionan la hiperglucemia en fase aguda con un peor pronóstico clínico, mayor volumen de infarto y menor tasa de recanalización<sup>50,51</sup>. Se recomienda el tratamiento de la hiperglucemia por encima de 150 mg/dl y de la hipoglucemia durante la fase aguda del ictus, procurando mantener al paciente normo glucémico. (nivel de evidencia V, grado de recomendación C).
- La nutrición es un importante factor a tener en cuenta. La desnutrición tras el ictus se asocia a un peor pronóstico clínico y a la aparición de complicaciones (sobre todo infecciosas)<sup>52</sup>. Todo esto tiene mucho más relieve si consideramos que un sub grupo de pacientes que presentan trastornos deglutorios o bajo nivel de conciencia puede tener importantes dificultades de nutrición por vía oral. Por tanto considerar la necesidad de alimentación enteral con sonda nasogástrica (nivel de evidencia I, grado de recomendación A).
- Debe evaluarse la presencia de disfagia para prevenir la posibilidad de broncoaspiración (nivel de evidencia II, grado de recomendación B).
- Se recomienda la movilización precoz, junto con un adecuado cuidado de la piel, para prevenir complicaciones de la inmovilidad (nivel de evidencia II, grado de recomendación B).
- Se recomienda el empleo precoz de técnicas de fisioterapia y rehabilitación (nivel de evidencia II, grado de recomendación B).

### **1.5.2 Tratamientos de reperfusión**

La llegada del tratamiento de reperfusión (fibrinólisis endovenosa y tratamiento endovascular) en la fase aguda del ictus isquémico ha supuesto un antes y un después en la neurología vascular esencialmente en el manejo y pronóstico clínico de los pacientes. La evidencia de que el éxito del tratamiento es “tiempo dependiente” ha llevado a implementar un sistema de activación de código de urgencia extrahospitalaria y hospitalaria; “el código ictus”.

### 1.5.2.1 Trombolisis endovenosa

Los primeros ensayos clínicos randomizados con fibrinolíticos en el ictus isquémico empezaron a finales de la década de los ochenta-principios de los noventa con diferentes fibrinolíticos y resultados variables<sup>53</sup>.

A principios de los noventa ensayos clínicos con streptokinasa endovenosa (MAST-E y MAST- I ) en las primeras 6 horas del inicio de los síntomas no mostraron superioridad a placebo e incluso mostraron una tasa significativamente mayor de transformación hemorrágica<sup>54,55</sup>.

Los resultados de los ensayos clínicos randomizados controlados con placebo NINDS I y II<sup>56</sup> en el que mostraban que el tratamiento con rtPA en las primeras 3 horas se asociaba a un 30% más de probabilidad de buena evolución clínica (ausencia de discapacidad o discapacidad mínima) en relación a placebo. Esto llevó a la aprobación del tPA endovenoso en 1996 por la FDA (Food and Drug Administration) su uso como tratamiento dentro de las 3 primeras horas. Aunque el porcentaje de transformación hemorrágica era 10 veces mayor (6,7% vs 0,6%) pero sin diferencias en relación a mortalidad lo que reflejaba el beneficio neto del tratamiento.

A partir de estos resultados, el tratamiento fibrinolítico endovenoso ha sido implementado progresivamente como “standard of care” de la práctica clínica habitual. Debido a la estrecha ventana terapéutica (3 horas) en el cual según estudios observacionales<sup>57</sup>, solo un 15% de los pacientes llegan en menos de 3 horas. Se han desarrollado ensayos clínicos con el propósito de ampliar la ventana terapéutica del tratamiento fibrinolítico endovenoso (ECASS I y II, ATLANTIS) inicialmente con resultados poco satisfactorios<sup>53</sup>. No fue hasta el año 2008, en el que el estudio ECASS III<sup>58</sup> demostró un discreto beneficio del tratamiento con tPA frente a placebo entre 3 hasta las 4,5 horas desde el inicio de los síntomas. Estos resultados son claramente consistentes con el concepto del tiempo-dependencia del efecto de tPA al menos en relación a una buena evolución clínica. De hecho, según estos resultados, son necesarios 14 pacientes con criterios ECASS III para conseguir una evolución clínica

favorable adicional en comparación con los 8 pacientes necesarios a tratar con los criterios NINDS.

También es importante destacar la relación del efecto del tPA en relación a la localización de la oclusión arterial o el tamaño del trombo. Se ha demostrado que en oclusión de la ACI intracraneal y la ACM proximal los rangos de recanalización se encuentran entorno al 10 y 30 % respectivamente sugiriendo una mejor respuesta en oclusiones distales<sup>59, 60</sup>. La respuesta al tPA depende además de características del trombo como la composición (menor efecto sobre trombos con calcio y relativamente poca fibrina). Esto podría explicar las mejores tasas de recanalización en oclusiones de etiología cardioembólica causados por trombos ricos en fibrinas.

Además de las complicaciones hemorrágicas inherentes del tratamiento fibrinolítico , estudios básicos han señalado que el tPA podría tener no solo un efecto sobre la recanalización sino también cierto efecto permeabilizador sobre la barrera hematoencefálica y citotoxicidad que podría influir en el pronóstico clínico<sup>61</sup>.

Aún conociendo que el único tratamiento en fase aguda del ictus isquémico ampliamente aceptado es el tPA (clase I nivel de evidencia A)<sup>49</sup>, la trombolisis endovenosa presenta una serie de limitaciones:

- *Estrecha ventana terapéutica*: el hecho de contar solo con 4.5 horas desde el inicio de tratamiento supone una desventaja para pacientes fuera de ventana. Solo un 15% de pacientes llega en la ventana terapéutica para recibir tratamiento fibrinolítico<sup>57</sup>.
- *Tiempo dependencia en eficacia terapéutica*: ya hemos comentado el papel del tiempo en la respuesta terapéutica del tPA siendo los primeros 90 minutos primordiales para aumentar las posibilidades de lograr una buena evolución clínica. Más concretamente, 4,5 pacientes son necesarios tratar para una mejoría adicional en el rango 0-90 minutos, mientras que 14 son necesarios en el rango 180-270<sup>62</sup>.
- *Contraindicaciones*: aun en ventana temporal para tratamiento las complicaciones hemorrágicas del tPA suponen una serie limitaciones para recibir el tratamiento, como discrasias, anticoagulantes, cirugía o traumatismo reciente, antecedente de hemorragia, etc. Una revisión del Clevelan Clinic



Health System ha mostrado que solo el 18% de los pacientes que llegan en menos de 3 horas terminan recibiendo tPA, reflejando la importancia de las limitaciones del uso de tPA<sup>57</sup>.

Por último, otros tratamientos fibrinolíticos farmacológicos son objeto de investigación y estudio como tenecteplasa y desmoteplasa bajo ensayos clínicos con la intención de demostrar una mayor eficacia y seguridad respecto a tPA y en el caso específico de la desmoteplasa prolongar la ventana terapéutica del tratamiento fibrinolítico endovenoso<sup>6364</sup>. Sin embargo, hasta hoy, el tPA sigue siendo el único tratamiento de referencia en cuanto a fibrinólisis sistémica o endovenosa en fase aguda.

### **1.5.2.2 Tratamiento endovascular**

El papel del tratamiento endovascular de reperfusión en la fase aguda del ictus isquémico (esencialmente en el tratamiento de la oclusión de gran vaso intracraneal) es aun limitado dentro de un marco de tratamiento “opcional” e individualizado. En muchos centros continua siendo objeto de debate y controversia ante la falta de consenso y una contundente evidencia a su favor (aun teniendo en cuenta que presenta un nivel de evidencia I B dentro de las primeras 6 horas en pacientes no candidatos a tPA)<sup>49</sup>. Por eso, actualmente, se encuentran en desarrollo ensayos clínicos con la intención de construir evidencia entorno a su eficacia y seguridad. Brevemente, el tratamiento endovascular puede ser primario (sin tratamiento fibrinolítico endovenoso previo) o bien de rescate (fallo de terapia de fibrinólisis endovenosa) Comprende el tratamiento trombolítico farmacológico local (con un agente fibrinolítico) y/o el tratamiento trombolítico mecánico o trombectomía ( a través de disrupción mecánica con catéter o el uso de dispositivos especiales de captura y extracción del trombo)<sup>49</sup>

Todos los condicionantes o limitantes de la trombolisis endovenosa comentados previamente, suponen un impulso para el desarrollo del tratamiento endovascular como una opción alternativa o asociada en el intento de reperfusión en fase aguda. Se podría estimar ciertas teóricas ventajas de la terapia endovascular sobre la trombolisis sistémica o endovenosa como mayores tasas de recanalización (sobre todo en aquellos trombos de gran tamaño y/o con componentes más resistentes a la acción fibrinolítica) y menos complicaciones hemorrágicas sistémicas (no locales). En concreto, la

trombolisis mecánica supone una opción clara cuando existe alguna contraindicación al tPA por riesgo de complicación hemorrágica. Por otra parte, las desventajas se centrarían en la complejidad que supone el procedimiento, la disponibilidad y acceso a las infraestructuras y personal entrenado y por último, su condición de procedimiento invasivo y por ende sus complicaciones inherentes.

### *Trombolisis intra-arterial farmacológica*

La trombolisis intra-arterial farmacológica (o bien solo trombolisis intra-arterial) consiste el acceso a través de un micro-catéter hasta el lugar de la oclusión arterial y la inyección de un fibrinolítico *in situ* sobre el trombo.

El primer ensayo clínico randomizado multicéntrico de tratamiento endovascular en fase aguda del ictus isquémico en 1999, fue el The Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism (PROACT) II trial <sup>65</sup>. Fue un ensayo clínico multicéntrico controlado con placebo, en pacientes con oclusión demostrada de arteria cerebral media randomizados a recibir perfusión intra-arterial mediante micro-catéter de pro Urokinasa (pro UK) Vs. control (suero venoso heparinizado). Este estudio fue llevado con el soporte de un estudio piloto previo con 40 pacientes (el PROACT I) que demostró seguridad en relación a placebo<sup>66</sup>. En el ensayo PROACT II 180 pacientes fueron randomizados a recibir pro UK en una proporción 2:1. El objetivo principal (mRS <2 a los 90 días) fue de 40% en el grupo pro UK comparado con 25 % en el grupo control (número necesario de tratar = 7, p: 0,043). La edad menor a 68 años, el NIHSS bajo al ingreso y pequeños volúmenes de infarto fueron los predictores más importantes de buen pronóstico clínico. La tasa de recanalización (TIMI 2-3) fue del 68% en el grupo pro UK y de 18% en el grupo control (p<0,001). La Hemorragia intracerebral sintomática (HICS) ocurrió en el 10% del grupo pro UK (todos ellos con NIHSS mayor de 11 de base) y 2 % en el grupo control (p: 0,06). Aunque en global el resultado era positivo no fue suficiente para que la FDA diera su aprobación (se requieren al menos dos ensayos clínicos randomizados positivos)<sup>49</sup>.

En el ensayo clínico MELT,<sup>67</sup> pacientes con oclusiones a nivel de M1o M2 fueron randomizados a infusión de pro UK o placebo dentro de las primeras 6 horas del inicio de los síntomas. El análisis de los resultados parciales (114 pacientes) mostró solo una

tendencia favorable de buena evolución clínica en el grupo pro UK (49.1% vs. 38.6%,  $p = 0,345$ ), sin diferencias en cuanto a mortalidad (5.3% vs. 3.5%,  $p=1.00$ ) o HICS (9% vs. 2%,  $p=0.206$ ). El ensayo clínico fue prematuramente interrumpido en Japón ante la aprobación del uso de tPA endovenoso en el ictus isquémico

Otros estudios con trombolisis intra-arterial han investigado el efecto añadido que puede ofrecer el tratamiento endovascular en el tratamiento estándar de reperfusión de la trombolisis endovenosa. Esta estrategia ha sido denominada también como “terapia puente” (bridging treatment) y permite la posibilidad de iniciar tratamientos de fibrinólisis endovenosa (por ejemplo, en centros con menor infraestructura y trasladar pacientes a centros con la capacidad logística) para seguir con el tratamiento endovascular (centros terciarios de ictus CTI).

Los ensayos clínicos Interventional Management Stroke (IMS I y el IMS II) han puesto a prueba este concepto. El IMS I fue un estudio piloto multicéntrico, abierto, de un brazo con el objetivo de investigar la factibilidad y seguridad del tratamiento combinado endovenoso e intra-arterial de lograr recanalización en pacientes con ictus isquémico. Un total de 80 pacientes fueron incluidos a recibir tPA endovenoso dentro de las 3 horas de inicio de los síntomas, posteriormente se realizó una arteriografía cerebral y en caso de identificar una oclusión intracraneal, se procedía a la administración de tPA intra-arterial. La comparación fue hecha con grupos similares que recibieron placebo y tPA del estudio NINDS. No hubo diferencias en relación a mortalidad entre los grupos. El rango de HICS fue de 6,3% en el IMS I sin diferencias significativas respecto al grupo tPA del NINDS (6,6%) pero mayor que en el grupo placebo (0,6 %). Los sujetos del IMS I tenían mejor evolución clínica comparado con los del grupo placebo del NINDS (mRS  $\leq 2$  a los 90 días: 43% Vs 26%). El subsecuente estudio IMS II<sup>68</sup> tuvo un diseño similar al IMS I, salvo que se incluyó también la posibilidad de utilizar un micro-cateter cuya punta emite ultrasonidos para potenciar la fibrinólisis local (EKOS catheter). Un total de 55 pacientes recibieron tPA EV e IA (36 con el EKOS), ni la mortalidad (16%) ni la HICS (9,9%) fueron estadísticamente diferentes al grupo tPA o placebo del NINDS. Un 46% consiguieron un mRS de  $\leq 2$  a los 90 días mejorando los resultados de ambos grupos del NINDS. En cuanto a recanalización 60% de los pacientes de IMS II consiguieron un TICI/TIMI de 2-3.

### *Trombolisis intra-arterial mecánica o Trombectomía mecánica*

La llegada de dispositivos específicos de captura y extracción del trombo ha generado todo un desarrollo de este campo mostrando comparativamente, mayores tasas de recanalización que la trombolisis intra-arterial farmacológica y constituyendo una herramienta más disponible en el arsenal terapéutico del intervencionista.

El primer ensayo clínico en este grupo fue el MERCI<sup>69</sup> (Mechanical Embolus Removal in Cerebral Ischemia), un estudio prospectivo de un solo brazo diseñado a establecer la seguridad y eficacia de un dispositivo compuesto de nitinol que atraviesa y captura el trombo de morfología similar a la espiral de un “sacacorchos”. Fueron seleccionados pacientes con NIHSS  $\geq 8$  y menos de 8 horas desde el inicio de la sintomatología con oclusión intracraneal que no recibieron tPA. La recanalización TIMI 2-3 fue alcanzada en 46% de los pacientes. Las complicaciones en relación al procedimiento fueron del 7,1%, La tasa de HICS fue del 7,8%. Los pacientes con recanalización tenían una evolución clínica favorable más frecuente que el grupo sin recanalización (46% vs. 10%; RR, 4.41; 95% CI 2.08-9.33) y una menor mortalidad (32% vs. 54%; RR, 0.59; 95% CI 0.39-0.89).

El estudio Multi-MERCI trial fue un ensayo clínico multicéntrico de un solo brazo con el objetivo de explorar la eficacia y seguridad en pacientes sin respuesta o con contraindicación a tPA. Un total de 177 pacientes fueron incluidos. La tasa de recanalización (TIMI 2-3) fue de 55% en pacientes tratados con MERCI y 68% en tPA + MERCI. La tasa de HICS fue de 9,8% global y no hubieron diferencias tanto en HICS (10% vs. 9.5%,  $p=.99$ ) como en complicaciones del procedimiento (4.2% vs. 6%,  $p=.99$ ) entre los grupos del dispositivo solo y los que recibieron tPA también, sugiriendo la seguridad de la “terapia puente”. La recanalización se asoció con buen pronóstico clínico definido por mRS 0-2 a los 90 días (49% vs. 10%,  $p<0.001$ ) y menor mortalidad (25% vs. 52%,  $p<0.001$ ).

Otro dispositivo estudiado dentro de ensayos no randomizados de un solo brazo fue el catéter de aspiración Penumbra en el Penumbra Pivotal Stroke Trial<sup>70</sup>. Se trata de un dispositivo que aspira y macera el trombo que fue investigado en este estudio multicéntrico en USA y Europa con criterios similares de inclusión/exclusión que el

Multi MERCI. Un total de 125 pacientes fueron enrolados. La recanalización (TIMI 2-3) se logró en el 82% de los pacientes, sin embargo el mRS  $\leq 2$  a los 90 días fue solo de 25%. Estas discrepancias con los resultados previos del MERCI y Multi MERCI probablemente estarían dadas por diferencias en la gradación en los sistemas de recanalización angiográfica<sup>71</sup> o por una mala selección de los pacientes o por tiempo a tratamiento más prolongado.

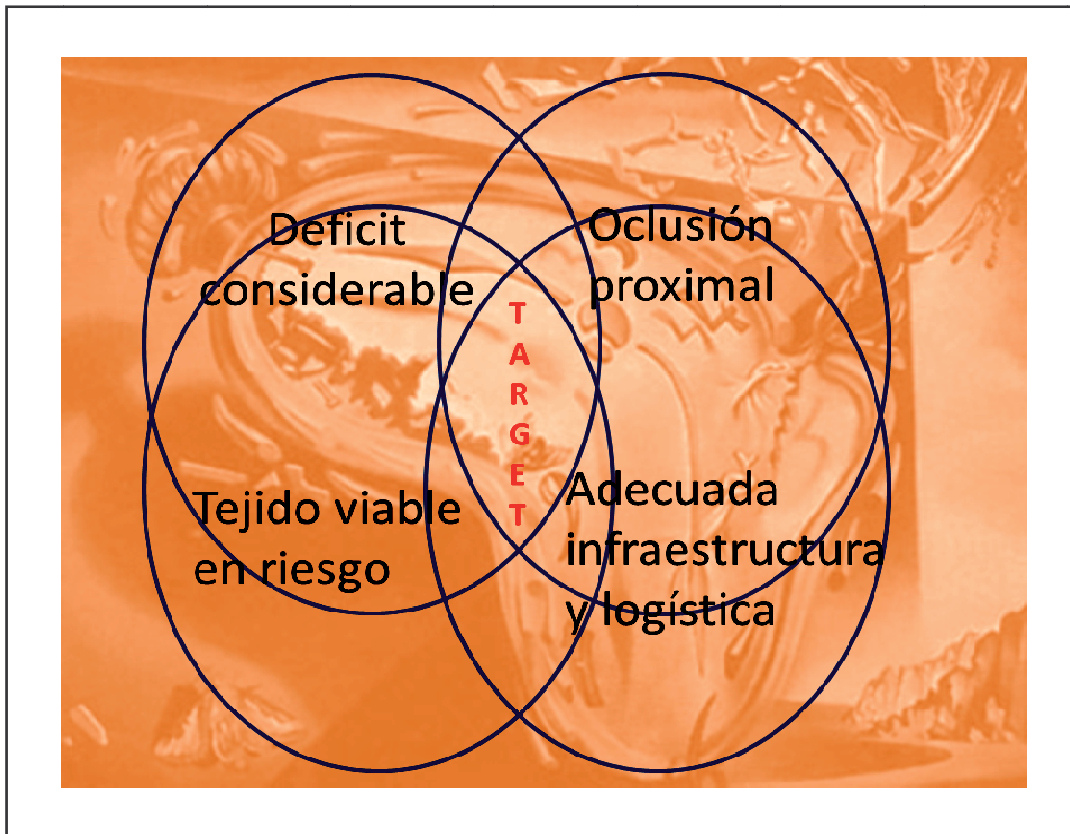
Más reciente, la aparición de una nueva generación de dispositivos de captura de trombo; los stents no implantables (stent retrievers) han sido estudiados en dos ensayos clínicos randomizados comparándolos con el MERCI retriever. The SWIFT trial<sup>72</sup> comparó el Sistema MERCI retriever y al SOLITAIRE stent retriever en 113 pacientes. El estudio mostro una tasa de recanalización mayor con SOLITAIRE (68% vs 30%,  $p < 0.001$ ), una menor frecuencia de HICS y mortalidad (2% vs 11%,  $p = 0.06$ ) y (17% vs 38%,  $p = 0.02$ ) respectivamente, y una mayor frecuencia de buena evolución clínica a los 3 meses (58% vs 33%  $p = 0.02$ ). En el TREVO II trial<sup>73</sup>, comparó el stent retriever TREVA con MERCI en 178 pacientes y mostró también una mayor tasa de recanalización (TICI  $\geq 2$  86.4 vs 60%  $p < 0.01$ ), mejor evolución clínica (mRS  $\leq 2$  40% vs 21.8%,  $p = 0.01$ ) y sin diferencias estadísticas en el riesgo de HICS (6.8% vs 8.9%  $p = 0.78$ ). En un estudio observacional comparativo en pacientes sometidos a tratamiento endovascular, el grupo tratado con stent retrievers tenían mayores tasas de recanalización que aquellos tratados con tPA intra-arterial y disrupción mecánica<sup>74</sup>. En definitiva, los stent retrievers han mostrado tasas de recanalización mayores a los dispositivos de primera generación y están siendo actualmente parte de ensayos clínicos randomizados dirigidos a demostrar definitivamente la eficacia de la terapia endovascular.

Finalmente, dos recientes ensayos clínicos randomizados de trombectomía mecánica han sido realizados, el IMS III<sup>75</sup> y el SYNTHESIS expanded trial<sup>76</sup>. El IMS III fue un estudio fase III, multicéntrico, randomizado fue realizado con la intención de evaluar si el tratamiento intra-arterial combinado con tPA endovenoso es superior al tratamiento estándar con tPA endovenoso dentro de las tres primeras horas en un proporción 2:1. La randomización fue realizada sin confirmación de oclusión vascular. Diversos dispositivos intra-arteriales fueron utilizados durante el estudio; la gran mayoría fueron dispositivos de primera generación. El objetivo primario fue el grado de capacidad

funcional a los 3 meses, el estudio fue interrumpido tempranamente al determinarse futilidad en el análisis intermedio.

En relación al ensayo SYNTHESIS expanded, fue diseñado con la intención de evaluar superioridad del tratamiento endovascular (mediante tPA intra-arterial, disrupción mecánica o dispositivos endovasculares) frente al tratamiento con tPA endovenoso dentro de las primeras 4,5 horas desde el inicio de los síntomas. Como el IMS III tampoco era necesario confirmar la presencia de una oclusión arterial. Un total de 362 pacientes fueron enrolados en una proporción 1:1. El estudio no mostro diferencias en cuanto a buena evolución clínica (por mRS a los 3 meses) entre ambos grupos (31% vs 30.4 % OR: 0.71; 95% CI, 0.44 to 1.14; P=0.16). Es de destacar que un 7% de los pacientes en este estudio fueron ictus lacunares y que la mediana de NIHSS fue de 13 (mientras que en previos ensayos endovasculares el rango fue de 17-20).

Los resultados de los dos últimos ensayos clínicos comentados han dejado cierto estado de escepticismo sobre la eficacia del tratamiento endovascular en la fase aguda del ictus isquémico. Sin embargo han permitido realizar análisis secundarios y obtener conclusiones en base a estos resultados sobre los cuales se están realizando actualmente ensayos clínicos de tratamiento endovascular con un diseño más adecuado como el REVASCAT<sup>77</sup>. Definir el mejor perfil de paciente que pueda beneficiarse del tratamiento endovascular es una las conclusiones a que se llegado, como es comentado de manera interesante por Nogueira, Gupta y Davalos<sup>78</sup> La determinación de oclusión de un gran vaso accesible a tratamiento endovascular , la presencia de tejido rescatable y de un déficit neurológico importante asociado todo esto a la presencia de un infraestructura y logística adecuada para el procedimiento endovascular lo que permitiría reducir los tiempos de latencia proporcionaría el escenario ideal en el que el tratamiento endovascular tendría un papel relevante en el pronóstico de estos pacientes en el que el tiempo sigue corriendo en contra. **Figura 3**



**Figura 3.** Escenario esencial propuesto para un óptimo resultado del tratamiento. endovascular Nogueira et al (adaptado) <sup>78</sup>.

### 1.6 Pronóstico

Definir el pronóstico clínico de pacientes en fase aguda del ictus isquémico puede ser un complejo ejercicio de estimación ya que intervienen varias e inter-relacionadas variables que deben ser consideradas. Además, la misma determinación del pronóstico clínico puede tener resultados o interpretaciones distintas en función a los parámetros utilizados como las escalas funcionales (como la ampliamente utilizada escala Rnakin modificada o mRS<sup>79</sup>, índice de Barthel<sup>80</sup>, etc.) o bien estudios de función cognitiva como el Montreal Cognitive Assesment (MoCA) o Addenbrooke's Cognitive Examination-Revised (ACE-R) etc<sup>81</sup>. Así también, el lapso de tiempo en que es estimada la evolución clínica en lo que definimos como buena evolución clínica puede influir en el pronóstico (la mayoría de ensayos clínicos de reperfusión estiman la evolución clínica a los 3 meses, sin embargo, ensayos de hemisferectomía en el síndrome de la ACM maligna lo estiman al año).

En el contexto de la aproximación pronóstica, varias escalas multivariantes de predicción clínica como el MOST, el iSCORE, o el DRAGON score fueron creadas con

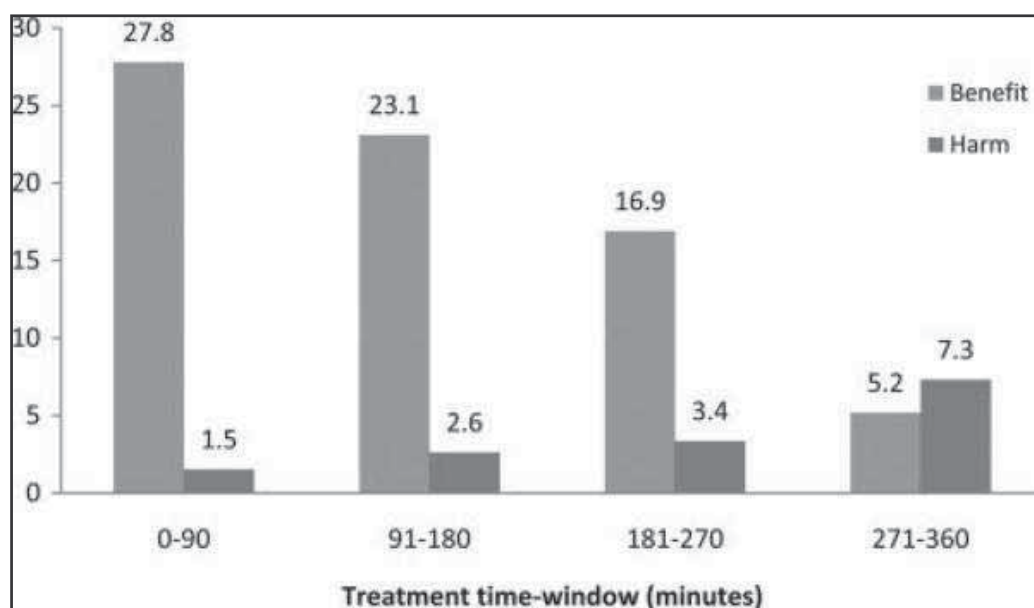
la intención de mejorar la predicción pronóstica en fase aguda con relieve en pacientes sometidos a tratamiento de reperfusión que son utilizados para estimar la respuesta clínica al tratamiento y la probabilidad de complicaciones<sup>40,82,83</sup>

Concerniente a nuestro estudio enfocado a estudiar factores asociados al pronóstico en fase aguda del ictus, nos centraremos en factores o variables pronósticas que existan y puedan ser estudiadas antes, durante y/o después al tratamiento endovascular, y que comentaremos detalladamente en este orden según el tipo de variable.

### 1.6.1 Variables clínicas

#### *Tiempo, siempre el tiempo*

El tiempo desde el inicio de síntomas o tiempo de isquemia, es sin duda, uno de los mayores determinantes en el momento de decidir futuras estrategias o tratamientos en un paciente con ictus isquémico. Racionalmente, es casi innecesario afirmar que cuanto mayor tiempo de isquemia menor probabilidad de recuperación clínica y respuesta favorable al tratamiento de reperfusión. Como es evaluado en un meta-análisis<sup>84</sup> de 6 ensayos clínicos con fibrinólisis endovenosa, el beneficio del tratamiento con tPA endovenoso es claramente mayor en los primeros 90 minutos, decreciendo progresivamente cada 90 minutos de retraso, siendo el riesgo del tratamiento inversamente proporcional como se observa en la **figura 4**.

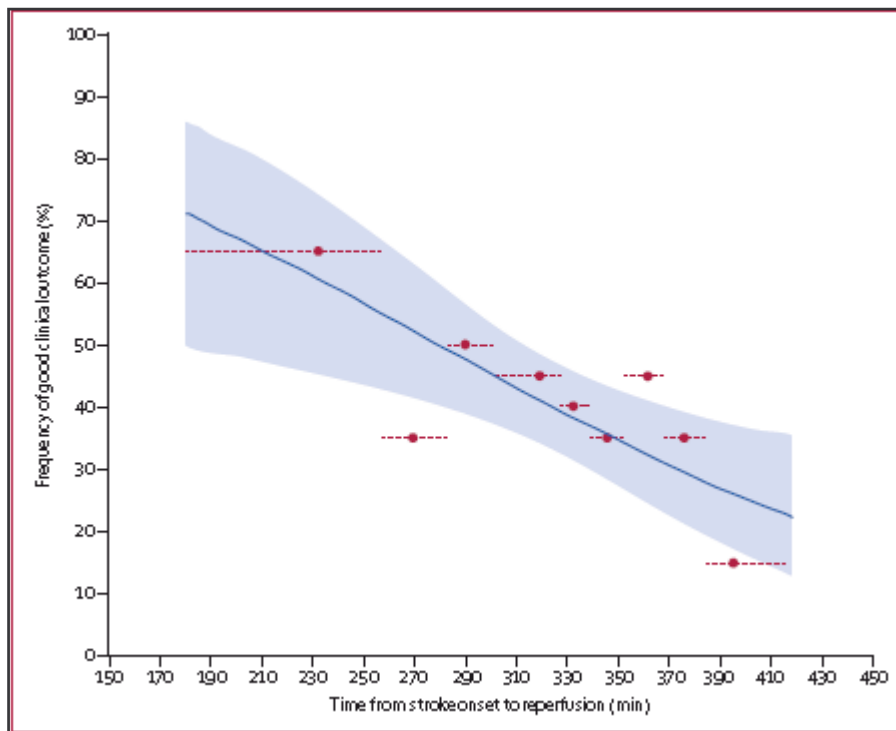


**Figura 4.** Gráfico de barras que muestra el porcentaje de pacientes beneficiados y con complicaciones tratados con tPA endovenoso en cada ventana temporal. Fuente Lansberg et al<sup>84</sup>.



En relación al tratamiento endovascular, tampoco es diferente el pronóstico en función del tiempo de isquemia, sin embargo, la disponibilidad de la neuroimagen multiparamétrica y la posibilidad de plantear un tratamiento sin fibrinólisis farmacológica, ha llevado a utilizar este tratamiento hasta las 8 horas en la circulación anterior<sup>49</sup> en casos seleccionados.

Diversos estudios han mostrado la relación del tiempo de recanalización y el pronóstico. Un reciente análisis del IMS III trial evidencia que las probabilidades de una buena evolución clínica decrece con cada 30 minutos de retraso en la recanalización (OR: 0.88 IC 95%: 0.80-0.98)<sup>85</sup> como se observa gráficamente en la **figura 5**. Esto obviamente está sujeto a otras variables que inciden en la viabilidad del tejido cerebral y que representa una opción para prolongar este periodo ventana de tratamiento de reperusión según los datos que puedan obtener información sobre la viabilidad del tejido. Aun así, “time is brain” continua siendo el paradigma de la neurología vascular en fase aguda.



**Figura 5.** Grafico que muestra el porcentaje de pacientes con buena evolución clínica en función del tiempo de reperusión. La línea azul muestra el modelo según la regresión logística y el área azul tenue el intervalo de confianza del 95%. Fuente: Khatri et al<sup>86</sup>.

### *El déficit neurológico clínico*

Varios estudios han mostrado el impacto del déficit inicial neurológico medido a través de la escala NIHSS<sup>87</sup>. La puntuación inicial representa claramente una variable independiente de pronóstico clínico. Esto llevó a determinar puntos de corte NIHSS para indicar el tratamiento de reperfusión (clásicamente >4), aunque actualmente se tiende a utilizar el grado de discapacidad que representaría el déficit en la vida cotidiana del paciente (y no el número de NIHSS en sí) para decidir el tratamiento de reperfusión.

Esta tendencia se basa en estudios que han mostrado la no “benignidad” de los llamados “ictus minor” (NIHSS < 5)<sup>88,89</sup>. Esta tendencia también se apoya en la creciente experiencia del uso de fibrinolíticos y su bajo riesgo relativo de complicaciones hemorrágicas.

En el caso de pacientes sometidos a tratamiento de reperfusión, uno de los mayores determinantes del pronóstico clínico es la puntuación NIHSS a las 24 horas y es utilizada en varios estudios como marcador de buena respuesta clínica al tratamiento. Sin embargo, existe un grupo de pacientes que presentan una respuesta o mejoría clínica tardía (después de 24 horas) debido a lo que algunos investigadores han denominado “cerebro aturdido” (stunned brain)<sup>90</sup>. Esta condición o entidad estaría relacionada con diversos mecanismos como hipometabolismo post injuria isquémica, edema cerebral sin hipoatenuación en fase resolutive, daño post reperfusión y en el caso del tratamiento endovascular específicamente podría estar relacionado a toxicidad por contraste no manifiesta radiológicamente<sup>91,92</sup>. Este sub grupo de pacientes es particularmente interesante y es necesario tener en cuenta en el escenario de pacientes con déficit neurológico importante pese a recanalización post tratamiento y ausencia de lesión acorde al status clínico en la neuroimagen de control a las 24 horas.

### *La edad no viene sola*

Además del déficit neurológico y el tiempo desde el inicio de los síntomas, la edad es uno de los factores independientes más potentes de pronóstico clínico en pacientes sometidos a tratamiento de reperfusión. Específicamente en el tratamiento endovascular, el beneficio en pacientes mayores sigue siendo objeto de debate, y usualmente se

plantean criterios de selección más rigurosos<sup>93</sup>. Un estudio prospectivo observacional que compara la evolución clínica entre pacientes menores de 80 y mayores de 80 años mostró una peor evolución clínica y una mayor mortalidad a los 90 días en los pacientes mayores, sin que existieran diferencias significativas en la escalas de reperfusión o tiempos de reperfusión<sup>94</sup>.

Sin embargo, estos resultados no justificarían la no realización de estos procedimientos en mayores de 80 años. Las complicaciones y morbilidad son fenómenos íntimamente ligados a la edad y es lógico que una cohorte de octogenarios presente peor evolución clínica que la población general en cualquier patología. La respuesta definitiva sobre los beneficios del tratamiento endovascular en octogenarios debe buscarse en ensayos que comparen estos tratamientos frente al mejor tratamiento médico en pacientes del mismo rango de edad.

Además de la comorbilidad, otra razón que justificaría el impacto de la edad en el pronóstico funcional clínico podría ser pérdida de neuroplasticidad y capacidad de regeneración<sup>95</sup>.

Determinar el perfil adecuado de pacientes mayores que se beneficiarían del tratamiento endovascular es un reto de actualidad e interés.

## **1.6.2 Variables radiológicas de parénquima y vasculares**

*Determinación del parénquima lesionado. Core vs. Penumbra.*

La estimación del tejido afectado por una oclusión vascular es una herramienta útil a la hora definir si un paciente es tributario de tratamiento de reperfusión. Como se ha comentado anteriormente, en los primeros ensayos de reperfusión con fibrinolíticos la determinación por TC de cráneo simple de signos precoces en más de 1/3 del territorio de la ACM fue utilizado como criterio de exclusión<sup>17</sup>. Actualmente, es ampliamente utilizado tanto en la práctica clínica habitual como en ensayos clínicos un punto de corte de 7 en la escala ASPECTS<sup>28</sup> (**figura 1**) de signos precoces como criterio de tratamiento

reperusión. Por debajo de este punto, las probabilidades de complicación hemorrágica y una mala evolución clínica aumentan significativamente.

Concerniente al papel de los estudios multiparamétricos (por RM o bien TC de perfusión) hay una creciente evidencia del soporte que proporcionan en el conocimiento o la determinación de una discordancia o mismatch entre el núcleo o *core* necrótico y el tejido viable en riesgo (penumbra isquémica). Esta hipótesis establece que pacientes con una alta discordancia tendría mayores probabilidades de recuperación con tratamiento de reperusión. Este concepto se basa en la existencia de un proceso dinámico o carrera contra el tiempo en donde el crecimiento del *core* necrótico se produce a expensas de la penumbra isquémica (**ver figura 2**) mientras la arteria permanece ocluida. La velocidad de crecimiento o tolerancia isquémica es variable en cada caso y estaría sujeta a diversas condicionantes como el estado de circulación colateral, precondition isquémica, estado de actividad metabólica, la capacidad de liberación de O<sub>2</sub>, glicemia, etc.

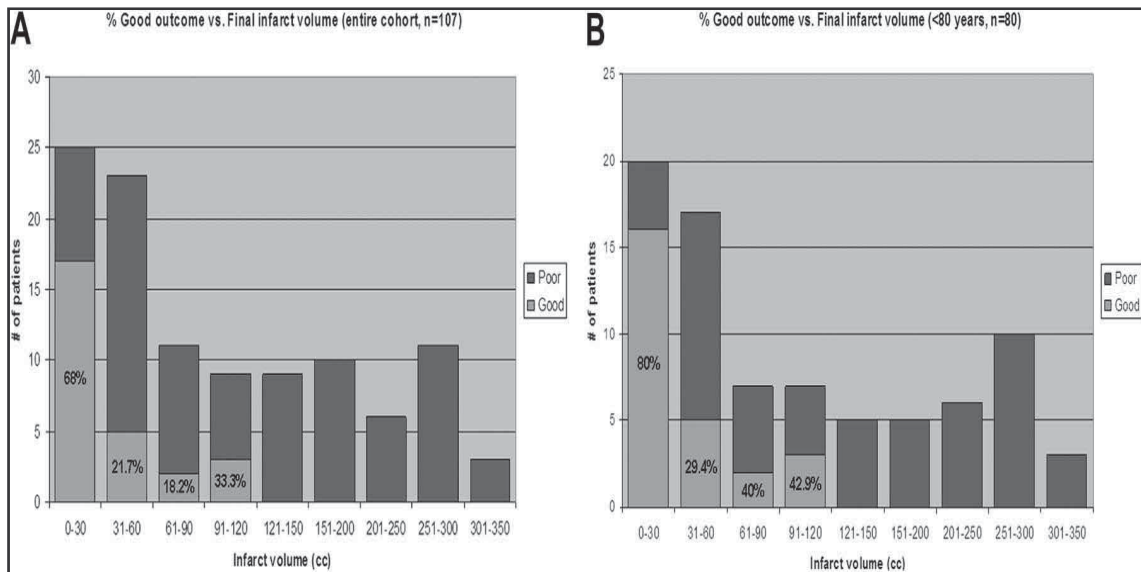
Dicha inter-variabilidad podría determinar el periodo de ventana terapéutica en cada paciente, estudios con RM sugieren que hasta un 70-80% de oclusiones proximales tendrían una discordancia significativa entre 9 y 24 horas después del inicio de los síntomas<sup>96</sup>. Bajo esta hipótesis, dos estudios prospectivos multicéntricos han testado el uso de la neuroimagen multiparamétrica para decidir tratamiento fibrinolítico endovenoso por encima de las 3 horas desde el inicio de los síntomas. El estudio *DWI Evolution for Understanding Stroke Etiology* (DEFUSE)<sup>97</sup> mostró asociación entre recanalización precoz dentro de las 3-6 horas y buena evolución clínica a los 3 meses en pacientes con discordancia difusión/perfusión (OR, 5.4; p=0.039) y su ausencia en aquellos sin discordancia. Además, la recanalización precoz en aquellos pacientes con una extensa lesión en difusión (mayor a 100cc “patrón maligno”) estaba asociada a la presentación de hemorragia intracerebral sintomática fatal. En un estudio con intención similar, el EPITHET<sup>98</sup>, se randomizaron 101 pacientes a tratamiento con tPA endovenoso Vs. placebo entre las 3-6 horas desde el inicio de la sintomatología. El estudio en el análisis inicial no mostró diferencias significativas en pacientes con y sin discordancia perfusión/difusión. Sin embargo, en un análisis posterior<sup>99</sup>, determinando la discordancia perfusión/difusión por la técnica de co-registro en vez de la técnica

volumétrica, si ha mostrado una reducción significativa del volumen de infarto en el grupo con discordancia que habían tPA.

En relación concreta al tratamiento endovascular de reperusión, el estudio prospectivo multicéntrico *DEFUSE II*<sup>6</sup> ha mostrado el beneficio de la terapia en aquellos pacientes con recanalización y discordancia difusión/perfusión en la evolución clínica (OR 8.8 95% CI 2.7-29.0) hasta 12 horas desde el inicio de los síntomas.

*Recuento de daños. El volumen de infarto a las 24 horas y la transformación hemorrágica.*

Posterior al tratamiento de reperusión (ya sea sistémico, endovascular o combinado) tanto la evaluación clínica neurológica como la neuroimagen en las siguientes 24 horas ofrecen información muy importante en cuanto al pronóstico funcional y complicaciones. El volumen de infarto es uno de los indicadores más potentes de pronóstico, incluso mayor que la recanalización. De hecho, *Zaidi, et al* en un estudio descriptivo observaron en el análisis multivariante de factores predictores de evolución clínica en fase aguda, que el volumen de infarto y la edad se comportaban como las únicas variables independientes de pronóstico clínico<sup>100</sup>. *Yoo et al* realizaron un interesante estudio prospectivo donde analizaron los volúmenes de infarto en pacientes sometidos a tratamiento endovascular observando la relación del volumen de infarto final (24 horas) y el pronóstico funcional a los 3 meses. El estudio ha mostrado además un punto de corte aproximado de 50 cc para pronosticar buena o mala evolución clínica. Además, un volumen mayor a 90 cc mostró ser muy específico de mal pronóstico clínico a los 3 meses<sup>101</sup> (**figura 6**). Esto ha llevado al volumen de infarto, a ser considerado una variable de eficacia o “surrogate marker” en ensayos clínicos de fase aguda<sup>102</sup>. En el fondo el objetivo directo de los tratamientos testados es reducir el volumen de infarto cerebral. La buena evolución clínica o pronóstico funcional al tercer mes sería una consecuencia secundaria ligada a un infarto reducido en la mayoría de casos, aunque sometida a multitud de variables que pueden acontecer en este tiempo.

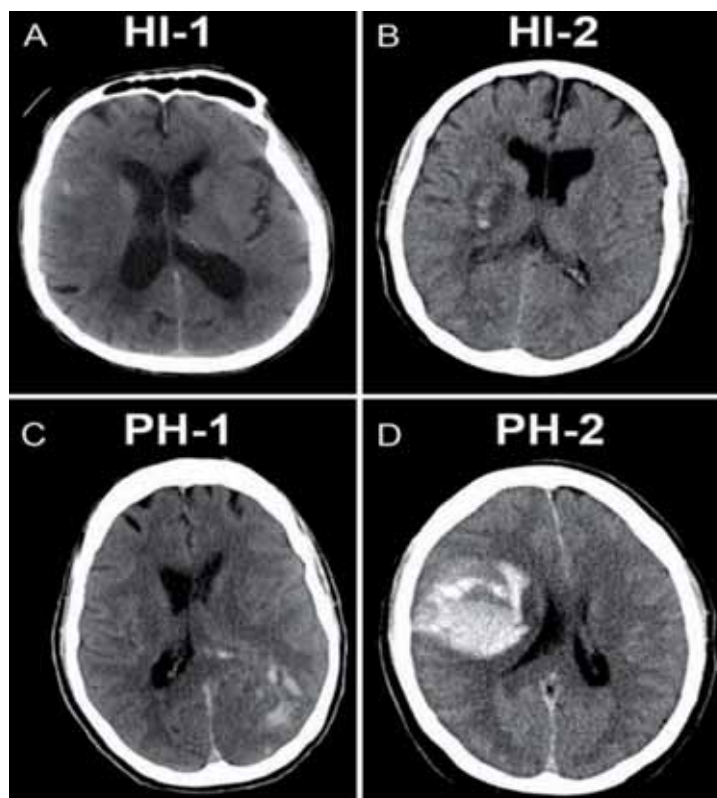


**Figura 6.** Gráfico de barras. A muestra el porcentaje en todos los pacientes con buena y mala evolución clínica de acuerdo al rango de volumen de infarto. B muestra lo mismo en pacientes menores de 80 años. Fuente Yoo et al<sup>101</sup>.

Por último, la hemorragia intracerebral sintomática (HICS)<sup>103</sup> es definida como aquella hemorragia intracerebral diagnosticada por neuroimagen asociada o relacionada temporalmente con un deterioro neurológico clínico a juicio del médico. Es una complicación claramente relacionada al tratamiento de reperfusión (aun conociendo la existencia de HICS espontánea). Varios estudios han mostrado su asociación con un mal pronóstico clínico a largo plazo. La HICS está en relación con el grado inicial de déficit neurológico (medido por NIHSS), la edad y el tiempo de isquemia. La **tabla 2** muestra los distintos grados de transformación hemorrágica<sup>104</sup> según el estudio ECASS III y los ejemplos son enseñados en la **figura 7**.

<b>0 = No hemorragia</b>
1 = HI-1: Petequias pequeñas dentro del lecho isquémico sin efecto masa.
2 = HI-2: Petequias confluentes dentro del lecho isquémico sin efecto masa
3 = PH-1: Hematoma dentro del lecho isquémico ocupando $\leq 30\%$ del territorio infartado.
4 = PH-2: Hematoma dentro del lecho isquémico con efecto masa mayor al $> 30\%$ del territorio infartado.
5 = RIH: Cualquier hematoma intracerebral distinto o remoto al área infartada.
6 = IVH: Hemorragia Intraventricular
7 = SAH: Hemorragia Subaracnoidea
8 = Combinación de varias Hemorragias Intracerebrales
9 = Hemorragia Intracerebral Incierta o dudosa: casos de retención de contraste vs. hemorragia intracerebral (el seguimiento radiológico es útil para diferenciarlo)

**Tabla 2.** Clasificación radiológica de la transformación hemorrágica (ECASS III).

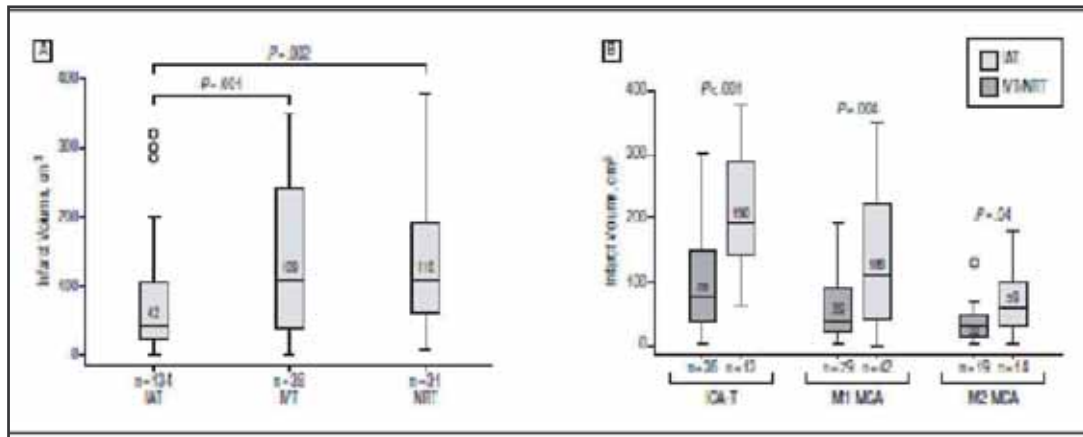


**Figura 7.** Distintos tipos de transformación hemorrágica por TC. A HI-1 pequeñas petequias no confluentes en el territorio infartado. B HI-2 petequias confluentes en el territorio infartado. C PH-1 Hematoma dentro del territorio infartado. D PH-2 hematoma con efecto masa en el territorio infartado. Fuente Mokin et al<sup>105</sup>.

### *Localización de la oclusión*

La oclusión aguda de un gran vaso intracraneal como mecanismo del ictus isquémico está asociada a un pobre pronóstico clínico dejada a su evolución natural, sobre todo en oclusiones proximales. De todos modos, estudios descriptivos han demostrado que también en oclusiones distales (definidas a partir del segmento M2 de la ACM) hasta un 44% presentan un pobre estado funcional clínico a los 3 meses<sup>106</sup>. Como ya se ha comentado anteriormente, la tasa de recanalización post tratamiento de reperfusión endovenoso en las oclusiones proximales alcanza solo a un 10-30% (ACI terminal y segmento M1 de ACM) incrementándose paulatinamente cuanto más distal sea la oclusión<sup>59</sup>. Esto ha servido de soporte para el desarrollo del tratamiento endovascular en las oclusiones proximales, tanto al plantearse el rescate en casos en los que se asume un ‘fallo’ de la fibrinólisis endovenosa como en casos de pacientes no candidatos a fibrinólisis endovenosa. Además, un reciente estudio descriptivo prospectivo por *Rangaraju et al*<sup>107</sup> ha mostrado la reducción de los volúmenes de infarto en pacientes sometidos a tratamiento endovascular ajustado al sitio de oclusión en comparación a aquellos con tratamiento endovenoso o sin tratamiento de reperfusión, siendo más claro el beneficio en las oclusiones proximales que en las distales, aunque la diferencia en estas últimas continuaba siendo estadísticamente significativa (**figura 8**). Dando más soporte a estos datos, estudios descriptivos como el presentado por *Bhatia et al*<sup>108</sup> han mostrado unas tasas de recanalización post fibrinólisis endovenosa sorprendentemente bajas de un 30% para oclusiones a nivel del segmento M2.





**Figura 8.** A Media de los volúmenes de infarto según el tratamiento (IAT tratamiento endovascular IVT tratamiento de reperfusión endovenoso, NTR no tratamiento de reperfusión) B muestra el beneficio del tratamiento endovascular según el sitio de oclusión vascular en la reducción del infarto cerebral (ICA-T Arteria carótida interna terminal, M1 MCA arteria cerebral media segmento M, M1 MCA arteria cerebral media segmento M2). Fuente Rangaraju et al<sup>107</sup>

Si el rol del tratamiento endovascular es actualmente motivo de debate en las oclusiones proximales, esto es incluso más controvertido cuando hablamos de oclusiones distales. Anatómicamente, el segmento M2 de la ACM se inicia distal a la bifurcación (pueden ser en varias ramas) en la cisura de Silvio al cambiar la dirección de horizontal-lateral a vertical-posterior, aceptándose el origen de la rama temporal inferior como parte del segmento M1<sup>109</sup>. Algunos autores sostienen que el pronóstico clínico de las oclusiones de M2 podría ser independiente de la recanalización dado el volumen limitado de tejido en riesgo y más alternativas de aporte sanguíneo por vías colaterales<sup>110</sup>. Así un sub estudio del IMS II para las oclusiones de M2 en el angiograma inicial, mostró una baja tasa de recanalización (TIMI 2-3 tras tratamiento endovascular del 43%) pero un elevado porcentaje de buen pronóstico clínico (mRS de 0-2 a los 3 meses del 65%) concluyendo que en aquellos casos en que la evolución es desfavorable, se debería en parte, a infartos estratégicos.

En contraposición a lo anteriormente comentado, datos del estudio MERCI en una población similar con oclusión inicial de M2, ha mostrado unas tasas de recanalización altas (TIMI 2-3 del 81%) pero un menor porcentaje de buena evolución clínica (mRS de 0-2 del 40,7%)<sup>111</sup>. Es de destacar en este sub análisis comparativo entre oclusiones proximales vs distales (M1 vs M2) que el porcentaje de oclusión del hemisferio izquierdo era mayor en las M2 que en las M1 (67,9 vs 47,3 %) lo que podría explicar el

relativamente bajo porcentaje de buena evolución clínica en este grupo comparando con las M1.

Por último, un sub-análisis sobre oclusiones a nivel de M2 del ya mencionado estudio PROACT-II ha mostrado que la recanalización podría doblar las posibilidades de conseguir una buena evolución clínica<sup>112</sup>. Los estudios realizados sobre oclusiones a nivel de M2 y sus variables pronósticas son detallados en la **tabla 3**

Es de resaltar, que todos estos estudios fueron realizados con dispositivos y/o tratamientos que actualmente se podrían etiquetar de “anticuados” y mejorados por los nuevos dispositivos de última generación como los stents no implantables.

	mRS 0-2 a los 3 meses (%)	Mortalidad (%)	HICS (%)
<b>T. Tomsick et al (IMS II)</b>	65	-	-
<b>Shi et al (MERC1)</b>	40.7	25.9	3.1
<b>Rhame et al (PROACT II)</b>	53.3	26.7	6.7
<b>Trat. endovascular</b>			
<b>Tratamiento medico</b>	28.6	21.4	0
<b>Khan et al</b>	69	20	-
<b>Hernandez-Perez et al</b>	53	-	3
<b>Bhatia et al</b>	77	-	-

**Tabla 3.** Frecuencia de buena evolución clínica, mortalidad y hemorragia intracerebral sintomática en diferentes estudios

### *Recanalización*

La recanalización es uno de los factores independientes más importantes de evolución clínica en la fase aguda del ictus isquémico por una oclusión de un gran vaso cerebral. Tanto como para la terapia de reperusión sistémica como endovascular es un marcador habitualmente utilizado para comparar y valorar la eficacia del tratamiento. Centrándonos en el tratamiento endovascular, escalas como AOL o TICI son usadas para determinar el grado de recanalización, reperusión y su relación con el pronóstico funcional (véase **tabla 1**). Varios estudios han mostrado el impacto positivo de la

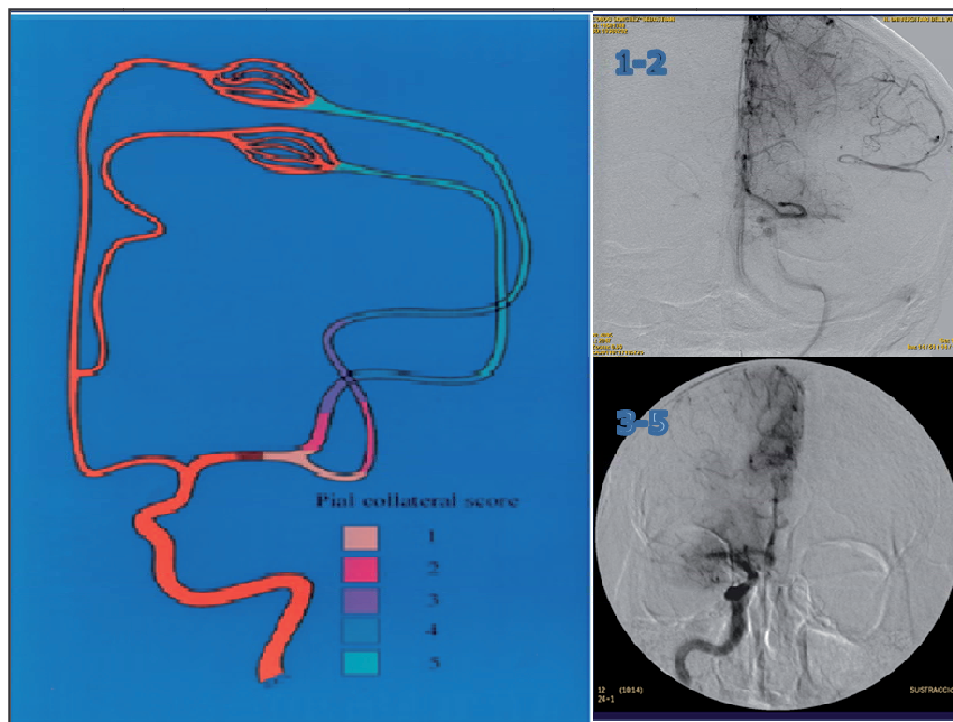
recanalización en el pronóstico, aunque está por si misma va mostrando una lógica pérdida de efectividad a medida que se retrasa en el tiempo: se incrementa la denominada “recanalización fútil” y el riesgo de complicaciones hemorrágicas.

Recientemente, *Abilleira et al*<sup>113</sup> han mostrado el beneficio de la recanalización dentro de las primeras 6 horas en un estudio observacional prospectivo multicéntrico de pacientes tratados con procedimiento endovascular mejorando tanto la discapacidad a los 3 meses, la mortalidad y la HICS respecto a aquellos pacientes que no recanalizaron. De igual forma, un sub análisis publicado del IMS III en pacientes con oclusión proximal (ACI terminal o M1) ha mostrado el beneficio de recanalización mediante procedimiento endovascular y su relación inversa con el tiempo de recanalización<sup>85</sup>, en este estudio las probabilidades de una buena evolución clínica decrece con cada 30 minutos de retraso en la recanalización (RR: 0.88, IC 0.80-0.98) (**figura 5**). El beneficio de la recanalización podría ser menos claro o contundente cuando hablamos de oclusión distales a M1 como ya lo hemos comentado y es motivo de estudio en esta tesis doctoral.

### *Colateralidad*

La circulación colateral tiene un rol primordial en la fisiopatología de la isquemia cerebral aguda. Usualmente las colaterales son divididas en primarias y secundarias. La circulación colateral primaria esta compuestas por las arterias del polígono de Willis mientras que las secundarias están constituidas por las ramas piales o leptomeningeadas y la arteria oftálmica<sup>114</sup>. El proceso de reclutamiento colateral en una oclusión aguda depende del calibre y permeabilidad de las colaterales primarias del polígono de Willis y una adecuada “robustez” de las colaterales secundaria como las leptomeningeadas. Sobre las piales o leptomeningeadas, su “funcionalidad” podría estar en relación con distintos factores hemodinámicos, metabólicos, genéticos y/o farmacológicos. Actualmente, el mejor método para evaluar colaterales es a través de la angiografía por medio de escalas angiográficas (**grafico 9**) aunque estudios no invasivos como angiografía o perfusión por TC o RM pueden aportar información acerca del grado de colateralidad<sup>115</sup>.

Varios estudios han señalado que una buena circulación colateral pial leptomenígea en la oclusión intracraneal aguda (definidas y estratificadas por escalas angiográficas de colateralidad pial leptomenígea) se correlaciona con un mejor pronóstico clínico a los 3 meses, menor tamaño de infarto<sup>116</sup>, menor probabilidad de HICS<sup>117</sup> y con una mayor probabilidad de recanalización que aquellos con una pobre o poco desarrollada circulación pial colateral<sup>118</sup>. Un reciente análisis del IMS III ha dado un mayor soporte al rol de las colaterales mostrando una asociación con recanalización y reperfusión y buen pronóstico clínico en aquellos pacientes con buena colateralidad pial<sup>119</sup>. Así pues, la circulación colateral aportaría no solo un papel “minimizador de daños” sino también un efecto coadyuvante al tratamiento de reperfusión atribuyéndose factores hemodinámicos, físicos y potenciadores del efecto del tPA como hipótesis.

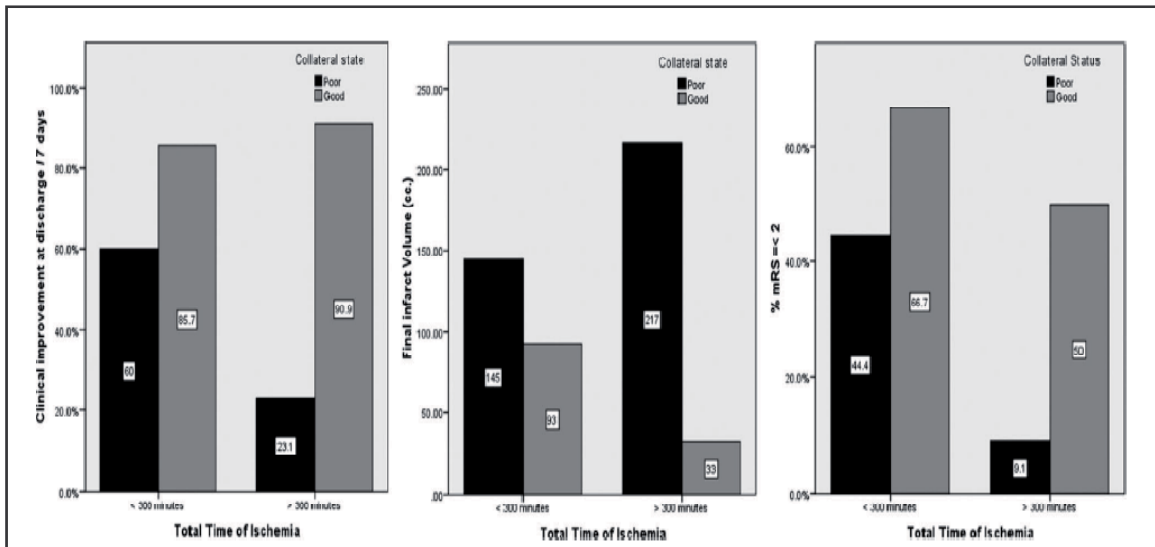


**Gráfico 9.** A. Escala angiográfica de colateralidad pial. B. Ejemplos angiográficos. Superior. Angiografía selectiva ACI intracraneal que muestra oclusión de ACM izquierda y una colateralidad pial buena puntuación de 2. Inferior. Angiografía similar que muestra una colateralidad pial pobre con puntuación de 5. Fuente Christoforidis et al<sup>116</sup>.

En ese sentido, nuestro grupo realizó un estudio prospectivo descriptivo<sup>120</sup> con el objetivo de evaluar la colateralidad pial y su relación con el pronóstico clínico y radiológico en función del tiempo de isquemia en pacientes sometidos a tratamiento endovascular. Según el angiograma inicial, se clasificaron a los pacientes con buena y pobre colateralidad. Entre las variables basales, el análisis comparativo entre los dos

grupos mostró tensión arterial sistólica y puntuaciones ASPECTS más elevadas en el grupo de buenas colaterales. También fueron mejores en el grupo de buenas colaterales: la tasa de recanalización (90.5% vs 64.1%  $p=0.034$ ) y la recuperación clínica a las 24 horas y al alta (NIHSS 8 vs 14  $p=0.001$  y 7 vs. 21  $p=0.02$  respectivamente). El volumen de infarto a las 24 horas fue menor en pacientes con buena colateralidad (56 cc vs. 238 cc  $p<0.001$ ). A los 3 meses los pacientes con buena colateralidad tenían una mayor probabilidad de buena evolución clínica (mRS  $<2$ : 66.7 % vs. 15.6%  $p=0.002$ ). Ajustando a tiempo hasta la recanalización, una curva ROC determinó un punto de corte  $<300$  minutos como predictor de mejoría clínica al alta en pacientes con colateralidad pobre. Sin embargo en pacientes con buena colateralidad el punto de corte no pudo ser determinado por el mismo análisis. Esto demuestra que el impacto negativo del tiempo de isquemia queda minimizado en aquellos pacientes con buena circulación colateral pudiéndose alcanzar una buena evolución clínica aunque el tiempo de recanalización sea prolongado. La **figura 10** muestra las diferencias en el pronóstico clínico y radiológico de acuerdo al tiempo total de isquemia mayor y menor a 300 minutos (o tiempo hasta recanalización) en pacientes con buena y pobre colateralidad.

Estos resultados han sugerido que la evaluación de la colateralidad durante el procedimiento endovascular puede ser utilizada para extender más allá de los 300 minutos el tiempo de esfuerzo terapéutico para la recanalización en aquellos con buena colateralidad (Este estudio publicado en la revista Stroke puede verse en detalle en los anexos en el final de esta tesis).



**Figura 10.** Gráficos de barras que muestran el porcentaje de mejoría clínica al alta, el volumen de infarto y el porcentaje de buena evolución clínica acorde al tiempo de isquemia mayor o menor a 300 minutos en pacientes con buena y pobre colateralidad. Fuente Ribó et al<sup>120</sup>

### 1.6.3 Biomarcadores en sangre

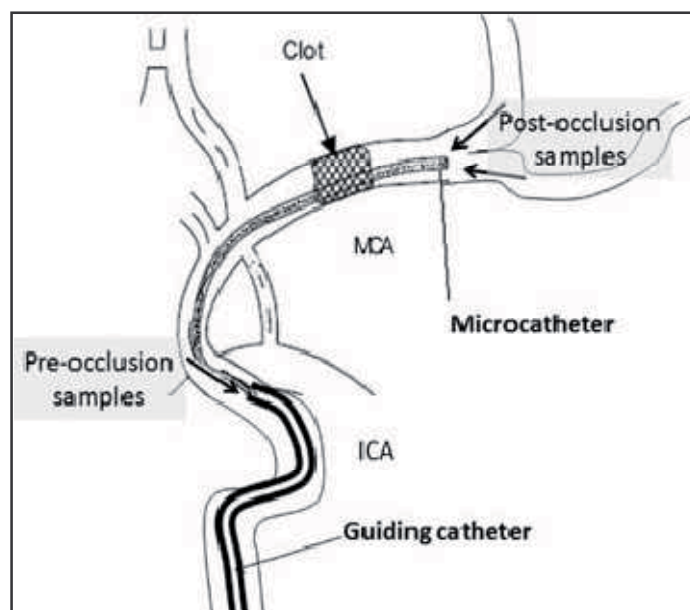
El estudio de biomarcadores en sangre y su papel en la enfermedad de cerebro vascular aguda a nivel como pronóstico como diagnóstico es motivo de constante investigación y estudio. Sin embargo hasta hoy, en fase aguda a excepción de la glicemia aun no tienen un papel operativo establecido en la práctica clínica habitual.

La glicemia, entre los biomarcadores de laboratorio asociados a pronóstico es el de mayor relevancia e implicación clínica. Como ya se había comentado en la presente tesis, distintos estudios relacionan la hiperglucemia en fase aguda con un peor pronóstico clínico, mayor volumen de infarto y menor tasa de recanalización<sup>50,51</sup> por lo que el estricto control de la glicemia capilar es imperativo para una buena evolución clínica.

Numerosos biomarcadores en sangre (habitualmente venosa sistémica) han sido estudiados y testados tanto en investigación básica como clínica<sup>121</sup>. Niveles elevados de biomarcadores inflamatorios como la Interleucina-6<sup>122, 123</sup> y la copeptina<sup>124</sup> mostraron una asociación con una mala evolución clínica y podrían tener un papel complementario a las variables clínicas en la predicción del pronóstico funcional del paciente. En

relación a riesgo de complicaciones, niveles elevados de la metaloproteinasa MMP-9 se han asociado a la aparición de transformación hemorrágica (como marcador de alteración de la barrera hemato-encefálica) en pacientes que reciben tratamiento fibrinolítico<sup>125</sup>. Por otra parte niveles elevados de la proteína S100B a las 24 horas han mostrado unos niveles de especificidad y sensibilidad altos para el desarrollo de un infarto maligno<sup>121</sup>

En relación al procedimiento endovascular de reperfusión y marcadores en sangre, nuestro grupo realizó un estudio de marcadores en sangre del segmento distal a la oclusión durante el procedimiento endovascular. Un estudio previo, ya había mostrado la posibilidad de alcanzar el segmento arterial distal a la oclusión, durante el procedimiento endovascular a través de un microcáteter, medir la presión en el segmento arterial post-oclusión<sup>126</sup>. En nuestro estudio, realizado en 16 pacientes sometidos a tratamiento endovascular se obtuvieron muestras de sangre arterial pre y post oclusión (**como se puede apreciar en la figura 11**) y se realizó una gasometría inmediatamente. El análisis y estudio de estas muestras mostró una diferencia significativa en la saturación y presión parcial de O<sub>2</sub> con unos niveles menores en las muestras post oclusión (pre pO<sub>2</sub>: 78.9 ± 14.9 vs. Post pO<sub>2</sub> 73.9± 16.3 p<0.001) El análisis de estos parámetros juntocon variables clínicas y radiológicas ha mostrado una relación directa entre los niveles de pO<sub>2</sub> con mejoría clínica al alta, buena evolución clínica a los 3 meses y menor tamaño de infarto. En el análisis multivariante, una pO<sub>2</sub> post oclusión mayor a 70 mmHg. emerge como factor independiente de mejoría clínica al alta. Este estudio ha mostrado que es factible la toma y estudio de sangre del lecho vascular isquémico, que existe un gradiente de oxigenación pre-post oclusión y que esta información podría ser tenida en cuenta al momento de decidir continuar o no los esfuerzos por conseguir la recanalización<sup>127</sup>. (El estudio publicado en el Journal of Neuroimaging puede verse en detalle en los anexos)



**Figura 11.** Esquema que muestra el sitio de toma de las muestras del segmento pre y post oclusión a través de un microcáteter atravesando el trombo para obtener las muestras post-oclusión y con el catéter guía para obtener las muestras pre-oclusión. Fuente Flores et al.

#### 1.6.4 Marcadores neurofisiológicos

El papel de la neurofisiología, específicamente de la electroencefalografía en la fase aguda del ictus isquémico, se encuentra enfocado sobre todo al diagnóstico y seguimiento de crisis epilépticas secundarias (crisis vasculares agudas). Estudios con electroencefalograma (EEG) convencional han mostrado que la frecuencia de crisis agudas varían entre el 2 y 33% según distintas series<sup>128</sup>. Determinados patrones electroencefalográficos como las descargas epileptiformes periódicas lateralizadas (PLEDs) y la actividad alfa intermitente frontal parecen estar relacionados con la aparición de crisis en fase aguda del ictus isquémico<sup>129</sup>.

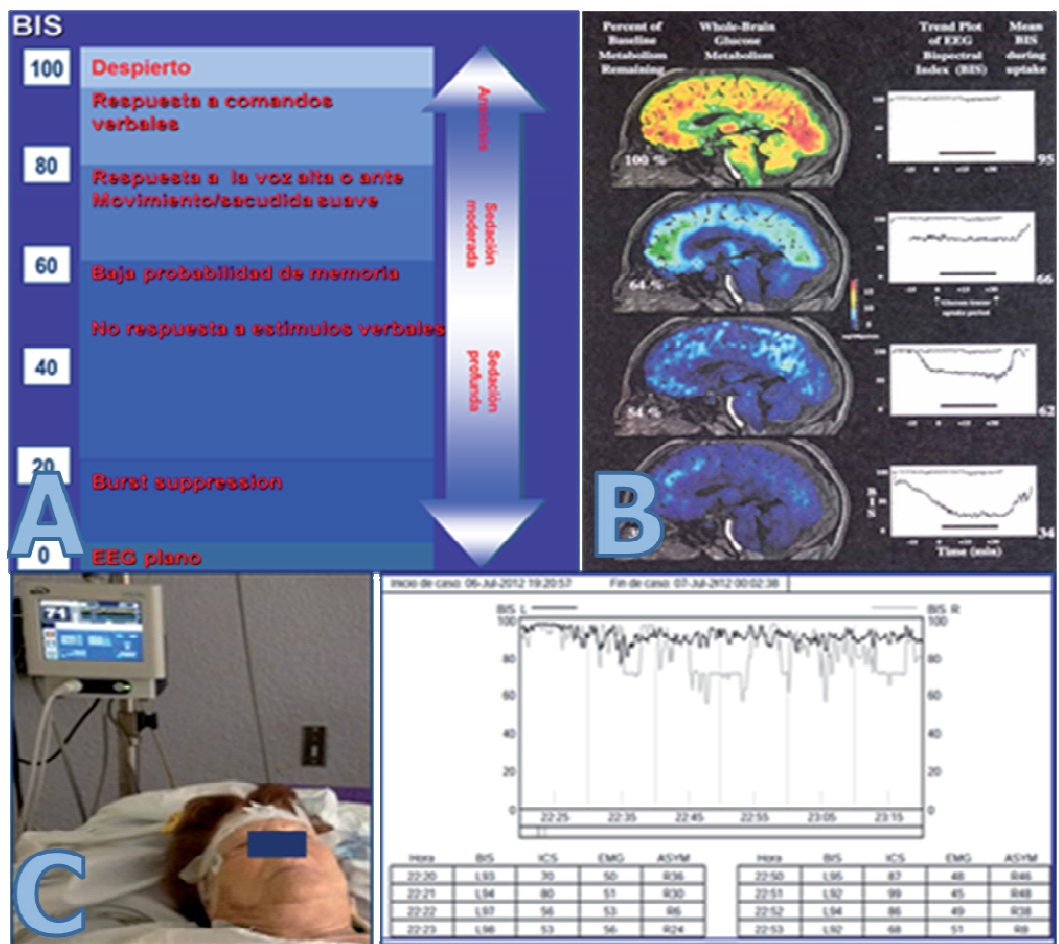
Por otra parte, desde 1994, el uso de EEG cuantitativo por medio del Bispectral Index (BIS) se ha extendido ampliamente para el control y monitorización de la sedo analgesia durante cirugía o en unidades de críticos<sup>130</sup>. **(Figura 12)**

Básicamente, el BIS se trata de un EEG cuantitativo, que proporciona un número del 0 al 100 donde 100 es compatible con un EEG normal en vigilia y 0 con un EEG plano sin actividad. BIS es el resultado de parámetros electroencefalográficos multivariados complejos y representa una medida cuantitativa de la actividad eléctrica fronto-



temporal. Como se ha comentado, esta tecnología fue creada para la monitorización de la sedo analgesia, pero su uso se ha extendido a otros campos. Un estudio con voluntarios sanos, ha mostrado la sensibilidad del BIS a cambios en la actividad metabólica cerebral<sup>131</sup>. Además, diversas publicaciones han mostrado la sensibilidad del número BIS para detectar cambios en relación a isquemia cerebral durante procedimientos de revascularización carotídea así como cambios en relación a complicaciones cerebro-vasculares isquémicas durante cirugía cardiovascular<sup>132,133</sup>.

Nuestro grupo ha realizado un estudio sobre la utilidad como factor predictor pronóstico de la monitorización de la actividad cortical mediante el BIS en pacientes con ictus agudo sometidos a tratamiento de reperfusión (incluyendo pacientes con tratamiento endovenoso y/o endovascular) que forma parte de esta tesis doctoral.



**Figura 12.** A. La correlación del número BIS y el nivel de conciencia y determinados patrones electroencefalográficos. B La correlación del número BIS y el grado de actividad metabólica medido por la captación de glucosa cerebral. Fuente Akire et al C Monitorización en la cabecera de un paciente y el registro temporal del número BIS bilateral.

## **2. OBJETIVOS**

**El objetivo global de la presente tesis doctoral es identificar factores pronósticos en la fase aguda del ictus isquémico en pacientes que reciben tratamiento endovascular de reperfusión.**

**Los objetivos concretos son:**

- 1- Determinar el impacto del volumen de infarto cerebral a las 24 horas ajustado a la edad en el pronóstico clínico de pacientes sometidos a tratamiento endovascular.
  
- 2- Investigar el impacto de la recanalización de las oclusiones aisladas del segmento M2 de la arteria cerebral media en el pronóstico clínico en el tratamiento endovascular de reperfusión.
  
- 3- Evaluar el potencial valor de la neuromonitorización cortical mediante el Bispectral Index en fase aguda del ictus isquémico en el pronóstico clínico en pacientes sometidos a tratamiento de reperfusión endovascular.

### 3. METODOLOGIA

La metodología de los 3 trabajos que conforman la presente tesis doctoral es similar aunque presentan algunas diferencias por lo que lo expondremos de forma separada y resumida.

#### 3.1 Selección de pacientes

En el **primer estudio** titulado “El umbral del volumen de infarto ajustado a la edad para buena evolución clínica en el tratamiento endovascular” se determinó un punto de corte en el volumen final de infarto que mejor predice recuperación funcional en diferentes grupos de edad. Se trata de un estudio prospectivo, consecutivo observacional en un solo centro. Se incluyeron 214 pacientes atendidos en el servicio de Urgencias y la Unidad de Ictus del Hospital Vall d’ Hebron tratados con tratamiento endovascular de reperusión. Los pacientes fueron categorizados de acuerdo a la edad en tres grupos; <70 años (G1), 70-79 años (G2) y  $\geq 80$  años (G3). Solo pacientes con un mRS basal menor de 2 fueron incluidos.

*Los criterios de selección para tratamiento endovascular de reperusión fueron:*

- Pacientes con oclusión intracraneal documentada mediante angio CT o angio RM de una oclusión intracraneal a nivel de ACI terminal, M1 o M2.
- Una puntuación ASPECTS  $\geq 7$  en TC simple de cráneo.
- Pacientes con sintomatología mayor a 4.5 horas o inicio indeterminado desde el inicio de síntomas fueron seleccionados de acuerdo a la presencia de discordancia difusión/perfusión en el TC de perfusión o RM según protocolo local aprobado por el comité de ética local.
- Inicio del tratamiento hasta 8 horas desde el inicio de los síntomas

En el **segundo estudio** titulado “El tratamiento endovascular en las oclusiones de M2 en la era de los stents no implantables: un estudio descriptivo multicéntrico” estudiamos los posibles beneficios del tratamiento endovascular en pacientes con oclusión a nivel

del segmento M2 de la ACM. Se realizó un estudio prospectivo observacional multicéntrico de pacientes incluidos de forma prospectiva en el Sistema ONline d'Informacion de l'Ictus Agut (SONIIA)<sup>134</sup> durante el periodo de enero del 2011 hasta diciembre 2012. Se trata de un registro auditado externo, obligatorio con el fin de monitorizar la calidad de los tratamientos de reperfusión en todos los hospitales de Cataluña. Se incluyeron en el estudio 65 pacientes candidatos a tratamiento endovascular de reperfusión con oclusión a nivel del segmento M2 de la ACM documentado en la primera serie angiográfica. El procedimiento endovascular se indicó de acuerdo al criterio del neurólogo vascular y el intervencionista a cargo en cada caso. En la mayoría de los casos se realizó trombectomía mecánica mediante stents no implantables.

Finalmente, en el **tercer estudio** titulado “La monitorización de la actividad cortical post-reperfusión. Una herramienta útil de predicción inmediata de respuesta clínica después de la recanalización” se estudió el valor diagnóstico y pronóstico de la monitorización de la actividad cortical mediante EEG cuantitativo (Bispectral Index, BIS) en fase aguda del ictus isquémico en pacientes sometidos a tratamiento de reperfusión. Se trata de un estudio prospectivo observacional en un solo centro. Se incluyeron de forma consecutiva pacientes atendidos en el servicio de Urgencias y la Unidad de Ictus del Hospital Vall d'Hebron con ictus isquémico de circulación anterior que recibieron tratamiento de reperfusión (tratamiento fibrinolítico endovenoso, tratamiento endovascular o ambos). De los 53 pacientes estudiados, 34 (64%) recibieron tratamiento endovascular.

## **3.2 Variables basales estudiadas**

### **3.2.1 Variables clínicas**

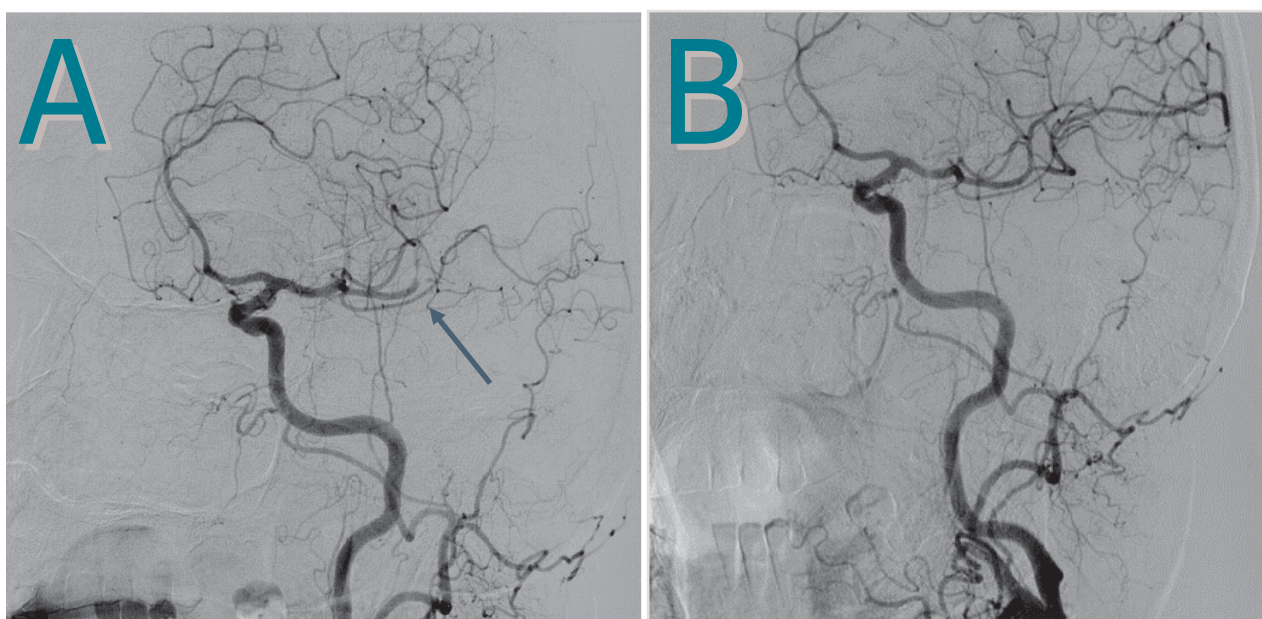
Las variables clínicas basales estudiadas en los 3 estudios fueron similares; edad, sexo, factores de riesgo cardiovascular (hipertensión arterial, diabetes mellitus, dislipemia) así como la medicación previa.

En la evaluación inicial se determinaron constantes vitales como temperatura, Tensión arterial sistólica y diastólica, así como la glicemia capilar. Se cuantificó la gravedad del déficit neurológico inicial mediante la escala NIHSS<sup>87</sup>.

### 3.2.2 Variables basales radiológicas y angiográficas.

En los 3 trabajos se determinó la puntuación ASPECTS<sup>28</sup> en el estudio de neuroimagen inicial (usualmente TC de cráneo) como indicador del grado de afectación inicial por isquemia del parénquima cerebral. En el segundo trabajo al ser un registro multicéntrico que no recoge la puntuación ASPECTS no se dispuso de esta información para los pacientes tratados en centros diferentes al nuestro.

En todos los estudios, la localización de la oclusión se determinó en el angiograma inicial. En concreto, en el segundo trabajo el angiograma inicial fue utilizado para identificar e incluir los pacientes en el estudio si presentaban oclusión a nivel del segmento M2 de la ACM. **(Figura 13)**



**Figura 13.** A. Angiografía selectiva carotídea izquierda inicial que muestra una oclusión a nivel del segmento M2 de ACM (flecha). B. Angiografía post-tratamiento que muestra recanalización y reperfundación del segmento ocluido.

## 3.3 Seguimiento clínico, radiológico y neurofisiológico

### 3.3.1. Seguimiento clínico

En los tres trabajos, la evolución clínica precoz se analizó mediante escala NIHSS a las 24-36 horas.

En el tercer trabajo también se evaluó el NIHSS inmediatamente después del tratamiento endovascular y al alta o a los 7 días del ingreso. En función de estas variables, utilizamos el concepto de “mejoría clínica importante” definida en estudios previos<sup>135</sup> como una reducción igual o mayor a 8 puntos en la escala NIHSS o NIHSS de 0-1 a las 24 horas y al alta o 7 días. También se determinó la variabilidad del NIHSS definida como la diferencia entre el NIHSS basal y el alta.

En los tres estudios se consideró una buena o mala evolución clínica en función de la mortalidad y la puntuación en la escala mRS(modified Rankin Score)<sup>79</sup> a los 3 meses dicotomizado en 0-2 buena evolución y 3-6 mala evolución.

### **3.3.2. Seguimiento radiológico**

En los 3 estudios, en la neuroimagen de control a las 24-36 horas se determinó el volumen de infarto mediante la fórmula  $A \times B \times C / 2$  validado en estudios previos<sup>136</sup>. En casos de presencia de hemorragia, en el lecho del infarto, esta fue incorporada en el cálculo del volumen de infarto. En el segundo trabajo, al ser un estudio multicéntrico, el registro no proporciona datos de volúmenes de infarto a las 24-36 horas, por lo que los volúmenes de infarto solo fueron determinados en los pacientes de nuestro centro. En el caso de que a un paciente se haya realizado únicamente una TC de cráneo antes de las 24 horas, esta no fue utilizada para el análisis.

La transformación hemorrágica se consideró hemorragia intracerebral sintomática<sup>103</sup> (HICS) en el caso de una hemorragia intracerebral diagnosticada por neuroimagen temporalmente asociada o relacionada con un deterioro clínico en juicio del médico responsable.

En cuanto a variables angiográficas, se definieron como recanalización completa puntuaciones de 2b o 3 en la escala de reperfusión TICI score (**ver tabla 1**) al finalizar el procedimiento. El grado de colateralidad pial fue evaluado en el angiograma inicial y fue dicotomizado en buenas y pobre colaterales según la escala de colateralidad

presentada por Christoforidis dicotomizado a 1-2 buenas colaterales y 3-5 pobres o malas colaterales (**ver gráfico 9**).

### **3.3.3 Seguimiento neurofisiológico**

En el tercer trabajo, en que evaluamos la monitorización de la actividad cortical a través de EEG cuantitativo con el BIS en la fase aguda del ictus isquémico, se realizó un protocolo de monitorización de la actividad cortical.

Se incluyeron pacientes con ictus de la circulación anterior que fueron sometidos a tratamiento de reperfusión y monitorización con el Bispectral Index (BIS) bicortical durante las primeras 6 horas desde el ingreso (incluyendo el periodo previo, durante y posterior al tratamiento de reperfusión).

Para el estudio definimos ciertos parámetros del registro del BIS con fines de practicidad y utilidad. El número BIS inicial y final se definió como la media de los 60 minutos iniciales y los finales de monitorización respectivamente. Se registraron las puntuaciones del BIS del hemisferio ipsi y contralateral, de este modo se calculó la asimetría inter-hemisférica inicial y final. Finalmente, se calculó el cambio de asimetría entre asimetría inicial y final.

Toda esta información queda recogida y registrada de forma gráfica en el informe BIS de cada paciente (**ver figura 12 y 14**).



**Figura 14.** Registro PDF de la monitorización mediante el BIS que de manera ilustrativa muestra los parámetros del BIS estudiados y analizados.

### 3.4 Análisis estadístico

El análisis estadístico fue realizado utilizando el paquete estadístico SPSS 17.0. Las variables categóricas son presentadas como valores absolutos y porcentajes, mientras que las continuas son presentadas como medias y desviación estándar si están distribuidas normalmente o como medianas y rangos intercuartílicos si no siguen una distribución normal.

La significación estadística para diferencias intergrupo se evaluó mediante los tests Chi cuadrado de Pearson o exacto de Fisher para variables categóricas, o mediante los test t de Student o U de Mann-Whitney para variables continuas. Para estudiar correlación entre variables continuas se utilizó el coeficiente de correlación de Spearman. El punto de corte para calcular la sensibilidad y especificidad del BIS en relación a mejoría clínica importante y del volumen de infarto en relación a buena evolución clínica a los 3 meses se estableció por medio de curvas ROC.



Para determinar los factores que pudieran ser considerados predictores de buena evolución clínica (definido como mRS de 0-2 a los 3 meses) se realizó el análisis multivariante de regresión logística. Este se ajustó para variables confusoras en función de los resultados del análisis univariante. Las variables de un nivel de significación estadística  $<0,1$  en el análisis univariante fueron incluidas en el modelo multivariante. Los resultados de la regresión logística se presentan como odds ratio (OR) e intervalo de confianza del 95%. Un valor de  $p$  menor a 0,05 fue considerado significativo para todos los tests.

#### **4. COPIA DE PUBLICACIONES**

## ORIGINAL RESEARCH

## Age-adjusted infarct volume threshold for good outcome after endovascular treatment

Marc Ribo,<sup>1</sup> Alan Flores,<sup>1</sup> Eloy Mansilla,<sup>1</sup> Marta Rubiera,<sup>1</sup> Alejandro Tomasello,<sup>2</sup> Pilar Coscojuela,<sup>2</sup> Jorge Pagola,<sup>1</sup> David Rodriguez-Luna,<sup>1</sup> Marian Muchada,<sup>1</sup> José Alvarez-Sabín,<sup>1</sup> Carlos A Molina<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Stroke Unit, Department of Neurology, Hospital Vall d'Hebron, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain

<sup>2</sup>Department of Radiology, Hospital Vall d'Hebron, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain

**Correspondence to**

Dr Marc Ribo, Unitat d'Ictus, Department of Neurology, Hospital Vall d'Hebron, Passeig Vall d'Hebron 119-129, Barcelona 08035, Spain; [marcriboj@hotmail.com](mailto:marcriboj@hotmail.com)

Received 20 April 2013

Revised 19 June 2013

Accepted 20 June 2013

**ABSTRACT**

**Background and purpose** Infarct volume and age are strong predictors of outcome in patients with stroke. We aimed to determine the impact of infarct volume on outcome according to age.

**Methods** Consecutive patients with acute stroke with documented internal carotid artery/middle cerebral artery occlusion who underwent endovascular procedures were studied. Patients were categorized in three age groups: <70 years (G1), 70–79 years (G2), ≥80 years (G3). The Alberta Stroke Program Early CT score (ASPECTS) was graded on initial CT. Time of successful recanalization (Thrombolysis In Cerebral Infarct (TICI) ≥2b) and good outcome at 3 months (modified Rankin Scale score ≤2) were recorded. Infarct volume was measured on the 24 h control CT.

**Results** A total of 214 patients were studied (G1: 68; G2: 74; G3: 72). For all patients the mean infarct volume was 94.7±127 mL; 35.6% had a good outcome. We observed larger infarct volumes in patients with a bad outcome in each age group (G1: 22 vs 182 mL, p<0.01/G2: 22 vs 164 mL, p<0.01/G3: 7.6 vs 132 mL, p<0.01). However, the target cut-off infarct volume that better predicted a good outcome decreased as age increased: G1: 49 mL (sensitivity 80%, specificity 92.6%); G2: 32.5 mL (sensitivity 80%, specificity 81%); G3: 15.2 mL (sensitivity 81.3%, specificity 86.7%). Overall, after adjusting for age, occlusion location, baseline NIH Stroke Scale score and infarct volume, the only predictor of a good outcome was achieving a final infarct volume less than the age-adjusted target (OR 5.5, 95% CI 1.6 to 18.8; p<0.01). The probability of achieving an infarct volume less than the age-adjusted target decreased according to baseline ASPECTS, time and degree of recanalization.

**Conclusions** Age-adjusted infarct size might represent a powerful surrogate marker of stroke outcome and further refine the predictive accuracy of infarct volume on prognosis in patients with stroke undergoing endovascular treatment. This information may be used in the design of new trials to individualize selection criteria for different age groups.

**INTRODUCTION**

The rationale for recanalization therapies in acute ischemic stroke is to preserve the brain from ischemic damage and development of irreversible infarct lesion. The paradigm 'time is brain'<sup>1</sup> refers to the fact that shorter time of ischemia is generally related to smaller final infarct volumes. Recent

studies have shown that successful recanalization leads to improved functional outcomes through a reduction in final infarct volumes.<sup>2–4</sup> These studies identified patient age and final infarct volume as powerful independent predictors of outcome.

The benefits of endovascular procedures for acute stroke in older patients are under discussion,<sup>5–6</sup> and more restrictive selection criteria should probably be applied as patient age increases.<sup>7</sup> Age may determine functional recovery after a stroke since it is associated with a higher incidence of comorbidities and probably to a lower capacity of neurorestoration or plasticity.<sup>8</sup> The impact of infarct volume on long-term stroke outcome may therefore be markedly affected by the age of the patient. In this study we aimed to determine the impact of infarct volume on outcome according to patient age.

**METHODS**

Consecutive patients with acute stroke treated with endovascular procedures within 8 h from onset prospectively included in the database of a major comprehensive stroke center were divided into three groups according to age: <70 years (G1), 70–79 years (G2), ≥80 years (G3). Baseline characteristics, occlusion location based on initial angiogram and outcome measures were prospectively collected. Only patients with a baseline modified Rankin Scale (mRS) score <2 were included in this study.

**Patient selection**

All patients presenting with acute ischemic stroke symptoms underwent a baseline head CT scan and CT angiography (CTA). In general, as a first step, patients with anterior circulation stroke were selected for intra-arterial therapy if the CT scan showed an Alberta Stroke Program Early CT score (ASPECTS) of ≥7 and a major intracranial occlusion on CTA (terminal internal carotid artery (ICA) or middle cerebral artery (MCA) M1 or M2 segments). Most patients presenting >4.5 h after symptom onset (or unwitnessed onset) underwent additional imaging studies (CTA/CT perfusion) or MRI/MR angiography and were considered for interventional therapy based on assessment of the mismatch between the extent of infarcted brain relative to the extent of threatened but viable brain. The minimum amount of mismatch necessary for treatment selection varied according to patient-

**To cite:** Ribo M, Flores A, Mansilla E, et al. *J NeuroIntervent Surg* Published Online First: [please include Day Month Year] doi:10.1136/neurintsurg-2013-010786

## Ischemic stroke

specific considerations and stroke neurologist/interventionalist-specific practice patterns. In general, patients with a core volume of less than one-third of MCA territory in the presence of ICA or M1 occlusion and corresponding clinical deficit (NIH Stroke Scale (NIHSS) score >8) or severe perfusion deficit (time to peak >6 s) involving two-thirds or more of the MCA territory were considered potential treatment candidates. Computer-generated volumetric analysis was not available and manual calculation of volumes is a too lengthy process to be useful for selection in the setting of acute stroke. Therefore, for treatment purposes, volumes were estimated based on visual mismatch. All patients were treated within 8 h of symptom onset.

### Intra-arterial treatment protocol

The general approach regarding intra-arterial treatment at our center has been described previously.<sup>9</sup> In most cases the procedure was performed under conscious sedation. Subjects with airway compromise or uncontrollable agitation were intubated before the procedure. According to device availability, patients were respectively and primarily treated either with intra-arterial tissue plasminogen activator (n=78) and/or a clot retriever device: Merci (n=14), Trevo (n=36) (Concentric Medical, Mountain View, California, USA), Solitaire (n=61; ev3 Endovascular, Plymouth, Minnesota, USA), pREset (n=3; Phenox GmbH, Germany). Manual aspiration was also used as a primary option (n=22) or as an adjunct to other approaches. The time and degree of recanalization were recorded; successful recanalization was defined as Thrombolysis In Cerebral Infarction (TICI)  $\geq 2b$ .

### Infarct volume calculation

A 24–36 h follow-up CT scan was performed; patients for whom this CT scan was not available were excluded from the analysis. Post-treatment infarct volumes were calculated by a vascular neurologist (EM) blinded to all other data. The acute infarct was determined by visual inspection on the follow-up CT scan. Final outlines were manually edited. If present, hemorrhagic changes were incorporated in the final infarct volumes. Symptomatic hemorrhage was defined as a CT-documented hemorrhage that was temporally related to deterioration in the patient's clinical condition in the judgment of the clinical investigator.<sup>10</sup>

### Patient follow-up

On discharge, patients were scheduled for follow-up appointments in the stroke neurology clinic at 90 days. The mRS score was recorded at this time by an mRS certified neurologist. If patients were physically unable to present for follow-up, they or the next of kin were contacted by a vascular neurologist or other mRS certified investigator and the mRS score was obtained over the telephone. A good clinical outcome was defined as mRS score  $\leq 2$ .

### Statistical analysis

Descriptive and frequency statistical analysis was obtained and comparisons were made using the SPSS V.17.0 statistical package. Statistical significance for intergroup differences was assessed by the Pearson  $\chi^2$  test or the Fisher exact test for categorical variables and the Student t test and analysis of variance for continuous variables. When indicated, Mann–Whitney U tests and Spearman tests were used. To calculate the sensitivity and specificity of infarct volume cut-off points to predict a good outcome, a receiver operator characteristic curve was configured. Multivariate logistic regression analyses were performed to determine factors that could be considered independent predictors of a good clinical outcome. Variables showing  $p < 0.1$  in univariate analysis were included in the multivariate model. A p value of  $< 0.05$  was considered significant for all tests.

## RESULTS

A total of 214 patients were studied (G1: 68, G2: 74, G3: 72). Older patients were more frequently women, had more hypertension or atrial fibrillation and presented with higher systolic blood pressure; other baseline characteristics were similar (table 1). For all patients the mean infarct volume was  $94.7 \pm 127$  mL; 35.6% had a good outcome. Mean infarct volumes were  $96 \pm 131$  mL for G1,  $109 \pm 139$  mL for G2 and  $87 \pm 116$  mL for G3 ( $p = 0.71$ ). Older patients tended to have a less good outcome (45.8% in G1, 33.5% in G2 and 27.3% in G3;  $p = 0.1$ ).

### Infarct volumes

Patients with a poor outcome had larger infarct volumes overall (mRS 0–2:  $21 \pm 35$  mL vs mRS 3–6:  $159 \pm 150$  mL;  $p < 0.01$ ) and within each age group (G1: 22 vs 182 mL,  $p > 0.01$ /G2: 22 vs 164 mL,  $p > 0.01$ /G3: 7.6 vs 132 mL,  $p > 0.01$ ) For all patients the cut-off infarct volume that better predicted a good outcome was 29 mL (sensitivity 81.4%, specificity 79.4%). However, the cut-off infarct volume that better predicted a good outcome decreased as age increased (G1: 49 mL (sensitivity 80%, specificity 92.6%); G2: 32.5 mL (sensitivity 80%, specificity 81%); G3: 15.2 mL (sensitivity 81.3%, specificity 86.7%); figure 1).

On univariate analysis (table 2), in addition to infarct volume ( $p < 0.01$ ), variables associated with a good outcome were age

**Table 1** Patient characteristics according to age group

	Treatment group			p Value
	Group 1 (n=68)	Group 2 (n=74)	Group 3 (n=72)	
Women (%)	39.7	47.9	72.2	<0.01
Age	59±9	75±3	83±3	<0.01
Diabetes (%)	10.6	21.4	24.6	0.09
Hypertension (%)	47	77.1	81.2	<0.01
Atrial fibrillation (%)	30.8	41.4	60	<0.01
Dyslipidemia (%)	36.4	48.6	38.8	0.31
Glycemia	143±52	137±51	127±47	0.70
Systolic BP	132±28	154±32	151±27	<0.01
Diastolic BP	76±14	83±17	86±21	0.229
Intravenous tPA (%)	60	63.4	50.7	0.30
Terminal ICA occlusion (%)	41.5	37.3	32.8	0.59
Baseline NIHSS (IQR)	19 (7)	19 (6)	19 (3)	0.92
Median ASPECTS (IQR)	10 (0)	10 (1)	10 (1)	0.87
Symptomatic ICH (%)	7.7	7.1	10.6	0.74
Time to groin puncture (min)	172±96	159±104	188±84	0.146
Time to recanalization (min)	304±93	312±116	329±102	0.26
Recanalization ( $\geq$ TICI 2b, %)	60.6	50.7	49.3	0.36
Infarct volume (mL)	96±131	109±139	87±116	0.71
mRS ( $\leq 2$ at 3 months, %)	45.8	33.5	27.3	0.11

ASPECTS, Alberta Stroke Program Early CT score; BP, blood pressure; ICA, internal carotid artery; ICH, intracranial hemorrhage; mRS, modified Rankin Scale; NIHSS, NIH Stroke Scale; TICI, Thrombolysis In Cerebral Infarction; tPA, tissue plasminogen activator.

( $p=0.05$ ), glycemia ( $p=0.05$ ), use of intravenous tissue plasminogen activator prior to the procedure ( $p=0.01$ ), terminal ICA occlusion ( $p<0.01$ ), baseline NIHSS score ( $p<0.01$ ), baseline ASPECTS score ( $p<0.01$ ), time to initiate the procedure ( $p=0.02$ ), time to recanalization ( $p<0.01$ ), recanalization ( $p<0.01$ ) and achieving a final infarct volume less than the age-adjusted target ( $p<0.01$ ).

However, after adjusting for age, occlusion location, baseline NIHSS score and infarct volume, the only independent predictor of a good outcome was achieving a final infarct volume less than the age-adjusted target (OR 5.5, 95% CI 1.6 to 18.8;  $p<0.01$ ).

Probabilities of achieving an infarct volume less than the age-adjusted target decreased according to baseline ASPECTS, time and degree of recanalization (figures 2 and 3).

## DISCUSSION

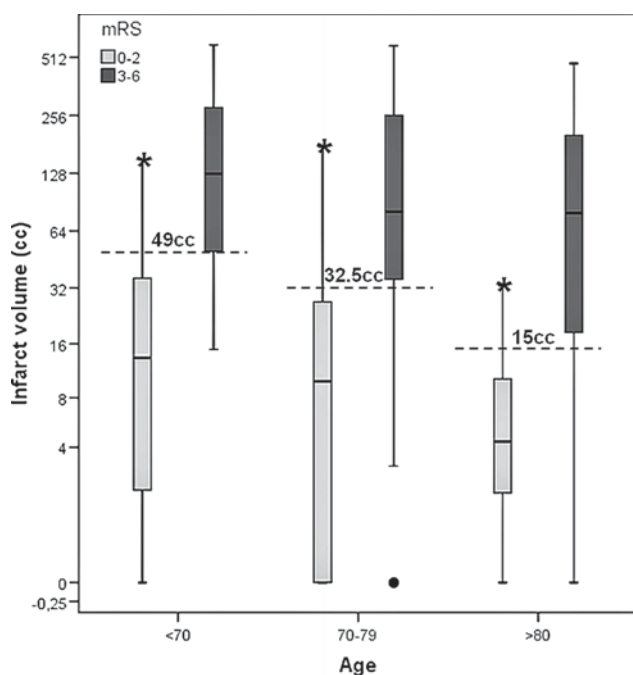
In addition to confirming the predictive power of age and infarct volume on further outcome, this study shows that the acceptable final lesion compatible with a good outcome varies and decreases according to patient age. Advancing age may be associated with reduced tolerance for infarct volume. While most young patients can afford a 50 mL final lesion and still be independent at 3 months, octogenarians need to show virtually no residual lesion (<15 mL) to achieve good functional recovery after endovascular treatment.

This difference may be due to a number of factors such as the coexistence of multiple comorbidities or an impaired capacity of neurorestoration in older patients.<sup>8</sup> The adult brain retains the capacity for neurogenesis and neuroplasticity to recover after pathological processes such as stroke.<sup>11</sup> However, this phenomenon diminishes with ageing, leading to disproportionate consequences in the aged brain.<sup>12</sup>

Previous studies have indicated that the final infarct volume may represent an accurate indicator of procedural success and therefore should be used in preference to recanalization scores

as surrogate markers of outcome in reperfusion trials for acute stroke.<sup>2–4</sup> Syed *et al* found that a final infarct volume cut-off of 40 mL best differentiated between favorable and unfavorable outcomes. This value falls in the middle of the age-adjusted infarct volume range described in our study. Our findings may have a practical application in the decision-making process when evaluating patients with acute stroke for endovascular procedures. Several classical factors such as age, symptom duration or severity were found to be associated with outcome in the univariate analysis. However, in the multivariate analysis the age-adjusted target infarct volume was found to be one of the strongest independent predictors of long-term functional recovery. Adjusting the maximal affordable infarct volume to the patient age may increase the probability of selecting patients who will benefit from endovascular therapies. In order to guide the decision-making process, we elaborated the probability charts to achieve the age-adjusted infarct volume according to relevant variables available on patient admission such as time from symptom onset or ASPECTS score on initial CT. According to these charts, endovascular procedures for patients aged >80 years may still have relatively good results, but only under more restrictive inclusion criteria than in younger age cohorts— that is, baseline ASPECTS score  $\geq 9$  and recanalization achieved  $\leq 4.5$  h from symptom onset.

We also calculated the chances of achieving an infarct volume less than the age-adjusted target according to time to reperfusion or degree of final recanalization. This information can also be used in the angio-suite when deciding to pursue recanalization efforts in longer time windows or seeking perfect angiographic results (TICI 2b–3) rather than partial recanalization. While in some cases younger patients may still attain the target infarct despite achieving partial TICI 2a recanalization, older patients will imperatively require successful (TICI 2b–3) and early (<4.5 h) recanalization.



**Figure 1** Infarct volumes according to age group and 3-month outcome. Age-adjusted infarct volumes that better predicted good outcome. mRS, modified Rankin Scale.

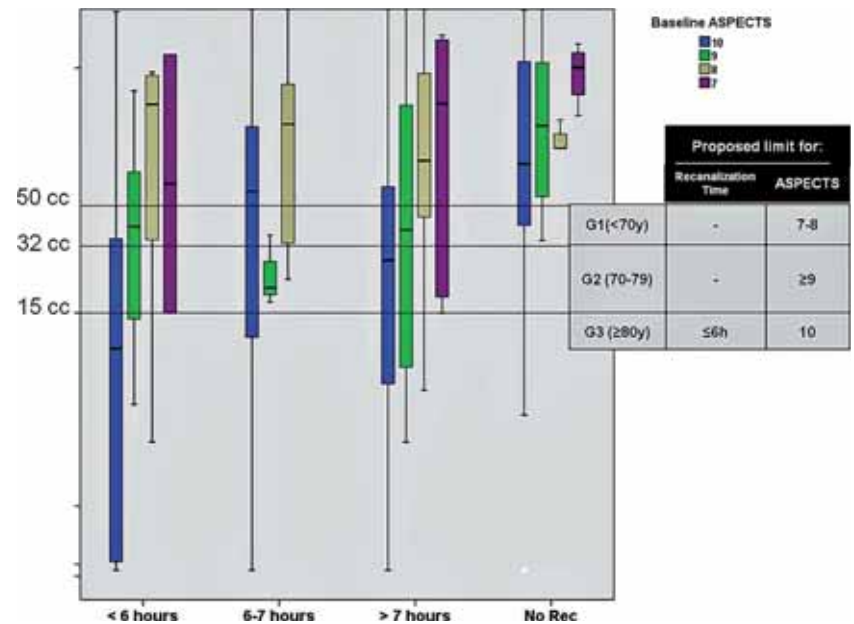
**Table 2** Univariate analysis according to outcome at 3 months

	mRS $\leq 2$ (35.6%)	mRS 3–6 (64.4%)	p Value
Women (%)	39.7	47.9	0.65
Age	69 $\pm$ 13	73 $\pm$ 12	0.05
Diabetes (%)	15.3	20.2	0.43
Hypertension (%)	57.6	69.7	0.12
Atrial fibrillation (%)	35.6	49.5	0.08
Dyslipidemia (%)	36.2	44.4	0.31
Glycemia	122 $\pm$ 29	137 $\pm$ 42	0.05
Systolic BP	139 $\pm$ 30	149 $\pm$ 34	0.07
Diastolic BP	78 $\pm$ 16	83 $\pm$ 19	0.15
Intravenous tPA (%)	72.1	52.3	0.01
Terminal ICA occlusion (%)	20	47.3	<0.01
Baseline NIHSS (IQR)	17 (7)	19 (4)	<0.01
Median ASPECTS (IQR)	10 (1)	10 (2)	<0.01
Symptomatic ICH (%)	3.3	14.2	0.02
Time to groin puncture (min)	197 $\pm$ 74	233 $\pm$ 95	0.02
Time to recanalization (min)	280 $\pm$ 79	341 $\pm$ 128	<0.01
Recanalization (TICI $\geq 2b$ , %)	76.7	40	<0.01
Infarct volume (mL)	21 $\pm$ 35	159 $\pm$ 150	<0.01
Infarct less than age-adjusted target (%)	85.7	19.6	<0.01

ASPECTS, Alberta Stroke Program Early CT score; BP, blood pressure; ICA, internal carotid artery; ICH, intracranial hemorrhage; mRS, modified Rankin Scale; NIHSS, NIH Stroke Scale; TICI, Thrombolysis In Cerebral Infarction; tPA, tissue plasminogen activator.

## Ischemic stroke

**Figure 2** Infarct volume distribution according to time to recanalization and baseline Alberta Stroke Program Early CT score (ASPECTS). Age-adjusted thresholds for good outcome.

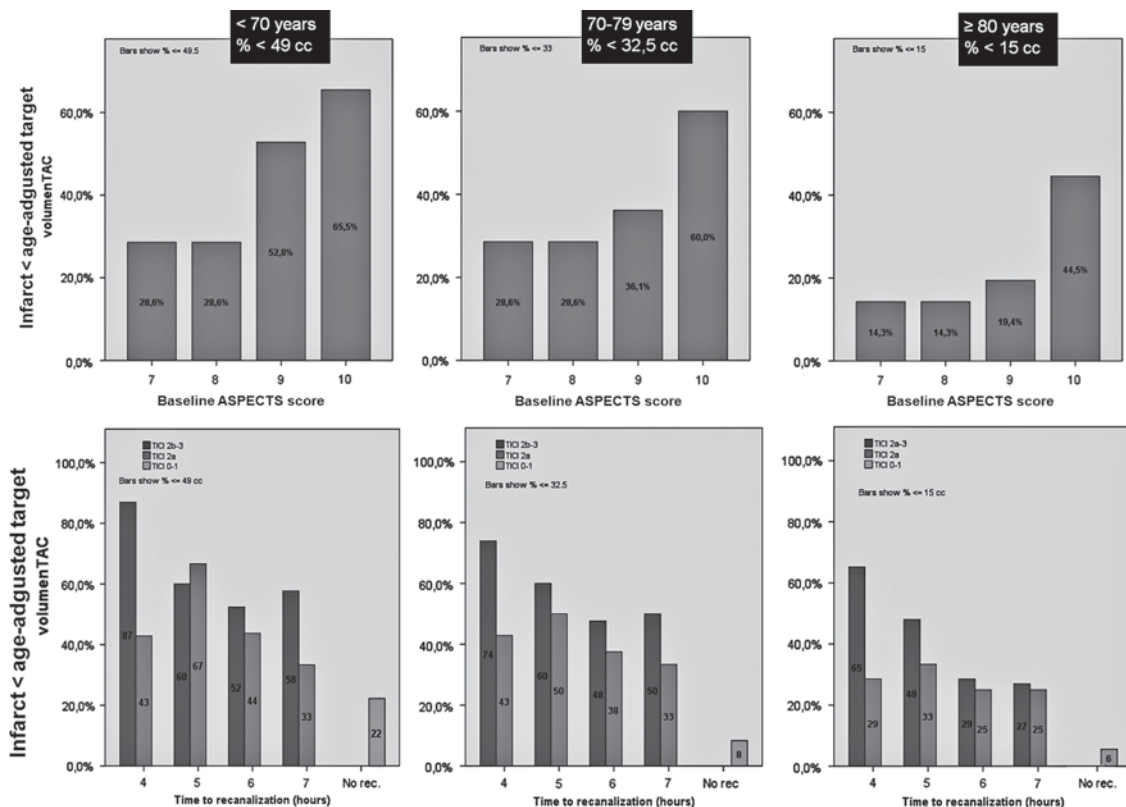


The above considerations may also be used as a guide in the design of inclusion criteria for new endovascular therapy trials for acute ischemic stroke where age-adjusted final infarct volume may represent a valuable surrogate marker of favorable long-term outcome.

Theoretically, weighting the age-adjusted volume according to infarct location may increase its predictive power according to the strategic topographical stroke concept. Our study was

designed to offer a reliable, rapid and replicable tool to predict outcome. Future studies may address the impact of the anatomical location of stroke on disability— that is, according to specific affected ASPECTS regions.

Using the follow-up CT scan to measure the final infarct volume instead of a diffusion-weighted MRI may represent a limitation in our study since MRI may offer a more accurate value of the real final volume. However, we preferred the



**Figure 3** Percentage of patients achieving an infarct volume less than the age-adjusted target according to the Alberta Stroke Program Early CT score (ASPECTS) on initial CT and time/degree of recanalization.

24–36 h CT scan because it was available in nearly all patients and using MRI values would represent a bias since it is frequently unavailable in patients with most severe strokes.

## CONCLUSION

Age-adjusted infarct size might represent a powerful surrogate marker of stroke outcome and further refine the predictive accuracy of infarct volume on prognosis in patients with stroke undergoing endovascular treatment. This information may be useful in the design of new trials to individualize selection criteria for stratifying different age groups according to baseline ASPECTS score and time from symptom onset.

**Contributors** MRib, AF, EM and CAM participated in the conception and design of the study. MRib, AF, EM and JAS analyzed and interpreted the data. MRib, MRub, AT, PC, JP, DR-L and MM treated and included the patients in the study. MRib performed the statistical analysis and wrote the article. All authors reviewed and approved the manuscript.

**Funding** MRib is the recipient of a grant from Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Economía y Competitividad (FIS: PS09/01660).

**Competing interests** None.

**Patient consent** Obtained.

**Ethics approval** Ethics approval was obtained from the CEIC Institut de Recerca Vall d'Hebron.

**Provenance and peer review** Not commissioned; externally peer reviewed.

## REFERENCES

- 1 Saver JL. Time is brain-quantified. *Stroke* 2006;37:263–6.
- 2 Zaidi SF, Aghaebrahim A, Urra X, *et al*. Final infarct volume is a stronger predictor of outcome than recanalization in patients with proximal middle cerebral artery occlusion treated with endovascular therapy. *Stroke* 2012;43:3238–44.
- 3 Saver JL, Johnston KC, Homer D, *et al*. C. Infarct volume as a surrogate or auxiliary outcome measure in ischemic stroke clinical trials. The RANTAS Investigators. *Stroke* 1999;30:293–8.
- 4 Yoo AJ, Chaudhry ZA, Nogueira RG, *et al*. Infarct volume is a pivotal biomarker after intra-arterial stroke therapy. *Stroke* 2012;43:1323–30.
- 5 Willey JZ, Ortega-Gutierrez S, Petersen N, *et al*. Impact of acute ischemic stroke treatment in patients >80 years of age: the Specialized Program Of Translational Research In Acute Stroke (SPOTRIAS) Consortium experience. *Stroke* 2012;43:2369–75.
- 6 Chandra RV, Leslie-Mazwi TM, Oh DC, *et al*. Elderly patients are at higher risk for poor outcomes after intra-arterial therapy. *Stroke* 2012;43:2356–61.
- 7 Hirsch JA, Mehta BP, Chandra RV, *et al*. Efficacy of intra-arterial therapy in the elderly requires further study. *J Neurointerv Surg*. Published Online First: 19 Sep 2012. doi:10.1136/neurintsurg-2012-010524
- 8 Petcu EB, Sfredel V, Platt D, *et al*. Cellular and molecular events underlying the dysregulated response of the aged brain to stroke: a mini-review. *Gerontology* 2008;54:6–17.
- 9 Ribo M, Flores A, Rubiera M, *et al*. Extending the time window for endovascular procedures according to collateral pial circulation. *Stroke* 2011;42:3465–9.
- 10 Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. The national institute of neurological disorders and stroke rt-pa stroke study group. *N Engl J Med* 1995;333:1581–7.
- 11 Font MA, Arboix A, Krupinski J. Angiogenesis, neurogenesis and neuroplasticity in ischemic stroke. *Curr Cardiol Rev* 2010;6:238–44.
- 12 Ropper A, Samuels M. *Adams and victor's principles of neurology*. 9th edn. McGraw-Hill Education, 2009.

## ORIGINAL RESEARCH

## Endovascular treatment for M2 occlusions in the era of stentriever: a descriptive multicenter experience

Alan Flores,<sup>1</sup> Alejandro Tomasello,<sup>2</sup> Pere Cardona,<sup>3</sup> M Angeles de Miquel,<sup>3</sup> Meritxell Gomis,<sup>4</sup> Pablo Garcia Bermejo,<sup>4</sup> Victor Obach,<sup>5</sup> Xabi Urra,<sup>5</sup> Joan Martí-Fàbregas,<sup>6</sup> David Cánovas,<sup>7</sup> Jaume Roquer,<sup>8</sup> Sònia Abilleira,<sup>9</sup> Marc Ribó,<sup>1</sup> on behalf of the Catalan Stroke Code and Reperfusion Consortium (Cat-SCR)

For numbered affiliations see end of article.

**Correspondence to** Dr Alan Flores, Unitat d'Ictus, Hospital Vall d'Hebron, Passeig Vall d'Hebron 119-129, Barcelona 08035, Spain; [alanflo2507@hotmail.com](mailto:alanflo2507@hotmail.com)

Received 7 January 2014

Revised 7 February 2014

Accepted 10 February 2014

**ABSTRACT**

**Background** Patients with M2 middle cerebral artery (MCA) occlusions are not always considered for endovascular treatment.

**Objective** To study outcomes in patients with M2 occlusion treated with endovascular procedures in the era of stentriever.

**Methods** We studied patients prospectively included in the SONIA registry (years 2011–2012)—a mandatory, externally audited registry that monitors the quality of reperfusion therapies in Catalonia in routine practice. Good recanalization was defined as postprocedure Thrombolysis in Cerebral Infarction (TICI) score 2b–3; dramatic recovery as drop in National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) score >10 points or NIHSS score <2 at 24–36 h; and good outcome as modified Rankin score (mRS) 0–2 at 3 months. A 24 h CT scan determined symptomatic intracranial hemorrhage (SICH) and infarct volume.

**Results** Of 571 patients who received endovascular treatment, 65 (11.4%) presented an M2 occlusion on initial angiogram, preprocedure NIHSS 16 (IQR 6). Mean time from symptom onset to groin puncture was 289 ±195 min. According to interventionalist preferences 86.2% (n=56) were treated with stentriever (n=7 in combination with intra-arterial tissue plasminogen activator (tPA), 4.6% (n=3) received intra-arterial tPA only, and 9.2% (n=6) diagnostic angiography only. Good recanalization (78.5%) was associated with dramatic improvement (48% vs 14.8%; p=0.02), smaller infarct volumes (8 vs 82 cc; p=0.01) and better outcome (mRS 0–2: 66.3% vs 30%; p=0.03). SICH (9%) was not associated with treatment modality or device used. After adjusting for age and preprocedure NIHSS, good recanalization emerged as an independent predictor of dramatic improvement (OR=5.9 (95% CI 1.2 to 29.2), p=0.03). Independent predictors of good outcome at 3 months were age (OR=1.067 (95% CI 1.005 to 1.132), p=0.03) and baseline NIHSS (OR=1.162 (95% CI 1.041 to 1.297), p<0.01).

**Conclusions** Endovascular treatment of M2 MCA occlusion with stentriever seems safe. Induced recanalization may double the chances of achieving a favorable outcome, especially for patients with moderate or severe deficit.

**BACKGROUND**

Despite their ability to achieve high rates of recanalization in acute ischemic stroke, endovascular

procedures with last-generation devices such as stentriever are under investigation in multiple randomized trials to demonstrate their benefits.<sup>1–3</sup> The still uncertain benefits of endovascular procedures in proximal intracranial vessel occlusions are even more controversial when considering distal occlusions such as the M2 middle cerebral artery (MCA) segment. In M2 occlusions clinical outcome might be independent of recanalization given the limited amount of tissue at risk; however, strategic small infarct may also cause significant clinical and functional impairment.<sup>4</sup>

The limited number of studies focusing on patients with M2 MCA occlusion show contradictory results. On the one hand, an Interventional Management of Stroke II (IMS II) study subanalysis of patients with an M2 occlusion on initial angiogram showed a low rate of recanalization (Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) score 2–3: 43%) but high rate of good clinical outcome (90 days modified Rankin score (mRS) 0–2: 65%).<sup>4</sup> On the other hand, data from the Multi-Mechanical Embolus Removal in Cerebral Ischemia (MERCI) trials in a similar population showed a high rate of recanalization (TIMI 2–3: 81%) but a low rate of favorable outcome (mRS 0–2: 40.7%).<sup>2</sup> Finally, a subgroup analysis of the PROACT-II study showed the benefits of recanalization that could double the chance of a good clinical outcome at 90 days.<sup>5</sup> In all these studies patients were treated with procedures or devices that are surpassed by the results of new-generation stentriever.<sup>6,7</sup>

We aimed to investigate the possible benefits and safety of endovascular procedures in the era of stentriever in patients with acute stroke with an M2 MCA occlusion treated under routine clinical conditions and included in a multicentric official registry of patients.

**METHODS**

We studied patients prospectively included in the Sistema Online d'Informació de l'Ictus Agut (SONIA) registry from January 2011 to December 2012, a mandatory and externally audited registry that monitors quality of all reperfusion therapies performed in Catalonia under routine practice conditions.<sup>8</sup> Stentriever were widely used in routine practice before the registry was set up and all

**To cite:** Flores A, Tomasello A, Cardona P, et al. *J NeuroIntervent Surg* Published Online First: [please include Day Month Year] doi:10.1136/neurintsurg-2014-011100



interventionalists had considerable experience in the use of the devices.

Baseline characteristics, including preprocedure National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) score and occlusion location on initial angiogram, were collected for all patients. Only patients with an initial occlusion in the M2 segment of the MCA were included. The decision to perform endovascular procedures was made according to the stroke neurologist and interventionalist criteria.

We defined good recanalization as Thrombolysis in Cerebral Infarction (TICI) score 2b–3 on the last angiogram, and dramatic recovery as an NIHSS score drop  $\geq 10$  points or NIHSS  $< 2$  at 24–36 h. Favorable clinical outcome was considered when mRS at 3 months was 0–2. We determined the presence of hemorrhagic transformation<sup>9</sup> on the 24–36 h CT scan. This scan was also used to calculate infarct volume<sup>10</sup> in all patients treated in one of the centers. The registry also requires prospective recording of all procedural related complications.

### Statistical analysis

Descriptive and frequency statistical analyses were obtained using SPSS 17.0 software. Categorical variables are presented as absolute values and percentages, and continuous variables as median  $\pm$  SD if normally distributed or median (interquartile intervals) if not normally distributed. Statistical significance for intergroup differences was assessed by Pearson  $\chi^2$  or Fisher exact test for categorical variables and by Student t or Mann–Whitney U test for continuous variables.

Multivariable logistic regression analyses were performed for each group to determine factors that could be considered as independent predictors of favorable outcome.

Variables showing  $p < 0.1$  in univariate analysis were included in the multivariate model. A probability value of  $< 0.05$  was considered significant for all tests.

### RESULTS

Of the 571 registered patients who received endovascular treatment in the study period, 65 (11.4%) presented a single M2 occlusion on the initial angiogram. They had the following characteristics: mean age  $66 \pm 15$  years, female 47.7%, median preprocedure NIHSS 16 (IQR 6), and 45 cases (69.2%) were left MCA M2 occlusions. Thirty-five patients (53.8%) received intravenous (IV) tissue plasminogen activator (tPA) before the procedure. Ten patients (15.4%) received general anesthesia before the procedure. Mean time from symptom onset to groin puncture was  $289 \pm 195$  min. Baseline characteristics are shown in table 1.

According to interventionalist preferences, of the 65 patients, 86.2% (n=56) were treated with stentriever; of these 10.8% (n=7) in combination with intra-arterial (IA) tPA, 4.6% (n=3) received IA tPA only (n=3), and the rest 9.2% (n=6) received diagnostic angiography only. The following stentriever were used, Solitaire FR Covidien, Mindframe Capture, Trevo Pro Retrieval System by Concentric Medical, Preset stent retriever. Detailed information on the specific device or devices used in each case was not recorded.

To obtain a better profile of the stentriever we could have performed the analysis after excluding the few patients in whom a stentriever was not finally used (13.8%). However, to obtain a better report of the expected results in routine clinical practice, we decided to include all patients with an M2 MCA occlusion treated during the studied period. Of the six patients who received diagnostic angiography only (preprocedure NIHSS

11.5 (IQR 6)), four (67%) had a favorable clinical outcome at 3 months.

Patients who achieved good recanalization (TICI score 2b–3: 78.5%, n=46) had more often dramatic improvement (48% vs 14.8%,  $p=0.02$ ), smaller infarct volumes (8 vs 82 cc,  $p=0.01$ ) and better outcome (mRS 0–2: 66.3% vs 30%;  $p=0.03$ ) than those who did not recanalize (table 1). After adjusting for age and baseline NIHSS, good recanalization emerged as an independent predictor of dramatic improvement (OR=5.9 (95% CI 1.2 to 29.2),  $p=0.03$ ). Previous IV tPA treatment was not associated with higher recanalization rates (28% vs 22%  $p=0.69$ ).

At 3 months 60% of patients had a good outcome and the death rate was 16.4%. Age, no history of hypertension, preprocedure NIHSS, and good recanalization were associated with good outcome. Independent baseline predictors of good outcome at 3 months were age (OR=1.067 (95% CI 1.005 to 1.132),  $p=0.03$ ) and preprocedure NIHSS (OR=1.162 (95% CI 1.041 to 1.297),  $p < 0.01$ ).

The benefits of recanalization were more obvious in patients with initial NIHSS  $> 8$ . All patients with initial NIHSS  $\leq 8$  had good clinical outcome independently of recanalization status. In patients with NIHSS  $> 8$  recanalization increased the chances of good outcome from 22.2% to 58.3% ( $p=0.05$ ) (figure 1).

Symptomatic intracranial hemorrhage (SICH) occurred in six patients (9%), of whom three achieved recanalization and three did not ( $p=0.53$ ) and two of them had been treated with IV tPA. The use of a stentriever in an M2 branch did not increase the rate of SICH (a stentriever was used in five of the six cases;  $p=0.169$ ). One patient presented an arterial dissection during the procedure and one patient experienced a local hematoma at the puncture site.

Nine patients died (13.8%) On univariate analysis, preprocedure NIHSS was associated with mortality (NIHSS 19.8 vs 13.3  $p < 0.01$ ). None of the deaths was related to SICH.

### DISCUSSION

Our study describes for the first time outcomes of patients with acute stroke who had an M2 MCA occlusion treated with endovascular procedures in routine practice in the era of stentriever. The study shows that achieving induced recanalization led to better outcomes without significantly increasing the rate of complications.

In acute stroke management, identification of an occlusion in the M2 segment of the MCA may provide the treating physician with the dilemma of whether or not to start endovascular treatment. Physicians might consider that the limited endangered area does not justify the risks and costs of the procedure. However, on the other hand, a small but strategic cerebral infarct may lead to significant permanent neurological impairment.

The prognosis and best management of acute distal intracranial arterial occlusions, including M2 MCA, is not clear. A recent study describing the natural history of patients with stroke who did not receive any reperfusion treatment showed that up to 44% of patients presenting with a distal MCA occlusion did not achieve a good outcome at 3 months.<sup>11</sup> A substudy of the IMS II trial,<sup>4</sup> in which patients were treated with IA tPA + endovascular ultrasound with the EKOS catheter, showed that although only 10/23 (43.5%) M2 occlusions achieved grade 3 arterial occlusive lesion recanalization, up to 16/23 (69.6%) achieved mRS 0–2 outcome. A recently published subanalysis of the PROACT trial,<sup>5</sup> showed that in patients with documented M2 occlusion, IA treatment with urokinase tripled the rate of recanalization (53% vs 16%) and doubled the chance of a

**Table 1** Baseline characteristics of patients and main outcomes according to early recanalization or not

Characteristics	All patients (N=65)	Recanalization (N=51)	No recanalization (N=14)	p Value
Age, mean (SD)	66.6 (15.8)	66.2 (15.2)	68 (15)	0.78
Female, n (%)	31 (48)	27	4	0.093
Hypertension, n (%)	43 (66)	32	11	0.218
Atrial fibrillation, n (%)	23 (35)	18	5	0.606
"Wake-up" stroke, n (%)	9 (13.8)	8	1	0.374
Preprocedure NIHSS, median (IQR)	14.5	14.4 (IQR 10–19)	15.01 (IQR 11–18)	0.699
Infarct volume cc, (median (IQR))*	27 (2–82)	8 (0–44)	82 (34–113)	<b>0.013</b>
24–36 h NIHSS, median (IQR)	16 (6)	7.7 (IQR 2–11)	17 (IQR 9–21)	<b>0.003</b>
SICH, n (%)	6 (9)	3	3	0.276
Dramatic recovery, n (%)	27 (41.8)	25	2	<b>0.016</b>
mRS at 3 months <3 (n=55), n (%)	33 (60)	30	3	<b>0.038</b>

\*Infarct volume were measured only in one center n=25.

Bold p values indicate statistical significance.

mRS, modified Rankin Score; NIHSS, National Institutes of Health Stroke Scale; SICH, symptomatic intracranial hemorrhage.

favorable functional outcome (53% vs 28%) as compared with best medical treatment. Another study suggested a greater reduction of infarct volume with IA therapies before stentrievers were widely available as compared with either IV tPA or no reperfusion treatment.<sup>12</sup> In that study, the magnitude of infarct volume reduction was maximal in proximal occlusions but still significant for M2 MCA occlusions. The authors found that independently of occlusion site, a baseline NIHSS cut-off point of  $\geq 14$  points identified best responders to IA therapies. Our work that specifically studied patients with an M2 occlusion treated with improved devices such as stentrievers showed that patients with a baseline NIHSS  $>8$  benefited most from recanalization.

Our study was intended to help clinicians in the decision-making process of indicating an endovascular procedure in patients with M2 MCA occlusion in a routine clinical practice setting in which devices with improved features<sup>6,7</sup> such as stentrievers are available. While all patients with an initial

NIHSS  $\leq 8$  achieved a good outcome independently of final recanalization, in patients with NIHSS  $>8$  the outcome was markedly influenced by the achievement of recanalization (mRS 0–2: 58% vs 22%). This fact combined with the high observed rate of recanalization and the low rate of complications, as compared with previous studies that showed death rates  $>20\%$ ,<sup>2,5</sup> advocates the use of stentrievers in confirmed M2 MCA occlusions, especially if causing moderate to severe symptoms.

Our study has several limitations for a descriptive study. First, the small sample; second, although the majority of the devices were stentrievers, there were other treatments, such as IA tPA; and finally, it did not include a control group receiving no intervention that could confirm our findings. However, this is a consecutive, prospective and externally audited series that shows for the first time trends in safety and improved outcome in patients with distal MCA occlusions treated under routine clinical conditions in the era of stentrievers. Most patients were treated in high-volume centers with interventionalists with extensive experience with stentrievers. This should be taken into account when applying the conclusions of our study to other situations.

## CONCLUSION

Endovascular treatment of M2 MCA occlusion with stentrievers seems safe. Induced recanalization may double the chances of achieving a favorable outcome, especially in patients with moderate to severe symptoms.

## Author affiliations

<sup>1</sup>Stroke Unit, Department of Neurology, Hospital Vall d'Hebron, Departament de Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain

<sup>2</sup>Department of Radiology, Hospital Vall d'Hebron, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain

<sup>3</sup>Department of Neurology, Hospital Universitari de Bellvitge, Barcelona, Spain

<sup>4</sup>Department of Neurology, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, Spain

<sup>5</sup>Department of Neurology, Hospital Clínic I Provincial, Barcelona, Spain

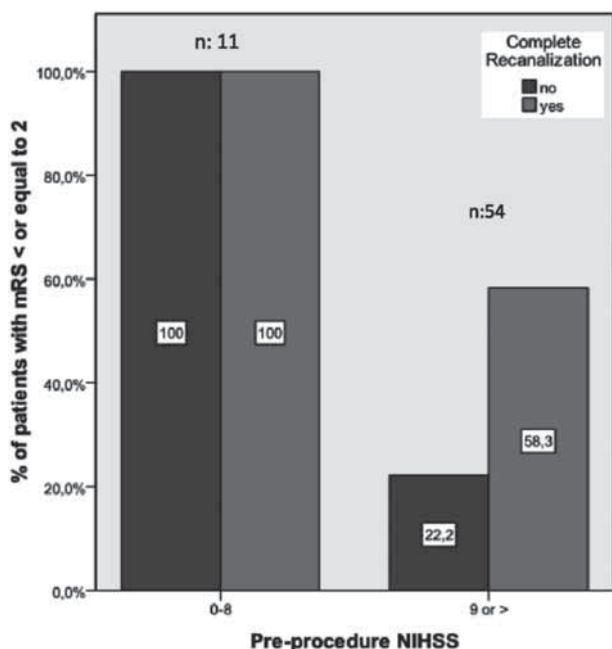
<sup>6</sup>Department of Neurology, Hospital Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, Spain

<sup>7</sup>Department of Neurology, Consorci Sanitari Parc Taulí, Barcelona, Spain

<sup>8</sup>Department of Neurology, Hospital del Mar, Barcelona, Spain

<sup>9</sup>Stroke Programme, Catalan Agency for Health Information, Assessment, and Quality, Barcelona, Spain

**Contributors** MR and AF participated in the conception and design of the study. MR, AF and SA analyzed and interpreted the data. MR, AT, PC, MG, PGB, VO, XU, JM-F, DC and JR treated and included the patients in the study. MR carried out the statistical analysis and wrote the article. All authors advised, reviewed and approved the manuscript.



**Figure 1** Bars show rate of patients with good clinical outcome (modified Rankin score (mRS)  $\leq 2$ ) at 3 months according to preprocedure National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS).

**Competing interests** MR is the recipient of a grant from Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Economía y Competitividad (FIS: PS09/01660). AS is the recipient of a Rio Ortega grant from the Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Economía y Competitividad.

**Patient consent** Obtained.

**Provenance and peer review** Not commissioned; externally peer reviewed.

## REFERENCES

- 1 Broderick JP, Palesch YY, Demchuk AM, *et al.* Endovascular therapy after intravenous t-PA versus t-PA alone for stroke. *N Engl J Med* 2013;368:893–903.
- 2 Shi ZS, Loh Y, Walker G, *et al.*; MERCI and Multi-MERCI Investigators. Clinical outcomes in middle cerebral artery trunk occlusions versus secondary division occlusions after mechanical thrombectomy: pooled analysis of the Mechanical Embolus Removal in Cerebral Ischemia (MERCI) and Multi MERCI trials. *Stroke* 2010;41:953–60.
- 3 Penumbra Pivotal Stroke Trial Investigators. The penumbra pivotal stroke trial: safety and effectiveness of a new generation of mechanical devices for clot removal in intracranial large vessel occlusive disease. *Stroke* 2009;40:2761–8.
- 4 Tomsick T, Broderick J, Carrozella J, *et al.* Interventional Management of Stroke II Investigators. Revascularization results in the Interventional Management of Stroke II trial. *AJNR* 2008;29:582–7.
- 5 Rahme R, Abruzzo TA, Martin RH, *et al.* Is intra-arterial thrombolysis beneficial for M2 occlusions? Subgroup analysis of the PROACT-II trial. *Stroke* 2013; 44:240–2.
- 6 Saver JL, Jahan R, Levy EI, *et al.* Solitaire flow restoration device versus the Merci retriever in patients with acute ischaemic stroke (SWIFT): a randomised, parallel-group, non-inferiority trial. *Lancet* 2012;380:1241–9.
- 7 Nogueira RG, Lutsep HL, Gupta R, *et al.* Trevo versus Merci retrievers for thrombectomy revascularisation of large vessel occlusions in acute ischaemic stroke (TREVO 2): a randomised trial. *Lancet* 2012;380:1231–40.
- 8 Abilleira S, Dávalos A, Chamorro A, *et al.* 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;42:2001–6.
- 9 Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, *et al.* Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 h after acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2008;359:1317–29.
- 10 Van der Worp HB, Claus SP, Bar PR, *et al.* Reproducibility of measurements of cerebral infarct volume on CT scans. *Stroke* 2001;32:424–30.
- 11 Hernández-Pérez M, Pérez de la Ossa N, Aleu A, *et al.* Natural history of acute stroke due to occlusion of the middle cerebral artery and intracranial internal carotid artery. *J Neuroimaging* 19 Nov 2013. Epub ahead of print.
- 12 Rangaraju S, Owada K, Noorian AR, *et al.* Comparison of final infarct volumes in patients who received endovascular therapy or intravenous thrombolysis for acute intracranial large-vessel occlusions. *JAMA Neurol* 2013;70:831–6.

---

# Clinical Investigative Study

---

## Monitoring of Cortical Activity Postreperfusion. A Powerful Tool for Predicting Clinical Response Immediately After Recanalization

Alan Flores, MD, Marc Ribó, MD, PhD, Marta Rubiera, MD, PhD, Montserrat Gonzalez-Cuevas, MD, Jorge Pagola, MD, PhD, David Rodriguez-Luna, MD, PhD, Marián Muchada, MD, Julia Kallas, MD, Pilar Meler, RN, Estela Sanjuan, RN, Jose Alvarez-Sabin, MD, PhD, Joan Montaner, MD, PhD, Carlos A. Molina, MD, PhD

From the Stroke Unit, Department of Neurology, Vall d'Hebron University Hospital, Vall d'Hebron Research Institute, Departament de Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain.

---

### ABSTRACT

#### BACKGROUND

In acute ischemic stroke, although early recanalization predicts rapid neurological recovery, in some cases early reperfusion does not immediately correlate to clinical improvement as “stunned brain” patients. The cortical activity monitoring in stroke patients is usually performed to evaluate epileptic activity through electroencephalogram. Bispectral index (BIS) monitor the cortical activity by fronto-temporal electrodes and is currently used for monitoring level of conscious on sedo-analgesia patients. Some studies have shown certain sensibility to detect cerebrovascular events during carotid revascularization. We aimed to evaluate the impact of BIS monitoring before and shortly after reperfusion on early and delayed clinical improvement on stroke patients.

#### METHODS

Consecutive patients with acute anterior circulation ischemic stroke who received reperfusion therapies were monitored with bicortical BIS during the first 6 hours of admission. We registered initial and final BIS value on the affected and contralateral side and determined asymmetry and changes in relation to recanalization and other clinical variables as sedation and periprocedure complications. We defined major clinical improvement decrease  $\geq 8$  points at discharge or 5 day at admission. Infarct volume was measure on 24-hour CT scan. Modified Rankin score at 3 months was evaluated.

#### RESULTS

A total of 53 patients were monitored with BIS. Median age was 73 years, median baseline National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) 16. We observed an inverse correlation between final BIS score and NIHSS at discharge ( $P < .001$ ;  $r = -.538$ ) and infarct volume at 24 hours ( $P = .031$ ;  $r = -.430$ ).

A receiver–operator characteristic curve identified a final BIS score of  $>81$  as the value that better predicted further clinical improvement. After adjusting for recanalization, posttreatment NIHSS and age, final BIS emerged as the only independent predictor of clinical improvement (OR 1.21; CI 95%:1.01–1.28;  $P = .024$ ).

Among patients without improvement at 24 hours, after adjusting for recanalization, posttreatment NIHSS and age, final BIS value  $>81$  emerged as the only independent predictor of clinical improvement (OR 11.6; CI 95%:1.112–122.3;  $P = .04$ ).

#### CONCLUSION

BIS value is associated with clinical and radiological variables in acute stroke patients. The final BIS value is a powerful independent predictor of further clinical improvement. Larger studies are needed to assess the value of post reperfusion cortical activity measured by BIS.

**Keywords:** Acute stroke, bispectral index, reperfusion, thrombolysis, outcome.

**Acceptance:** Received October 2, 2013, and in revised form December 1, 2013. Accepted for publication January 27, 2014.

**Correspondence:** Address correspondence to Carlos A. Molina, MD, PhD. Stroke Unit, Department of Neurology, Vall d'Hebron University Hospital; Vall d'Hebron Research Institute; Departament de Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona. Ps. Vall d'Hebron, 119–129, 08035, Barcelona, Spain. E-mail: cmolina@vhebron.net.

J Neuroimaging 2014;00:1-6.  
DOI: 10.1111/jon.12113

## Background

Acute stroke patients undergoing reperfusion therapy may show a variable clinical course with either early or delayed improvement after recanalization.<sup>1</sup> Several factors including low National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) score at 24 hours, small final infarct volume, recanalization and the presence of good pial collateral flow have been shown to be associated with good clinical outcome after reperfusion.<sup>1-6</sup> In some patients, however, nutritional and timely reperfusion is not translated into early clinical improvement, stunned brain, which underscores the predictive accuracy of NIHSS score measured at postreperfusion and even at 24 hours. The absence of immediate clinical improvement after recanalization occurs in up to 37% of patients receiving reperfusion therapy.<sup>7</sup> The lack of initial clinical response may indicate either delayed or ineffective recanalization or that the brain is temporarily and reversibly stunned by the ischemic insult. Conventional clinical and radiological features are unable to discriminate these groups.

Bispectral index (BIS) was introduced in 1994 to monitor the depth of anesthesia.<sup>8</sup> This technology has proved effective in reducing sedation and helps reduce the days of weaning, ICU stay, and costs.<sup>9</sup> Briefly, the BIS is a single number (0–100 being the number closest to 100 equivalent to the normal awake electroencephalogram activity and close to 0 equivalent to a flat electroencephalogram) which is the result of a complex multivariate electroencephalogram (EEG) parameters from frontal and temporal electrodes, in another way to explain is a quantitative measure of cortical activity of frontal and temporal areas. Studies have indicated that BIS is sensitive to changes that modify cerebral metabolic activity.<sup>10</sup> The usefulness of BIS monitoring has been described in the literature during carotid revascularization and reporting with non according results between case series to detect perioperative intracranial vascular events<sup>11,12</sup> and cases reports of sensitivity to detect intraoperative stroke events.<sup>13,14</sup> However, information on the yield of BIS monitoring in acute stroke setting is lacking.

Real-time assessment of cortical activity after reperfusion may refine the predictive accuracy of stroke severity—as measured after reperfusion—on long-term outcome, identify tissue viability during endovascular procedures and be useful as surrogate marker of reperfusion success. Therefore, we sought to investigate the impact of BIS monitoring before and shortly after reperfusion on early clinical course, infarct size and long-term outcome.

## Methods

Consecutive patients with acute anterior circulation ischemic stroke who received reperfusion therapy (intravenous [IV] tPA and/or intrarterial procedures) underwent bilateral BIS monitoring on the first 6 hours of admission (before, during, and after reperfusion treatment).

We registered the initial and final BIS value (we define the initial BIS value the mean of the first 60 minutes of monitoring and the final BIS value the mean of final 60 minutes) on the affected and contralateral side and determined the interhemispheric asymmetry (initial and final asymmetry as well as the

change of asymmetry between initial and final recordings), BIS changes in relation to recanalization, and other clinical variables such as sedation and early haemorrhagic transformation. BIS monitoring information from each patient was recorded in PDF files (Fig 1).

Angiographic assessment was performed to evaluate final recanalization and the degree of pial collateral in patients undergoing endovascular procedures, in patients with IV treatment, ultrasound Doppler transcranial (DTC) was performed to evaluate occlusion and recanalization post treatment. Recanalization defined as TICI 2b-3 scores on angiography and as TIBI 4–5 on DTC.

Neurological status was assessed by a certified neurologist on patient's arrival, at 24 hours and at 7 days or discharge using the NIHSS. We defined major clinical improvement was defined by a  $\geq 8$ -point improvement in NIHSS score or an NIHSS score of 0 or 1 at discharge or 7 day of admission.<sup>15</sup> We measure the variability of NIHSS between the admission and discharge. The modified Rankin score (mRS) was used to assess clinical outcome at 3 months.

A 24-hour CT scan determined the presence of hemorrhage and infarct volume was measured using the ABC/2 formula.<sup>16</sup> Symptomatic hemorrhage was defined as CT document hemorrhage that was temporally related to deterioration in the patient's clinical condition in the judgment of the clinical investigator.

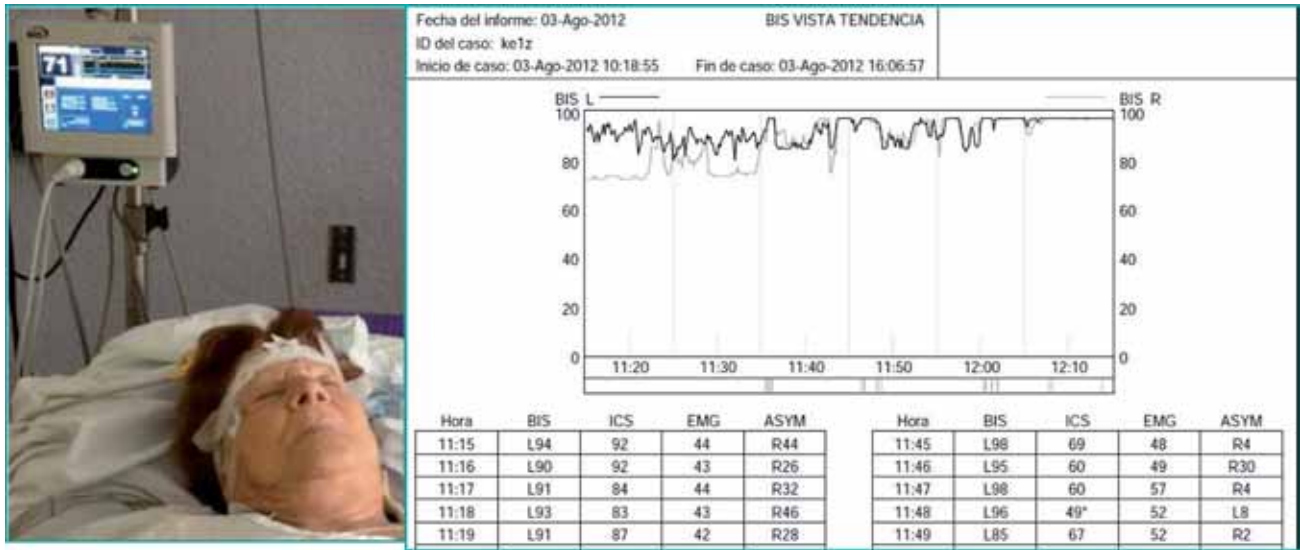
## Statistical Analysis

Descriptive and frequency statistical analysis were obtained and comparisons were made using the SPSS 15.0 statistical package. Statistical significance for intergroup differences was assessed by the Pearson  $\chi^2$  or the Fisher exact test for categorical variables, and the Student's *t*-test and ANOVA for continuous variables. Pearson correlation coefficient was used to determine correlations between final BIS score and other continuous variables. When indicated, Mann-Whitney *U* and Spearman tests were used. To calculate the sensitivity and specificity of variables to predict clinical improvement, a receiver-operator characteristic (ROC) curve was configured. A logistic regression analysis was performed to determine factors that could be considered independent predictors of favorable outcome.  $P < .05$  was considered statistically significant.

## Results

A total of 53 patients were monitored by bicortical BIS. Baseline characteristics are shown in the Table 1. All patients underwent BIS monitoring  $< 6$  hours of stroke onset. BIS monitoring started at a mean time of 263 minutes from symptoms onset. The mean of BIS monitoring was 293 minutes. In the affected side, the mean of mean BIS values was 83.8 (ranging from 67 to 97). Mean initial BIS number was 83.2 (ranging from 60 to 97) and the mean final BIS number was 83.6 (ranging from 61 to 98). In the unaffected side, the initial and final BIS numbers were 86.96 (ranging from 63 to 98) and 86.92 (ranging from 60 to 98), respectively.

The median baseline NIHSS score was 16 (range 2–23) and median baseline ASPECTS score was 10 (range 7–10). There



**Fig 1.** Graphics that show a patient with BIS monitoring on unit stroke and the record file according to time.

**Table 1.** Baseline characteristics according to final BIS number  $\geq 81$  and  $<81$ .

	All <i>n</i> = 53	Final BIS > 81	Final BIS < 81	<i>P</i>
Age (mean)	73.9	71.81	77.28	0.152
Gender female <i>n</i> (%)	30(56)	15	15	0.068
Glycaemia (mgr/dL)	142	149.1	127.7	0.356
Hypertension <i>n</i> (%)	37(69)	16	21	0.307
Atrial fibrillation <i>n</i> (%)	16(29)	10	6	0.53
ASPECTS score mean	9.5	9.6	9.4	0.637
Infarct volume cc. <i>n</i> :44	59.1	33.6	92.4	0.054
Baseline NIHSS (median)	16	15	16	0.463
NIHSS at discharge (median)	10	5	17	<b>&lt;0.001</b>
Time to recanalization <i>n</i> = 20 (minutes)	975	232	450	0.101
Major clinical improvement <i>n</i> 53 (%)	25 (47)	22	3	<b>&lt;0.001</b>
Recanalization <i>n</i> = 42 (%)	33(78)	22	11	<b>0.02</b>
Intra-arterial procedure <i>n</i> : 53 (%)	34(64)	21	13	0.434
Pial collateral score 1-2 (% <i>n</i> :15)	6 (40%)	5	1	0.59
mRS < 3 <i>n</i> :39 (%)	16 (38)	14	2	<b>0.036</b>

was no relationship between baseline stroke severity neither with the initial BIS value nor with ASPECTS score on baseline CT scan.

From 34 patients undergoing endovascular procedures, only 5 patients received sedative drugs during the procedure according to decision of the medical team. In the univariate analysis, there wasn't significant relationship with the final BIS value

Fourteen patients (26%) received IV. tPA alone, 21 (39%) bridging IV-IA and 18 (34%) primary IA. Recanalization at 6 hours was achieved in 33 patients. Patients who experienced recanalization showed significantly higher final BIS values com-

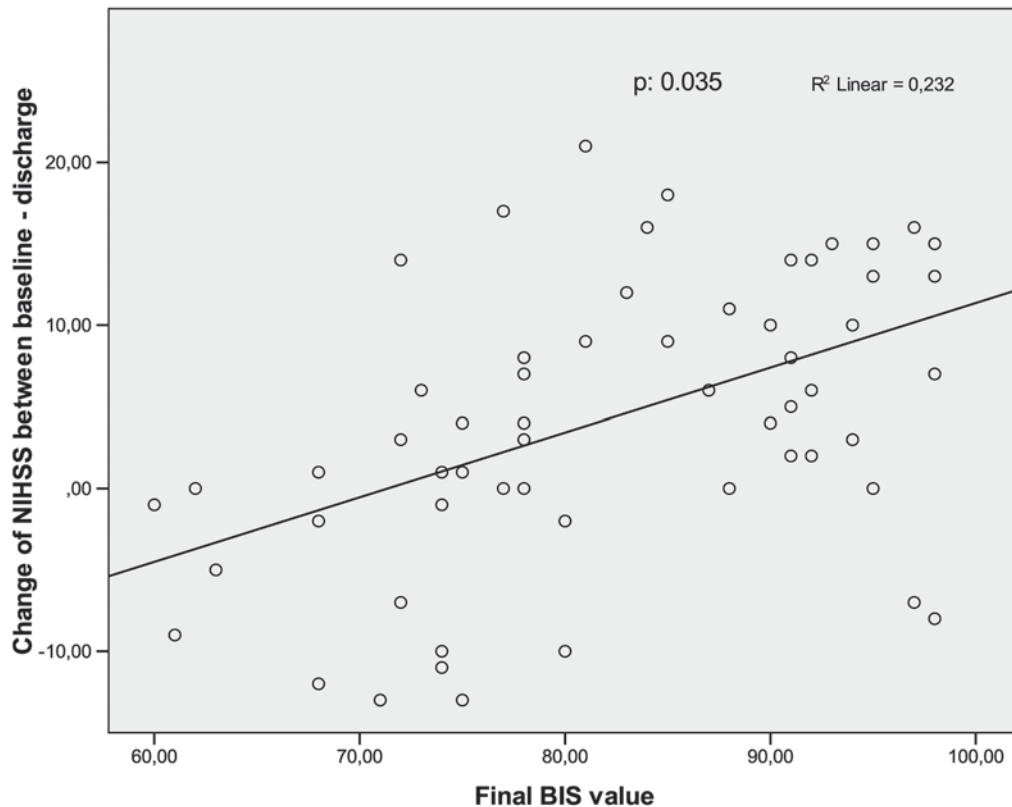
pared with those who did not. (86 vs. 73;  $P = .008$ , respectively). The change in the BIS number was observed shortly after recanalization in a stepwise manner in most patients. Among patients who recanalized ( $n = 33$ ), the final BIS number ( $P = .015$ ; 91.2 vs. 82.2), 24-hour infarct volume ( $P = .02$ ; 18.6 cc vs. 69.3 cc) and NIHSS at 24 hours ( $P = .000$ ; 7.5 vs. 18.6) were associated with major clinical improvement at discharge. In the logistic regression adjusting for age, post-treatment NIHSS score and 24 hours infarct volume, final BIS number  $>81$  (OR = 20.19; CI = 1.37-290;  $P = .028$ ) and infarct volume (OR = .951; CI = .905-.999;  $P = .047$ ) were predictors of clinical improvement at discharge.

The final BIS value was inversely correlated with the NIHSS at 24 hours ( $r = -.390$ ;  $P = .004$ ), NIHSS at discharge ( $r = -.292$ ;  $P < .001$ ), 24-hour infarct volume ( $r = -.430$ ;  $P = .031$ ), and with the change of NIHSS from baseline and discharge ( $r = .598$ ;  $P = .004$ ; Fig 2).

From all patients, 25 experienced major clinical improvement at discharge or 7th day of admission. Sixteen (64%) improved  $<24$  hours and 9 (36%) showed delayed improvement. Twenty-eight (52%) patients remained stable or worsen  $<7$  days after stroke. Variables associated with major clinical improvement were NIHSS score at 24 hours (8.5 vs. 17.2;  $P < .001$ ), 24-hour infarct volume (23.2 cc vs. 129.2 cc;  $P = .03$ ), and final BIS value (89.5 vs. 80.0;  $P = .001$ ).

A ROC curve identified a final BIS value of  $>81$  as the best predictor of further clinical improvement at discharge (sensitivity 95% and specificity 62%). After adjusting for age, recanalization and posttreatment NIHSS score, final BIS emerged as the only independent predictive factor of clinical improvement (OR 1.41; CI 95%: 1.01-1.28;  $P = .024$ ; Fig 3).

Mean infarct volume at 24-hour-CT scan was  $59.1 \pm 97$  cc; 24-hour infarct volume and was inversely correlated with final BIS value ( $r = -.349$   $P = .04$ ) and directly correlated with 24-hour NIHSS ( $r = .542$  and  $P = .001$ ). Regarding the location of infarction on follow-up CT, of 53 patients 46 had cortical



**Fig 2.** Graphics that show correlation between NIHSS at discharge and the final BIS ( $r = 0.292$ ;  $P = 0.013$ ).

and 7 noncortical lesions. There was no differences in the mean initial BIS value (81.6 vs. 82.9) and the final BIS value (81.3 vs. 85.9) between cortical and noncortical ( $P = .8$  and  $P = .2$ ).

The median mRS score at 3 months was 3, 38% patients became independent at 3 months (mRS < 3). Age ( $P = .008$ ), baseline NIHSS ( $P = .002$ ), 24-hour-NIHSS score ( $P < .001$ ), and final BIS value > 81 ( $P = .04$ ) were factors significantly associated with good clinical outcome (mRS < 3) on the univariate analysis.

Other BIS variables appeared unrelated to clinical and radiological outcomes. Only the change between initial and final interhemispheric BIS asymmetry was correlated with the NIHSS score at discharge ( $P = .035$ ;  $r = .296$ ) but not with the NIHSS postrecanalization and the 24 hours.

Of a total of 34 patients without 24-hour improvement, 9 patients improved at discharge. In the univariate analysis, final BIS value > 81 ( $P = .03$ ) and infarct volume at 24 hours ( $P = .031$ ) were associated with major clinical improvement at discharge. In the logistic regression, after adjusting for recanalization, 24 hour-NIHSS score, and age, final BIS value > 81 emerged as the only independent predictor of clinical improvement ( $P = .035$ ; OR 12.5; CI 95%: 1.11–122) with a sensitivity of 91% and specificity of 65%.

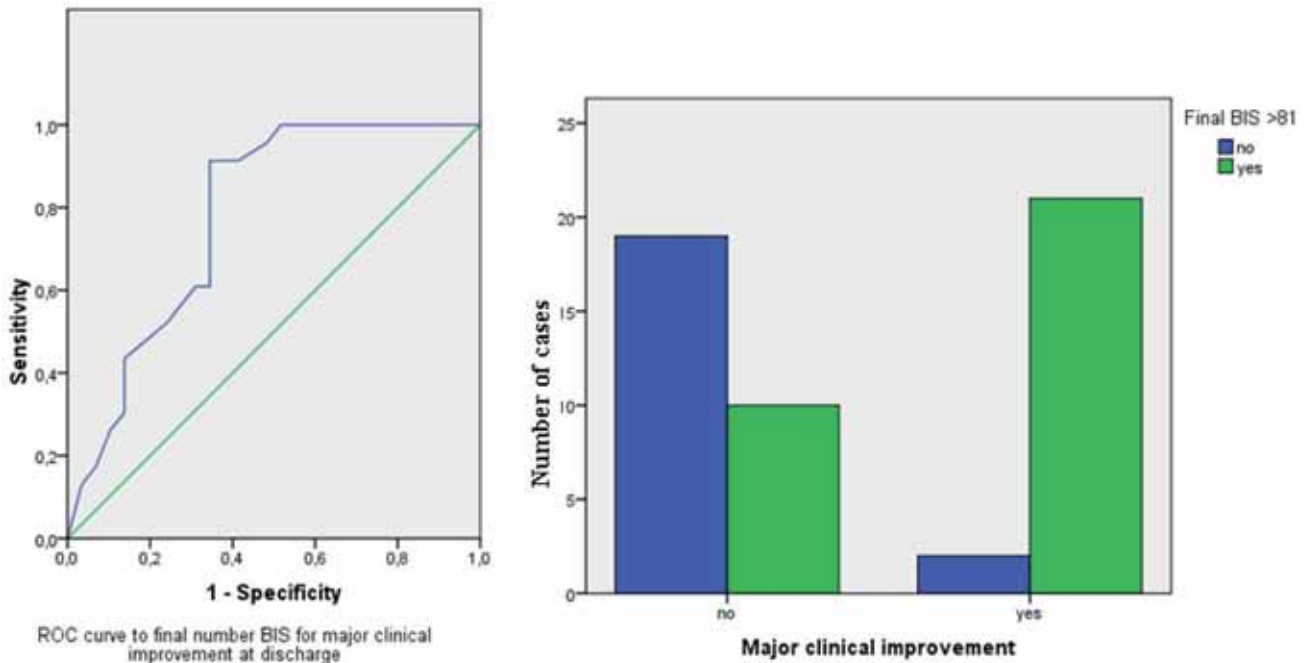
## Discussion

Our study demonstrates that BIS parameters are related to clinical and radiological variables in acute stroke patients. Several BIS parameters have been evaluated in awake shunted patients

undergoing to Carotid Endarterectomy (CEA) showing the patients with neurological symptoms had lower BIS values compared to asymptomatic patients.<sup>12,13,17</sup> However, information on the yield of BIS changes in acute stroke patients is lacking.

We observed a relationship between the final BIS number and clinical and radiological outcomes as stroke severity at discharge, infarct volume, and major clinical improvement. A final value of BIS < 81 was associated with lower degree of clinical improvement, greater infarct size, and worse long-term outcome. This parameter may provide valuable prognostic information shortly after reperfusion and before to others clinical and radiological variables as postreperfusion NIHSS score, NIHSS score at 24 hours, or infarct volume.<sup>2,3</sup>

We observed in patients without early improvement (at postreperfusion and 24-hour) that the final BIS value > 81 was associated with major clinical improvement at discharge, this parameter may be helpful to identify “stunned brain” patients with delayed clinical response to otherwise nutritional reperfusion. Several potential mechanisms may predispose brain tissue to ischemic stunning, including edema formation without hypoattenuation, possibly additional reperfusion injury. Delayed recovery of brain function may still occur in these patients and may be mediated by a variety of mechanisms, including relatively late but still nutritious recanalization, resolving brain edema, delayed improvement in microcirculation in ischemic tissues, and neuronal reorganization.<sup>18,19</sup> Identification of patients with stunned brain—“good” BIS without clinical improvement despite recanalization—can be potentially useful



**Fig 3.** ROC curve showing a BIS value >81, as the point that better predicts clinical improvement at discharge and a Bar chart for major clinical improvement at discharge according to final BIS score >81.

to improve the predictive accuracy of stroke patients on early clinical course and outcome. Therefore, the BIS value could be an early marker of recovery in these patients. Larger studies are needed to confirm.

Unexpectedly, the pattern of side-to-side difference varied widely from patient to patient. Possible explanation is the sensibility of BIS to discriminate bicortical signals in some cases, the level of conscious then usually decreases the BIS score number or well mechanism as interhemispheric inhibition.<sup>20</sup>

Currently, an extensive research is focused on surrogate markers of tissue viability during endovascular procedures.<sup>21-24</sup> In our study, the BIS monitoring in endovascular procedures was unable to show information about the viability of the tissue *per* procedure. Any variables as initial affected BIS score, the initial asymmetry, or the mean of score during the procedure appeared unrelated to clinical outcomes.

Regarding neurological complications, one patient showed a dramatic decreased on the BIS value during an endovascular procedure heralding Symptomatic Intra Cerebral Haemorrhage (SICH). In another case with malignancy evolution, BIS value was sustained <81. Further studies with a longer time monitoring are needed.

This study has certain limitations. The relative small sample size preclude drawing enough information on the impact of BIS monitoring in predicting early clinical complications during of shortly after reperfusion therapies. The lack of information about patients not undergoing reperfusion treatment is another limitation of this study, and therefore large case-control studies are needed. We were unable to record the spectral EEG data because the BIS technology can't record the EEG data. Studies have shown that seizures are not frequent in the early acute phase in stroke (around 2-10%), however, the presence of

periodic lateralized epileptic discharge (6% on early phase on ischemic and hemorrhagic patients in a study) and frontal intermittent rhythmic delta activities (observed in 24.6% patients with early seizure and 1.1% without seizures) are related with early and late seizure poststroke and could affect the BIS value in the early phase.<sup>25,26</sup> Further studies using patterns of EEG in the BIS for role out, no convulsive seizures and accuracy in a neurophysiological manner to understand the concept of stunned brain will be performed. Otherwise, in this study which we performed in patients with anterior circulation stroke, due to the sensibility of the BIS for measuring frontal and temporal areas, we were discriminate the localization cortical and subcortical lesions but not by specific lobar localization on 24 hours CT scan on this study. This could be a limitation for conclusions and further studies are needed.

BIS monitoring in acute stroke may be helpful for prognosis in acute phase in stroke patients undergoing reperfusion treatment. In our study, the final BIS number emerged as a powerful independent predictor of further clinical improvement. Larger studies are needed for the assessment of postreperfusion cortical activity measured by BIS.

## References

1. Haley EC, Lewandowski C, Tilley BC. Myths regarding NINDS rt-PA Stroke Trial: setting the record straight. *Ann Emerg Med* 1997;30:676-682.
2. Saposnik G, Di Legge S, Webster F, et al. Predictors of major neurologic improvement after thrombolysis in acute stroke. *Neurology* 2005; 65:1169-1174.
3. Zaidi SF, Aghaebrahim A, Urra X, et al. Proximal middle cerebral artery occlusion treated with endovascular therapy final infarct volume is a stronger predictor of outcome than recanalization in patients. *Stroke* 2012;43:3238-3244.

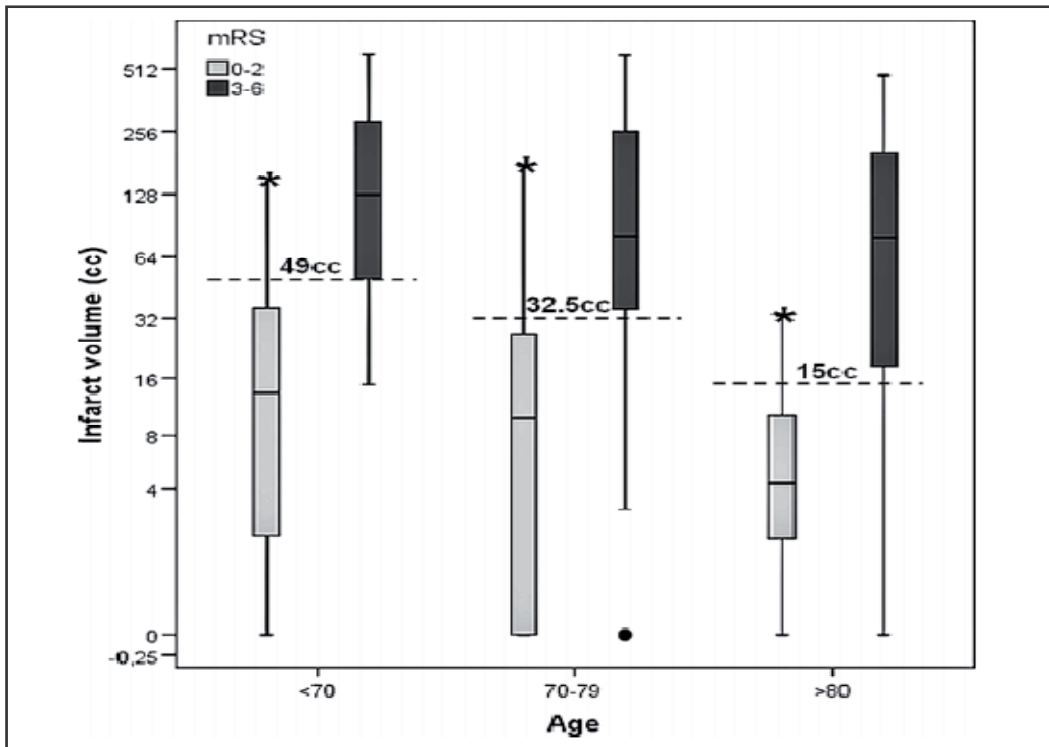


4. The IMS II Trial Investigators. The interventional management of stroke (ims) study. *Stroke* 2007;38:2127-2135.
5. Smith WS, Sung G, Saver J, et al. Mechanical thrombectomy for acute ischemic stroke: final results of the multi merci trial. *Stroke* 2008;39:1205-1212.
6. Christoforidis GA, Mohammad Y, Kehagias D, et al. Angiographic assessment of pial collaterals as a prognostic indicator following intra-arterial thrombolysis for acute ischemic stroke. *AJNR* 2005;26:1789-1797.
7. Alexandrov AV, Hall CE, Labiche LA, et al. Ischemic stunning of the brain early recanalization without immediate clinical improvement in acute ischemic stroke. *Stroke* 2004;35:449-452.
8. Kaplan L, Bailey H. Bispectral index (BIS) monitoring of ICU patients on continuous infusion of sedatives and paralytics reduces sedative drug utilization and cost. *Crit Care* 2000,4(Suppl 1):P190.
9. Ogunnaikie B, Joshi GP, Conner W, et al. Sedation in mechanically ventilated critically ill patients: use of bispectral index monitoring. *Anesth Anal* 2003;96:S-67 Bis.
10. Alkire M. Quantitative EEG correlations with brain glucose metabolic rate during anesthesia in volunteers. *Anesthesiology* 1998;89:323-333.
11. Estruch-Pérez MJ, Ausina-Aguilar A, Barberá-Alacreu M, et al. Bispectral index changes in carotid surgery. *Ann Vasc Surg* 2010;24:393-399.
12. Deogaonkarl A, Vivar R, Bullock RE, et al. Index monitoring may not reliably indicate cerebral ischaemia during awake carotid endarterectomy. *Anaesth* 2000;94(6):800-804.
13. Welsby IJ, Ryan JM, Booth JV, et al. The bispectral index in the diagnosis of perioperative stroke: a case report and discussion. *Anesth Analg* 2003;96:435-437.
14. Villacorta J, Kerbaul F, Collart F, et al. Perioperative cerebral ischaemia in cardiac surgery and BIS. *Anaesth Intensive Care* 2005;33(4):514-517.
15. Saposnik G, Di Legge S, Webster F, et al. Predictors of major neurologic improvement after thrombolysis in acute stroke. *Neurology* 2005;65(8):1169-1174.
16. van der Worp HB, Claus SP, Bar PR, et al. Reproducibility of measurements of cerebral infarct volume on CT scans. *Stroke* 2001;32:424-430.
17. Estruch-Pérez MJ, Barberá-Alacreu M, Ausina-Aguilar A, et al. Bispectral index variations in patients with neurological deficits during awake carotid endarterectomy. *Eur J Anaesthesiol* 2010;27(4):359-363.
18. Von Kummer R, Bourquain H, Bastianello S, et al. Early prediction of irreversible brain damage after ischemic stroke on CT. *Radiology* 2001;219:95-100.
19. Uematsu D, Greenberg JH, Reivich M, et al. Direct evidence for calcium-induced ischemic and reperfusion injury. *Ann Neurol* 1989;26:280-283.
20. Takeuchi N, Izumi S. Maladaptive plasticity for motor recovery after stroke: mechanisms and approaches. *Neural Plast* 2012;2012:359728, 1-9.
21. Abou-Chebl A. Endovascular treatment of acute ischemic stroke may be safely performed with no time window limit in appropriately selected patients. *Stroke* 2010;41:1996-2000.
22. Chang KC, Hsu SW, Liou CW, et al. Intraarterial thrombolytic therapy for acute intracranial large artery occlusive disease in patients selected by magnetic resonance image. *J Neurol Sci* 2010;297:46-51.
23. Lansberg MG, Straka M, Kemp S, et al. DEFUSE 2 study investigatorsMRI profile and response to endovascular reperfusion after stroke (DEFUSE 2): a prospective cohort study. *Lancet Neurol* 2012;11:860-867.
24. Ribo M, Flores A, Rubiera M, et al. Extending the time window for endovascular procedures according to collateral pial circulation. *Stroke* 2011;42:3465-3469.
25. Mercadelli O, Pro S, Randi F, et al. EEG patterns and epileptic seizures in acute phase stroke. *Cerebrovasc Dis* 2011;31:191-198.
26. De Reuck J, Goethals M, Claeys I, et al. EEG Findings after a cerebral territorial infarct in patients who develop early- and late-onset seizures. *Eur Neurol* 2006;55:209-213.

## 5. SINTESIS DE RESULTADOS Y DISCUSION

### 5.1 El umbral del volumen de infarto ajustado a la edad como predictor de evolución clínica

El primer estudio, además de confirmar el valor predictivo de la edad y el volumen de infarto a las 24-36 horas, muestra que los volúmenes de infarto compatibles con buena evolución clínica, disminuyen a medida que se incrementa la edad del paciente. El umbral de volumen de infarto que mejor predice una evolución clínica favorable fue de 29 ml para todos los pacientes. Sin embargo, ajustado al rango etario observamos esta gradación de volúmenes de infarto: pacientes menores de 70 años 49 cc, pacientes entre 70 y 80 años 32.5 cc, pacientes mayores a 80 años 15.2 cc. En el análisis multivariante, ajustado a edad, sitio de oclusión, NIHSS basal y volumen final de infarto, el único factor predictivo independiente para buena evolución clínica a los 3 meses fue el volumen de infarto ajustado a la edad. Mientras en personas menores de 70 años pueden presentar un volumen de infarto de hasta de 50 cc. y aun así tener una evolución clínica favorable, los octogenarios tolerarían un volumen de infarto muy pequeño inferior a 15 cc. para volver a ser independientes. Se podría inferir que a medida que la edad avanza existe una mayor susceptibilidad al volumen de infarto capaz de impedir una buena recuperación clínica a los 3 meses. Esto se representa mejor en la **figura 15**.

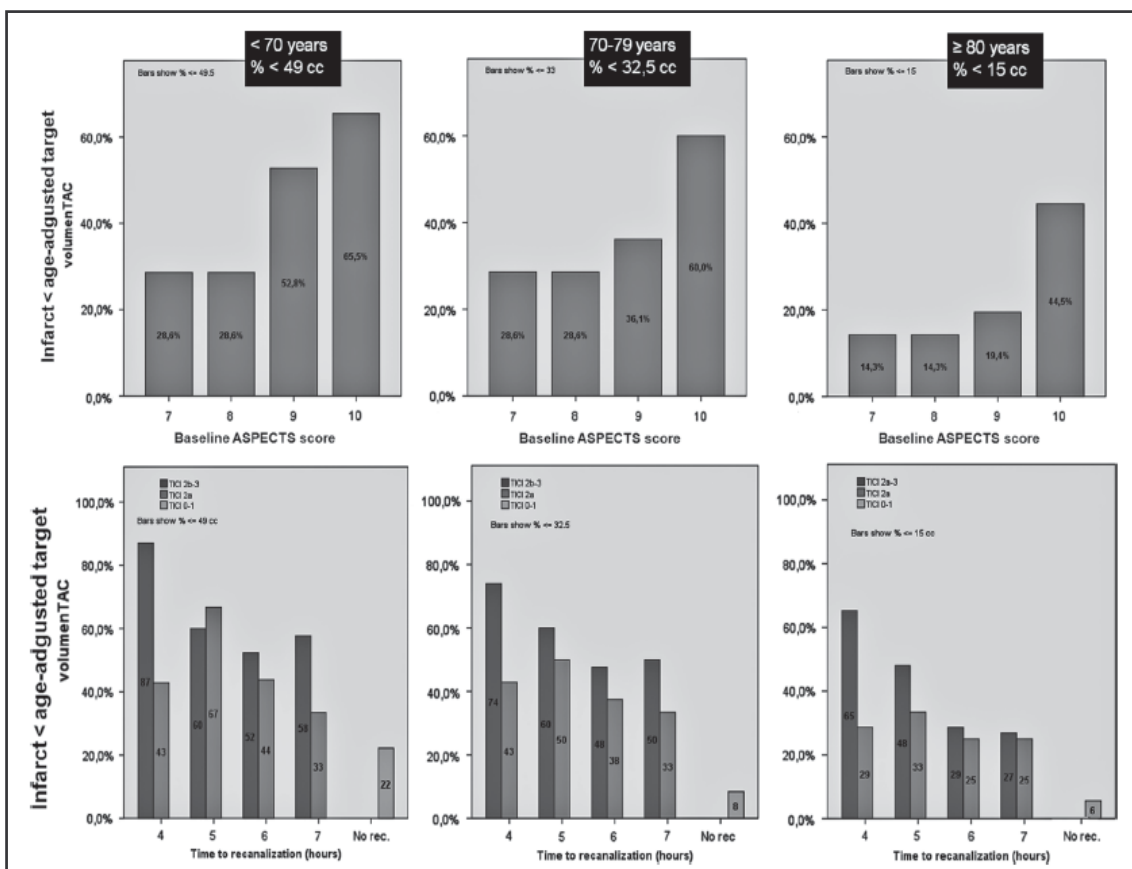


**Figura 15.** Grafico que muestra los volúmenes de infarto de acuerdo al rango de edad y su relación con la evolución clínica. En la línea de puntos discontinuos corresponde al umbral de volumen de infarto por cada rango etario que predice la evolución clínica favorable.

Como cabía esperar, este nuevo factor predictivo se muestra más potente que los habituales, ya que corresponde a la unión de dos variables con mucho peso específico en el pronóstico clínico. Estos resultados van en sintonía con estudios previos como el de *Yoo et al*<sup>101</sup> que mostraban un umbral de 50 cc. como punto de corte para definir buena evolución clínica. Sin embargo, en pacientes octogenarios o mayores, este punto de corte perdía valor drásticamente. También *Chandra et al*<sup>94</sup> mostraban como en mayores de 80 años el pronóstico clínico de los pacientes sometidos a tratamiento endovascular era peor que en menores de 80, aun con rangos de recanalización, tiempos de isquemia y porcentajes de transformación hemorrágica similares, como también hemos visto en nuestro trabajo. Estas diferencias en el pronóstico, estarían en relación con el aumento de comorbilidades y la disminución asociada a la edad de los procesos implicados en la neuro-reparación como la angiogénesis, neuro-regeneración y la neuroplasticidad<sup>94,95,137</sup>.

Estudios previos<sup>102,100</sup> han sugerido que el volumen de infarto a las 24 horas podría representar un indicador temprano de éxito del procedimiento endovascular, y por tanto, podría ser utilizado como una variable de eficacia alternativa en ensayos clínicos de

reperusión en fase aguda. Además, estos hallazgos podrían abrir nuevas vías de investigación y tener una aplicación práctica en la valoración y proceso de selección de pacientes candidatos a tratamiento endovascular. Acorde al volumen final, se podría indicar un procedimiento de revascularización endovascular en función de la estimación de tejido irreversiblemente afectado a la llegada del paciente mediante la escala ASPECTS en el TC simple o neuroimagen multiparamétrica (DWI o CBV). Del mismo modo a medida que avanza el tiempo desde el inicio de los síntomas podemos observar como a mayor edad se alcanza antes el volumen umbral ajustado a la edad (**figura 16**).



**Figura 16.** Gráficos en barra que muestran el porcentaje de pacientes con un volumen menor al umbral de volumen de infarto ajustado a la edad de acuerdo al ASPECTS (cuadros de arriba) y el tiempo y grado de recanalización (cuadros de abajo)

Acorde a esto, pacientes de 80 años o más, podrían lograr una buena recuperación funcional, pero, solo en condiciones más restrictivas que los menores de 80 años en relación al ASPECTS basal, el tiempo de isquemia y el grado de recanalización obtenido.

Estas consideraciones también podrían tenerse en cuenta para el diseño de ensayos clínicos de tratamiento endovascular de reperusión.

En nuestro estudio no hemos podido analizar la topografía lesional (por ejemplo áreas ASPECTS afectadas), que probablemente incrementaría el valor predictivo respecto al volumen de lesión.

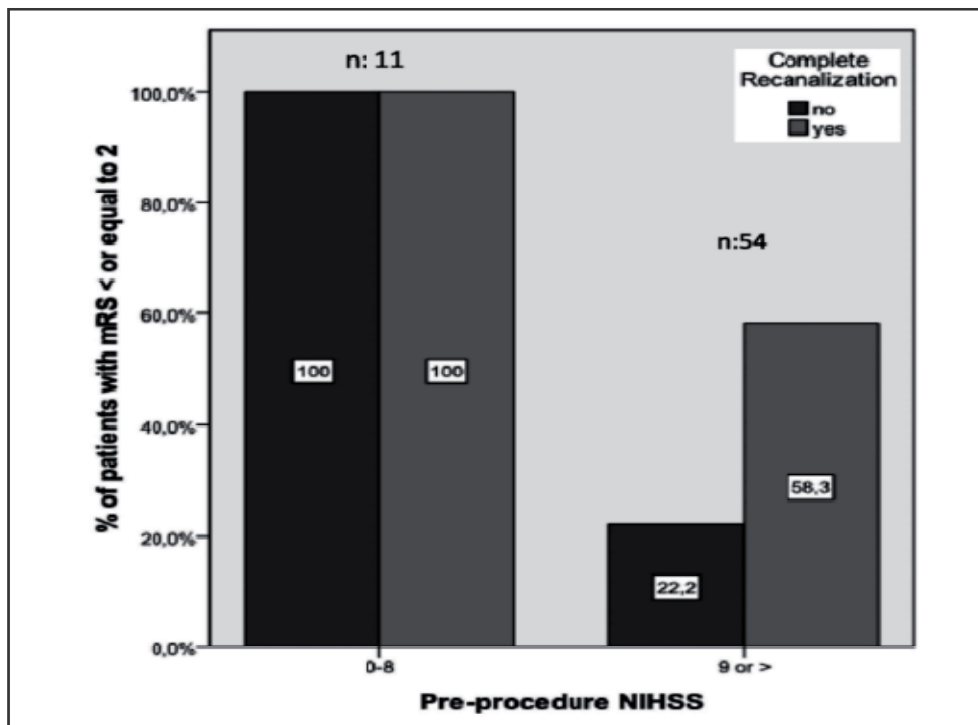
## **5.2 La seguridad y el impacto de la recanalización de las oclusiones del segmento M2 sobre el pronóstico clínico en el tratamiento endovascular**

En el segundo trabajo hemos descrito el pronóstico clínico de pacientes con oclusión aislada del segmento M2 de la ACM tratados con procedimiento endovascular en la práctica clínica habitual en la era de los stents no implantables (stent retrievers).

El estudio ha mostrado el impacto de la recanalización sobre el pronóstico clínico. Pacientes en los que se alcanzó la recanalización (TICI 2b-3) tuvieron significativamente menor volumen de infarto (8 cc. IQ: 0-44 cc. Vs. 82 cc. IQ: 34-113 cc.), menor NIHSS a las 24 horas (7 Vs. 17) y un mayor porcentaje de mRS 0-2 a los 3 meses (54.5% vs. 5.4%) que aquellos en que no se pudo alcanzar la recanalización. En el análisis multivariante, sin embargo, solo la edad y el NIHSS previo al procedimiento fueron predictores independientes de buena evolución clínica a los 3 meses.

Como ya ha sido expuesto previamente, el pronóstico y manejo más adecuado para las oclusiones del segmento M2 es incierto en base a la literatura. En este sentido, estudios descriptivos muestran tasas de hasta el 44% de mal pronóstico en oclusiones de M2 no tratadas<sup>106</sup>. En cambio en otros estudios con intervención endovascular<sup>112,110,111</sup> se muestran resultados distintos y hasta contradictorios, sugiriéndose varias hipótesis para explicarlos. *Rangaraju et al*<sup>107</sup> en un estudio observacional prospectivo han mostrado el beneficio del tratamiento endovascular en comparación al mejor tratamiento médico en función de la localización de la oclusión, concluyendo la superioridad del intervencionismo endovascular incluso en oclusiones de M2. Además, encontraron un punto de corte en la escala NIHSS basal de 14 por encima del cual el tratamiento endovascular se mostraba superior. Nuestro trabajo, ha mostrado un punto de corte de NIHSS de 8 por encima del cual los pacientes que recanalizan con tratamiento

endovascular tienen mejor pronóstico clínico de forma significativa que aquellos que no recanalizan (**Figura 17**). En concordancia, un reciente estudio retrospectivo<sup>138</sup> en pacientes con oclusiones de M2 (pacientes con y sin tratamiento de reperfusión) mostró un NIHSS menor a 10 como variable independiente asociada a buena evolución clínica. Los puntos de corte más bajos observados en los 2 últimos estudios pueden deberse a la utilización de dispositivos de última generación como los stents no implantables más seguro y eficaces.



**Figura 17.** Grafico que muestra el porcentaje de pacientes con un mRS de 0-2 acorde al punto de corte del NIHSS de 8 y las diferencias entre el grupo con recanalización y no recanalización tratados con procedimiento endovascular.

En términos de seguridad, la mortalidad en nuestro estudio fue del 13.8% (n: 9) notablemente menor a la reportada en estudios previos de oclusiones de M2 sometidas a tratamiento endovascular (PROACT II: 26.7% , MERCI: 25.9 %) <sup>112,111</sup>. Además, en un reciente estudio retrospectivo del pronóstico de las oclusiones aisladas de M2 (pacientes con y sin tratamiento de reperfusión), se observó una tasa de mortalidad del 20% <sup>138</sup>. De nuevo la menor mortalidad observada en nuestro estudio puede deberse a la utilización de los nuevos dispositivos de trombectomía.

La tasa de transformación hemorrágica observada en nuestro estudio, sin llegar a ser excesivamente alta 9% es ligeramente superior a los estudios previamente mencionados (6.7% y 3.1%) y se mantiene dentro de los límites considerados aceptables para tratamientos endovasculares en pacientes con déficit neurológico grave (mediana NIHSS pre-procedimiento: 16)

Nuestro estudio tiene varias limitaciones. Si bien la mayoría de pacientes fueron tratados solo con stent no implantables (86.2%), otros tratamientos fueron utilizados como tPA intrarterial combinado (10.7%) o tPA intrarterial solo (4.6%) y además no contamos con un grupo control de pacientes sin tratamiento endovascular de reperfusión.

En conclusión, este estudio prospectivo y auditado externamente muestra parámetros de seguridad aceptables y el impacto positivo de la recanalización en el pronóstico clínico, sobre todo en déficits neurológicos moderados / severos en el tratamiento endovascular en la era de los “stent retrievers”.

### **5.3 El papel de la monitorización cortical por Bispectral Index en el pronóstico clínico**

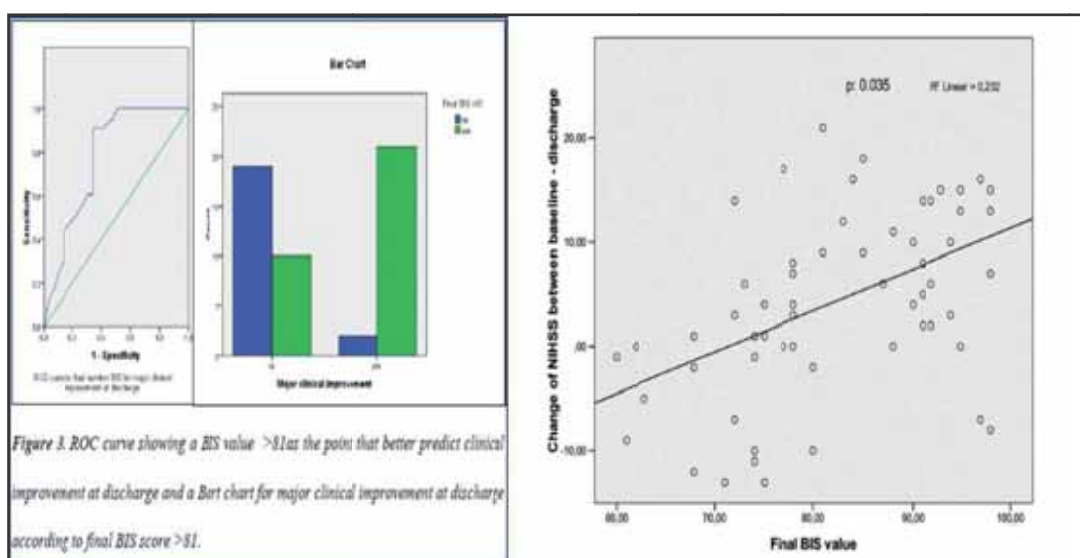
Nuestro tercer trabajo demuestra como ciertos parámetros del EEG cuantitativo mediante el BIS en fase aguda están asociados a variables clínicas y radiológicas en pacientes sometidos a tratamiento de reperfusión. De todos los parámetros estudiados y definidos en Metodología, el número BIS final (valor medio de la última hora de registro) ha sido el parámetro que mejor se asocia con las variables estudiadas.

El número BIS final está inversamente correlacionado con: la puntuación NIHSS a las 24 horas y alta, con el volumen de infarto a las 24-36 horas y directamente con el cambio o reducción del NIHSS del NIHSS basal y el alta (**figura 18**). Los pacientes con mejoría clínica importante al alta habían presentado a las pocas horas de ingreso un número BIS final más elevado que el resto de pacientes (89.5 vs. 80  $p=0.001$ ).

Una curva ROC identificó un número BIS final  $>81$  como mejor predictor de mejoría clínica al alta. En el análisis multivariante, ajustado a edad, recanalización y NIHSS

post tratamiento, el número BIS final aparece como el único predictor independiente de mejoría clínica importante al alta. En este análisis, nuestra intención fue evaluar cuales de las variables disponibles en las primeras horas tras el ingreso podrían pronosticar la evolución clínica posterior. (Figura 18).

En relación a la evolución a los 3 meses, en el análisis univariante, los factores asociados a mRS de 0-2 fueron: la edad, el NIHSS basal, el NIHSS a las 24 horas y un número BIS final mayor 81. Sin embargo, en este caso en el análisis multivariante, el número BIS no emergió como un predictor independiente del pronóstico a largo plazo.



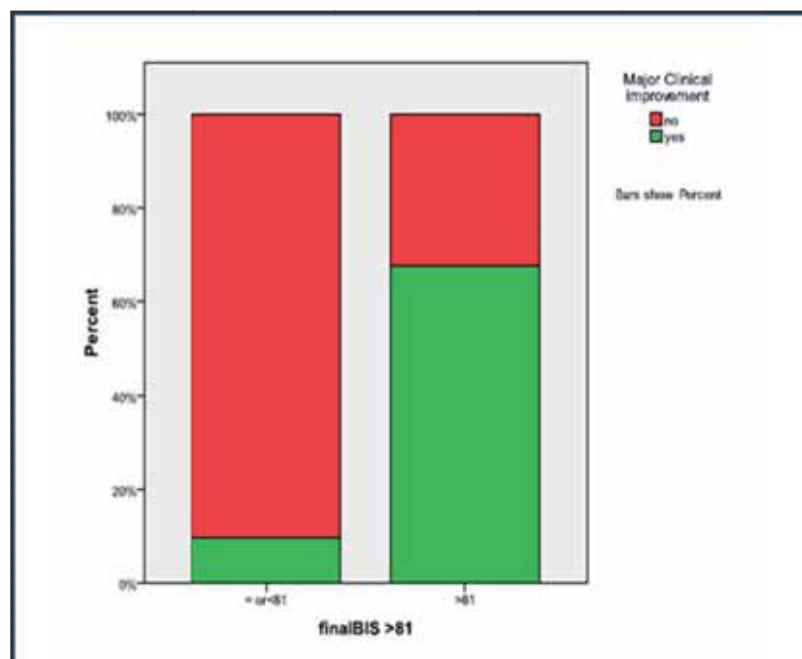
**Figura 18.** Izquierda, curva ROC del BIS para mejoría clínica al alta. Centro, a la izquierda, número de casos con y sin mejoría clínica al alta en relación a un BIS mayor Vs. menor a 81. Derecha relación entre el número BIS final y el cambio de NIHSS durante el ingreso.

Estos resultados, están en concordancia con estudios previos que han mostrado la sensibilidad del BIS a cambios relacionados con isquemia cerebral en pacientes sometidos a endarterectomía carotídea, en que los pacientes que habían presentado déficit neurológico durante el procedimiento tenían valores significativamente menores del número BIS<sup>132,139</sup>.

Cabe destacar, que de un total de 34 pacientes sin mejoría clínica importante en las primeras 24 horas, 9 pacientes presentaron mejoría clínica importante al alta. En el sub análisis de este grupo de pacientes sin mejoría a las 24 horas el BIS >81 y el volumen de infarto se asociaron con mejoría clínica importante al alta. La monitorización podría así, tener valor para identificar los casos relativamente frecuentes de “cerebro aturdido”



o “stunned brain”<sup>90</sup> en pacientes sometidos a tratamiento de reperfusión que a las 24 horas continúan presentando un déficit neurológico severo o desproporcionado a la neuroimagen. Las posibles causas y fisiopatología de este fenómeno ya fueron comentadas previamente como hipometabolismo post injuria isquémica, lesión post reperfusión sin edema, o toxicidad por contraste o tPA sin manifestación radiológica<sup>91,140</sup>. Por eso, el número BIS final podría comportarse como un predictor de mejoría neurológica diferida en este grupo de pacientes (**figura 19**).



**Figura 19.** Pacientes sin mejoría clínica importante a las 24 horas que presentaron o no posterior mejoría al alta en función del número BIS. El área verde correspondería a los pacientes con “cerebro aturdido”.

Contrariamente a lo esperado, tras la recanalización demostrada angiográficamente los cambios en el número BIS fueron graduales y no bruscos en muchos pacientes. Del resto de parámetros estudiados solo la asimetría BIS final se pudo correlacionar con el NIHSS al alta. El patrón de asimetría entre el lado afecto y el contralateral fue muy variable entre los pacientes. Posibles explicaciones serían la baja sensibilidad del BIS para discriminar señales de diferentes hemisferios, la influencia del nivel de conciencia o mecanismos de inhibición interhemisférica<sup>141</sup>.

Las limitaciones de este estudio son varias, la muestra relativamente pequeña al tratarse de un estudio piloto, la ausencia de información en pacientes con ictus no sometidos a

tratamiento de reperfusión y la falta de datos del EEG espectral que podrían tener repercusión sobre el número BIS. Tampoco estudiamos la correlación de BIS con la topografía lesional (localización del infarto) que podría ser una limitación ya que las derivaciones electroencefalográficas evaluadas por BIS son solo fronto-temporales.

#### **5.4 Resumen de factores asociados a pronóstico clínico**

En el conjunto de los 3 trabajos los factores o variables que se relacionaron con la evolución o el pronóstico clínico a los 3 meses en pacientes con ictus isquémicos agudo con tratamiento endovascular de reperfusión fueron:

- Edad.
- Hipertensión arterial.
- Glicemia basal.
- NIHSS basal o pre-procedimiento.
- ASPECTS.
- Uso de tPA endovenoso previo procedimiento.
- Oclusión de la ACI terminal.
- Recanalización.
- Tiempo desde el inicio de los síntomas hasta la recanalización.
- Numero BIS final >81.
- NIHSS a las 24 horas.
- Volumen de Infarto.
- Volumen de Infarto menor al umbral ajustado a la edad.

De todas estas variables, se asociaron de forma independiente con buena evolución clínica a los 3 meses en los distintos análisis multivariantes únicamente:

- Volumen de infarto menor al umbral ajustado a la edad ( primer trabajo)
- Edad (en los tres trabajos)
- NIHSS basal o pre-procedimiento en el segundo trabajo
- NIHSS a las 24 horas en el tercer trabajo.

Los resultados del análisis multivariante de factores asociados de forma independiente con el pronóstico funcional se ajustan a lo publicado en la literatura, con la excepción

del umbral de volumen de infarto ajustado a la edad que no había sido explorado previamente.

## 6. CONCLUSIONES

**En pacientes con ictus isquémico agudo, sometidos a tratamiento endovascular de reperfusión, en la fase aguda:**

1. El volumen de infarto ajustado a edad es un potente predictor de discapacidad a largo plazo. El umbral del volumen de infarto compatible con independencia funcional al tercer mes disminuye progresivamente con la edad.
2. En oclusiones del segmento M2 de la arteria cerebral media, la recanalización mediante procedimiento endovascular se asocia a un mejor pronóstico clínico en pacientes con déficit neurológico moderado a severo.
3. La monitorización de la actividad cortical con Bispectral Index (BIS) mediante el número BIS final es un marcador pronóstico precoz de mejoría clínica al alta. La monitorización con BIS permite identificar en las primeras horas entre los pacientes sin mejoría clínica, aquellos que presentarán recuperación neurológica posterior

## Bibliografía

1. Arboix, A.D., J. Pérez-Sempere, A, Álvarez Sabin J. Guía oficial para el diagnóstico y tratamiento del ictus. Ictus: tipos etiológicos y criterios diagnósticos. in Guías oficiales de la Sociedad Española de Neurología. 2004.
2. W. C. A Physico-Medical Essay Concerning the Late Frequency of Apoplexies Together With a General Method of Their Prevention and Cure: In a Letter to a Physician. Oxford, United Kingdom; The Theater. *Class Neurol Neurosurg Libr* 1995. 1995.
3. Hippocrates. The Genuine Works of Hippocrates: Translated From the Greek With a Preliminary Discourse and Annotations by Francis Adams. *Williams & Wilkins*. 1939.
4. Sacco RL, Kasner SE, Broderick JP, et al. An updated definition of stroke for the 21st century: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2013;44(7):2064–89. doi:10.1161/STR.0b013e318296aeca.
5. Bonita R. Epidemiology of stroke. *Lancet*. 1992;339.
6. Heuschmann PU, Di Carlo A, Bejot Y, et al. Incidence of stroke in Europe at the beginning of the 21st century. *Stroke*. 2009;40:1557–1563. doi:10.1161/STROKEAHA.108.535088.
7. Mathers CD, Stein C, Fat DM, et al. Global Burden of Disease 2000: version 2 methods and results. 2002;(50).
8. López-Pousa S, Vilalta J, Llinas J. Prevalencia de la enfermedad vascular cerebral en España: estudio en un area rural de Girona. *Rev Neurol*. 1995;23:1081–6. Available at: [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=8556597](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=8556597).
9. Díaz-guzmán J, Egido-herrero JA, Fuentes B, et al. Incidencia de ictus en España: estudio Iberictus . Datos del estudio piloto. *Rev Neurol (Paris)*. 2009;48:61–65. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19173202>.
10. Instituto Nacional de Estadística. Encuesta Nacional de Morbilidad Hospitalaria. 2006-2011. [consultado el 1 de diciembre de 2011]. 2011.
11. Arboix, A., Alvarez-Sabin, J. & Soler L. Stroke. Classification and diagnostic criteria. Ad hoc Editorial Committee of the Task Force on Cerebrovascular Diseases of SEN]. *Neurología*. 1998;13.
12. Fuentes B, Gállego J, Gil-Nuñez A, et al. Guía para el tratamiento preventivo del ictus isquémico y AIT (I). Actuación sobre los factores de riesgo y estilo de vida. *Neurología*. 2011. doi:10.1016/j.nrl.2011.06.002.

13. Kang, D.W. et al. Lesion patterns and mechanism of ischemia in internal carotid artery disease: a diffusion-weighted imaging study. *Arch Neurol.* 2002;58:1577–1582.
14. Arenillas, J.F. et al. Symptomatic, Progression and clinical recurrence of Doppler, middle cerebral artery stenosis: a long-term follow-up transcranial ultrasound study. *Stroke.* 2001;32(2892-2904).
15. Holmstedt C a, Turan TN, Chimowitz MI. Atherosclerotic intracranial arterial stenosis: risk factors, diagnosis, and treatment. *Lancet Neurol.* 2013;12(11):1106–14. doi:10.1016/S1474-4422(13)70195-9.
16. Amarenco P. Atherosclerotic disease of the aortic arch and the 1474–1479, risk of ischemic stroke. *N Engl J Med* 1994;331.
17. Tejedor ED. Guía para el diagnóstico y tratamiento del ictus. *Guías Of la Soc Española ....* 2006.
18. Serena J, Marti-Fàbregas J, Santamarina E, Rodríguez JJ, Perez-Ayuso MJ, Masjuan J, Segura T, Gállego J, Dávalos A; CODICIA, Right-to-Left Shunt in Cryptogenic Stroke Study; Stroke Project of the Cerebrovascular Diseases Study Group SS of N. Recurrent stroke and massive right-to-left shunt: results from the prospective Spanish multicenter (CODICIA) study. *Stroke.*
19. Meier B, Kalesan B, Mattle HP, Khattab AA, Hildick-Smith D, Dudek D, Andersen G, Ibrahim R, Schuler G, Walton AS, Wahl A, Windecker S JPPTI. Percutaneous closure of patent foramen ovale in cryptogenic embolism. *N Engl J M.*
20. Pantoni L. Cerebral small vessel disease: from pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges. *Lancet Neurol.* 2010;9(7):689–701. doi:10.1016/S1474-4422(10)70104-6.
21. Román GC. Vascular Dementia: Distinguishing Characteristics, Treatment, and Prevention. 2003;(Mid):296–304.
22. Bamford J1, Sandercock P, Dennis M, Burn J WC. Classification and natural history of clinically identifiable subtypes of cerebral infarction. *Lancet* 1991 Jun 22;337(8756)1521-6.
23. Levy D.E. How transient are transient ischemic attacks? *Neurol* 1988;38674–677.
24. Shah SH, Saver JL, Kidwell CS, Albers GW, Rothwell PM AH, Koroshetz WJ, Inatomi Y, Uchino M, Demchuk AM, Coutts SB P, F, Alvarez-Sabin JS, Sander D, Sander K, Restrepo L, Wityk RJ M, JJ EJ. A multicenter pooled, patient-level data analysis of diffusion- weighted MRI in TIA patients. *Stroke*2007;38:463,.
25. Oppenheim C, Stanescu R, Dormont D, et al. False-negative diffusion-weighted MR findings in acute ischemic stroke. *AJNR Am J Neuroradiol.*

- 2000;21(8):1434–40. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11003275>.
26. RD. Z. Stroke Wars: Episode IV. CT Strikes Back. *AJNR Am J Neuroradiol* 2004; 25 1304-1309.
  27. Von Kummer R, Allen KL, Holle R et al. Acute stroke: usefulness of early CT findings before thrombolytic therapy. *Radiol* 1999;212333–339.
  28. Pexman JH, Barber P a, Hill MD, et al. Use of the Alberta Stroke Program Early CT Score (ASPECTS) for assessing CT scans in patients with acute stroke. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2001;22(8):1534–42. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11559501>.
  29. Brazzelli M, Sandercock P, Chappell F, Celani M, Righetti E A, N, Wardlaw J DJ. Magnetic resonance imaging versus computed tomography for detection of acute vascular lesions in patients presenting with stroke symptoms. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;(4)CD007424.
  30. Olivot JM AG. Using advanced MRI techniques for patient Cardiovasc, selection before acute stroke therapy. *Curr Treat Options* 2010;12230–239, Med.
  31. Thomalla G1, Cheng B, Ebinger M, Hao Q, Tourdias T, Wu O, Kim JS, Breuer L, Singer OC, Warach S, Christensen S, Treszl A, Forkert ND, Galinovic I, Rosenkranz M, Engelhorn T, Köhrmann M, Endres M, Kang DW, Dousset V, Sorensen AG, Liebeskind DS, Fiebich JB, GCS and VII. DWI-FLAIR mismatch for the identification of patients with acute ischaemic stroke within 4-5 h of symptom onset (PRE-FLAIR): a multicentre observational study. *Lancet Neurol* 2011 Nov;10(11)978-86 doi 101016/S1474-4422(11)70192-2 Epub 2011 Oct 4.
  32. Burdette JH, Elster AD RP. Acute cerebral infarction: quantification of spin-density and T2 shine-through phenomena on diffusionweighted MR images. *Radiol* 1999;212333–339.
  33. Latchaw RE, Yonas H, Hunter GJ et al. Guidelines and recommendations for perfusion imaging in cerebral ischemia. *Stroke* 2003; 34 1084-1104.
  34. Na DG, Ryoo JW, Lee KH et al. Multiphasic perfusion computed tomography in hyperacute ischemic stroke: comparison with diffusion and perfusion magnetic resonance imaging. *J Comp Assit Tomogr* 2003; 27 194- 206.
  35. Wintermark M, Reichert M, Thiran JP et al. Comparison of admission perfusion computed tomography and qualitative diffusion- and perfusion-weighted magnetic resonance imaging in acute stroke patients. *Ann Neurol* 2002; 51 417-432.
  36. Lansberg MG1, Straka M, Kemp S, Mlynash M, Wechsler LR, Jovin TG, Wilder MJ, Lutsep HL, Czartoski TJ, Bernstein RA, Chang CW, Warach S, Fazekas F, Inoue M, Tipirneni A, Hamilton SA, Zaharchuk G, Marks MP, Bammer R AGD 2 study investigators. MRI profile and response to endovascular reperfusion after

- stroke (DEFUSE 2): a prospective cohort study. *Lancet Neurol* 2012 Oct;11(10)860-7 doi 101016/S1474-4422(12)70203-X Epub 2012 Sep 4.
37. Fisher M1 AG. Advanced imaging to extend the therapeutic time window of acute ischemic stroke. *Ann Neurol* 2013 Jan;73(1)4-9 doi 101002/ana23744.
  38. Molina CA1, Montaner J, Abilleira S, Arenillas JF, Ribó M, Huertas R, Romero F A-SJ. Time course of tissue plasminogen activator-induced recanalization in acute cardioembolic stroke: a case-control. *Stroke* 1;32(12)2821-7, 2001 Dec.
  39. Zanette EM1, Roberti C, Mancini G, Pozzilli C, Bragoni M TD. Spontaneous middle cerebral artery reperfusion in ischemic stroke. A follow-up study with transcranial Doppler. *Stroke* 1995 Mar;26(3)430-3.
  40. Molina CA1, Alexandrov AV, Demchuk AM, Saqqur M, Uchino K A-SJ. Improving the predictive accuracy of recanalization on stroke outcome in patients treated with tissue plasminogen activator. *Stroke* 2004 Jan;35(1)151-6 Epub 2003 Dec 11.
  41. Braaten JV1, Goss RA FC. Ultrasound reversibly disaggregates fibrin fibers. *Thromb Haemost* 1997 Sep;78(3)1063-8.
  42. Sameshima F, Futami S, Morita Y et al. SN 1999; 51: 300-309. Clinical usefulness of and problems with three-dimensional CT angiography for the evaluation of atherosclerotic stenosis of the carotid artery: comparison with conventional angiography, MRA, and ultrasound sonography. *Surg Neurol* 1999; 51 300-309.
  43. U-King-Im JM, Trivedi RA, Graves MJ et al. Contrast-enhanced MR angiography for carotid disease. Diagnostic and potential clinical impact. *Neurol* 2004; 62 1282-1290.
  44. Dávalos A, Castillo J, Martínez-Vila E for the CDSG of the SS of N. Delay in neurological attention and stroke outcome. *Stroke* 1995; 26 2233-2237.
  45. Indredavik B, Bakke F, Solberg R et al. Benefit of a Stroke Unit: A randomized controlled trial. *Stroke* 1991; 22 1026-1031.
  46. Lanthorne P, Williams BO, Gilchrist W HK. Do stroke units save lives? *Lancet* 1993; 342 395-398.
  47. Ringelstein EB, Chamorro A, Kaste M, et al. European Stroke Organisation recommendations to establish a stroke unit and stroke center. *Stroke*. 2013;44(3):828–40. doi:10.1161/STROKEAHA.112.670430.
  48. Diez-Tejedor E FB. Acute care in stroke: Do stroke units make the difference? *Cerebrovasc Dis* 2001; 11 (Suppl 1) 31-39.
  49. Jauch EC, Saver JL, Adams HP, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from



- the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2013;44(3):870–947. doi:10.1161/STR.0b013e318284056a.
50. Ribo M1, Molina C, Montaner J, Rubiera M, Delgado-Mederos R, Arenillas JF, Quintana M A-SJ. Acute hyperglycemia state is associated with lower tPA-induced recanalization rates in stroke patients. *Stroke* 2005 Aug;36(8)1705-9 Epub 2005 Jul 7.
  51. Baird TA, Parsons MW, Phan T et al. Persistent poststroke hyperglycemia is independently associated with infarct expansion and worse clinical outcome. *Stroke* 2003; 34 2208-2214.
  52. Dávalos A1, Ricart W, Gonzalez-Huix F, Soler S, Marrugat J, Molins A, Suñer R GD. Effect of malnutrition after acute stroke on clinical outcome. *Stroke* 1996 Jun;27(6)1028-32.
  53. Higashida RT, Furlan AJ, Roberts H, et al. Trial design and reporting standards for intra-arterial cerebral thrombolysis for acute ischemic stroke. *Stroke*. 2003;34(8):e109–37. doi:10.1161/01.STR.0000082721.62796.09.
  54. Randomised controlled trial of streptokinase, aspirin, and combination of both in treatment of acute ischaemic stroke. Multicentre Acute Stroke Trial--Italy (MAST-I) Group. *Lancet* 1995 Dec 9;346(8989)1509-14.
  55. Thrombolytic therapy with streptokinase in acute ischemic stroke. The Multicenter Acute Stroke Trial--Europe Study Group. *N Engl J Med* 1996 Jul 18;335(3)145-50.
  56. Friedman H, Koroshetz W, Qureshi N. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 1996;333(24). Available at: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM199605233342114>. Accessed April 13, 2014.
  57. Katzan IL1, Hammer MD, Furlan AJ, Hixson ED NDCCHSSQIT. Quality improvement and tissue-type plasminogen activator for acute ischemic stroke: a Cleveland update. *Stroke* 2003 Mar;34(3)799-800 Epub 2003 Feb 13.
  58. Hacke W1, Kaste M, Bluhmki E, Brozman M, Dávalos A, Guidetti D, Larrue V, Lees KR, Medeghri Z, Machnig T, Schneider D, von Kummer R, Wahlgren N TDEI. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2008 Sep 25;359(13)1317-29 doi 101056/NEJMoa0804656.
  59. Alexandrov AV1, Molina CA, Grotta JC, Garami Z, Ford SR, Alvarez-Sabin J, Montaner J, Saqqur M, Demchuk AM, Moyé LA, Hill MD WACI. Ultrasound-enhanced systemic thrombolysis for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2004 Nov 18;351(21)2170-8.
  60. Wolpert SM1, Bruckmann H, Greenlee R, Wechsler L, Pessin MS del ZG. Neuroradiologic evaluation of patients with acute stroke treated with recombinant

- tissue plasminogen activator. The rt-PA Acute Stroke Study Group. *AJNR Am J Neuroradiol* 1993 Jan-Feb;14(1)3-13.
61. Yepes M1, Roussel BD, Ali C VD. Tissue-type plasminogen activator in the ischemic brain: more than a thrombolytic. *Trends Neurosci* 2009 Jan;32(1)48-55 doi 101016/j.tins200809006 Epub 2008 Oct 27.
  62. Abou-Chebl A. Endovascular treatment of acute ischemic stroke may be safely performed with no time window limit in appropriately selected patients. *Stroke*. 2010;41(9):1996–2000. doi:10.1161/STROKEAHA.110.578997.
  63. Parsons M1, Spratt N, Bivard A, Campbell B, Chung K, Miteff F, O'Brien B, Bladin C, McElduff P, Allen C, Bateman G, Donnan G, Davis S LC. A randomized trial of tenecteplase versus alteplase for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2012 Mar 22;366(12)1099-107 doi 101056/NEJMoal109842.
  64. Hacke W, Furlan AJ A-RY et al. Intravenous desmoteplase in patients with acute ischaemic stroke selected by MRI perfusion-diffusion weighted imaging or perfusion CT (DIAS-2): a prospective, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet Neurol* 2009;8:141-150.
  65. Furlan A, Higashida R WL et al. Intra-arterial prourokinase for acute ischemic stroke. The PROACT II study: a randomized controlled trial. Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism. *Jama* 1999;282:2003-2011.
  66. Del Zoppo GJ, Higashida RT FA et al. PROACT: a phase II randomized trial of recombinant pro-urokinase by direct arterial delivery in acute middle cerebral artery stroke. PROACT Investigators. Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism. *Stroke* 1998;29:4-11.
  67. Ogawa A, Mori E MK et al. Randomized trial of intraarterial infusion of urokinase within 6 hours of middle cerebral artery stroke: the middle cerebral artery embolism local fibrinolytic intervention trial (MELT) Japan. *Stroke* 2007;38:2633-2639.
  68. The Interventional Management of Stroke (IMS) II Study. *Stroke* 2007;38:2127-2135.
  69. Smith WS, Sung G SS et al. Safety and efficacy of mechanical embolectomy in acute ischemic stroke: results of the MERCI trial. *Stroke* 2005;36:1432-1438.
  70. The penumbra pivotal stroke trial: safety and effectiveness of a new generation of mechanical devices for clot removal in intracranial large vessel occlusive disease. *Stroke* 2009;40:2761-2768.
  71. Nogueira RG1, Yoo AJ, Buonanno FS HJ. Endovascular approaches to acute stroke, part 2: a comprehensive review of studies and trials. *AJNR Am J Neuroradiol* 2009 May;30(5)859-75 doi 103174/ajnrA1604 Epub 2009 Apr 22.

72. Saver JL<sup>1</sup>, Jahan R, Levy EI, Jovin TG, Baxter B, Nogueira RG, Clark W, Budzik R ZOST. Solitaire flow restoration device versus the Merci Retriever in patients with acute ischaemic stroke (SWIFT): a randomised, parallel-group, non-inferiority trial. *Lancet* 2012 Oct 6;380(9849)1241-9 doi 101016/S0140-6736(12)61384-1 Epub 2012 Aug 26.
73. Nogueira RG<sup>1</sup>, Lutsep HL, Gupta R, Jovin TG, Albers GW, Walker GA, Liebeskind DS SWT 2 T. Trevo versus Merci retrievers for thrombectomy revascularisation of large vessel occlusions in acute ischaemic stroke (TREVO 2): a randomised trial. *Lancet* 2012 Oct 6;380(9849)1231-40 doi 101016/S0140-6736(12)61299-9 Epub 2012 Aug 26.
74. Pagola J<sup>1</sup>, Rubiera M, Flores A, Rodríguez-Luna D, Piñeiro S, Muchada MA, Quintana M, Alvarez-Sabin J, Molina CA RM. Selecting endovascular treatment strategy according to the location of intracranial occlusion in acute stroke. *Cerebrovasc Dis* 2013;35(6)502-6 doi 101159/000350198 Epub 2013 Jun 6.
75. Broderick JP<sup>1</sup>, Palesch YY, Demchuk AM, Yeatts SD, Khatri P, Hill MD, Jauch EC, Jovin TG, Yan B, Silver FL, von Kummer R, Molina CA, Demaerschalk BM, Budzik R, Clark WM, Zaidat OO, Malisch TW, Goyal M, Schonewille WJ, Mazighi M, Engelter ST, Anderson C, Sp TTIM of S (IMS) II. Endovascular therapy after intravenous t-PA versus t-PA alone for stroke. *N Engl J Med* 2013 Mar 7;368(10)893-903 doi 101056/NEJMoa1214300 Epub 2013 Feb 7.
76. Ciccone A VLSEI. Endovascular treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2013 Jun 20;368(25)2433-4.
77. Molina CA<sup>1</sup>, Chamorro A, Rovira A, de Miquel A, Serena J, Roman LS, Jovin TG, Davalos A CE. 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 101111/ijvs12157 [Epub ahead print].
78. Nogueira RG<sup>1</sup>, Gupta R DA. IMS-III and SYNTHESIS Expansion trials of endovascular therapy in acute ischemic stroke: how can we improve? *Stroke* 2013 Nov;44(11)3272-4 doi 101161/STROKEAHA113002380 Epub 2013 Oct 10.
79. J. R. Cerebral vascular accidents in patients over the age of 60. II. Prognosis. *Scott Med J* 1957 May;2(5)200-15.
80. Sulter G<sup>1</sup>, Steen C DKJ. Use of the Barthel index and modified Rankin scale in acute stroke trials.
81. Pendlebury ST, Mariz J, Bull L, Mehta Z RP. MoCA, ACE-R, and MMSE versus the National Institute of Neurological Disorders and Stroke-Canadian Stroke Network Vascular Cognitive Impairment Harmonization Standards Neuropsychological Battery after TIA and stroke. *Stroke* 2012;43:464-469.

82. Saposnik G1, Fang J, Kapral MK, Tu JV, Mamdani M, Austin P JSI of the R of the CSN (RCSN); SORC (SORCan) WG. The iScore predicts effectiveness of thrombolytic therapy for acute ischemic stroke. *Stroke* 2012 May;43(5)1315-22 doi 101161/STROKEAHA111646265 Epub 2012 Feb 3.
83. Strbian D1, Meretoja A, Ahlhelm FJ, Pitkaniemi J, Lyrer P, Kaste M, Engelter S TT. Predicting outcome of IV thrombolysis-treated ischemic stroke patients: the DRAGON score. *Neurol* 2012 Feb 7;78(6)427-32 doi 101212/WNL0b013e318245d2a9.
84. Lansberg MG1, Schrooten M, Bluhmki E, Thijs VN SJ. Treatment time-specific number needed to treat estimates for tissue plasminogen activator therapy in acute stroke based on shifts over the entire range of the modified Rankin Scale. *Stroke* 2009 Jun;40(6)2079-84 doi 101161/STROKEAHA108540708 Epub 2009 Apr 16.
85. Khatri P1, Yeatts SD2, Mazighi M3, Broderick JP4, Liebeskind DS5, Demchuk AM6, Amarenco P3, Carrozzella J4, Spilker J4, Foster LD2, Goyal M6, Hill MD6, Palesch YY2, Jauch EC2, Haley EC7, Vagal A4 TTIIT. Time to angiographic reperfusion and clinical outcome after acute ischaemic stroke: an analysis of data from the Interventional Management of Stroke (IMS III) phase 3 trial. *Lancet Neurol* 2014 Jun;13(6)567-74 doi 101016/S1474-4422(14)70066-3 Epub 2014 Apr 27.
86. Khatri P1, Yeatts SD2, Mazighi M3, Broderick JP4, Liebeskind DS5, Demchuk AM6, Amarenco P3, Carrozzella J4, Spilker J4, Foster LD2, Goyal M6, Hill MD6, Palesch YY2, Jauch EC2, Haley EC7, Vagal A4 TTIIT. Time to angiographic reperfusion and clinical outcome after acute ischaemic stroke: an analysis of data from the Interventional Management of Stroke (IMS III) phase 3 trial. *Lancet Neurol* 2014 Jun;13(6)567-74 doi 101016/S1474-4422(14)70066-3 Epub 2014 Apr 27.
87. Montaner JI A-SJ. La escala de Ictus del National Institute of Health y su adaptacion al español.
88. Nedeltchev K, Schwegler B, Haefeli T, et al. Outcome of stroke with mild or rapidly improving symptoms. *Stroke*. 2007;38(9):2531-5. doi:10.1161/STROKEAHA.107.482554.
89. Smith EE1, Abdullah AR, Petkovska I, Rosenthal E, Koroshetz WJ SL. Poor outcomes in patients who do not receive intravenous tissue plasminogen activator because of mild or improving ischemic stroke. *Stroke* 2005 Nov;36(11)2497-9 Epub 2005 Oct 6.
90. Alexandrov A V, Hall CE, Labiche L a, Wojner AW, Grotta JC. Ischemic stunning of the brain: early recanalization without immediate clinical improvement in acute ischemic stroke. *Stroke*. 2004;35(2):449-52. doi:10.1161/01.STR.0000113737.58014.B4.

91. Von Kummer R, Bourquain H, Bastianello S, Bozzao L, Manelfe C, Meier D HW. Early prediction of irreversible brain damage after ischemic stroke on CT. *Radiol* 2001;21995–100.
92. Hallett M. Functional reorganization after lesions of the human brain: studies with transcranial magnetic stimulation. *Rev Neurol (Paris)* 2001;157822–826.
93. Willey JZ<sup>1</sup>, Ortega-Gutierrez S, Petersen N, Khatri P, Ford AL, Rost NS, Ali LK, Gonzales NR, Merino JG, Meyer BC MR. Impact of acute ischemic stroke treatment in patients >80 years of age: the specialized program of translational research in acute stroke (SPOTRIAS) consortium experience. *Stroke* 2012 Sep;43(9):2369-75 doi 10.1161/STROKEAHA.112660993 Epub 2012 Jul 12.
94. Chandra R V, Leslie-Mazwi TM, Oh DC, et al. Elderly patients are at higher risk for poor outcomes after intra-arterial therapy. *Stroke*. 2012;43(9):2356–61. doi:10.1161/STROKEAHA.112.650713.
95. Petcu EB<sup>1</sup>, Sfredel V, Platt D, Herndon JG, Kessler C P-WA. Cellular and molecular events underlying the dysregulated response of the aged brain to stroke: a mini-review. *Gerontol* 2008;54(1)6-17 Epub 2007 Dec 21.
96. Copen WA<sup>1</sup>, Rezai Gharai L, Barak ER, Schwamm LH, Wu O, Kamalian S, Gonzalez RG SP. Existence of the diffusion-perfusion mismatch within 24 hours after onset of acute stroke: dependence on proximal arterial occlusion. *Radiol* 2009 Mar;250(3)878-86 doi 10.1148/radiol2503080811 Epub 2009 Jan 21.
97. Albers GW<sup>1</sup>, Thijs VN, Wechsler L, Kemp S, Schlaug G, Skalabrin E, Bammer R, Kakuda W, Lansberg MG, Shuaib A, Coplin W, Hamilton S, Moseley M MMDI. Magnetic resonance imaging profiles predict clinical response to early reperfusion: the diffusion and perfusion imaging evaluation for understanding stroke evolution (DEFUSE) study. *Ann Neurol* 2006 Nov;60(5)508-17.
98. Davis SM<sup>1</sup>, 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 DPE 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 Apr;7(4)299-309 doi 10.1016/S1474-4422(08)70044-9 Epub 2008 Feb 28.
99. Nagakane Y, Christensen S, Brekenfeld C, et al. EPITHET: Positive Result After Reanalysis Using Baseline Diffusion-Weighted Imaging/Perfusion-Weighted Imaging Co-Registration. *Stroke*. 2011;42(1):59–64. doi:10.1161/STROKEAHA.110.580464.
100. Zaidi SF, Aghaebrahim A, Urra X, et al. Final infarct volume is a stronger predictor of outcome than recanalization in patients with proximal middle cerebral artery occlusion treated with endovascular therapy. *Stroke*. 2012;43(12):3238–44. doi:10.1161/STROKEAHA.112.671594.

101. Yoo AJ1, Chaudhry ZA, Nogueira RG, Lev MH, Schaefer PW, Schwamm LH, Hirsch JA GR. Stroke, Infarct volume is a pivotal biomarker after intra-arteria. *Stroke* 2012 May;43(5)1323-30 doi 101161/STROKEAHA111639401 Epub 2012 Mar Ther.
102. Saver JL1, Johnston KC, Homer D, Wityk R, Koroshetz W, Truskowski LL HE. Infarct volume as a surrogate or auxiliary outcome measure in ischemic stroke clinical trials. The RANTTAS Investigators. *Stroke* 1999 Feb;30(2)293-8.
103. Group. TNI of ND and S rt-PSS. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 1995 Dec 14;333(24)1581-7.
104. Berger C1, Fiorelli M, Steiner T, Schäbitz WR, Bozzao L, Bluhmki E, Hacke W von KR. Hemorrhagic transformation of ischemic brain tissue: asymptomatic or symptomatic? *Stroke* 2001 Jun;32(6)1330-5.
105. Mokin M1, Kan P, Kass-Hout T, Abla AA, Dumont TM, Snyder KV, Hopkins LN, Siddiqui AH LE. Intracerebral hemorrhage secondary to intravenous and endovascular intraarterial revascularization therapies in acute ischemic stroke: an update on risk factors, predictors, and management. *Neurosurg Focus* 2012 Apr;32(4)E2 doi 103171/20121FOCUS11352.
106. Hernández-Pérez M1, Pérez de la Ossa N, Aleu A, Millán M, Gomis M, Dorado L, López-Cancio E, Jovin T DA. Natural History of Acute Stroke due to Occlusion of the Middle Cerebral Artery and Intracranial Internal Carotid Artery. *J Neuroimaging* 2013 Nov 19 doi 101111/jon12062 [Epub ahead print].
107. Rangaraju S1, Owada K, Noorian AR, Nogueira RG, Nahab F, Glenn BA, Belagaje SR, Anderson AM, Frankel MR GR. Comparison of final infarct volumes in patients who received endovascular therapy or intravenous thrombolysis for acute intracranial large-vessel occlusions. *JAMA Neurol* 2013 Jul;70(7)831-6 doi 101001/jamaneurol2013413.
108. Bhatia R1, Hill MD, Shobha N, Menon B, Bal S, Kochar P, Watson T, Goyal M DA. Low rates of acute recanalization with intravenous recombinant tissue plasminogen activator in ischemic stroke: real-world experience and a call for action. *Stroke* 2010 Oct;41(10)2254-8 doi 101161/STROKEAHA110592535 Epub 2010 Sep 9.
109. Gibo H, Carver CC, Rhoton AL Jr, Lenkey C MR. Microsurgical anatomy of the middle cerebral artery. *J Neurosurg* 1981;54151-169.
110. Tomsick T1, Broderick J, Carrozella J, Khatri P, Hill M, Palesch Y KJIM of SII. Revascularization results in the Interventional Management of Stroke II trial. *AJNR Am J Neuroradiol* 2008 Mar;29(3)582-7 doi 103174/ajnrA0843.
111. Shi Z-S, Loh Y, Walker G, Duckwiler GR. Clinical outcomes in middle cerebral artery trunk occlusions versus secondary division occlusions after mechanical thrombectomy: pooled analysis of the Mechanical Embolus Removal in Cerebral

- Ischemia (MERCi) and Multi MERCi trials. *Stroke*. 2010;41(5):953–60. doi:10.1161/STROKEAHA.109.571943.
112. Rahme R, Abruzzo T a, Martin RH, et al. Is intra-arterial thrombolysis beneficial for M2 occlusions? Subgroup analysis of the PROACT-II trial. *Stroke*. 2013;44(1):240–2. doi:10.1161/STROKEAHA.112.671495.
  113. Abilleira S, Cardona P, Ribó M, et al. Outcomes of a Contemporary Cohort of 536 Consecutive Endovascular Therapy. 2014. doi:10.1161/STROKEAHA.
  114. DS. L. Collateral circulation. *Stroke* 2003 Sep;34(9)2279-84 Epub 2003 Jul 24.
  115. Liebeskind DS1 SN. How well do blood flow imaging and collaterals on angiography predict brain at risk? *Neurol* 2012 Sep 25;79(13 Suppl 1)S105-9.
  116. Christoforidis GA1, Mohammad Y, Kehagias D, Avutu B SA. Angiographic assessment of pial collaterals as a prognostic indicator following intra-arterial thrombolysis for acute ischemic stroke. *AJNR Am J Neuroradiol* 2005 Aug;26(7)1789-97.
  117. Christoforidis GA1, Karakasis C, Mohammad Y, Caragine LP, Yang M SA. Predictors of hemorrhage following intra-arterial thrombolysis for acute ischemic stroke: the role of pial collateral formation. *AJNR Am J Neuroradiol* 2009 Jan;30(1)165-70 doi 103174/ajnrA1276 Epub 2008 Sep 3.
  118. Bang OY1, Saver JL, Kim SJ, Kim GM, Chung CS, Ovbiagele B, Lee KH LD. Collateral flow predicts response to endovascular therapy for acute ischemic stroke. *Stroke* 2011 Mar;42(3)693-9 doi 101161/STROKEAHA110595256 Epub 2011 Jan 13.
  119. Liebeskind DS1, Tomsick TA, Foster LD, Yeatts SD, Carrozzella J, Demchuk AM, Jovin TG, Khatri P, von Kummer R, Sugg RM, Zaidat OO, Hussain SI, Goyal M, Menon BK, Al Ali F, Yan B, Palesch YY BJIII. Collaterals at angiography and outcomes in the Interventional Management of Stroke (IMS) III trial. *Stroke* 2014 Mar;45(3)759-64 doi 101161/STROKEAHA113004072 Epub 2014 Jan 28.
  120. Ribo M1, Flores A, Rubiera M, Pagola J, Sargento-Freitas J, Rodriguez-Luna D, Coscojuela P, Maisterra O, Piñeiro S, Romero FJ, Alvarez-Sabin J MC. Extending the time window for endovascular procedures according to collateral pial circulation. *Stroke* 2011 Dec;42(12)3465-9 doi 101161/STROKEAHA111623827 Epub 2011 Sep 29.
  121. Foerch C1, Montaner J, Furie KL, Ning MM LE. Invited article: searching for oracles? Blood biomarkers in acute stroke. *Neurol* 2009 Aug 4;73(5)393-9 doi 101212/WNL0b013e3181b05ef9.
  122. Whiteley W1, Jackson C, Lewis S, Lowe G, Rumley A, Sandercock P, Wardlaw J, Dennis M SC. Inflammatory markers and poor outcome after stroke: a

- prospective cohort study and systematic review of interleukin-6. *PLoS Med* 2009 Sep;6(9)e1000145 doi 101371/journal.pmed1000145 Epub 2009 Sep 8.
123. Whiteley W1, Wardlaw J, Dennis M, Lowe G, Rumley A, Sattar N, Welsh P, Green A, Andrews M SP. The use of blood biomarkers to predict poor outcome after acute transient ischemic attack or ischemic stroke. *Stroke* 2012 Jan;43(1)86-91 doi 101161/STROKEAHA111634089 Epub 2011 Oct 20.
  124. Urwyler SA, Schuetz P, Fluri F, Morgenthaler NG, Zweifel C, Bergmann A, Bingisser R, Kappos L, Steck A, Engelter S, Müller B, Christ-Crain M KM. Prognostic value of copeptin: one-year outcome in patients with acute stroke. *Stroke* 2010 Jul;41(7)1564-7 doi 101161/STROKEAHA110584649 Epub 2010 May 27.
  125. Montaner J1, Molina CA, Monasterio J, Abilleira S, Arenillas JF, Ribó M, Quintana M A-SJ. Matrix metalloproteinase-9 pretreatment level predicts intracranial hemorrhagic complications after thrombolysis in human stroke. *Circ* 2003 Feb 4;107(4)598-603.
  126. Sorimachi T, Fujii Y, Tsuchiya N, et al. Blood pressure in the artery distal to an intraarterial embolus during thrombolytic therapy for occlusion of a major artery: a predictor of cerebral infarction following good recanalization. *J Neurosurg*. 2005;102(5):870–8. doi:10.3171/jns.2005.102.5.0870.
  127. Flores A, Sargento-Freitas J, Pagola J, et al. Arterial blood gas analysis of samples directly obtained beyond cerebral arterial occlusion during endovascular procedures predicts clinical outcome. *J Neuroimaging*. 2013;23(2):180–4. doi:10.1111/j.1552-6569.2011.00667.x.
  128. Mecarelli O1, Pro S, Randi F, Dispenza S, Correnti A, Pulitano P, Vanacore N, Vicenzini E TD. EEG patterns and epileptic seizures in acute phase stroke. *Cerebrovasc Dis* 2011;31(2)191-8 doi 101159/000321872 Epub 2010 Dec 11.
  129. De Reuck J1, Goethals M, Claeys I, Van Maele G DCM. EEG findings after a cerebral territorial infarct in patients who develop early- and late-onset seizures. *Eur Neurol* 2006;55(4)209-13 Epub 2006 Jun 13.
  130. Recart A1, Gasanova I, White PF, Thomas T, Ogunnaike B, Hamza M WA. The effect of cerebral monitoring on recovery after general anesthesia: a comparison of the auditory evoked potential and bispectral index devices with standard clinical practice. *Anesth Analg* 2003 Dec;97(6)1667-74.
  131. MT A. Quantitative EEG correlations with brain glucose metabolic rate during anesthesia in volunteers. *Anesthesiol* 1998 Aug;89(2)323-33.
  132. Estruch-Pérez MJ1, Ausina-Aguilar A, Barberá-Alacreu M, Sánchez-Morillo J, Solaz-Roldán C M-S-VM. Bispectral index changes in carotid surgery. *Ann Vasc Surg* 2010 Apr;24(3)393-9 doi 101016/j.avsg200908005 Epub 2009 Nov 25.



133. Villacorta J1, Kerbaul F, Collart F, Guidon C, Bonnet M, Guillen JC GF. Perioperative cerebral ischaemia in cardiac surgery and BIS. *Anaesth Intensive Care* 2005 Aug;33(4)514-7.
134. Abilleira S1, Dávalos A, Chamorro A, Alvarez-Sabín J, Ribera A GMCSC and TSG. 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 Jul;42(7)2001-6 doi 101161/STROKEAHA110605030 Epub 2011 May 12.
135. Saposnik G1, Di Legge S, Webster F H V. Predictors of major neurologic improvement after thrombolysis in acute stroke. *Neurol* 2005 Oct 25;65(8)1169-74.
136. Van der Worp HB1, Claus SP, Bär PR, Ramos LM, Algra A, van Gijn J KL. Reproducibility of measurements of cerebral infarct volume on CT scans. *Stroke* 2001 Feb;32(2)424-30.
137. Font MA1, Arboix A KJ. Angiogenesis, neurogenesis and neuroplasticity in ischemic stroke. *Curr Cardiol Rev* 2010 Aug;6(3)238-44 doi 102174/157340310791658802.
138. Khan M1, Goddeau RP Jr2, Zhang J2, Moonis M2 HN. Predictors of Outcome following Stroke due to Isolated M2 Occlusions. *Cerebrovasc Dis Extra* 2014 Mar 7;4(1)52-60 doi 101159/000360075 eCollection 2014.
139. Estruch-Pérez MJ1, Barberá-Alacreu M, Ausina-Aguilar A, Soliveres-Ripoll J, Solaz-Roldán C M-S-VM. Bispectral index variations in patients with neurological deficits during awake carotid endarterectomy. *Eur J Anaesthesiol* 2010 Apr;27(4)359-63 doi 101097/EJA0b013e32833618ca.
140. Uematsu D1, Greenberg JH, Reivich M HW. Direct evidence for calcium-induced ischemic and reperfusion injury. *Ann Neurol* 1989 Aug;26(2)280-3.
141. Takeuchi N1 IS. Maladaptive plasticity for motor recovery after stroke: mechanisms and approaches. *Neural Plast* 2012;2012359728 doi 101155/2012/359728 Epub 2012 Jun 26.

## **8. Anexos**

### **8.1 Escalas**

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

##### 1a. Nivel de conciencia

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

##### 1b. Preguntas LOC

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

##### 1c. Órdenes LOC

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

##### 2. Mirada

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

##### 3. Campos visuales

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

##### 4. Parálisis facial

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

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

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

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

- 0. No claudica
- 1. Claudica

2. Algún esfuerzo contra gravedad
3. Sin esfuerzo contra gravedad
4. Ningún movimiento

7. Ataxia de miembros
0. Ausente
1. Presente en una extremidad
2. Presente en dos extremidades

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

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

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

11. Extinción e inatención (negligencia)
0. Normal
1. Parcial (sólo una modalidad afecta)
2. Completa (más de una modalidad)

### **8.1.2 Escala de Rankin modificada (mRS)**

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

### Escala MOST (Multimodal Outcome Score for Stroke Thrombolysis)

<b>Factor</b>	<b>Puntuación</b>
NIHSS escala	
<10	0
11–20	1
>20	2
ASPECTS	
>7	0
≤7	1
Proximal occlusion	
No	0
Si	1
Presion Arterial Sistolica	
≤150 mm Hg	0
>150 mm Hg	1
Recanalización < 300 minutos	
Completo	0
Parcial	1
No	2
Total score 0–7	

## **Escala DRAGON**

### **Signo de la arteria cerebral hiperdensa/signos precoces**

Ambos = 2  
Alguno = 1  
Ninguno = 0

### **modified Rankin Scale (mRS)**

>1 = 1  
0-1 = 0

### **Edad**

≥80 = 2  
65-79 = 1  
<65 = 0

### **Niveles de Glucosa basales**

>144 mg/dL = 1  
< 144 = 0

### **Inicio del tratamiento de reperfusión**

>90 minutos = 1  
<90 minutos = 0

### **Escala NIHSS**

>15 = 3  
10-15 = 2  
5-9 = 1  
0-4 = 0.

Total score 0-10

## 8.2 ACRÓNIMOS Y ABREVIACIONES

ACA: Arteria cerebral anterior.

ACI: Arteria carótida interna.

ACM: Arteria cerebral media.

ACM M2: Segmento posterior a la división de la M1 de la arteria cerebral media

ADC: Coeficiente Aparente de Difusion

ACP: Arteria cerebral posterior.

AHA: American Heart Association

AIT: Accidente isquémico transitorio

angioTC: Angiografía por Tomografía Computerizada

angioRM: Angiografía por Resonancia Magnética

ASA: American Stroke Association

ATLANTIS: Alteplase Thrombolysis for Acute Noninterventional Therapy in Ischemic Stroke

BIS: Bispectral Index

CLOTBUST-ER: Combined Lysis of Thrombus with Ultrasound and Systemic Tissue Plasminogen Activator (tpa) for Emergent Revascularization.

DM: Diabetes Mellitus

DTC: Doppler transcraneal

DTSA: Doppler troncos supraaórticos

DWI: Diffusionweighted imaging (Imagen ponderada en difusión)

ECASS: European Cooperative Acute Stroke Study

EEG: Electroencefalograma

ESO: European Stroke Organisation

FDA: Food and and Drug Administration

FLAIR: Recuperación de Inversión Atenuada de FLuido

FOP: Foramen Oval Permeable

HI: Infarto hemorrágico

HICS: Hemorragia IntraCerebral Sintomática

HSA: Hemorragia Subaracnoidea

HTA: Hipertensión Arterial

HUVH: Hospital Universitario Vall de Hebrón

IMS: Interventional management of stroke

MERCI trial: Mechanical Embolus Removal in Cerebral Ischemia

MR RESCUE: Mechanical Retrieval and Recanalization of Stroke Closts Using Embolectomy.

mRS: Escala de Rankin Modificada (modified Rankin Scale)

NIHSS: National Institutes of Health Stroke Scale

NINDS: National Institute of Neurological Disorders and Stroke rtPA Stroke Study

OCPS: Oxfordshire Community Stroke Project

OR: Odds ratio

p: Probabilidad

PH: Hematoma Parenquimatoso

PROACT: Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism.

PWI: Perfusion weighted imaging (Imagen ponderada en perfusión)

RM: Resonancia Magnética

t- PA: Activador tisular del plasminógeno (recombinant tisular plasminogen activator)

SITS- ISTR: Registro prospectivo multinacional de pacientes tratados con rt- PA en Europa. (Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke- International Stroke Thrombolysis Register).

SITS-MOST: Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study

SPSS: Statistical Package for the Social Sciences

SWIFT trial: Solitaire With Intention for Thrombectomy

SYNTHESIS: Randomized Controlled Trial on Intra-arterial Versus Intravenous Thrombolysis in Acute Ischemic Stroke.

TC: Tomografía computarizada

TIBI: Thrombolysis In Brain Ischemia

TICI: Thrombolysis in Cerebral Infarction

TREVO trial: Thrombectomy REvascularization of large Vessel Occlusion

TSA: Troncos supraaórticos



### **8.3 Publicaciones previas**

## Extending the Time Window for Endovascular Procedures According to Collateral Pial Circulation

Marc Ribo, Alan Flores, Marta Rubiera, Jorge Pagola, Joao Sargento-Freitas, David Rodriguez-Luna, Pilar Coscojuela, Olga Maisterra, Socorro Piñeiro, Francisco J. Romero, Jose Alvarez-Sabin and Carlos A. Molina

*Stroke*. 2011;42:3465-3469; originally published online September 29, 2011;  
doi: 10.1161/STROKEAHA.111.623827

*Stroke* is published by the American Heart Association, 7272 Greenville Avenue, Dallas, TX 75231  
Copyright © 2011 American Heart Association, Inc. All rights reserved.  
Print ISSN: 0039-2499. Online ISSN: 1524-4628

The online version of this article, along with updated information and services, is located on the World Wide Web at:

<http://stroke.ahajournals.org/content/42/12/3465>

Data Supplement (unedited) at:

<http://stroke.ahajournals.org/content/suppl/2012/08/21/STROKEAHA.111.623827.DC1.html>

**Permissions:** Requests for permissions to reproduce figures, tables, or portions of articles originally published in *Stroke* can be obtained via RightsLink, a service of the Copyright Clearance Center, not the Editorial Office. Once the online version of the published article for which permission is being requested is located, click Request Permissions in the middle column of the Web page under Services. Further information about this process is available in the [Permissions and Rights Question and Answer](#) document.

**Reprints:** Information about reprints can be found online at:  
<http://www.lww.com/reprints>

**Subscriptions:** Information about subscribing to *Stroke* is online at:  
<http://stroke.ahajournals.org/subscriptions/>

# Extending the Time Window for Endovascular Procedures According to Collateral Pial Circulation

Marc Ribo, MD, PhD; Alan Flores, MD; Marta Rubiera, MD, PhD; Jorge Pagola, MD, PhD; Joao Sargento-Freitas, MD; David Rodriguez-Luna, MD; Pilar Coscojuela, MD; Olga Maisterra, MD; Socorro Piñeiro, MD; Francisco J. Romero, MD; Jose Alvarez-Sabin, MD, PhD; Carlos A. Molina, MD, PhD

**Background and Purpose**—Good collateral pial circulation (CPC) predicts a favorable outcome in patients undergoing intra-arterial procedures. We aimed to determine if CPC status may be used to decide about pursuing recanalization efforts.

**Methods**—Pial collateral score (0–5) was determined on initial angiogram. We considered good CPC when pial collateral score <3, defined total time of ischemia (TTI) as onset-to-recanalization time, and clinical improvement >4-point decline in admission–discharge National Institutes of Health Stroke Scale.

**Results**—We studied CPC in 61 patients (31 middle cerebral artery, 30 internal carotid artery). Good CPC patients (n=21 [34%]) had lower discharge National Institutes of Health Stroke Scale score (7 versus 21;  $P=0.02$ ) and smaller infarcts (56 mL versus 238 mL;  $P<0.001$ ). In poor CPC patients, a receiver operating characteristic curve defined a TTI cutoff point <300 minutes (sensitivity 67%, specificity 75%) that better predicted clinical improvement (TTI <300: 66.7% versus TTI >300: 25%;  $P=0.05$ ). For good CPC patients, no temporal cutoff point could be defined. Although clinical improvement was similar for patients recanalizing within 300 minutes (poor CPC: 60% versus good CPC: 85.7%;  $P=0.35$ ), the likelihood of clinical improvement was 3-fold higher after 300 minutes only in good CPC patients (23.1% versus 90.1%;  $P=0.01$ ). Similarly, infarct volume was reduced 7-fold in good as compared with poor CPC patients only when TTI >300 minutes (TTI <300: poor CPC: 145 mL versus good CPC: 93 mL;  $P=0.56$  and TTI >300: poor CPC: 217 mL versus good CPC: 33 mL;  $P<0.01$ ). After adjusting for age and baseline National Institutes of Health Stroke Scale score, TTI <300 emerged as an independent predictor of clinical improvement in poor CPC patients (OR, 6.6; 95% CI, 1.01–44.3;  $P=0.05$ ) but not in good CPC patients. In a logistic regression, good CPC independently predicted clinical improvement after adjusting for TTI, admission National Institutes of Health Stroke Scale score, and age (OR, 12.5; 95% CI, 1.6–74.8;  $P=0.016$ ).

**Conclusions**—Good CPC predicts better clinical response to intra-arterial treatment beyond 5 hours from onset. In patients with stroke receiving endovascular treatment, identification of good CPC may help physicians when considering pursuing recanalization efforts in late time windows. (*Stroke*. 2011;42:3465-3469.)

**Key Words:** collateral flow ■ intra-arterial ■ stroke

Endovascular treatment of an acute arterial occlusion is a safe and effective option in the setting of acute stroke and represents a therapeutic alternative when systemic thrombolysis fails to induce recanalization or it is contraindicated.<sup>1,2</sup> However, recent studies have shown that the high recanalization rates achieved are not always paralleled by the expected clinical recovery.<sup>3</sup>

The time window for these procedures is typically set up to 6 to 8 hours from symptom onset; however, some studies suggest that in selected patients, this time can be successfully extended.<sup>4</sup> Before the procedure, multiparametric neuroimaging is being used to select those patients with salvageable

persistent ischemic penumbra that will benefit from the interventional procedure.<sup>5</sup> However, definitive evidence about its value for triage is still lacking. Furthermore, once the procedure is initiated if recanalization is not promptly achieved, the interventionalist does not have any source of information to make the decision about whether to continue the efforts to recanalize or stop the process. Pursuing recanalization efforts at any price may lead to futile recanalization with no corresponding clinical improvement or even worse, to symptomatic hemorrhagic transformation. On the other hand, too early termination of the procedure before recanalization is achieved may prevent

Received April 30, 2011; final revision received June 19, 2011; accepted July 13, 2011.

From the Unitat Neurovascular (M.R., A.F., M.R., J.P., D.R.-L., O.M., S.P., J.A.-S., C.A.M.), Neurologia and Neuroradiologia (P.C., F.J.R.), Hospital Universitari Vall d' Hebron, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain; and Hospital Universitario Coimbra (J.S.-F.), Coimbra, Portugal.

Correspondence to Marc Ribo, MD, PhD, Unitat Neurovascular. Servei de Neurologia, Hospital Vall d'Hebron, Passeig Vall d'Hebron 119-129, Barcelona 08035, Spain. E-mail marcriboj@hotmail.com

© 2011 American Heart Association, Inc.

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

DOI: 10.1161/STROKEAHA.111.623827

benefits of reperfusion in some patients with not irreversibly damaged brain tissue.

Collateral pial circulation (CPC) perfusing the ischemic penumbra can be angiographically assessed and graded during endovascular procedures.<sup>6,7</sup> A good collateral flow sustains the penumbra before recanalization, offsets infarct growth,<sup>8</sup> reduces hemorrhagic transformation,<sup>9</sup> and was even related to a higher degree of recanalization.<sup>10</sup> We aimed to study if information about the state of collateral flow could be used to extend the therapeutic time window in patients with acute stroke undergoing urgent intra-arterial procedures.

## Methods

Consecutive patients with acute stroke undergoing endovascular procedures were studied. At patient arrival to the emergency department, a complete evaluation was done by the neurologist on call including a complete ultrasound evaluation (carotid arteries+transcranial Doppler).<sup>11</sup> Early ischemic signs on cranial CT scan were quantified by the Alberta Stroke Program Early CT Score (ASPECTS).<sup>12</sup> Eligible patients were treated with intravenous tissue-type plasminogen activator before the intra-arterial procedure. Patients with a persistent arterial occlusion at the end of intravenous tissue-type plasminogen activator infusion or with contraindications to receive intravenous tissue-type plasminogen activator were treated with endovascular procedures. When clinical status allowed, a conscious sedation protocol avoiding intubation was preferred. Heparin was administered after femoral artery puncture as a 2000- to 3000-U intravenous bolus. Only patients with angiographically documented terminal internal carotid artery or middle cerebral artery occlusion were included in the study.

Collateral pial circulation was graded according to previously published criteria.<sup>6,9</sup> Briefly, initial angiograms of all patients were reviewed for occlusion site, pial collateral formation, and reperfusion by an interventional neurologist who was blinded to all clinical information during this review. Pial collaterals were graded on a 5-point scale based on anatomic extent as defined elsewhere with good pial collaterals being Grades 1 and 2 and poor being Grades 3 to 5. Occlusions at the internal carotid bifurcation were scored performing a contralateral carotid angiogram that could show collateral filling through the anterior communicating artery. Posterior cerebral artery collaterals were not consistently evaluated. Good pial collaterals in this study were equivalent to Grades 3 and 4 described by Higashida and Furlan.<sup>13</sup> Patients with incomplete initial collateral circulation study (too short initial angiogram, no contralateral angiogram, etc) were excluded from the analysis.

Independent of the collateral circulation status, interventionalists tried to achieve recanalization with repeated local 3 to 5 mg tissue-type plasminogen activator injections (to a maximum of 20 mg) or mechanical clot disruption with the guidewire and/or the Merci, Solitaire, or Trevo retrievers according to their preferences and patient characteristics. The predefined protocol, approved by the local ethics committee, indicates procedure termination when recanalization is achieved or at 6 to 8 hours from symptom onset. Timing of all procedural steps was recorded. Recanalization was assessed with the Thrombolysis In Myocardial Infarction grading score<sup>14</sup> at the end of procedure. For analysis purposes, we considered successful recanalization a Thrombolysis In Myocardial Infarction score  $\geq 2$ . We defined total time of ischemia (TTI) as time from symptom onset to recanalization. Neurological status was assessed by a certified neurologist on the patient's arrival at 24 hours and at 7 days or discharge using the National Institutes of Health Stroke Scale<sup>15</sup> (NIHSS). We defined clinical improvement as a  $>4$ -point decline in the NIHSS score from baseline to discharge. A 24-hour CT scan determined the presence of hemorrhage and infarct volume was measured using the ABC/2 formula.<sup>16,17</sup> Symptomatic hemorrhage was defined as a CT-documented hemorrhage that was temporally related to deterioration in the patient's clinical condition in the judgment of the clinical investigator.<sup>18</sup> CT readings were performed

**Table. Patients' Baseline Characteristics According to Collateral Pial Circulation (CPC) Status**

	Good CPC (n=21)	Poor CPC (n=40)	P
Age, y	66.4 $\pm$ 13	72.1 $\pm$ 12	0.099
Female gender	9 (42.9%)	17 (42.5%)	0.595
Hypertension	12 (57.1%)	27 (67.5%)	0.300
Diabetes	2 (9.5%)	6 (15%)	0.433
Atrial fibrillation	8 (38.1%)	25 (62.5%)	0.061
Intravenous tPA	13 (61.9%)	16 (40%)	0.14
Glucose, mg/mL	135.5 $\pm$ 45	118.9 $\pm$ 39	0.219
Systolic blood pressure	134.1 $\pm$ 18	149.7 $\pm$ 28	0.050
Diastolic blood pressure	75.7 $\pm$ 13	80.8 $\pm$ 12	0.197
Tandem extra-/intracranial occlusion	5 (23.8%)	8 (22.9%)	0.591
Carotid T occlusion	7 (23.3%)	23 (76.7%)	0.063
ASPECTS, median (IQR)	10 (0)	9 (2)	0.004
Baseline NIHSS, median (IQR)	18 (3.75)	19 (3)	0.061
Symptom to groin, min	257.9 $\pm$ 149	222.5 $\pm$ 96	0.305

tPA indicates tissue-type plasminogen activator; ASPECTS, Alberta Stroke Program Early CT Score; IQR, interquartile range; NIHSS, National Institutes of Health Stroke Scale.

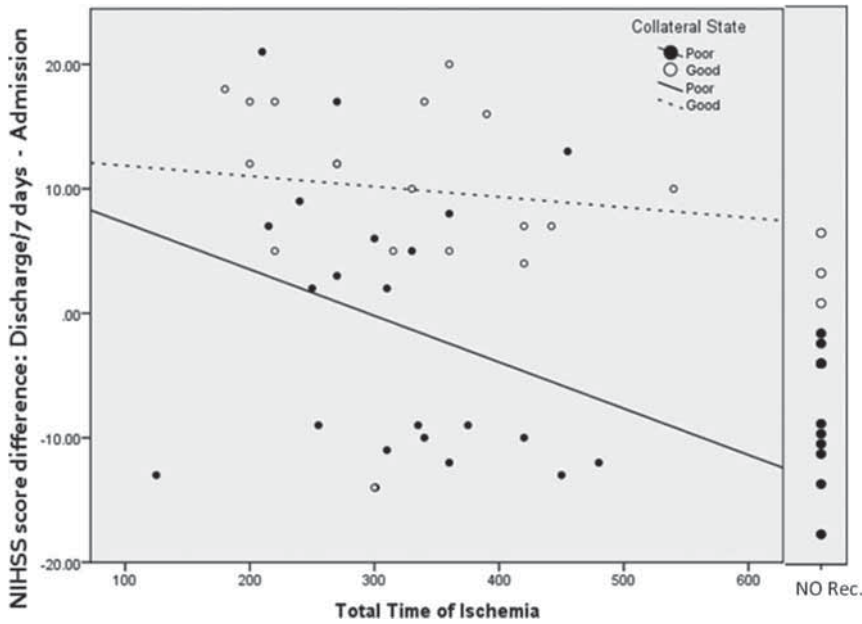
by neuroradiologists blinded to clinical and angiographic data. The modified Rankin Scale<sup>19</sup> was used to assess clinical outcome at 90 days.

## Statistical Analysis

Descriptive and frequency statistical analysis was obtained and comparisons were made using the SPSS 15.0 statistical package. Statistical significance for intergroup differences was assessed by the Pearson  $\chi^2$  or the Fisher exact test for categorical variables and the Student *t* test and analysis of variance for continuous variables. When indicated, Mann-Whitney *U* and Spearman tests were used. To calculate correlations between continuous variables, the Pearson correlation test was used. To calculate the sensitivity and specificity of time cutoff points to predict clinical improvement, a receiver operator characteristic curve was configured. A logistic regression analysis was performed to determine factors that could be considered independent predictors of favorable outcome.  $P < 0.05$  was considered statistically significant.

## Results

From 122 patients undergoing urgent intra-arterial procedures, a complete anterior CPC evaluation was done in 61 (middle cerebral artery: 31, internal carotid artery: 30). Sixty-one patients were excluded from analysis due to insufficiently collateral flow assessment. Median baseline NIHSS was 18 (interquartile range, 4); 67 patients (54.9%) received intravenous tissue-type plasminogen activator before the intra-arterial procedure. On initial angiograms, 21 patients (34%) had good CPC. Among all baseline variables, only ASPECTS (median ASPECTS score: 10 [0] versus 9 [2];  $P = 0.004$ ) and systolic blood pressure (134.1 $\pm$ 18 versus 149.7 $\pm$ 28 mm Hg;  $P = 0.05$ ) were significantly different between good and poor CPC patients, respectively. Other variables are shown in the Table. The rates of recanalization were significantly higher among good CPC patients (90.5% versus 64.1%;  $P = 0.034$ ). The duration of the procedure was not different between poor (100 $\pm$ 52 minutes) and good CPC



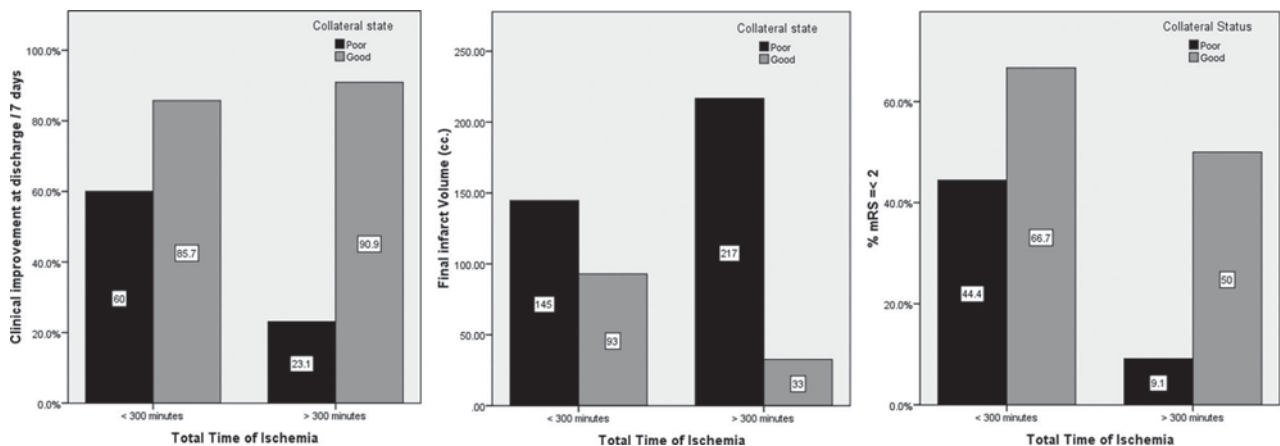
**Figure 1.** Degree of clinical improvement at discharge according to total time of ischemia among patients with poor or good collateral flow. NIHSS indicates National Institutes of Health Stroke Scale.

patients ( $94 \pm 58$  minutes;  $P=0.701$ ). Among patients who achieved recanalization, the TTI was comparable between patients with poor ( $314 \pm 84$  minutes) or good CPC ( $361 \pm 187$  minutes;  $P=0.32$ ).

Patients with good CPC had better clinical course at 24 hours (median NIHSS, 8 versus 18;  $P=0.01$ ) and at discharge or 7 days (median NIHSS, 7 versus 21;  $P=0.02$ ). For all patients, a correlation was found between TTI and clinical improvement at discharge or 7 days ( $r=-0.24$ ;  $P=0.039$ ; Figure 1). Among patients with poor CPC, a receiver operator characteristic curve could define a cutoff point of  $<300$  minutes of TTI (sensitivity 67%, specificity 75%) that better predicted further clinical improvement (TTI  $<300$ : 66.7% versus TTI  $>300$ : 25%;  $P=0.05$ ). However, among patients with good CPC, no cutoff point could be determined. Although the rate of clinical improvement in patients recanalizing within 300 minutes was unrelated to CPC (poor CPC 60% versus good CPC 85.7%;  $P=0.35$ ), the likelihood to experience clinical improvement after delayed recanalization ( $>300$  minutes) was 3-fold higher in patients with good CPC

(23.1% versus 90.1%;  $P=0.01$ ). After adjusting for age, baseline NIHSS, and occlusion location, TTI  $<300$  emerged as an independent predictor of clinical improvement in patients with poor CPC (OR, 6.6; 95% CI, 1.01–44.3;  $P=0.05$ ) but not in patients with good CPC. In a logistic regression model after adjusting for total time of ischemia, admission NIHSS, and age, the presence of good CPC independently predicted clinical improvement (OR, 12.5; 95% CI, 1.6–74.8;  $P=0.016$ ).

On follow-up CT scan, smaller infarct volumes were measured in patients with good CPC (56 mL versus 238 mL;  $P<0.001$ ). Although the infarct volume in patients recanalizing within 300 minutes was unrelated to CPC (poor CPC 145 mL versus good CPC 93 mL;  $P=0.56$ ), the infarct volume after delayed recanalization ( $>300$  minutes) was 7-fold larger in patients with poor CPC (poor CPC 217 mL versus good CPC 33 mL;  $P<0.01$ ; Figure 2). The rate of symptomatic hemorrhagic transformation was 8.5% and no differences were found between good (9.5%) and poor CPC patients (7.9%;  $P=0.83$ ).



**Figure 2.** Differences in clinical improvement and final infarct grow according to total time of ischemia in patients with good and poor collateral flow (mRS indicates modified Rankin Scale;  $*P<0.005$ ).

At 3 months, patients with good CPC had a lower rate of disability (good CPC, modified Rankin Scale <2: 66.7% versus poor CPC 15.6%;  $P=0.002$ ). Again, when comparing between patients with early and delayed recanalization, the rate of 3-month disability was significantly lower only in patients with poor CPC (9; 1% versus 50%;  $P=0.026$ ; Figure 2).

Baseline NIHSS (OR, 1.57; 95% CI, 1.1–2.24;  $P=0.011$ ) and good CPC (OR, 7.39; 95% CI, 1.36–40.2;  $P=0.021$ ) were the only independent predictors of modified Rankin Scale <2 at 3 months.

## Discussion

Our study demonstrates that the evaluation of the collateral flow status during endovascular procedures in patients with acute stroke is a valuable source of information that can be used to predict the chances of clinical recovery and even individualize the therapeutic time window. Angiographic identification of a good collateral flow has been associated with better clinical outcome and lower rate of hemorrhage in patients with stroke undergoing endovascular procedures.<sup>6,9</sup> Moreover, recent studies have shown that good CPC is also associated with a higher degree of recanalization.<sup>10</sup> These results were replicated in our study. In addition, we aimed to investigate further the interaction between collateral flow and duration of ischemia and we observed that in acute stroke, the negative impact of time is modulated by the CPC status. The growing differences as TTI increases in terms of clinical recovery or infarct volume between patients with good or poor CPC reflect that the recruitment of the ischemic penumbra into irreversible infarct is accelerated when collateral flow is insufficient.

Patients with acute stroke are considered candidates for endovascular procedures according to a preprocedure neuroimaging confirming the presence of salvageable tissue at risk. However, if recanalization is not promptly achieved, the duration of the procedure may last several hours during which the ischemic lesion may grow making reperfusion futile or even counterproductive by increasing the risk of symptomatic intracerebral hemorrhage. In the angio suite, the decision about whether to continue or end recanalization efforts is usually solely based on the time from symptom onset and preprocedure neuroimaging, because no other intraprocedure source of information about the ischemic brain is usually available. This decision may deny the benefit of recanalization to some patients with still viable ischemic penumbra. Angiographic assessment of collateral pial circulation may be rapidly performed during endovascular procedures. The information about the presence or lack of good collateral flow probably reflects the degree of ischemia in the penumbral tissue and may be used to tailor the therapeutic window in each patient. In our study, we identified a cutoff point of 5 hours that better predicted lack of improvement only those patients with poor CPC. On the other hand, among those patients with good CPC, the negative impact of time was considerably blunted and a worthwhile clinical recovery was observed even when recanalization was achieved up to 8 hours from symptom onset. Moreover, good CPC seemed also to improve outcome in the absence of recanalization (Figure 1). These observations are sustained by the fact that

CPC emerged as the only independent predictor of clinical improvement even after adjusting for total time of ischemia. Our observations may also encourage the development of different strategies to augment the collateral flow as a single treatment or in combination with recanalization procedures.<sup>20</sup>

Our institutional treatment protocol did not observe treating patients with stroke with endovascular procedures beyond 8 hours from symptom onset. Therefore, these results should not be extrapolated to the very late time window. Future confirmatory studies of our hypothesis should also explore the time limit within good collateral flow remains a reliable indicator of salvageable brain tissue. Posterior circulation collaterals may also have an influence on outcome; however, their presence was not consistently determined because in the setting of acute endovascular therapy, our goal was to recanalize and not to fully study every artery before recanalization attempts.

## Conclusions

The presence of good CPC predicts a better clinical response to intra-arterial treatment beyond 5 hours from symptom onset. In patients with stroke receiving endovascular treatment, identification of good CPC may help physicians when considering expanding the therapeutic time window.

## Source of Funding

M.R. is the recipient of a grant by the Instituto de Salud Carlos III: PS09/01660.

## Disclosures

M.R. is the recipient of a modest grant from the Instituto de Salud Carlos III: PS09/01660 (Spanish Ministry of Science).

## References

1. IMS II Trial Investigators. The Interventional Management of Stroke (IMS) II study. *Stroke* 2007;38:2127–2135.
2. Smith WS, Sung G, Saver J, Budzik R, Duckwiler G, Liebeskind DS, et al. Mechanical thrombectomy for acute ischemic stroke: final results of the Multi MERCI trial. *Stroke*. 2008;39:1205–1212.
3. Penumbra Pivotal Stroke Trial Investigators. The penumbra pivotal stroke trial: safety and effectiveness of a new generation of mechanical devices for clot removal in intracranial large vessel occlusive disease. *Stroke*. 2009;40:2761–2768.
4. Abou-Chebl A. Endovascular treatment of acute ischemic stroke may be safely performed with no time window limit in appropriately selected patients. *Stroke*. 2010;41:1996–2000.
5. Chang KC, Hsu SW, Liou CW, Huang YC, Lee LH, Lui CC, et al. Intra-arterial thrombolytic therapy for acute intracranial large artery occlusive disease in patients selected by magnetic resonance image. *J Neurol Sci*. 2010;297:46–51.
6. Christoforidis GA, Mohammad Y, Kehagias D, Avutu B, Slivka AP. Angiographic assessment of pial collaterals as a prognostic indicator following intra-arterial thrombolysis for acute ischemic stroke. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2005;26:1789–1797.
7. Mohammad Y, Xavier AR, Christoforidis G, Bourekas E, Slivka A. Qureshi grading scheme for angiographic occlusions strongly correlates with the initial severity and in-hospital outcome of acute ischemic stroke. *J Neuroimaging*. 2004;14:235–241.
8. Mohammad YM, Christoforidis GA, Bourekas EC, Slivka AP. Qureshi grading scheme predicts subsequent volume of brain infarction following intra-arterial thrombolysis in patients with acute anterior circulation ischemic stroke. *J Neuroimaging*. 2008;18:262–267.
9. Christoforidis GA, Karakasis C, Mohammad Y, Caragine LP, Yang M, Slivka AP. Predictors of hemorrhage following intra-arterial thrombolysis for acute ischemic stroke: the role of pial collateral formation. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2009;30:165–170.

10. 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.
11. Molina CA, Montaner J, Abilleira S, Ibarra B, Romero F, Arenillas JF, et al. Timing of spontaneous recanalization and risk of hemorrhagic transformation in acute cardioembolic stroke. *Stroke*. 2001;32:1079–1084.
12. Barber PA, Demchuk AM, Zhang J, Buchan AM. Validity and reliability of a quantitative computed tomography score in predicting outcome of hyperacute stroke before thrombolytic therapy. ASPECTS Study Group. Alberta Stroke Programme Early CT Score. *Lancet*. 2000;355:1670–1674.
13. Higashida RT, Furlan AJ, Roberts H, Tomsick T, Connors B, Barr J, et al. Trial design and reporting standards for intra-arterial cerebral thrombolysis for acute ischemic stroke. *Stroke*. 2003;34:e109–e137.
14. Chesebro JH, Knatterud G, Roberts R, Borer J, Cohen LS, Dalen J, et al. Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) Trial, Phase I: A comparison between intravenous tissue plasminogen activator and intravenous streptokinase Clinical findings through hospital discharge. *Circulation*. 1987;76:142–154.
15. Brott TG, Haley EC Jr, Levy DE, Barsan W, Broderick J, Sheppard GL, et al. Urgent therapy for stroke. Part I. Pilot study of tissue plasminogen activator administered within 90 minutes. *Stroke*. 1992;23:632–640.
16. Hill MD, Demchuk AM, Tomsick TA, Palesch YY, Broderick JP. Using the baseline CT scan to select acute stroke patients for IV-IA therapy. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2006;27:1612–1616.
17. van der Worp HB, Claus SP, Bar PR, Ramos LM, Algra A, van Gijn J, et al. Reproducibility of measurements of cerebral infarct volume on CT scans. *Stroke*. 2001;32:424–430.
18. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rtPA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 1995;333:1581–1587.
19. The Dutch TIA trial: protective effects of low-dose aspirin and atenolol in patients with transient ischemic attacks or nondisabling stroke. The Dutch TIA Study Group. *Stroke*. 1988;19:512–517.
20. Emery DJ, Schellinger PD, Selchen D, Douen AG, Chan R, Shuaib A, et al. Safety and feasibility of collateral blood flow augmentation after intravenous thrombolysis. *Stroke*. 2011;42:1135–1137.

---

# Clinical Investigative Study

---

## Arterial Blood Gas Analysis of Samples Directly Obtained Beyond Cerebral Arterial Occlusion During Endovascular Procedures Predicts Clinical Outcome

Alan Flores, MD, Joao Sargento-Freitas, MD, Jorge Pagola, MD, PhD, David Rodriguez-Luna, MD, Socorro Piñero, MD, Olga Maisterra, MD, Marta Rubiera, MD, PhD, Joan Montaner, MD, PhD, Jose Alvarez-Sabin, MD, PhD, Carlos Molina, MD, PhD, Marc Ribo, MD, PhD

From the Hospital Vall D' Hebron, Neurology, Barcelona, Spain (AF, JP, DRL, SP, OM, MR, JM, JAS, CM, MR); Hosp Universitario Coimbra, Neurology, Coimbra, Portugal (JSF).

---

### ABSTRACT

Real-time intra-procedure information about ischemic brain damage degree may help physicians in taking decisions about pursuing or not recanalization efforts.

#### METHODS

We studied gasometric parameters of blood samples drawn through microcatheter in 16 stroke patients who received endovascular reperfusion procedures. After crossing the clot with microcatheter, blood sample was obtained from the middle cerebral artery (MCA) segment distal to occlusion (PostOcc); another sample was obtained from carotid artery (PreOcc). An arterial blood gas (ABG) study was immediately performed. We defined clinical improvement as National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) decrease of  $\geq 4$ .

#### RESULTS

The ABG analysis showed differences between PreOcc and PostOcc blood samples in mean oxygen partial pressure (Pre-PaO<sub>2</sub>:  $78.9 \pm 16.3$  vs  $73.9 \pm 14.9$  mmHg;  $P < .001$ ). Patients who presented clinical improvement had higher Post-PaO<sub>2</sub> ( $81 \pm 11.4$  vs  $64.8 \pm 14.4$  mmHg;  $P = .025$ ). A receiver-operator characteristic (ROC) curve determined Post-PaO<sub>2</sub>  $> 70$  mmHg that better predicted further clinical improvement. Patients with Post-PaO<sub>2</sub>  $> 70$  mmHg had higher chances of clinical improvement (81.8% vs 0%;  $P = .002$ ) and lower disability (median mRS:3 vs 6;  $P = .024$ ). In the logistic regression the only independent predictor of clinical improvement was Post-PaO<sub>2</sub>  $> 70$  (OR: 5.21 95%CI:1.38-67.24;  $P = .013$ ).

#### CONCLUSION

Direct local blood sampling from ischemic brain is feasible during endovascular procedures in acute stroke patients. A gradient in oxygenation parameters was demonstrated between pre- and post-occlusion blood samples. ABG information may be used to predict clinical outcome and help in decision making in the angio-suite.

**Keywords:** ABG, endovascular, intra-arterial, stroke.

**Acceptance:** Received June 29, 2011, and in revised form August 12, 2011. Accepted for publication September 16, 2011.

**Correspondence:** Address correspondence to Alan Flores, MD, Hospital Vall D' Hebron, Neurology, Passeig Vall D Hebron number 119, Barcelona 08032, Spain. Email: alanflo2507@hotmail.com.

**Conflict of Interest:** None.

J Neuroimaging 2013;23:180-184.  
DOI: 10.1111/j.1552-6569.2011.00667.x

### Introduction

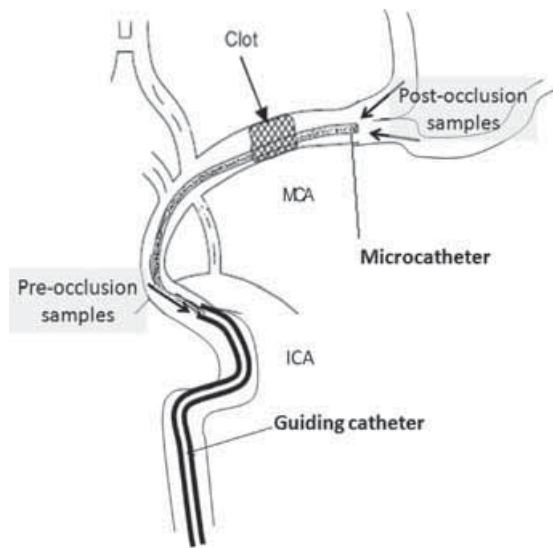
Endovascular treatment of an acute arterial occlusion is a safe and effective option in the setting of acute stroke and represents a therapeutic alternative when systemic thrombolysis fails to induce recanalization or it is contraindicated.<sup>1,2</sup> However, recent studies have shown that the high recanalization rates achieved are not always paralleled by the expected clinical recovery.<sup>3</sup>

The time window for these procedures is typically set up to 6–8 hours from the symptom onset; however some studies suggest that in selected patients this time can be successfully extended.<sup>4</sup> Before the procedure, multiparametric neuroimaging is done to see if the patients have salvageable persistent ischemic penumbra, so that they can benefit from the interventional pro-

cedure.<sup>5</sup> However definitive evidence about its value for triage is still lacking. Once the procedure is initiated, if recanalization is not promptly achieved the interventionalist does not have any source of information to take the decision about whether to continue the efforts to recanalize or stop the process. Pursuing recanalization efforts at any price may lead to futile recanalization with no corresponding clinical improvement or, even worse, to symptomatic hemorrhagic transformation. However, a too early termination of the procedure before recanalization is achieved may keep away from the benefits of reperfusion some patients with not irreversibly damaged brain tissue.

Microcatheter access to the distal aspect of the clot is usually performed during the procedures either to perform an angiogram of the distal branches<sup>6</sup> or to deploy retrieving devices.<sup>7</sup>





**Fig 1.** The site of pre- and post-occlusion blood sampling. MCA = middle cerebral artery. ICA = internal carotid artery.

Prior studies have shown that it is possible to get beyond the occluding clot and evaluate the distal segment of this.<sup>8</sup> Accessing the arterial lumen beyond the occlusion brings the opportunity to draw blood samples directly from the ischemic core. The analysis of this blood may offer intra-procedural information about several parameters and biomarkers that could be used to determine the status of the brain at risk and decide whether to continue or stop the procedure. We performed a pilot study consistent with an immediate arterial blood gas (ABG) analysis of blood samples simultaneously obtained in the arterial segments before and beyond the occluding clot during endovascular procedures and correlated the results with different outcome parameters.

## Methods

Consecutive patients with acute stroke, in anterior circulation stroke syndromes within 8 hours of the time of onset, with angiographically proven distal internal carotid artery (ICA) or proximal middle cerebral artery (MCA) occlusions undergoing endovascular procedures, were studied. At patient arrival to the emergency department a complete evaluation was done by the neurologist on call, including a ultrasound evaluation (transcranial Doppler [TCD]).<sup>9</sup> Early ischemic signs on cranial computed tomography (CT) scan were quantified by the Alberta stroke program early CT score (ASPECTS).<sup>10</sup> Eligible patients were treated with intravenous tissue plasminogen activator (tPA) before intra-arterial (IA) procedure. Patients with a persistent arterial occlusion at the end of intravenous (IV)-tPA infusion or with contraindications to receive IV-tPA were treated with endovascular procedures. When clinical status allowed, a conscious sedation protocol avoiding intubation was preferred. Heparin was administered following femoral artery puncture as a 2000-3000 units IV bolus. Only patients with angiographically documented terminal internal carotid artery or middle cerebral artery occlusion were included in the study. Typically, once the arterial occlusion was angiographically

Table 1. Measurements Obtained in the Pre- and Post-Occlusion Samples

	Pre-occlusion	Post-occlusion	P value
PH	7.38 ± .07	7.38 ± .7	.386
CO <sub>2</sub> partial pressure	37.6 ± 10.2	38.6 ± 7.8	.413
<b>pO<sub>2</sub> partial pressure</b>	<b>78.9 ± 16.3</b>	<b>73.9 ± 14.9</b>	<b>.007</b>
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	22.2 ± 3.5	22.1 ± 3.2	.798
<b>O<sub>2</sub> saturation</b>	<b>94.3 ± 3.9</b>	<b>93.2 ± 4.4</b>	<b>.003</b>
Na <sup>+</sup>	137.6 ± 3.9	136.5 ± 6.2	.363
K <sup>+</sup>	3.6813 ± .7	3.78 ± .6	.465
Ca <sup>++</sup>	3.9 ± .5	4.1 ± .4	.285
Cl <sup>-</sup>	106.6 ± 4.1	103.8 ± 4.6	.068
Anion gap	12.5 ± 2.7	19.8 ± 21.8	.198
Glucose (mg/dL)	136.4 ± 29.2	137.2 ± 33	.836

Bold denote statistical significance.

confirmed, a 2.9/2.7-French tapered microcatheter (Progreat; Terumo, Spain) was advanced through the guiding catheter to the proximal aspect of the clot. Then attempts to cross the thrombus with the microcatheter were made. Once the interventionalist considered that the tip of the microcatheter was in the arterial lumen ahead of the occluding clot, 1 mL of blood (post-occlusion sample: PostOcc) was drawn through the microcatheter with a 2.5 mL syringe. Then a microcatheter contrast injection was performed to verify the position of the microcatheter tip and the patency of the distal arterial branches. At this point another 1 mL blood sample from the internal carotid artery was obtained from the guiding catheter (pre-occlusion sample: PreOcc) (Fig 1). Both blood samples were tagged and an immediate ABG analysis was performed (Rapidpoint 400 blood gas analyzer; Bayer, Leverkusen, Germany); the measured parameters are shown in Table 1. When blood did not reflow from the microcatheter the interventionalist could advance and reposition the tip of the catheter or exclude the patient from the study.

Independently of the obtained blood gas results interventionalists tried to achieve recanalization with repeated local 3–5 mg tPA injections (to a maximum of 20 mg), mechanical clot disruption with the guidewire and/or the Merci, Solitaire, or Trevo retrievers according to their preferences and patient characteristics. The predefined protocol, approved by the local ethics committee, indicates procedure termination when recanalization is achieved or at 6 hours from symptoms onset. Timing of all procedural steps was recorded. Recanalization was assessed with the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) grading score<sup>11</sup> at the end of the procedure. For analysis purposes we considered successful recanalization a TIMI score ≥ 2 (eg, TIMI 2 Perfusion with incomplete or slow distal branch filling TIMI 3 Full perfusion with filling of all distal branches, including the MCA arterial segments M3,4<sup>12</sup>).

Neurological status was assessed by a certified neurologist on patient's arrival, at 24 hours and at 7 days or discharge using the National Institutes of Health Stroke Scale<sup>13</sup> (NIHSS). We defined clinical improvement as NIHSS decrease ≥ 4 points at discharge or at 7 days.

A 24-hour CT scan determined the presence of hemorrhage, and infarct volume was measured using the ABC/2

Table 2. Patients Characteristics at Baseline

	All patients n = 16	Post-Occ PaO <sub>2</sub> > 70 n = 11	Post-Occ PaO <sub>2</sub> < 70 n = 5	P
Age	77.8 ± 7.6	77.5 ± 8.8	78.6 ± 4.6	.81
Gender (female)	7 (43.7%)	7 (63.6%)	0	.07
Hypertension	11(68.75)	8(72.2%)	3 (60%)	.51
Diabetes mellitus	0	0	0	
Baseline-NIHSS (median-IQR)	19.5(6)	20(3)	16(5)	
Glucose (mg/dL)	102.7 ± 39.2	103.6 ± 42.4	99 ± 31.1	.89
Systolic BP (mmHg)	142.5 ± 26.6	136.6 ± 22.2	162.4 ± 35.5	.15
Diastolic BP (mmHg)	73.9 ± 11.1	73 ± 10.9	77 ± 13.7	.61
Occluded vessel (ICA/MCA)	3/13	2/10	1/3	.41
Good pial collateral (score 1-2)	6/11*	3/6	3/5	0.32
ASPECTS score	10(1)	10(1.5)	10(.5)	.60
Time to blood sample (minutes)	233.8 ± 92.3	225.2 ± 107.2	257.5 ± 20.6	.57

NIHSS = National Institutes of Health Stroke Scale; BP = b Blood pressure; ICA = internal carotid artery; IQR = interquartile range; MCA = middle cerebral artery; ASPECTS = Alberta Stroke Program early CT Score.

\*Total patient's with pial collateral measure.

formula.<sup>14,15</sup> Symptomatic hemorrhage was defined as CT document hemorrhage that was temporally related to deterioration in the patient's clinical condition in the judgment of the clinical investigator.<sup>16</sup> Modified Rankin scale<sup>17</sup> was used to assess clinical outcome at 90 days. We defined clinical good outcome as mRS between 0 and 2. The baseline clinical characteristics were collected prospectively.

### Statistical Analysis

Descriptive and frequency statistical analyses were obtained and comparisons were made using the SPSS 15.0 statistical package (SPSS, Inc., Chicago, IL). Statistical significance for intergroup differences was assessed by the Pearson  $\chi^2$  or the Fisher exact test for categorical variables, and the Student's *t* test and ANOVA for continuous variables. To assess differences in blood gas between pre- and post-occlusion samples a paired-samples *t* test was performed.

Pearson correlation coefficient was used to determine correlations between blood gases and other continuous variables. When indicated, Mann-Whitney *U* and Spearman tests were used. To calculate the sensitivity and specificity of biomarkers to predict clinical improvement, a receiver-operator characteristic (ROC) curve was configured. A logistic regression analysis was performed to determine factors that could be considered independent predictors of favorable outcome.  $P < .05$  was considered statistically significant.

### Results

A total of 16 patients were included in this pilot study, mean age 78.5 ± 7.5 years, median NIHSS 20 (interquartile range IR: 16-21). Six (37.5%) patients received IV-tPA treatment before endovascular procedure. The median pre-IA procedure ASPECTS score was 10 (IR: 9-10). Other baseline parameters are shown in Table 2. The mean time from symptom onset to groin puncture was 209 ± 135 minutes. On the initial angiogram 12 (75%) patients had a middle cerebral artery occlusion and 4 (25%) a terminal internal carotid artery occlusion. The mean time from symptom onset to blood sampling was 233 ± 92 minutes. Recanalization was achieved in 11 patients (68.9%:

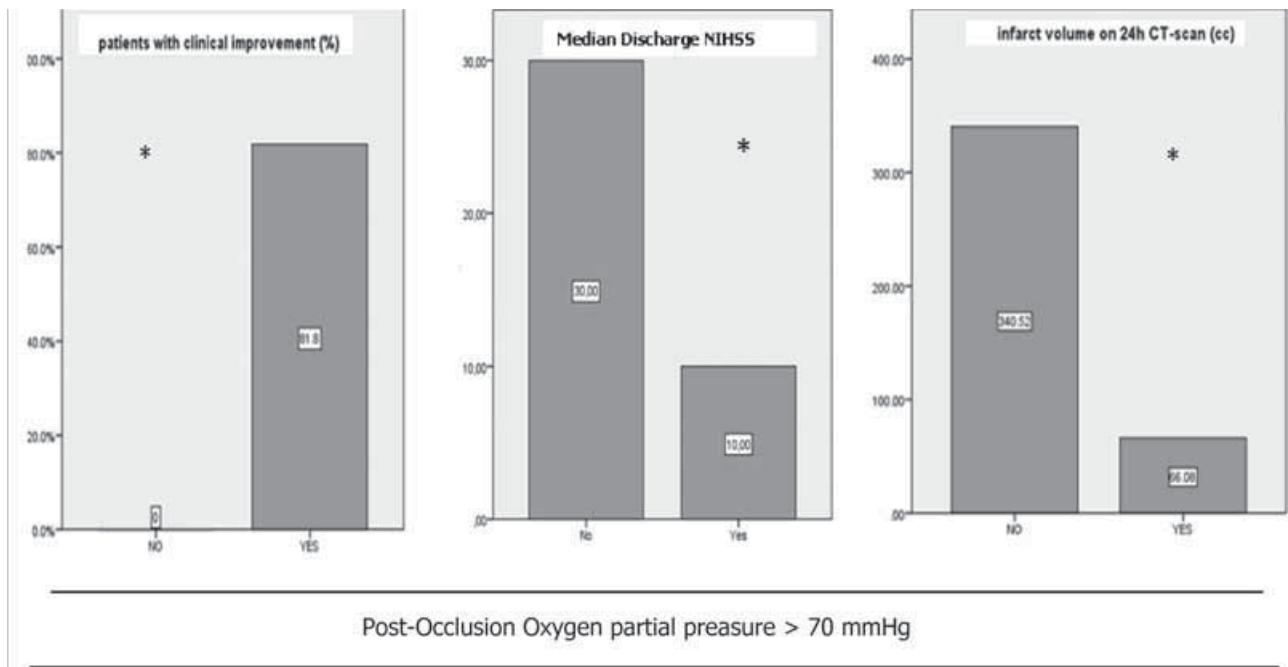
TIMI 2a 18.8%, TIMI 2b 18.8%, TIMI3 31.3%), and mean time to recanalization was 322 ± 169 minutes. The mean infarct volume on the 24 hours follow-up CT scan was 164 ± 169 cc; 1 patient (6.3%) had a symptomatic hemorrhagic transformation. At discharge/7 days the median NIHSS was 16 (IR: 4-30), and 9 patients (56.3%) presented a clinical improvement. At three months median mRS was 4 (IR: 1-6) and 31.2% had mRS ≤ 1.

The ABG analysis showed differences between PreOcc and PostOcc blood samples in mean oxygen partial pressure (Pre-PaO<sub>2</sub> 78.9 ± 16.3 vs Post-PaO<sub>2</sub> 73.9 ± 14.9;  $P < .001$ ) and mean oxygen saturation (Pre-Sat O<sub>2</sub> 94.3 ± 3.9% vs Post-Sat O<sub>2</sub> 93.2 ± 4.4%;  $P < .001$ ). The other measured parameters did not show statistically significant differences between PreOcc and PostOcc samples (Table 1).

Neither Post-PaO<sub>2</sub> ( $r = -.16$ ;  $P = .68$ ) nor Post-SatO<sub>2</sub> ( $r = -.08$ ;  $P = .75$ ) were correlated with the elapsed time from symptom onset to blood sampling. The ASPECT score on the pre-procedure CT-scan was correlated neither to Post-PaO<sub>2</sub> ( $r = -.1$ ;  $P = .73$ ) nor to Post-Sat O<sub>2</sub> ( $r = -.09$ ;  $P = .75$ ). Conversely, the final infarct volume was correlated with Post-PaO<sub>2</sub> ( $r = -.62$ ,  $P = .019$ ) and Post-SatO<sub>2</sub> ( $r = -.69$ ,  $P = .006$ ) but not with time to recanalization ( $r = -1.17$ ;  $P = .61$ ).

We did not find a correlation between the presence of Good Pial Collateral and the Post-PaO<sub>2</sub> ( $P = .97$ ).

Patients who presented a neurological improvement had a higher Post-PaO<sub>2</sub> (81 ± 11.4 vs 64.8 ± 14.4 mmHg;  $P = .025$ ) and a higher Post-SatO<sub>2</sub> (95.5% vs 90.2%;  $P = .01$ ). A receiver operating characteristic curve determined the cut points: Post-PaO<sub>2</sub> > 70 mmHg and Post-Sat O<sub>2</sub> > 92% that better predicted further clinical improvement (100% sensitivity, 71% specificity). Patients with Post-PaO<sub>2</sub> > 70 mmHg or Post-SatO<sub>2</sub> > 92% had higher chances of clinical improvement (81.8% vs 0%;  $P = .002$ ), lower infarct volumes (66cc vs 340.5;  $P = .003$ ) and lower disability at 3 months (median mRS 3 vs 6;  $P = .024$ ) (Fig 2). Among patients with Post-PaO<sub>2</sub> > 70 mmHg, if recanalization was achieved, 87.5% achieved a clinical improvement. The patient who presented a symptomatic intracranial hemorrhagic (SICH) presented a Post-PaO<sub>2</sub> of 54.6 mmHg and a Post-SatO<sub>2</sub> of 88.9%.



**Fig 2.** Differences in different outcomes according to post-occlusion oxygen partial pressure. NIHSS = National Institutes of Health Stroke Scale. \*  $P < .05$ .

Among all baseline variables only Post-PaO<sub>2</sub> > 70 ( $P < .01$ ), Post-Sat92 > 92 ( $P < .01$ ), and the presence of an MCA occlusion (as compared to terminal ICA;  $P = .01$ ) were associated with clinical improvement. In the logistic regression model after adjusting by age and admission NIHSS, Post-PaO<sub>2</sub> > 70 emerged as the only independent predictor of clinical improvement (OR: 5.21 95% CI:1.38-67.24;  $P = .013$ ).

No complication related blood sampling was observed.

## Discussion

Our study shows that microcatheter-driven analysis of blood samples obtained beyond the arterial occlusion during endovascular recanalization procedures in acute stroke patients is safe and feasible. Moreover, the immediate gasometric analysis shows significant differences in oxygen-related parameters between pre- and post-occlusion blood samples. The identification of this gradient in blood oxygen supports the theory that the obtained measures reflect the degree of hypoperfusion or misery perfusion beyond the occluding clot.

The expected correlations between “post-occlusion oxygenation status” and the total time of ischemia or the collateral flow state could not be confirmed in this study. A possible explanation would be that collateral circulation was not consistently studied in all patients and also the differences in tolerance or metabolism in ischemic conditions between patients.

To date, the best noninvasive method to map and quantify the oxygen extraction fraction (OEF) in the ischemic brain tissue has been positron emission tomography (PET), which is not readily accessible in clinical routine. PET studies have shown that within the penumbra the OEF increases from about 40%

under normal conditions to about 90% during hypoperfusion. However, during brain ischemia, the OEF measured by PET did not prove to be a reliable predictor of tissue viability.<sup>18</sup> The ABG analysis of blood samples obtained in the ischemic area represents in fact an invasive method to determine oxygen-related parameters at the lesion site. In our study, a high oxygen concentration determined as a partial oxygen pressure > 70 mmHg emerged as a powerful predictor of further in-hospital clinical improvement, being also associated with a smaller final infarct volume, clinical improvement, and a significant lower NIHSS at discharge.

If these results are confirmed this method could help the treating physicians in taking decisions in the angio-suite during intra-arterial treatments. In the acute management of stroke several approaches have been studied to determine the presence of savable ischemic brain tissue in order to select the best candidates to receive revascularization treatments. Particularly CT or MRI multiparametric neuroimaging are being widely used for this purpose.<sup>19,20</sup> However once the decision to perform an endovascular procedure is made if recanalization is not rapidly achieved the interventionalists have little data about whether it is safe and effective to pursue the recanalization efforts. This lack of information may lead to a too early procedure termination before recanalization is achieved avoiding clinical recovery in some cases or to futile efforts challenging the patient’s safety and unnecessarily increasing the costs in others. Previous studies have pointed the detection of a good angiographic collateral flow as a possible marker of good outcome.<sup>21,22</sup> Scales quantifying this collateral flow have been created,<sup>22,23</sup> however their use as decision making tools still needs to be validated. Our study shows a novel approach to determine the degree of ischemia

in the brain at risk during the intra-arterial procedure. The feasibility of accessing with the microcatheter the arterial segment beyond the occlusion to inject either contrast agents<sup>6</sup> or oxygenated blood<sup>24</sup> has been previously described. Our study demonstrates now that once the microcatheter reaches the distal aspect of the clot it can also be used to obtain blood samples that can be analyzed in a few minutes offering valuable information.

Our study confirms the possibility to obtain and investigate blood biomarkers beyond the arterial occlusion. We chose to measure ABG parameters because determination can be immediately done. However, this novel approach opens the door to future investigations of different biomarkers that can be measured in these blood samples directly obtained at the core of the ischemic tissue. In the future, a combination of angiographic and biochemical parameters may be extremely useful in decision making in the angio-suite especially when considering expanding the therapeutic window.

A postOcc blood sample could not be obtained in all the patients. This could be due to the clot burden, composition, or extent in some cases or to excessive vessel tortuosity in other cases.

## Conclusion

Direct local blood sampling from ischemic brain is feasible during endovascular procedures in acute stroke patients. A gradient in oxygenation parameters was demonstrated between pre- and post-occlusion blood samples. ABG information may be used to predict clinical outcome and help in decision making in the angio-suite.

## References

1. IMS II Trial Investigators. The Interventional Management of Stroke (IMS) II Study. *Stroke* 2007;38:2127-2135.
2. Smith WS, Sung G, Saver J, et al. Mechanical thrombectomy for acute ischemic stroke: final results of the multi merci trial. *Stroke* 2008;39:1205-1212.
3. Penumbra Pivotal Stroke Trial Investigators. The penumbra pivotal stroke trial: Safety and effectiveness of a new generation of mechanical devices for clot removal in intracranial large vessel occlusive disease. *Stroke* 2009;40:2761-2768.
4. Abou-Chebl A. Endovascular treatment of acute ischemic stroke may be safely performed with no time window limit in appropriately selected patients. *Stroke* 2010;41:1996-2000.
5. Chang KC, Hsu SW, Liou CW, et al. Intra-arterial thrombolytic therapy for acute intracranial large artery occlusive disease in patients selected by magnetic resonance image. *J Neurol Sci* 2010; 297:46-51.
6. Khatri P, Broderick JP, Khoury JC, et al. Microcatheter contrast injections during intra-arterial thrombolysis may increase intracranial hemorrhage risk. *Stroke* 2008;39:3283-3287.
7. Castano C, Dorado L, Guerrero C, et al. Mechanical thrombectomy with the solitaire ab device in large artery occlusions of the anterior circulation: a pilot study. *Stroke* 2010;41:1836-1840.
8. Takatoshi S, Yukihiro F, Naoto T, et al. Blood pressure in the artery distal to an intraarterial embolus during thrombolytic therapy for occlusion of a major artery: a predictor of cerebral infarction following good recanalization. *J Neurosurg* 2005;102:870-878.
9. Molina CA, Montaner J, Abilleira S, et al. Timing of spontaneous recanalization and risk of hemorrhagic transformation in acute cardioembolic stroke. *Stroke* 2001;32:1079-1084.
10. Barber PA, Demchuk AM, Zhang J, et al. Validity and reliability of a quantitative computed tomography score in predicting outcome of hyperacute stroke before thrombolytic therapy. ASPECTS study group. Alberta stroke programme early CT score. *Lancet* 2000;355:1670-1674.
11. Tomsick's Tom. TIMI, TIBI, TICI: I came, I saw, I got confused. *AJNR Am J Neuroradiol* 2007;28:382-384.
12. Chesebro JH, Knatterud G, Roberts R, et al. Thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) trial, phase I: a comparison between intravenous tissue plasminogen activator and intravenous streptokinase. Clinical findings through hospital discharge. *Circulation* 1987;76:142-154.
13. Brott TG, Haley EC, Jr., Levy DE, et al. Urgent therapy for stroke. Part I. Pilot study of tissue plasminogen activator administered within 90 minutes. *Stroke* 1992;23:632-640.
14. Hill MD, Demchuk AM, Tomsick TA, et al. Using the baseline ct scan to select acute stroke patients for iv-ia therapy. *AJNR Am J Neuroradiol* 2006;27:1612-1616.
15. van der Worp HB, Claus SP, Bar PR, et al. Reproducibility of measurements of cerebral infarct volume on CT scans. *Stroke* 2001;32:424-430.
16. Intracerebral hemorrhage after intravenous t-pa therapy for ischemic stroke. The NINDS t-pa stroke study group. *Stroke* 1997;28:2109-2118.
17. Dutch TIA Study Group. The dutch TIA trial: Protective effects of low-dose aspirin and atenolol in patients with transient ischemic attacks or nondisabling stroke. *Stroke* 1988;19:512-517.
18. Steve Roach E, Kerstin Bettermann JB, *Toole's Cerebrovascular Disorders*. New York: Cambridge University Press; 2010.
19. Albers GW, Thijs VN, Wechsler L, et al. Magnetic resonance imaging profiles predict clinical response to early reperfusion: the diffusion and perfusion imaging evaluation for understanding stroke evolution (defuse) study. *Ann Neurol* 2006;60:508-517.
20. Lui YW, Tang ER, Allmendinger AM, et al. Evaluation of CT perfusion in the setting of cerebral ischemia: patterns and pitfalls. *AJNR Am J Neuroradiol* 2010;31:1552-1563.
21. Christoforidis GA, Karakasis C, Mohammad Y, et al. Predictors of hemorrhage following intra-arterial thrombolysis for acute ischemic stroke: the role of pial collateral formation. *AJNR Am J Neuroradiol* 2009;30:165-170.
22. Christoforidis GA, Mohammad Y, Kehagias D, et al. Angiographic assessment of pial collaterals as a prognostic indicator following intra-arterial thrombolysis for acute ischemic stroke. *AJNR Am J Neuroradiol* 2005;26:1789-1797.
23. Qureshi AI. New grading system for angiographic evaluation of arterial occlusions and recanalization response to intra-arterial thrombolysis in acute ischemic stroke. *Neurosurgery* 2002;50:1405-1414.
24. Ribo M, Rubiera M, Pagola J, et al. Bringing forward reperfusion with oxygenated blood perfusion beyond arterial occlusion during endovascular procedures in patients with acute ischemic stroke. *AJNR Am J Neuroradiol* 2010;31:1899-1902.