






Universitat Autònoma de Barcelona

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

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

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

**TRATAMIENTO ENDOVACULAR EN EL ICTUS ISQUÉMICO:  
FISIOPATOLOGÍA Y FACTORES DEL PROCEDIMIENTO ASOCIADOS A  
UN BUEN PRONÓSTICO FUNCIONAL**

**Tesis doctoral**

**Autor**

Álvaro García-Tornel García-Camba

**Directores**

Marc Ribó Jacobi

José Álvarez Sabín

**Tutor**

Carlos A Molina Cateriano

**Programa de doctorado en Medicina**

**Departamento de Medicina**

**Universidad Autònoma de Barcelona**

**2021**



**Universitat Autònoma  
de Barcelona**



*A mi familia,*



## ACRÓNIMOS Y ABREVIACIONES

ACI	Arteria carótida interna
ACM	Arteria cerebral media
AHA/ASA	American Heart Association/ American Stroke Association
ASPECTS	Del inglés, Alberta Stroke Program Early CT Score
ATLANTIS	Del inglés, Alteplase Thrombolysis for Acute Noninterventional Therapy in Ischemic Stroke
ATC	Angiografía por Tomografía Computerizada
CF	Flujo colateral
DAWN	Del inglés, Diffusion Weighted Imaging (DWI) or Computerized Tomography Perfusion (CTP) Assessment With Clinical Mismatch in the Triage of Wake Up and Late Presenting Strokes Undergoing Neurointervention
DEFUSE 3	Endovascular Therapy Following Imaging Evaluation for Ischemic Stroke
DE	Desviación estándar
ECASS	Del inglés, European Cooperative Acute Stroke Study
ESCAPE	Del inglés, Endovascular Treatment for Small Core and Anterior Circulation Proximal Occlusion with Emphasis on Minimizing CT to Recanalization Times
ESO	European Stroke Organization
ESUS	Del inglés, Embolic Stroke of Undetermined Source

EXTEND	Del inglés, Extending the Time for Thrombolysis in Emergency Neurological Deficits
EVT	Tratamiento endovascular
FDA	Del inglés, Food and Drugs Administration
FLAIR	Del inglés, Fluid Attenuation Inversion Recovery
FPE	Del inglés, First Pass Effect
FPR	Del inglés, First Pass Recanalization
HERMES	Del inglés, Highly Effective Reperfusion evaluated in Multiple Endovascular Stroke Trials
HT	Transformación hemorrágica
IC	Intervalo de confianza
IQR	Rango intercuartílico
IMS	Del inglés, International Management of Stroke
MERCI	Del inglés, Mechanical Embolus Removal in Cerebral Ischemia
mg	Miligramos
ml	Mililitros
MP	Múltiples pases
MR CLEAN	Del inglés, Multicenter Randomized Clinical Trial of Endovascular Treatment for Acute Ischemic Stroke in Netherlands
MR RESCUE	Del inglés, Mechanical Retrieval and Recanalization of Stroke Clots Using Embolectomy

mRS	modified rankin scale
NIHSS	Del inglés, National Institute of Health Stroke Scale
NINDS	Del inglés, National Institute of Neurological Disorders and Stroke
LVO	Oclusión de gran vaso
OMS	Organización Mundial de la Salud
OR	Odds ratio
PR	Recanalización progresiva
REVASCAT	Del inglés, Randomized Trial of Revascularization with Solitaire FR Device versus Best Medical Therapy in the Treatment of Acute Stroke Due to Anterior Circulation Large Vessel Occlusion Presenting within Eight Hours of Symptom Onset
RM	Resonancia Magnética
rt-PA	Del inglés, recombinant tissue plasminogen activator
mTICI	Del inglés, modified Thrombolysis in Cerebral Infarction
PROACT	Del inglés, A phase II randomized trial of recombinant pro-urokinase by direct arterial delivery in acute middle cerebral artery stroke
TNK	Tenecteplasa
TOAST	Del inglés, Trial of ORG 10172
TOF	Time of Flight
SITS-MOST	Del inglés, Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study



SR	Recanalización súbita
STRATIS	Systematic Evaluation of Patients Treated With Stroke Devices for Acute Ischemic Stroke
SWIFT	Del inglés, Solitaire FR With the Intention For Thrombectomy
SWIFT PRIME	Del inglés, Solitaire with the Intention for Thrombectomy as Primary Endovascular Treatment
TC	Tomografía computarizada
TCP	Tomografía computarizada de perfusión
TH	Transformación hemorrágica
TICI	Del inglés, modified Thrombolysis In Cerebral Infarction
TEMPO	Del inglés, TNK-tPA Evaluation for Minor ischemic stroke with Proven Occlusion
EVT	Tratamiento endovascular
TIMI	Thrombolysis in Myocardial Infarction
TIV	Tratamiento intravenoso
TOF	Del inglés, Time Of Flight
TNK	Tenecplasa
WAKE-UP	Del inglés, Efficacy and Safety of MRI-Based Thrombolysis in Wake-Up Stroke

# ÍNDICE

Resumen.....	13
Abstract.....	17
<b>1. Introducción.....</b>	<b>21</b>
1.1. Ictus isquémico.....	22
1.1.1 Generalidades.....	22
1.1.2 Epidemiología.....	22
1.1.3 Etiopatogenia.....	23
1.1.4 Diagnóstico por imagen.....	24
1.2. Tratamiento trombolítico.....	28
1.3 Tratamiento endovascular.....	30
1.3.1 Evolución cronológica inicial del tratamiento endovascular.....	31
1.3.2 Ensayos clínicos de con dispositivos de última generación en ventana precoz.....	31
1.3.3 Ensayos clínicos de con dispositivos de última generación en ventana tardía.....	32
1.3.4 Fisiopatología del procedimiento endovascular.....	34
1.3.4.1 Vaso, trombo, dispositivo.....	35
1.3.4.2 Grado de recanalización final.....	37
1.3.4.3 Número de pases.....	37

1.3.4.4 Fragmentación del trombo.....	38
1.3.4.5 Flujo colateral leptomeníngeo.....	39
<b>2. Hipótesis.....</b>	<b>43</b>
<b>3. Objetivos.....</b>	<b>45</b>
<b>4. Compendio de artículos.....</b>	<b>47</b>
4.1 When to Stop: Detrimental Effect of Device Passes in Acute Ischemic Stroke Secondary to Large Vessel Occlusion Strokes. Stroke. 2019;50(7):1781-8.....	48
4.2 Sudden Recanalization: A Game-Changing Factor in Endovascular Treatment of Large Vessel Occlusion Strokes. Stroke. 2020;51; 1313-1316.....	57
4.3 Leptomeningeal Collateral Flow Modifies Endovascular Treatment Efficacy on Large-Vessel Occlusion Strokes. Stroke. 2021; 52, 299-303.....	62
<b>5. Resumen global de resultados.....</b>	<b>68</b>
<b>6. Resumen global de la discusión de los resultados.....</b>	<b>75</b>
<b>7. Conclusiones.....</b>	<b>80</b>
<b>8. Líneas de futuro.....</b>	<b>86</b>
<b>9. Bibliografía.....</b>	<b>88</b>
<b>10. Anexos.....</b>	<b>104</b>

## **RESUMEN**

### Introducción:

El tratamiento endovascular ha demostrado ser una terapia de alta eficacia en el tratamiento del ictus isquémico agudo secundario a oclusión de gran vaso (LVO). A pesar de ello, aproximadamente el 50% de los pacientes no tiene buen pronóstico de recuperación. Diversos estudios han mostrado la influencia de ciertos parámetros del procedimiento, como el número de pases de trombectomía realizados o grado final de recanalización, en el pronóstico funcional de estos pacientes

### Objetivos:

Analizar la influencia de diversos factores del tratamiento endovascular en el pronóstico funcional de los pacientes e investigar los mecanismos fisiopatológicos implicados.

### Métodos:

Se realizó un análisis retrospectivo de una base mantenida prospectivamente del Hospital Universitari Vall d'Hebron. Se investigó la influencia del número de pases, el grado final de recanalización y el patrón de recanalización en el pronóstico funcional de los pacientes y los diversos factores asociados a estos parámetros del procedimiento. Se valoró la influencia del flujo colateral en las variables del procedimiento. El análisis estadístico se realizó aplicando modelos de regresión logística binaria u ordinal dependiendo de la naturaleza de la variable dependiente.

### Resultados:

En un modelo de regresión logística, tanto la recanalización en el primer pase (odds ratio (OR) 2.5, intervalo de confianza (IC) 1.4-4.4,  $p < 0.005$ ) como obtener un grado de recanalización modified Thrombolysis in Cerebral Infarction (mTICI) 3 (OR 2.63, CI

1.47-4.76,  $p < 0.005$ ) fueron los predictores más potentes de buen pronóstico funcional y clínico. En los pacientes que lograron la recanalización, se observó una asociación lineal entre el número de pases y buen pronóstico funcional: 1 pase (58.6%), 2 pases (50.5%), 3 pases (48.4%), 4 pases (38.5%) o 5 o más pases (25,6%) ( $p < 0,001$ ), en comparación con los pacientes que no lograron la recanalización (16,9%).

La proporción de pacientes con buen pronóstico funcional fue similar entre pacientes con recanalización súbita (SR) en el primer pase (57.5%) y SR en múltiples pases (57.1%) (OR0.9 CI0.53-1.54,  $p = 0.7$ ), y mejor en comparación que aquellos con recanalización progresiva (29.8%) (OR3 .33 CI1.71-5.63,  $p < 0.01$ ). Los pacientes con recanalización progresiva tuvieron mejor pronóstico funcional que los pacientes que no recanalizaron (17%) (OR2.93 CI1.42-6.15,  $p < 0.01$ ). Un mayor número de pases de trombectomía se asoció con peor pronóstico funcional en pacientes con recanalización (OR0.75, CI0.66-0.85,  $p < 0.01$ ) pero no en aquellos con SR (OR0.94 CI0.59-1.61,  $p = 0.937$ ).

Un buen CF se asoció de forma independiente con un mejor grado final de recanalización final (análisis de regresión ordinal para mTICIO-2A / 2B / 2C-3%, pobre CF 19/38/43 vs buen CF 15/32/53, OR 1,51; IC 1,08-2,11). Un pobre CF se asoció de forma independiente con un mayor número de pases de dispositivo realizados para lograr una recanalización exitosa (mTICI2B-3) (análisis de regresión ordinal para pases de dispositivo 1/2/3/4 +, OR 1.59, CI1.09-2.31) y recanalización completa (mTICI2C-3) (análisis de regresión ordinal para pases de dispositivo 1/2/3/4 +, OR 1.70, CI1.04-1.2.9).

### Conclusiones:

Un mayor número de pases de trombectomía y un menor grado de recanalización final se asocian, en pacientes sometidos a tratamiento endovascular, a un peor pronóstico funcional. La recanalización repentina es un predictor independiente de buen pronóstico

funcional en pacientes sometidos a tratamiento endovascular, incluso después de diversos intentos de pase de trombectomía fallidos. La recanalización progresiva puede ser un biomarcador de la tasa de fragmentación del trombo y su embolización distal debido a una composición más friable, lo que conlleva a peores resultados. Los pacientes con buen CF tratados con tratamiento endovascular experimentan mejores tasas de recanalización repentina y completa en un menor número de pases de trombectomía.



# **ABSTRACT**

## Introduction:

Endovascular treatment has proven to be a highly effective therapy in the treatment of acute ischemic stroke secondary to LVO. Despite this, approximately 50% of patients do not achieve good functional outcome. Various studies have shown the influence of certain procedure parameters, such as the number of thrombectomy passes performed or the final degree of recanalization, on the functional prognosis of these patients.

## Purpose:

To analyze the influence of various factors of endovascular treatment on the functional prognosis of patients and to investigate the pathophysiological mechanisms involved.

## Methods:

A retrospective analysis of a prospectively maintained database of the Hospital Universitari Vall d'Hebron was performed. The influence of the number of passes, the final degree of recanalization and the recanalization pattern on the functional prognosis of patients and the various factors associated with these procedure parameters were investigated. The influence of collateral flow on the variables of the procedure was assessed.

## Results:

In a logistic regression model, both recanalization in the first pass (OR 2.5, IC 1.4-4.4,  $p < 0.005$ ) and obtaining a degree of recanalization mTICI 3 (OR 2.63, CI 1.47-4.76,  $p < 0.005$ ) were the more powerful predictors of good functional and clinical prognosis. In patients who achieved recanalization, a linear association was observed between the number of passes and a good functional result: 1 pass (58.6%), 2 passes (50.5%), 3 passes



(48.4 %), 4 passes (38.5%) or 5 or more passes (25.6%) ( $p < 0.001$ ), compared to patients who did not achieve recanalization (16.9%).

The proportion of patients with a good functional prognosis was similar between patients with SR in the first pass (57.5%) and SR in multiple passes (57.1%) (OR 0.9 CI 0.53-1.54,  $p = 0.7$ ), and better in comparison than those with progressive recanalization (29.8%) (OR 3.33 CI 1.71-5.63,  $p < 0.01$ ). Patients with progressive recanalization had a better functional prognosis than patients who did not recanalize (17%) (OR 2.93 CI 1.42-6.15,  $p < 0.01$ ). A greater number of thrombectomy passes was associated with a worse functional prognosis in patients with recanalization (OR 0.75, CI 0.66-0.85,  $p < 0.01$ ) but not in those with SR (OR 0.94 CI 0.59-1.61,  $p = 0.937$ ).

Patients with good CF was independently associated with better final degree of reperfusion (shift analysis for mTICI 0-2A/2B/2C-3 %, poor CF 19/38/43 vs good CF 15/32/53, adjusted odds ratio (aOR) 1.51, 95% confidence interval (CI) 1.08-2.11). Poor CF was independently associated with higher number of device-passes performed to achieve successful reperfusion (mTICI 2B-3) (shift analysis for 1/2/3/4+ device passes, aOR 1.59, CI 1.09-2.31) and complete reperfusion (mTICI 2C-3) (shift analysis for 1/2/3/4+ device passes, aOR 1.70, CI 1.04-1.2.9).

### Conclusions:

A higher number of thrombectomy passes and a lower degree of final recanalization are associated, in patients undergoing endovascular treatment, with a poorer functional prognosis. Sudden recanalization is an independent predictor of good functional prognosis in patients undergoing endovascular treatment, even after various failed thrombectomy pass attempts. Progressive recanalization may be a biomarker of the thrombus fragmentation rate and its distal embolization due to a more friable

composition, leading to poorer results. Patients with good CF treated with endovascular treatment experience better rates of sudden and complete recanalization in fewer thrombectomy passes.



# 1. INTRODUCCIÓN

## **1.1 ICTUS ISQUÉMICO**

### **1.1.1 GENERALIDADES**

El término ictus proviene del latín “golpe” en relación a la aparición abrupta de los síntomas y se define según la OMS como un síndrome clínico caracterizado por el desarrollo rápido de una afectación neurológica focal (o global en caso de coma) atribuible a una causa vascular(1). El diagnóstico clínico viene dado por unas manifestaciones clínicas, en general deficitarias, que se producen por la disfunción de las células localizadas en el área afecta.

Los ictus pueden ser isquémicos, las características de los cuales se desarrollarán punto a punto, o hemorrágicos. Los ictus isquémicos son producidos por una disrupción persistente o transitoria del flujo sanguíneo arterial de vasos que irrigan el sistema nervioso central. Esta situación provoca la isquemia del tejido y la consecuente necrosis si no se producen los mecanismos de compensación o no se restaura el flujo sanguíneo de forma anterógrada. Los más frecuentes son los que se producen a nivel del encéfalo, y dentro de esta estructura el cerebro es la parte más afectada. De los ictus isquémicos se han propuesto nuevas definiciones basadas en la neuroimagen, como la que actualmente define el ictus isquémico como un síndrome agudo de disfunción cerebral, retiniana o espinal de duración mayor a 24 horas o con evidencia de una lesión isquémica en las pruebas de imagen realizadas independientemente de la duración de los síntomas (tomografía computarizada (TC) o resonancia magnética (RM))(2).

### **1.1.2 EPIDEMIOLOGÍA**

Según la Organización Mundial de Salud, el ictus es la tercera causa de muerte a nivel mundial(3). En España, representa la segunda causa de mortalidad, siendo la primera en mujeres y la tercera en hombres(4). Además es la primera causa de

discapacidad en la edad adulta y la segunda de demencia(5). A pesar de los avances en el diagnóstico y tratamiento en las últimas décadas, la tasa a los 3 meses de mortalidad del ictus es un 11% y la de discapacidad un 50%(6).

### **1.1.3 ETIOPATOGENIA**

El ictus isquémico puede ser causado por diversas condiciones. La clasificación más utilizada para clasificar la etiología del ictus en la actualidad está basado en el registro TOAST(7), dividiéndose en cinco grandes grupos: aterotrombóticos, cardioembólicos, microangiopáticos, de causa poco frecuente y de causa indeterminada.

La etiología aterotrombótica supone en torno a un 20% de los ictus isquémicos. Se denomina así al ictus isquémico en la que se objetiva por una prueba de imagen una estenosis de la luz arterial >50% de presumible causa ateromatosa y que irriga el tejido afecto. La estenosis puede afectar a arterias de territorio carotídeo y vertebral, ya sea extracraneal o intracraneal. También se consideran de posible causa aterotrombótica los ictus causados por estenosis  $\leq 50\%$  de la ACM, ACI intracraneal, cerebral posterior o basilar siempre que se asocien a la presencia de 2 o más factores de riesgo vascular (edad >50 años, hipertensión arterial, diabetes mellitus, tabaquismo o hipercolesterolemia)(8).

El ictus isquémico de causa aterotrombótica generalmente se produce cuando una placa de ateroma que ha crecido lentamente en el lumen arterial presenta una complicación, con la ruptura de ésta y la consecuente aparición de un embolismo que afecta a arterias distales dependientes de ésta(9, 10) o la oclusión aterotrombótica de la arteria donde se localiza dicha estenosis(11).

La etiología cardioembólica constituye aproximadamente el 25% de todos los ictus isquémicos. Dentro de este grupo, la causa probable más frecuente de ictus

cardioembólico que fibrilación auricular, ya sea crónica o paroxística. Otras causas probables o posibles de ictus cardioembólico son la estenosis mitral reumática, ser portador de prótesis aórtica o mitral, endocarditis infecciosa o trombótica, trombo o tumor intracardiaco, enfermedad del nodo sinusal, aneurisma ventricular izquierdo, disfunciones segmentarias de la contractibilidad (como la acinesia apical), haber presentado un infarto agudo de miocardio en los últimos 3 meses o la discinesia postinfarto(7, 12, 13). También se consideran cardioembólicos los ictus isquémico que se atribuyen a un embolismo paradójico por vía intracardiaca, definido por el paso de un trombo situado a nivel del sistema venoso a la circulación arterial sistémica a través de un cortocircuito o shunt derecha-izquierda intracardiaco, como el producido por el foramen oval permeable (FOP) o las comunicaciones interauriculares o interventriculares(13).

Los ictus isquémicos denominados lacunares o de etiología microangiopática suponen aproximadamente un 20% de los ictus isquémicos. Se definen clínicamente por la presencia de un síndrome clínico congruente (síndrome hemimotor, síndrome hemisensitivo, síndrome hemimotor-hemisensitivo, síndrome hemiparesia-ataxia o síndrome disartria-mano torpe) o por imagen por la presencia de un infarto menor de 15-20 milímetros de diámetro que afecte al territorio de las arterias perforantes de la circulación anterior o posterior. Su etiología más frecuente es la lipohialinosis o la aterotrombosis microangiopática y suelen originar una sintomatología típica que se engloba dentro de los síndromes lacunares previamente descritos(14).

Los ictus isquémicos considerados de causa inhabitual son distintas entidades poco prevalentes (disección arterial, vasculitis, conectivopatías, estados de hipercoagulabilidad, etc.) y se estima que representan el 10% de todos los ictus isquémicos. En aquellos pacientes en los que tras un estudio completo no se ha hallado la

causa probable del ictus isquémico o presenta múltiples causas, se considera que han padecido un ictus criptogénico o de causa indeterminada.

#### **1.1.4 DIAGNÓSTICO POR IMAGEN**

##### **1.1.4.1 Tomografía computerizada**

La TC craneal es la prueba de imagen más utilizada para la valoración inicial de todos los pacientes con un ictus por su rápida adquisición y amplia disponibilidad. Esta técnica permite valorar el parénquima cerebral de forma detallada, siendo posible valorar la presencia de lesiones isquémicas establecidas o de una hemorragia intracraneal. En pacientes con un ictus agudo es de extrema importancia descartar una hemorragia intracraneal para poder administrar un tratamiento de recanalización, como se verá más adelante en detalle.

En pacientes con un ictus isquémico secundario a LVO se pueden valorar en el Tc craneal sin contraste la presencia de signos precoces de isquemia. La escala más utilizada fue desarrollada en Calgary (Canada) y es denominada ASPECTS (ver Escalas en Anexos)(15) (Alberta Stroke Program Early CT Score), una escala sobre 10 puntos que resta un punto por cada región evaluada con signos de isquemia precoz. Aunque es ampliamente utilizada en todo el mundo, tiene el problema que existe una gran variabilidad interobservador(16).

##### **1.4.2.2 Angiografía por tomografía computerizada**

La ATC craneal y troncos supraaórticos es una prueba diagnóstica para valorar el árbol vascular que va desde la aorta hasta el ápex craneal. Esta técnica se realiza tras la administración de una cantidad de contraste yodado endovenoso para adquirir posteriormente de secciones tomográficas en el plano transversal para evaluar los elementos vasculares. El hallazgo de alteraciones en el interior de las arterias, ya sea una



estenosis significativa o una oclusión, es muy importante para poder proporcionar el tratamiento correcto a los pacientes con un ictus isquémico agudo. La presencia de una oclusión arterial es un potente predictor de respuesta al tratamiento fibrinolítico (17) o endovascular(17-19).

Su rápida adquisición, precisión y la moderada dificultad en la interpretación de sus hallazgos hacen de la ATC la técnica diagnóstica vascular más ampliamente utilizada en el mundo para el diagnóstico de la LVO. Además, permite valorar el grado de colateralidad leptomeníngea de forma precisa(20), siendo considerado uno de los predictores más potentes de buen pronóstico funcional.(21).

#### **1.4.2.3 Tomografía computerizada de perfusión**

En los últimos años se ha extendido el uso de la TCP dado los resultados positivos de los ensayos clínicos con dispositivos de última generación en ventana tardía(22, 23). Esta técnica se basa en la administración rápida de un bolo de contraste yodado y la adquisición repetida de una secuencia de imágenes consecutivas con movimientos en el plano coronal. Esto permite visualizar, tras aplicar diversos algoritmos, diversas variables hemodinámicas en cada zona del encéfalo evaluado, generando unos mapas interpretables o la posibilidad de un análisis automatizado de los mismos(23). En base a estos mapas, podemos determinar el volumen tejido necrótico (core del infarto) y tejido isquémico sin daño irreversible (penumbra isquémica)(24). La TC perfusión nos permite evaluar que pacientes presentan *missmatch* (pacientes con un área de penumbra isquémica significativamente mayor que el volumen del core del infarto) y se beneficiarían de un procedimiento endovascular(23).

#### **1.4.2.4 Resonancia magnética**

La RM craneal permite la realización de una evaluación multiparamétrica mediante la adquisición e interpretación de diversas secuencias. Esta técnica es considerada más precisa para determinar el área de isquemia establecida irreversible usando secuencias de difusión(25); sin embargo su baja disponibilidad y el hecho de que en la mayoría de los casos está asociado a un retraso en el tiempo hasta el tratamiento(26) hacen que se utilice menos que la TC.

La aparición de zonas de hiperintensidad en secuencias potenciadas en T2 o T2-FLAIR indican la presencia de isquemia establecida irreversible. También permite la realización de un estudio vascular sin necesidad de administrar contraste mediante la secuencia TOF(27).

#### **1.4.2.5 Angiografía cerebral por sustracción digital**

La angiografía cerebral por sustracción digital es considerada el gold standard en el diagnóstico de patología vascular. Su adquisición se realiza mediante la inyección de contraste yodado tras realizar un acceso arterial percutáneo, considerándose por esta razón y porque presenta un riesgo no despreciable de complicaciones (1%), una prueba invasiva. Esta técnica presenta una elevada resolución espacial y temporal y la posibilidad de estudiar de forma selectiva y supra-selectiva diversos territorios vasculares. Además, es el método de acceso para la realización de procedimientos endovasculares terapéuticos, ya sea para el tratamiento electivo de malformaciones vasculares, patología ateromatosa carotídea o el tratamiento emergente de una LVO.

Al ser un procedimiento diagnóstico-terapéutico, nos permite evaluar la localización de la oclusión arterial, realizar el tratamiento y posteriormente evaluar el resultado final(28).

Aunque la evaluación del resultado final ha variado desde el inicio del tratamiento endovascular, hace más de 10 años, la escala más utilizada en la actualidad para valorar la reperusión del tejido dependiente de la arteria ocluida tratada es una modificación de la escala TICI (ver Escalas en Anexos). Esta escala evalúa el grado de reperusión en la zona isquémica después del tratamiento endovascular(28). El grado de reperusión es un potente predictor independiente de buen pronóstico funcional, sobre todo si se obtiene una reperusión mayor al 50% del territorio dependiente de la arteria(28).

## **1.2 TRATAMIENTO TROMBOLÍTICO**

El tratamiento trombolítico se basa en la administración de un principio activo sistémico, normalmente derivado de moléculas activadoras del plasminógeno tisular (TPA), con el que se intenta lisar el trombo que presumiblemente está provocando una oclusión arterial, ya sea visible o no en las pruebas vasculares realizadas.

Los primeros ensayos clínicos randomizados que demostraron una eficacia del tratamiento trombolítico dentro de las 3 primeras horas del inicio de los síntomas en el pronóstico funcional de los pacientes fueron el NINDS I y II(29, 30), sin demostrar menor tasa de mortalidad. De forma sincrónica se llevó a cabo el ensayo clínico europeo ECASS I (European Cooperative Acute Stroke Study)(31). A diferencia de los estudios norteamericanos, la ventana terapéutica era hasta 6 horas después del inicio de los síntomas y la dosis utilizada era de 1.1mg/kg de rTPA. El estudio no demostró mayor proporción de pacientes con buen pronóstico funcional en el grupo de tratamiento, pero se objetivó una mayor tasa de mejoría clínica precoz y menor estancia hospitalaria en los pacientes tratados y una tendencia a presentar mejor pronóstico funcional en aquellos tratados en la ventana de 3 horas. Posteriormente se realizó el ensayo clínico ECASS II(32) con la misma ventana terapéutica y con dosis menores, 0.9 mg/kg. El estudio no demostró superioridad del tratamiento trombolítico comparado con placebo en la

proporción de pacientes con buen pronóstico funcional (mRs 0-1 a los 3 meses), aunque en un análisis posterior se demostró una diferencia significativa en la proporción de pacientes con mRs 0-2 en el grupo de tratamiento.

Posteriormente fue el estudio ATLANTIS (Alteplase Thrombolysis for Acute Noninterventional Therapy in Ischemic Stroke)(33, 34) el que intentó demostrar la eficacia del tratamiento en las primeras 6 horas desde el inicio de los síntomas. Fue detenido precozmente por un análisis intermedio que demostraba que existía muy baja probabilidad de demostrar una diferencia significativa entre el tratamiento y placebo.

A pesar de que estos estudios fueron negativos dentro de la ventana terapéutica de las 6 horas(35), un metaanálisis de todos ellos demostró que el tratamiento trombolítico endovenoso disminuía la mortalidad y dependencia funcional en pacientes en la ventana de las 3 horas tras el inicio de los síntomas(36). La aprobación del tratamiento fibrinolítico en Europa se realizó tras los resultados del registro SITS-MOST, que evaluó la seguridad y eficacia del tratamiento trombolítico endovenoso en la práctica clínica habitual(37).

Un metaanálisis de datos individuales de los principales ensayos clínicos randomizados con inclusión de pacientes en la ventana terapéutica de 6 horas demostró que el beneficio del tratamiento fibrinolítico decae a medida que aumenta el tiempo desde el inicio de los síntomas hasta su administración, sin diferencias significativas entre el tratamiento y el placebo a partir de las 4 horas y media(38). En el año 2008, el estudio ECASS III demostró que el tratamiento fibrinolítico con rTPA administrado entre las 3 y 4.5 horas está asociado a mayor proporción de pacientes con buen pronóstico a expensas de un mayor riesgo de transformación hemorrágica sintomática, sin diferencias significativas en la tasa de mortalidad(39).

El estudio ECASS III incluyó pacientes tratados dentro de las primeras 4 horas y media(40) y propició cambios en las recomendaciones de las guías de tratamiento del ictus de la AHA/ASA (American Heart Association/ American Stroke Association)(41) y la ESO (European Stroke Organization), que actualmente recomiendan el tratamiento con rTPA en los pacientes con ictus isquémicos hasta las 4 horas y media desde el inicio de los síntomas.

El estudio WAKE-UP (42) randomizó pacientes con mismatch difusión/T2-FLAIR a tratamiento trombolítico o mejor tratamiento médico. Este estudio demostró la superioridad del tratamiento con rTPA con respecto a la independencia funcional con una tendencia hacia mayor mortalidad en los pacientes tratados. En 2019 el ensayo clínico EXTEND(43) mostró superioridad del tratamiento con rTPA en pacientes con ictus en la ventana terapéutica entre las 4.5 y 9 horas de evolución seleccionados con estudios de perfusión en cuanto a la independencia funcional.

### **1.3 TRATAMIENTO ENDOVASCULAR**

El tratamiento endovascular para el ictus isquémico agudo que se ha desarrollado en las últimas dos décadas. Es un procedimiento invasivo en el que tras realizar una punción arterial para acceder con un catéter hasta la zona donde se encuentra la oclusión arterial se pueden realizar tratamientos mecánicos (extraer el trombo o aspirarlo, colocar una malla metálica denominada stent a nivel de una arteria para preservar el flujo arterial) y médicos (administración de tratamiento fibrinolítico u otros fármacos para lisar el trombo). Dada la baja eficacia del tratamiento fibrinolítico endovenoso en los pacientes con LVO, el tratamiento endovascular se consideraba la esperanza para estos pacientes.

### **1.3.1 EVOLUCIÓN CRONOLÓGICA INICIAL DEL TRATAMIENTO ENDOVASCULAR**

Los primeros estudios que se realizaron se basaron en la administración de tratamiento trombolítico intraarterial. En el 1999 los estudios PROACT I y PROACT II evaluaron la eficacia de la trombolisis intrarterial con prourokinasa en pacientes con menos de 6 horas desde el inicio de los síntomas hasta la randomización y con evidencia de oclusión de la porción M1 de ACM. A pesar de que este estudio demostró un aumento en la tasa de recanalización y proporción de pacientes con buen pronóstico funcional a los 3 meses, el tratamiento nunca llegó a ser aprobado por la FDA.

Tras el desarrollo de dispositivos específicos que permitían la captura y extracción del trombo, el tratamiento fibrinolítico intraarterial desplazado a un segundo plano. El primer dispositivo que demostró resultados positivos fue MERCI®(44). El primer estudio realizado(45), publicado en 2005, seleccionó a pacientes no candidatos a tratamiento fibrinolítico endovenoso para realizar un procedimiento con este dispositivo. El estudio demostró una tasa de recanalización del 46% y una tasa de complicaciones del 7.8%. Posteriormente, el estudio Multi MERCI(46) demostró una tasa de recanalización del 57% con una versión mejorada del dispositivo.

Posteriormente se desarrolló una gama de dispositivos basados en la aspiración del trombo. El dispositivo más utilizado es Penumbra®, cuyo estudio de seguridad y eficacia(47) mostró una tasa de recanalización del 81.6% y de complicaciones del 12.8%. Los siguientes en desarrollarse fueron Solitaire® y Trevo®. En el estudio SWIFT(48)) se compararon los dispositivos Solitaire y MERCI, demostrando el primero mayor tasa de recanalización e independencia funcional a los 3 meses con una menor tasa de mortalidad.

SYNTHESIS(49), MR RESCUE(50) y IMS III(51) fueron publicados en 2013. Ninguno de estos estudios demostró una eficacia superior del tratamiento endovascular con respecto al tratamiento fibrinolítico endovenoso. Los mayores problemas de estos estudios se cree que fueron por una mala selección de los pacientes (pacientes sin oclusión arterial tratable o con lesiones isquémicas establecidas) y una baja tasa de recanalización completa, considerándolo mTICI  $\geq$  2B (27-40%), dado que se utilizaban los dispositivos de primera generación.(52).

### **1.3.2 ENSAYOS CLINICOS CON DISPOSITIVOS DE ÚLTIMA GENERACIÓN EN VENTANA PRECOZ**

Los resultados negativos pusieron en duda la eficacia del tratamiento endovascular por lo que se desarrollaron ensayos clínicos con mejor selección de los pacientes y con dispositivos de última generación, con mayor tasa de recanalización que los dispositivos utilizados en los primeros ensayos clínicos.

El primer ensayo clínico publicado fue el estudio holandés MR CLEAN (17), donde se reclutaron 500 pacientes con ictus isquémico con LVO (ACI-T, ACM-M1 o M2 y arteria cerebral anterior porción A1 o A2) dentro de las 6 primeras horas tras el inicio de los síntomas, independientemente de la evidencia de lesión isquémica establecida . Los pacientes que recibieron tratamiento endovascular presentaban mejor pronóstico funcional a los 90 días que los que habían recibido tratamiento médico.

En el ensayo clínico catalán REVASCAT (19) se incluyeron 206 pacientes dentro de las primeras 8 horas desde el inicio de los síntomas con oclusión de ACI-T o ACM-M1 con un ASPECTS  $>$  6 que fueron aleatorizados a recibir tratamiento médico o trombectomía mecánica con el dispositivo Solitaire®. Los pacientes tratados con

trombectomía mecánica tenían mejor pronóstico funcional a los 90 días sin diferencias significativas en la tasa de TH sintomática ni en la tasa de mortalidad.

El ensayo clínico realizado en Oceanía EXTEND-IA (53) randomizó 70 pacientes a recibir tratamiento dentro de las primeras 4'5 horas del inicio de los síntomas, con oclusión de ACI-T o ACM-M1 o M1 con rTPA endovenoso o rTPA endovenoso y trombectomía mecánica con Solitaire®. Los pacientes tratados con tratamiento endovascular presentaron mayor tasa de reperfusión a las 24 horas, de mejoría precoz y mejor pronóstico funcional a los 90 días.

El ensayo clínico norteamericano ESCAPE(54) incluyó 316 pacientes con ictus isquémico secundario a oclusión de ACM-M1 o M2 con buen grado de colateralidad leptomenínea que fueron randomizados a mejor tratamiento médico o tratamiento endovascular dentro de las primeras 12 horas desde el inicio de los síntomas. Los pacientes tratados con tratamiento endovascular presentaron mejor pronóstico funcional y menor tasa de mortalidad, sin diferencias significativas en la tasa de TH.

Por último, el ensayo clínico norteamericano SWIFT PRIME(55) incluyó 196 pacientes con ictus isquémico con oclusión intracraneal de ACI-T y ACM-M1 dentro de las 6 primeras horas desde el inicio de los síntomas que fueron randomizados a tratamiento médico o tratamiento endovascular con Solitaire®. Los pacientes tratados con tratamiento endovascular presentaron mejor pronóstico funcional a los 90 días sin diferencias significativas en tasa de TH sintomática o tasa de mortalidad.

Tras los resultados de estos cinco estudios se publicó en The Lancet un metaanálisis llamado HERMES(56) en el que se mostró que el tratamiento endovascular tenía una eficacia muy alta, con un número de pacientes a tratar de 2.6 para que un



paciente fuera independiente. El beneficio del tratamiento endovascular se mantenía para todos los grupos de edad, incluidos pacientes mayores de 80 años.

### **1.3.3 ENSAYOS CLINICOS CON DISPOSITIVOS DE ÚLTIMA GENERACIÓN EN VENTANA TARDÍA**

Debido a la restricción temporal que existía en los primer estudios positivos se desarrollaron dos ensayos clínicos para probar la eficacia del tratamiento endovascular en la ventana tardía (>6 horas desde la última vez visto bien), llamados DAWN(22) y DEFUSE-3(23).

El ensayo clínico DAWN incluyó 206 pacientes con un ictus isquémico entre 6 y 24 horas desde la última vez vistos asintomáticos con oclusión de ACI-T o ACM-M1 y fueron randomizados a mejor tratamiento médico o tratamiento endovascular con el dispositivo Trevo®. El criterio de inclusión era una discordancia clínico-radiológica. Los pacientes tratados con tratamiento endovascular presentaron un mejor pronóstico funcional a los 90 días. El tiempo medio desde la última vez visto bien fue de 13.6 horas y que el 88% presentaban ictus de inicio indeterminado.

El ensayo clínico DEFUSE-3 randomizó 182 pacientes con un ictus isquémico secundario a oclusión de ACI-T o ACM-M1 entre 6 y 16 horas desde la última vez vistos asintomáticos a mejor tratamiento médico o tratamiento endovascular. Los criterios de selección por imagen, basados en el análisis automatizado de TC o RM de perfusión fueron: core de infarto menor a 70ml, volumen de penumbra isquémica superior a 15ml y mismatch ratio (volumen penumbra isquémica / volumen core del infarto) superior a 1.8. Los pacientes tratados con tratamiento endovascular presentaron un mejor pronóstico funcional a los 90 días

### **1.3.4 FISIOPATOLOGÍA DEL PROCEDIMIENTO ENDOVASCULAR**

Con el paso de los años y el desarrollo del tratamiento endovascular, se ha observado evolutivamente una mejoría en la eficacia del tratamiento por diversos motivos. El más evidente es la adquisición de mayor experiencia de los facultativos responsables de realizar el tratamiento endovascular dado el mayor volumen de pacientes que son tratados(57). Por otro lado, se han desarrollado múltiples dispositivos de nueva generación, basados en la extracción(58) o aspiración del trombo o la combinación de ambos(59), que amplían el arsenal disponible a la hora de optimizar el tratamiento(60). Mejoras en el acceso vascular(61, 62), el mejor conocimiento de la anatomía vascular(63) y la evidencia de que distintos catéteres de acceso, como el catéter guiado por balón, mejoran las tasas de recanalización y el pronóstico funcional también han propiciado una mejoría en el manejo terapéutico(64-66).

Aún a pesar de estos avances, muchas áreas en la optimización del tratamiento endovascular quedan por desarrollar. Es importante entender la fisiopatología del procedimiento a la hora de plantear unas bases para el desarrollo de nuevos dispositivos más eficaces y los posibles tratamientos adyuvantes(67), como puede ser el uso combinado de dispositivos mecánicos y tratamiento trombolítico intraarterial(68, 69), que podrían ser útiles durante el procedimiento para mejorar sus resultados.

#### **1.3.4.1 Vaso, trombo, dispositivo**

El principal desafío actual en el tratamiento endovascular es el 20-30% de trombos que son resistentes al procedimiento(56), sin poder conseguir recanalizar la arteria afectada y con un peor pronóstico funcional para los pacientes. Para abordar sistemáticamente este desafío, es importante entender la interacción entre el dispositivo, el trombo, y la pared del vaso, y cómo diversos factores pueden influir en esta interacción(57).

En el curso temporal de una oclusión arterial intracraneal y el procedimiento endovascular hay dos factores principales que determinan cuánta fuerza será necesaria para extraer o aspirar el trombo. El primero es la fuerza de impactación, que está determinada por el gradiente de presión a través del trombo(70). Este factor probablemente explica la menor tasa de recanalización en pacientes con peor colateralidad leptomeníngea(71). El segundo factor es la combinación de la fuerza de fricción y adhesión entre el trombo y la pared del vaso. Diversos estudios in-vitro han demostrado que trombos ricos en fibrina tienen mayor fricción estática(72). Este hallazgo apoya los resultados de diversos estudios que han demostrado una disminución de la tasa de recanalización de trombos con mayor hipodensidad en el TC craneal y ricos en fibrina(73). El tamaño del trombo es otro factor asociado a peores tasas de recanalización, dado que un área de contacto más grande entre el trombo y la arteria produce una mayor fricción con la consiguiente dificultad para su extracción(74). Por otro lado, se ha demostrado como la composición y compactación del trombo es un proceso dinámico que evoluciona con cada intento de extracción del trombo, con cambios significativos en ambos factores que dificultan la recanalización(75). Además, los trombos que permanecen durante más tiempo enclavados en la arteria pueden presentar mayor dificultad para ser extraídos, debido a su mayor compresión por la presión arterial sistólica(76) o por un crecimiento en su tamaño debido a una peor colateralidad leptomeníngea(77).

Por otro lado, hay evidencia del daño vascular provocado por el dispositivo utilizado en las paredes de las arterias en estudios in-vitro (78) y en estudio de imagen con pacientes(79). Este daño vascular también está asociado a un mayor grado de daño por recanalización tisular y un peor pronóstico de los pacientes y es más manifiesto en aquellos pacientes en los cuales se han realizado diversos pases de dispositivo(80).

### **1.3.4.2 Grado de recanalización final**

El objetivo primordial del tratamiento endovascular el ictus isquémico es obtener la recanalización de la arteria afecta y con ello la recanalización del tejido dependiente de esta arteria. A lo largo de los años se han desarrollado diferentes escalas, algunas de ellas provenientes de los cateterismos cardíacos como la escala TIMI(81), aunque en la actualidad se utiliza una escala específica para el ictus basada en la arteriografía realizada tras el procedimiento denominada mTICI (ver Escalas en Anexos)(28).

El grado de recanalización final tras el procedimiento endovascular es un factor pronóstico muy importante(82). Aunque históricamente se ha considerado recanalización completa un grado 2B o más (que sería recanalización de >50% del territorio afecto), en los últimos años se han publicado diversos estudios en los que se demuestra que los pacientes con un grado de recanalización más completa (mTICI 3) presentan mejor pronóstico funcional que los pacientes con un grado de recanalización mTICI 2B(83-86). Para mejorar la estratificación del grado de recanalización final se añadió un subgrupo de pacientes con una recanalización casi completa, considerándose mTICI 2C(87), siendo considerado actualmente para muchos intervencionistas el grado de recanalización mínimo para considerarse exitoso un tratamiento(88, 89).

A pesar de que está ampliamente aceptado que el pronóstico de los pacientes mejora con un mayor grado de recanalización final, hay que tener en cuenta que el procedimiento endovascular no está exento de complicaciones, por lo que aún existen controversias sobre el balance existente entre el beneficio de una mayor recanalización y el riesgo asociado a un mayor número de pases de dispositivo realizados(90, 91), sobre todo si se realizan en arterias distales tras una embolización distal(92).

### **1.3.4.3 Número de pases**

Uno de los factores pronóstico del tratamiento endovascular más estudiado en los últimos años es el número de pases de dispositivo realizados durante el procedimiento. En 2017 ya se publicó un estudio en el que se demostraba el efecto negativo de un acumulo de pases de trombectomía en el grado de recanalización final y pronóstico funcional(93). Aun así, el interés en este fenómeno aumentó exponencialmente tras la publicación de Zaidat et al del “efecto del primer pase “ (FPE) en 2018(94). En este estudio se demostró que los pacientes que obtenían un resultado mTICI 3 en el primer pase de trombectomía tenían una tasa significativamente mayor de buen pronóstico funcional a los 90 días que aquellos que no lo obtenían.

Posteriormente se ha ido desarrollando el concepto con publicaciones de estudios que reafirmaban los hallazgos descritos previamente(95). Se han descrito cuatro pases como el número máximo de pases que se deben hacer: intentar más intentos con respecto a la recanalización y el resultado funcional se ha encontrado inútil(96, 97). El análisis del registro STRATIS ha demostrado que el catéter guiado con balón y el uso de stent retrievers más largos se asocian con mejores tasas de recanalización en el primer pase de trombectomía(64, 98).

Aún a pesar del conocimiento que se tiene sobre el efecto del número de pases en el pronóstico funcional de los pacientes, existen dudas sobre el balance que existe entre el grado de recanalización final y el número de pases realizado para obtenerlo. Este balance es mayor en la decisión de realizar otro pase de dispositivo sobre una embolización distal tras una recanalización parcial. Aunque hay indicios de que la recanalización tras más de cuatro pases de dispositivo está asociado a una mayor proporción de recanalización, no se sabe con exactitud cuál es el número máximo de pases que deberían realizarse.

#### **1.3.4.4 Fragmentación del trombo y patrón de recanalización**

A pesar de las múltiples hipótesis, como el mayor tiempo de procedimiento y secundaria isquemia, el daño/inflamación de los vasos y la activación/fragmentación del trombo con un número creciente de pases de dispositivo(57, 99), las razones por las cuales un mayor número de pases de dispositivo está asociado a un peor pronóstico funcional son desconocidas.

La fragmentación del trombo durante el procedimiento puede desempeñar un papel fundamental en este fenómeno. Los trombos más friables pueden ser más propensos a la fragmentación durante los pases de dispositivo, embolizando partículas de diferente tamaño; algunos trombos pueden requerir pases adicionales para lograr la recanalización completa (13). Por otro lado, los trombos sólidos y firmes, con baja fragmentabilidad, pueden requerir varios pases fallidos (mTICI sin cambios) hasta que un intento definitivo pueda recuperar todo el trombo sin fragmentarse.

Los procedimientos en los que se obtuviera una recanalización completa (mTICI 2B-3) con la extracción de trombo en un solo pase (Recanalización Súbita, SR), independientemente de que se hubieran realizado pases fallidos previamente, estarían asociados a menor fragmentación del trombo y mejor pronóstico funcional. Por otro lado, los procedimientos en los que se obtuviera el mismo grado de recanalización de forma progresiva (Recanalización Progresiva, PR), con una recanalización parcial intermedia (mTICI 2A), estarían asociados a una mayor fragmentación y a un peor pronóstico funcional.

#### **1.3.4.5 Flujo colateral leptomeníngeo**

Cuando se produce una oclusión arterial en la circulación encefálica, el tejido isquémico se ve irrigado por vías de circulación colateral que permiten mantener ese tejido viable(100). Dependiendo de la localización de la oclusión y de las variantes anatómicas

del paciente, una mayor o menor parte del flujo sanguíneo indirecto proviene de una red de vasos sanguíneos a nivel de las meninges que anastomosan arterias de zonas vasculares diferentes, denominado flujo colateral leptomeníngeo(101). Hay pacientes con una red colateral exuberante inicialmente que claudica con el paso del tiempo y otros pacientes con una red pobre inicial que presentarán un reclutamiento tardío de éstas, en ocasiones permitiendo la viabilidad de parte del tejido isquémico si la recanalización arterial se obtiene rápidamente(102).

Las escalas de graduación de la colateralidad leptomeníngea se han realizado en base a estudios vasculares. El gold standard es considerada la arteriografía de sustracción digital, aunque hay estudios que demuestran una gran correlación entre la medición por otras técnicas como el ATC craneal o la RM craneal(101). La técnica más ampliamente utilizada es el ATC craneal de una fase, aunque se ha demostrado que utilizando un estudio trifásico (adquisición arterial precoz y tardía y una adquisición venosa) aumenta la capacidad de la técnica para pronosticar la situación funcional a los 90 días(103).

El efecto beneficioso del buen flujo colateral leptomeníngeo (CF) en pacientes con un ictus isquémico secundario a LVO es bien conocido(104). Un buen flujo colateral proporciona un suministro de sangre suplementario al tejido isquémico irrigado por el vaso ocluido, previniendo la necrosis de del tejido en penumbra isquémica hasta que se logra la recanalización(101). Debido a este suministro indirecto de sangre, los pacientes logran un mejor resultado funcional y son más propensos a ser seleccionados para el tratamiento endovascular(105, 106).

Por otro lado, diferentes estudios han demostrado que los pacientes con buen CF tratados con trombólisis intravenosa alcanzan tasas más altas de recanalización que aquellos con pobre CF(107, 108). Su hipótesis es que el flujo colateral leptomeníngeo retrógrado proporcionaría más agente trombolítico a la parte distal del trombo, mejorando la eficacia

de la trombólisis intravenosa. Además, se han publicado estudios en los que se demuestran mejores tasas de recanalización después del tratamiento endovascular en pacientes con buen CF con dispositivos de primera generación (IMS III)(109) y en un pequeño estudio post-hoc del ensayo SWIFT(71). Un análisis pre especificado del ensayo DEFUSE III con dispositivos de última generación mostró tasas de recanalización numéricamente más altas en pacientes con buen CF (52% frente a 43%) sin lograr significación estadística, probablemente por el bajo número de pacientes incluidos(110).

Una hipótesis es que un buen CF puede mejorar las tasas de recanalización del tratamiento endovascular debido al efecto positivo del flujo colateral retrógrado proporcionado por esta red de arterias leptomeníngicas. Esta presión positiva distal al trombo puede facilitar la extracción y/o aspiración del trombo y prevenir la fragmentación del mismo y la embolización distal, mejorando las tasas de éxito del procedimiento y de forma consecuente el pronóstico funcional de los pacientes.





## **2. HIPÓTESIS**

Las hipótesis de la tesis doctoral son:

1. En pacientes sometidos a tratamiento endovascular por una LVO, el grado de recanalización final y el número de pases de trombectomía realizados están asociados al pronóstico funcional
2. El patrón de recanalización es un factor moderador de la relación entre el número de pases y la recanalización final con el pronóstico funcional
3. Diversos factores inherentes, como la localización de la oclusión o el grado de colateralidad, pueden influenciar la eficacia del tratamiento endovascular.

## **3. OBJETIVOS**

El objetivo principal de la tesis doctoral es:

1. Evaluar la influencia en el pronóstico clínico, radiológico y funcional del número de pases de trombectomía realizados y el grado de recanalización final tras el tratamiento endovascular

Los objetivos secundarios de la tesis doctoral son:

2. Evaluar la influencia en el pronóstico clínico, radiológico y funcional del patrón de recanalización durante el procedimiento endovascular.
3. Evaluar los factores basales asociados al número de pases de trombectomía realizados, el patrón de recanalización durante el procedimiento y el grado de recanalización final

# **4. COMPENDIO DE ARTÍCULOS**

#### **4.1 When to Stop: Detrimental Effect of Device Passes in Acute Ischemic Stroke Secondary to Large Vessel Occlusion Strokes.**

Álvaro García-Tornel, MD; Manuel Requena, MD, Marta Rubiera, MD, PhD; Marian Muchada, MD, PhD; Jorge Pagola, MD, PhD; David Rodriguez-Luna, MD, PhD; Matias Deck, MD; Jesus Juega, MD; Noelia Rodríguez-Villatoro, MD; Sandra Boned, MD; Marta Olivé-Gadea, MD; Alejandro Tomasello, MD; David Hernández, MD; Carlos A. Molina, MD, PhD; Marc Ribo, MD, PhD. When to Stop Detrimental Effect of Device Passes in Acute Ischemic Stroke Secondary to Large Vessel Occlusion. *Stroke*. 2019;50:1781-1788.

DOI: 10.1161/STROKEAHA.119.025088

DOI: 10.1161/STROKEAHA.119.025088



DOI: 10.1161/STROKEAHA.119.025088

DOI: 10.1161/STROKEAHA.119.025088

DOI: 10.1161/STROKEAHA.119.025088

DOI: 10.1161/STROKEAHA.119.025088

DOI: 10.1161/STROKEAHA.119.025088

DOI: 10.1161/STROKEAHA.119.025088

DOI: 10.1161/STR.0000000000000238

## **4.2 Sudden Recanalization: A Game-Changing Factor in Endovascular Treatment of Large Vessel Occlusion Strokes.**

Álvaro García-Tornel, MD; Marta Rubiera, MD; Manuel Requena, MD, PhD; Marian Muchada, MD, PhD; Jorge Pagola, MD, PhD; David Rodriguez-Luna, MD, PhD; Matias Deck, MD; Jesus Juega, MD; Noelia Rodríguez-Villatoro, MD; Sandra Boned, MD; Marta Olivé-Gadea, MD; Alejandro Tomasello, MD; Carlos Piñana, MD; David Hernández, MD; Carlos A. Molina, MD, PhD; Marc Ribo, MD, PhD. Sudden Recanalization A Game-Changing Factor in Endovascular Treatment of Large Vessel Occlusion Strokes. *Stroke*.2020;51:1313-1316.

DOI: 10.1161/STROKEAHA.119.028787



DOI: 10.1161/STROKEAHA.119.028787

DOI: 10.1161/STROKEAHA.119.028787

DOI: 10.1161/STROKEAHA.119.028787

DOI: 10.1161/STROKEAHA.119.028787

### **4.3 Leptomeningeal Collateral Flow Modifies Endovascular Treatment Efficacy on Large-Vessel Occlusion Strokes.**

Álvaro García-Tornel, MD; Ludovico Ciolli , MD; Marta Rubiera, MD, PhD; Manuel Requena, MD, PhD; Marian Muchada , MD, PhD; Jorge Pagola , MD, PhD; David Rodríguez-Luna, MD, PhD; Matias Deck, MD; Jesus Juega , MD; Noelia Rodríguez-Villatoro, MD, PhD; Sandra Boned, MD, PhD; Marta Olivé-Gadea, MD; Estela Sanjuan , MD, PhD; Alejandro Tomasello , MD; Carlos Piñana , MD; David Hernández, MD; José Álvarez-Sabin, MD, PhD; Carlos A. Molina, MD, PhD; Marc Ribó, MD, PhD. Leptomeningeal Collateral Flow Modifies Endovascular Treatment Efficacy on Large-Vessel Occlusion Strokes. *Stroke*. 2021;52:299–303.

DOI: 10.1161/STROKEAHA.120.031338

DOI: 10.1161/STROKEAHA.120.031338

DOI: 10.1161/STROKEAHA.120.031338

DOI: 10.1161/STROKEAHA.120.031338



DOI: 10.1161/STROKEAHA.120.031338

DOI: 10.1161/STROKEAHA.120.031338

## **5. RESUMEN GLOBAL DE**

## **RESULTADOS**

En el modelo de regresión logística binario utilizado para evaluar la influencia del grado de recanalización final como del número de pases en el pronóstico funcional, tanto la recanalización en el primer pase (OR 2.5, IC 1.4-4.4,  $p < 0.005$ ) como obtener un grado de recanalización mTICI 3 (OR 2.63, CI 1.47-4.76,  $p < 0.005$ ) fueron los predictores más potentes de buen pronóstico funcional y clínico (Tabla 1)

Los pacientes que necesitaron múltiples pases para lograr la recanalización tuvieron más probabilidad de transformación hemorrágica (HT) en comparación con los pacientes con recanalización en el primer pase (31/213 vs 54/243,  $p = 0.01$ ), pero no se encontraron diferencias para la transformación hemorrágica sintomática o la disección de vasos.

Además, los pacientes con recanalización completa (mTICI 2B o 3) tuvieron peores resultados por cada pase de dispositivo necesario para lograr la recanalización ( $p < 0.01$ , Figura 1). Lograr la recanalización después de cuatro pases en comparación con los pacientes que no lograron la recanalización estaba asociado a un mejor pronóstico funcional (mRs  $\leq 2$ , 38,5% vs 16,9% respectivamente,  $p = 0,023$ ). Para cinco o más pases hubo una diferencia numérica pero no fue estadísticamente significativa (mRs  $\leq 2$ , 25,6% vs 16,9%, respectivamente,  $p = 0,176$ ). Si bien la tasa de buenos resultados comienza a disminuir después del primer pase para los pacientes con mTICI 2B final, para los pacientes con mTICI 3 final esta disminución progresiva solo se observó después del tercer pase (Figura 2)

La tasa de recanalización disminuyó por cada pase adicional: 39% (213/543), 35% (113/310), 33% (63/190), 24% (26/154) para los pases 1 a 4 y 28% (45 / 158) por cada intento adicional por encima de 4 pases ( $p < 0.001$ ). La tasa de FPR disminuyó progresivamente a medida que la ubicación inicial de la oclusión era más proximal siendo un

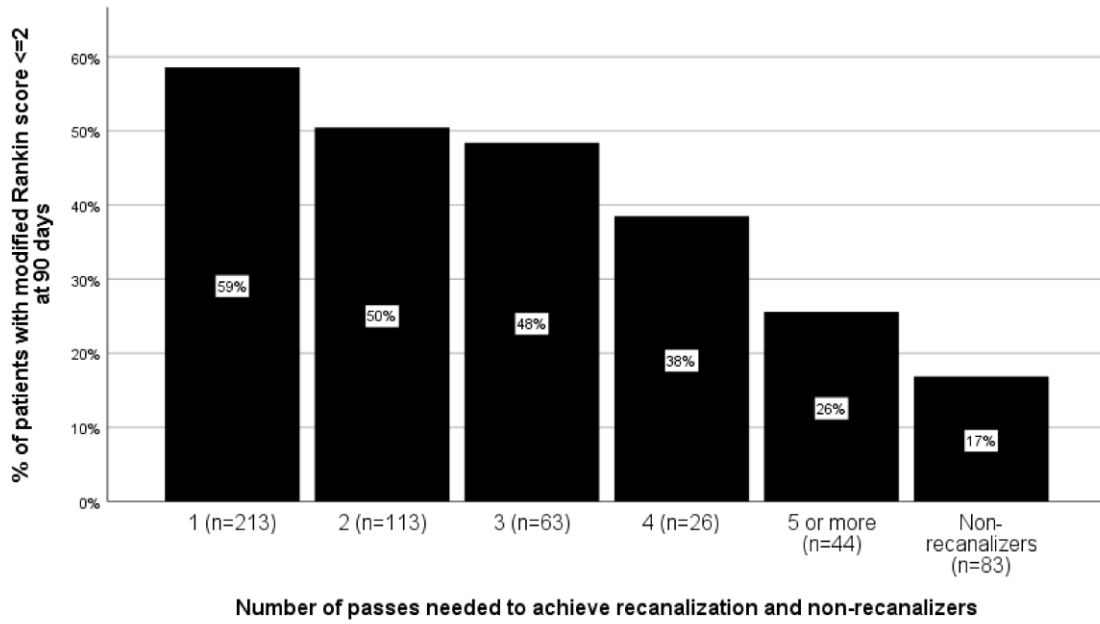
predictor independiente de FPR (ACI-T vs ACM-M1 vs ACM-M2, OR 0.68, CI 0.49-0.94, p = 0.02)

**Tabla 1. Variables asociadas con las variables pronósticas en el análisis univariado y en el análisis de regresión logística binaria**

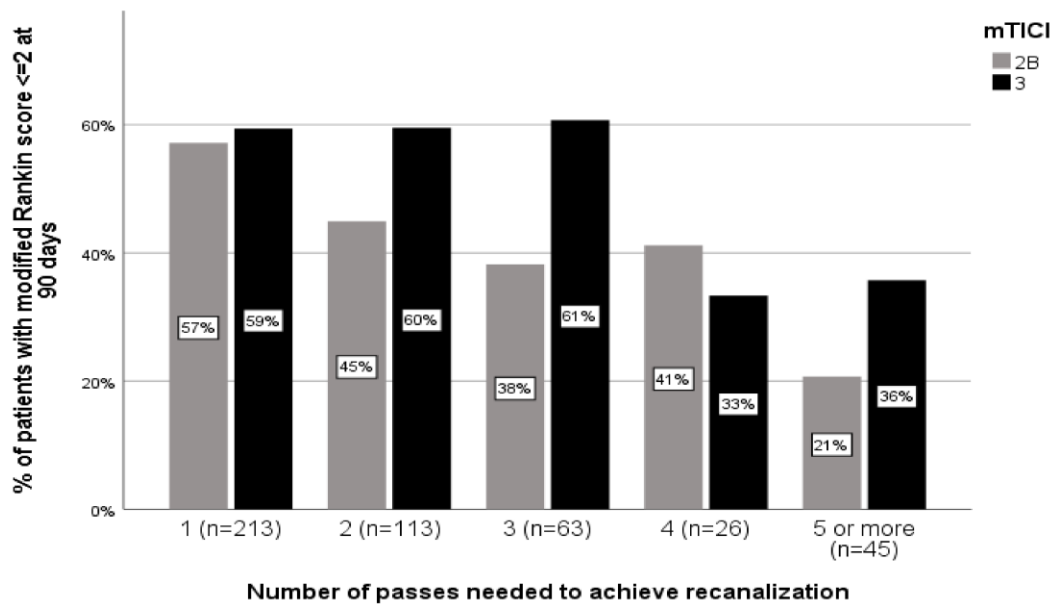
	mRs ≤ 2 90 días n (%)	mRs >3 90 días n (%)	P value (UV)	OR (p valor) (MV)	DCR 24 horas n (%)	No DCR 24 horas n (%)	P valor (UV)	OR (p valor) (MV)
Edad, media (DE)	68 (13,3)	75 (12,3)	0.001	<b>0.94 (&lt;0.001)</b>	70 (13,4)	73 (13,3)	0.026	<b>0.97 (0.006)</b>
Sexo (mujer), n (%)	108 (47)	122 (55)	0.091	1.10 (0.725)	118 (52,4)	111 (49,3)	0.572	1.09 (0.742)
Hipertensión, n (%)	146 (63,5)	168 (75,7)	0.006	1.13 (0.723)	151 (67,1)	161 (71,6)	0.358	1.27 (0.458)
CAD, n (%)	31 (13,5)	45 (20,3)	0.060	0.65 (0.288)	33 (14,7)	43 (19,1)	0.257	1.70 (0.158)
Fibrilación auricular, n (%)	61 (26,5)	82 (36,9)	0.020	0.72 (0.358)	69 (30,7)	71 (31,6)	0.919	0.91 (0.775)
tPA ev, n (%)	119 (51,7)	91 (41)	0.024	<b>1.87 (0.029)</b>	118 (52,4)	93 (41,3)	0.023	<b>1.70 (0.018)</b>
NIHSS, mediana (IQR)	15 (10-19)	18 (15-21)	0.001	<b>0.91 (&lt;0.001)</b>	17 (12-20)	17 (12-20)	0.465	1.03 (0.230)
ASPECTS, mediana (IQR)	9 (9-10)	9 (8-10)	0.006	<b>1.25 (0.037)</b>	9 (8-10)	9 (7-10)	0.003	<b>1.37 (0.004)</b>
Oclusión ACIT, n (%)	33 (14,3)	49 (22,1)	0.050	0.88 (0.742)	33 (14,7)	48 (21,3)	0.086	1.30 (0.469)
FPR, n (%)	123 (53,5)	87 (39,2)	0.003	<b>2.50 (&lt;0.001)</b>	119 (52,9)	88 (39,1)	0.004	<b>1.60 (0.042)</b>
mTICI 3, n (%)	129 (56,1)	97 (43,7)	0.011	<b>2.65 (0.001)</b>	130 (57,8)	93 (41,3)	0.001	<b>1.79 (0.042)</b>
TTR, media (DE)	249 (123)	281 (144)	0.021	<b>0.99 (0.005)</b>	240 (113)	289 (146)	0.001	<b>0.99 (0.002)</b>
HICs, n (%)	4 (1,7)	21 (9,5)	0.001	<b>0.12 (0.008)</b>	3 (1,3)	20 (8,9)	<0.001	<b>8.11 (0.004)</b>

Leyenda: CAD indica enfermedad arterial coronaria; TPA ev, activador de plasminógeno de tejido endovenoso; NIHSS, escala de ictus del National Institute of Health de Salud; ASPECTS Puntuación temprana en CT de Alberta Stroke Program; ACI-T, arteria carótida intracraneal terminal; FPR, recanalización en el primer pase, mTICI, escala modificada de trombólisis en infarto cerebral; TTR, tiempo de recanalización; HICs, hemorragia intracraneal sintomática

**Figura 1 Pronóstico funcional a los 90 días según el número de pases**



**Figura 2: : Pronóstico funcional a los 90 días dependiendo del número de pases y el grado de recanalización**



En cuanto al patrón de recanalización, la tasa de buen pronóstico funcional en pacientes con SR fue del 57,4%. La Figura 3A muestra la tasa de buen pronóstico funcional según el patrón de recanalización. Entre los pacientes con SR, el número de pases de trombectomía no estuvo asociado a buen pronóstico funcional tanto en análisis dicotómico (FP vs MP: OR 0.97 IC 0.62-1.57,  $p = 0.522$ ) como en el análisis ordinal (OR 0.94 IC 0.59-1.61,  $p = 0.937$ ). (Figura 3B). La Tabla 2 muestra distintas variables de interés de los pacientes según el patrón de recanalización.

Entre los pacientes en los que se logró la recanalización completa después de múltiples pases de trombectomía ( $n = 229$ , 37%), el análisis multivariado ajustado por factores de confusión mostró que el patrón de recanalización PR, en comparación con SR, tuvo un impacto negativo en la tasa de buen pronóstico funcional ( $mRs \leq 2$ , 30% vs 57%, respectivamente, OR 0.3 IC 0.2-0.6,  $p < 0.01$ ). Sin embargo, los pacientes con PR tenían una tasa de buen pronóstico funcional significativamente mejor que los pacientes que no obtuvieron recanalización ( $n = 100$ , 16%) ( $mRs \leq 2$ , 30% vs 17%, OR 2.9 IC 1.4-6.1,  $p = 0.005$ , Figura 2A).

El análisis por regresión logística binaria ajustado por edad, gravedad del accidente cerebrovascular, puntaje ASPECTS, tratamiento previo con tPA ev, número de pases de trombectomía y nivel de oclusión arterial, mostró que SR era un predictor independiente de ausencia de hemorragia sintomática y no sintomática (OR 0.4, IC 0.2-0.7,  $p = 0.002$  y OR 0.6, IC 0.4-0.9,  $p = 0.016$ , respectivamente) y de tasa de mortalidad más baja (OR 0.3 IC 0.2-0.5,  $p < 0.01$ ).

La única variable demográfica, de imagen o del procedimiento asociada con una mayor proporción de SR fue la presencia de una oclusión más distal (ACI-T 54% vs M1-MCA 63% vs M2-MCA 67%, OR 0.6 IC 0.4-0.9  $p = 0.021$ ). Se observaron menos

complicaciones durante el procedimiento (disección arterial, perforación o vasoespasm) en pacientes con SR (OR 0.5 IC 0.3-0.8), p = 0.038)

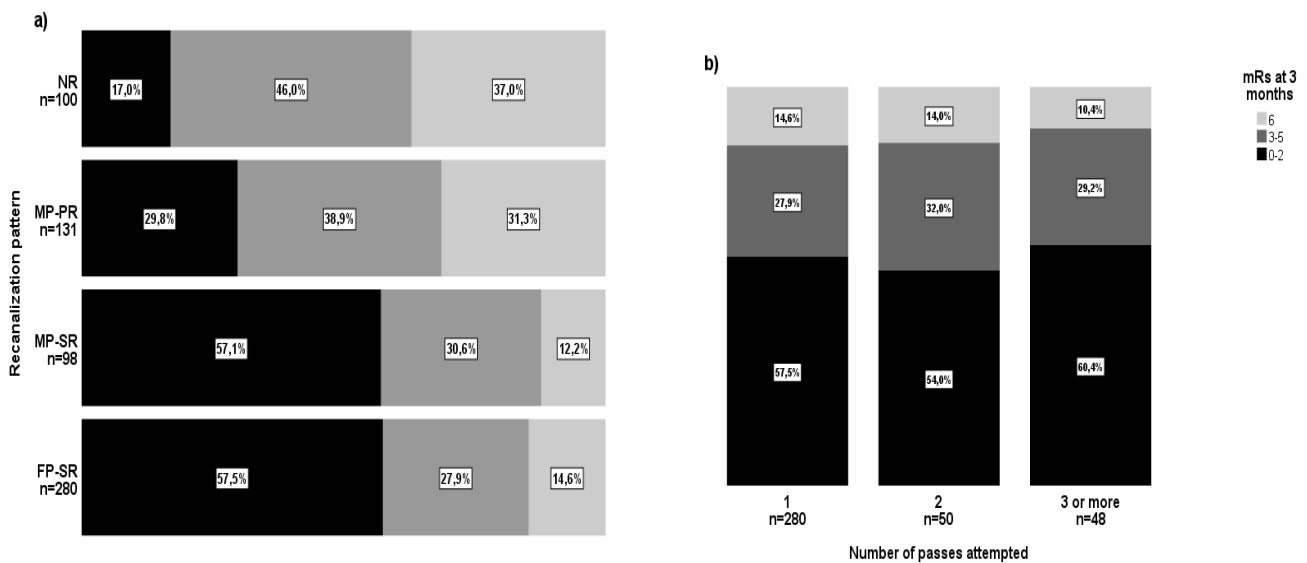
**Tabla 2. Clínica, imagenología, procedimientos y resultados de pacientes según el patrón de recanalización**

	Recanalización súbita (SR)		No Recanalización súbita (No-SR)		SR vs No-SR OR(CI95%)	MP-SR vs MP-PR OR(CI95%)
	FP-SR n= 280(46%)	MP-SR n= 98(16.1%)	MP-PR n= 131(21.5%)	NR n= 100(16.4%)		
<b>Clinical and imaging features</b>						
NIHSS, mediana(IQR)	16(11-20)	17(13-20)	18(15-21)	17(10-19)	0.98(0.93-1.02)	0.99(0.93-1.05)
Lado (derecho), n(%)	135(48.2)	44(44.9)	57(43.5)	39(39)	1.07(0.70-1.65)	1.61(0.85-3.06)
ASPECTS, mediana(IQR)	9(8-10)	9(8-10)	9(8-10)	9(8-10)	1.04(0.88-1.23)	0.94(0.74-1.20)
<b>Oclusión, n(%)</b>						
ACI-T	44(15.7)	28(28.6)	42(32.1)	20(20)	<b>1.47(1.05-2.06)</b>	0.83(0.43-1.60)
ACM-M1	153(54.6)	56(57.1)	71(54.2)	51(51)		
ACM-M2	83(29.7)	14(14.3)	18(13.7)	29(29)		
Oclusión tándem, n(%)	59(21.1)	22(22.4)	27(20.6)	26(26)	0.92(0.75-1.21)	0.75(0.36-1.58)
tPA ev, n(%)	128(45.7)	50(51)	50(38.2)	5 (50)	1.00(0.65-1.55)	0.81(0.43-1.53)
<b>Procedural features</b>						
Stent retriever, n(%)	252(90)	88(89.8)	120(91.6)	93(93)	0.96(0.47-1.97)	0.80(0.29-2.22)
BGC, n(%)	46(16.4)	23(23.5)	24(18.3)	15(15)	1.22(0.71-2.09)	0.87(0.42-1.85)
Aspiración distal, n(%)	172(61.4)	70(71.4)	91(69.5)	58(58)	0.95(0.61-1.46)	0.83(0.43-1.60)
mTICI3 final, n(%)	185(66.1)	50(51)	43(32.8)	0(0)	<b>5.83(3.70-9.09)</b>	<b>2.13(1.24-3.65)</b>
TTR, min, mediana(IQR)	266(185-434)	280(188-420)	325(210-539)		<b>0.99(0.97-0.99)</b>	0.99(0.99-1.01)
Perforación/vasoespasm, n(%)	9(3.2)	5(5.1)	5(3.9)	13(13)	<b>0.45(0.22-0.93)</b>	0.48(0.10-2.15)
<b>Outcomes</b>						
mRs<=2 90 días, n(%)	161(57.5)	56(57.1)	39(29.8)	17(17)	<b>3.33(2.12-5.23)</b>	<b>3.12(1.89-5.12)</b>
TH, n(%)	38(13.6)	25(25.5)	24(18.3)	35(35)	<b>0.59(0.39-0.87)</b>	1.53(0.81-2.88)
HICs, n(%)	13(4.6)	5(5.1)	10(7.6)	18(18)	<b>0.36(0.19-0.67)</b>	0.65(0.22-1.97)
Mortalidad, n(%)	41(14.6)	12(12.2)	41(31.3)	37(37)	<b>0.32(0.22-0.47)</b>	<b>0.31(0.15-0.62)</b>

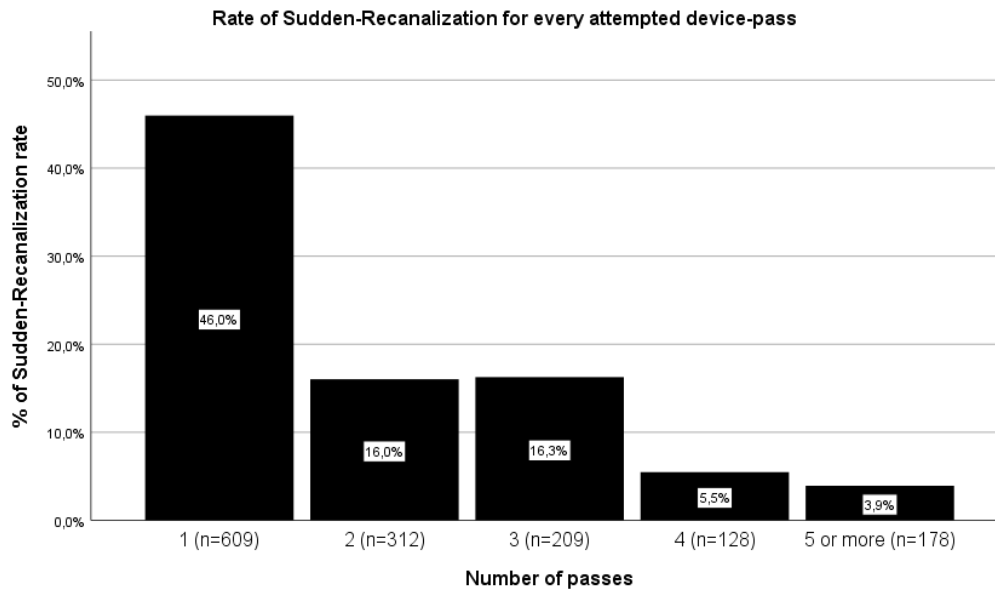


Leyenda: NIHSS, escala de ictus del National Institute of Health de Salud; TPA ev, activador de plasminógeno de tejido endovenoso; ASPECTS Puntuación temprana en CT de Alberta Stroke Program; ACM, arteria cerebral media; ACI-T, arteria carótida intracraneal terminal; FP, primer pase, MP: múltiples pases; mTICI, escala modificada de trombólisis en infarto cerebral; TTR, tiempo de recanalización; mRs; escala Rankin modificada; TH, transformación hemorrágica

**Figura 3. A) Pronóstico funcional según el patrón de recanalización. B) Resultado funcional dependiendo del número de pases del dispositivo en pacientes con SR. FP, primer pase; MP, múltiples pases; SR, recanalización súbita; mRs, puntuación de Rankin modificada.**



**Figura 4. Tasa de recanalización súbita (SR) según el número de pases de trombectomía realizados**



Además de los factores asociados descritos previamente, se evaluó la asociación entre el grado de colateralidad y distintos marcadores pronóstico del procedimiento endovascular.

La Tabla 3 muestra las características basales de los pacientes según el grado de flujo colateral. Los pacientes con buen CF tenían una puntuación NIHSS inicial más baja ( $p < 0.01$ ), una puntuación ASPECTS más alta ( $p < 0.01$ ), una glucemia más baja ( $p < 0.01$ ) y eran más propensos a presentar un ictus hemisférico izquierdo ( $p = 0.03$ ). Los pacientes con pobre CF tenían con mayor frecuencia una etiología cardioembólica ( $p = 0.04$ ), tenían una tasa significativamente mayor de oclusión de ACI-T ( $p < 0.01$ ) y una tasa menor de oclusión de ACM-M2 ( $p < 0.01$ ). El buen CF se asoció significativamente con buen pronóstico funcional ( $p < 0.01$ ), menor puntaje NIHSS a las 24 horas ( $p < 0.01$ ) y menor tasa de transformación hemorrágica ( $p = 0.02$ ).

El análisis de regresión logística ordinal multivariante ajustado por variables de confusión mostró que los pacientes con buen CF lograron un mejor grado de recanalización tras el procedimiento endovascular (análisis de regresión ordinal para mTICI0-2A / 2B / 2C-3%, pobre CF 19/38/43 vs buen CF 15/32/53, OR 1,51; IC 1,08-2,11). Un pobre CF se asoció de forma independiente con un mayor número de pases de dispositivo realizados para lograr una recanalización exitosa (mTICI2B-3) (análisis de regresión ordinal para pases de dispositivo 1/2/3/4 +, OR 1.59, IC 1.09-2.31) y recanalización completa (mTICI2C-3) (análisis de regresión ordinal para pases de dispositivo 1/2/3/4 +, OR 1.70, IC 1.04-1.2.9).

**Tabla 3. Análisis de regresión logística para evaluar la asociación independiente del buen flujo colateral con los siguientes parámetros: grado final de recanalización final y número de pases de trombectomía.**

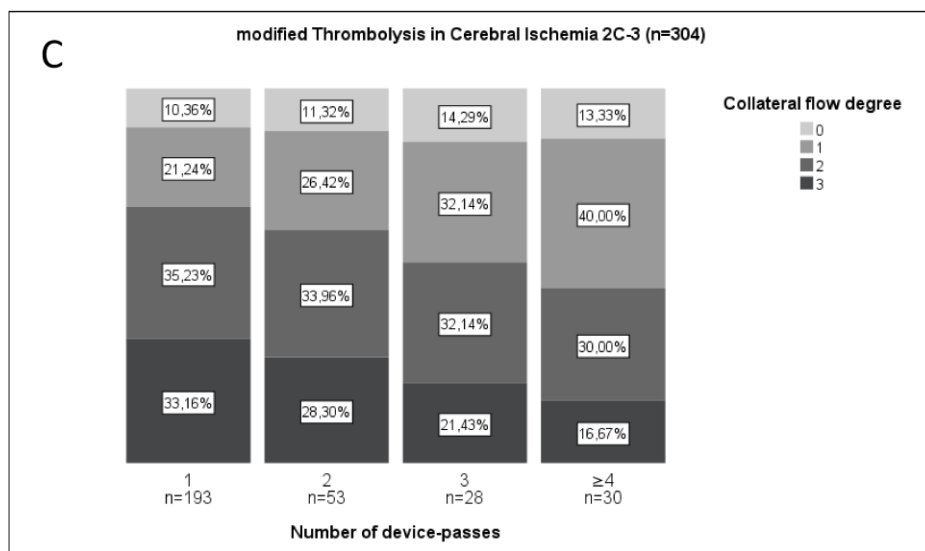
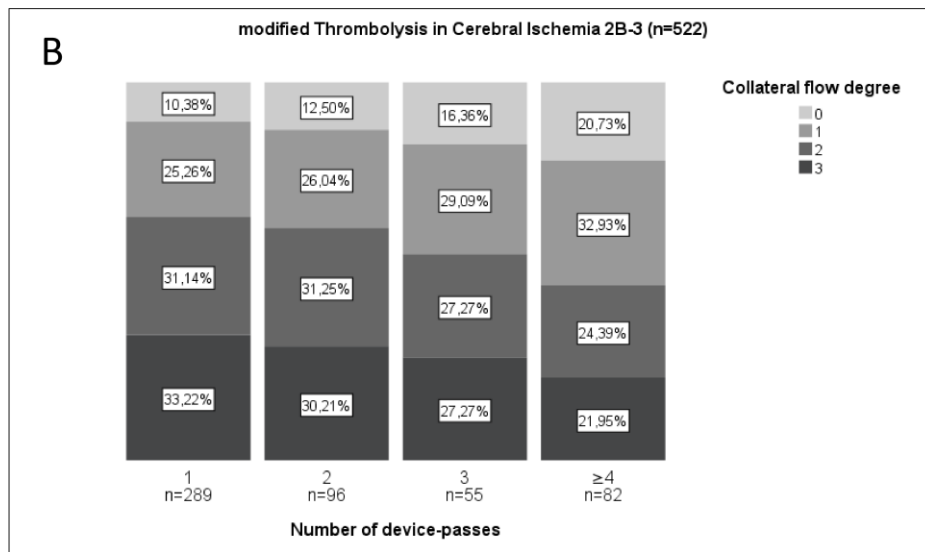
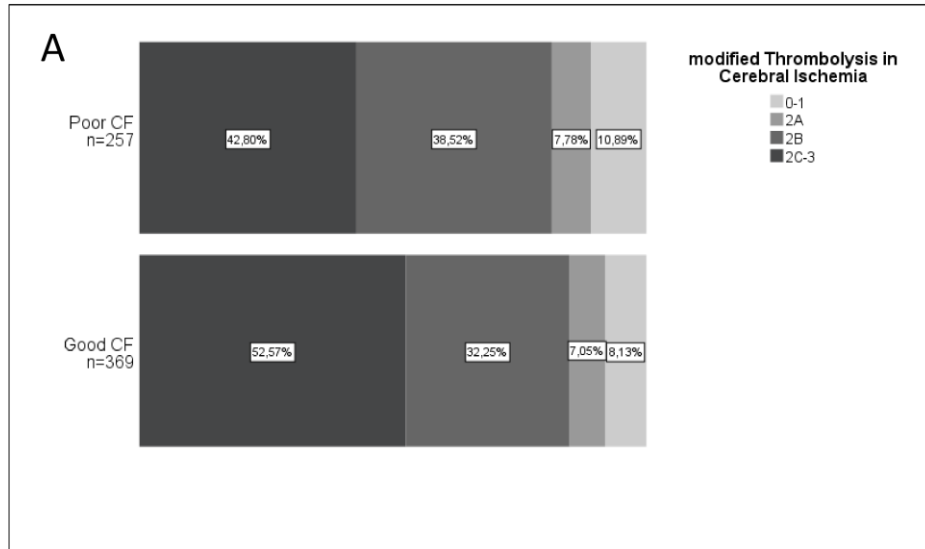
		Pobre flujo colateral N=257 (41%)	Buen flujo colateral N=369 (59%)	p value
Edad, años, mediana(IQR)		77(66-83)	75(64-83)	0.430
Sexo (mujer), n(%)		125(49)	198(54)	0.223
Lado (derecho), n(%)		129(50)	149(40)	0.018
NIHSS, mediana(IQR)		18(14-21)	15(9-19)	<0.01
Glicemia, mediana(IQR)		124(106-162)	116(101-142)	<0.01
ASPECTS, median(IQR)		9(7-10)	10(8-10)	<0.01
Vaso, n(%)	Terminal carotid artery, n(%)	71(27)	60(16)	<0.01
	M1 middle cerebral artery, n(%)	144(56)	189(51)	0.255
	M2 middle cerebral artery, n(%)	41(16)	120(32)	<0.01
Oclusión en tándem, n(%)		48(19)	83(22)	0.273
Etiología cardioembólica , n(%)		157(61)	191(52)	0.022
Tissue plasminogen activator, n(%)		121(47)	155(42)	0.220
Tratamiento	Stent retriever, n(%)	76(30)	104(28)	0.720
	Stent retriever + aspiración, n(%)	147(57)	218(59)	0.680
	Aspiración, n(%)	34(13)	47(13)	0.904
Tamaño stent retriever ( $\geq 40$ mm), n(%)		41(16)	65(17)	0.660
Catéter guiado por balón, n(%)		42(16)	71(19)	0.398
Tiempo inicio-recanalización, median(IQR)		263(183-393)	284(196-502)	0.054
Tiempo punción femoral - recanalización, median(IQR)		40(27-65)	38(24-60)	0.312
mTICI, n(%)	0-2A	48(19)	56(15)	0.360
	2B	99(38)	119(32)	0.073
	2C-3	110(43)	184(53)	0.014
Pases de trombectomía (mTICI2B-3), mediana(IQR)		2(1-3)	1(1-3)	<0.01
Pases de trombectomía (mTICI2C-3), mediana(IQR)		2(1-3)	1(1-2)	<0.01

Leyenda: NIHSS (National Institute of Health Stroke Scale), ASPECTS (Alberta Stroke Program Early CT Score), mTICI (modified Thrombolysis in Cerebral Infarction).

**Figura 4. Gráficos de barras apiladas que muestran el grado final de recanalización**

**(A) y el número de pases de trombectomía realizados para lograr un mTICI 2C-3**

**final (B), según el grado de flujo colateral**





**6. RESUMEN GLOBAL DE LA**  
**DISCUSIÓN DE LOS**  
**RESULTADOS OBTENIDOS**

En la cohorte de pacientes estudiada, la recanalización en el primer pase y el grado de recanalización final mTICI 3, en comparación con el grado mTICI 2B, fueron predictores independientes de buen pronóstico funcional en pacientes sometidos a tratamiento endovascular por una oclusión de gran vaso de circulación anterior. Además, en los pacientes que alcanzaron mTICI 3, encontramos una disminución progresiva en la tasa de buenos resultados solo después del tercer pase. Sin embargo, en pacientes que lograron un mTICI 2B final, el impacto negativo en el pronóstico funcional comenzó con el segundo pase, con una asociación lineal con el pronóstico. Esta observación puede indicar que el efecto perjudicial de cada pase adicional puede ser compensado por los beneficios de una recanalización completa (mTICI 3) hasta 3 pases; más allá de ese número de intentos, el resultado se ve afectado a pesar de obtener un mejor grado de recanalización. Por otro lado, para los pacientes que no logran una recanalización mTICI 3, el impacto de pases adicionales influiría negativamente en el resultado a partir del segundo pase realizado

Los mecanismos teóricos por los cuales los pases adicionales podrían inducir un peor resultado podrían ser una mayor fragmentación del coágulo con embolización distal o daño endotelial acumulado por el dispositivo utilizado. Varias características clínicas como la ubicación inicial del coágulo o la etiología del ictus se asociaron con la recanalización en el primer pase en nuestro estudio. Los pacientes con oclusión de ACM-M2, con trombos de menor tamaño, obtuvieron la recanalización con un menor número de pases. Por otro lado, los pacientes con oclusión de ACI-T requirieron de un número mayor de pases de trombectomía para obtener la recanalización.

Nuestro estudio muestra que los pacientes que recanalizaron tras un procedimiento endovascular con un patrón de SR tuvieron un mejor pronóstico funcional. Los pacientes que experimentaron SR tenían una tasa de discapacidad similar si la recanalización se



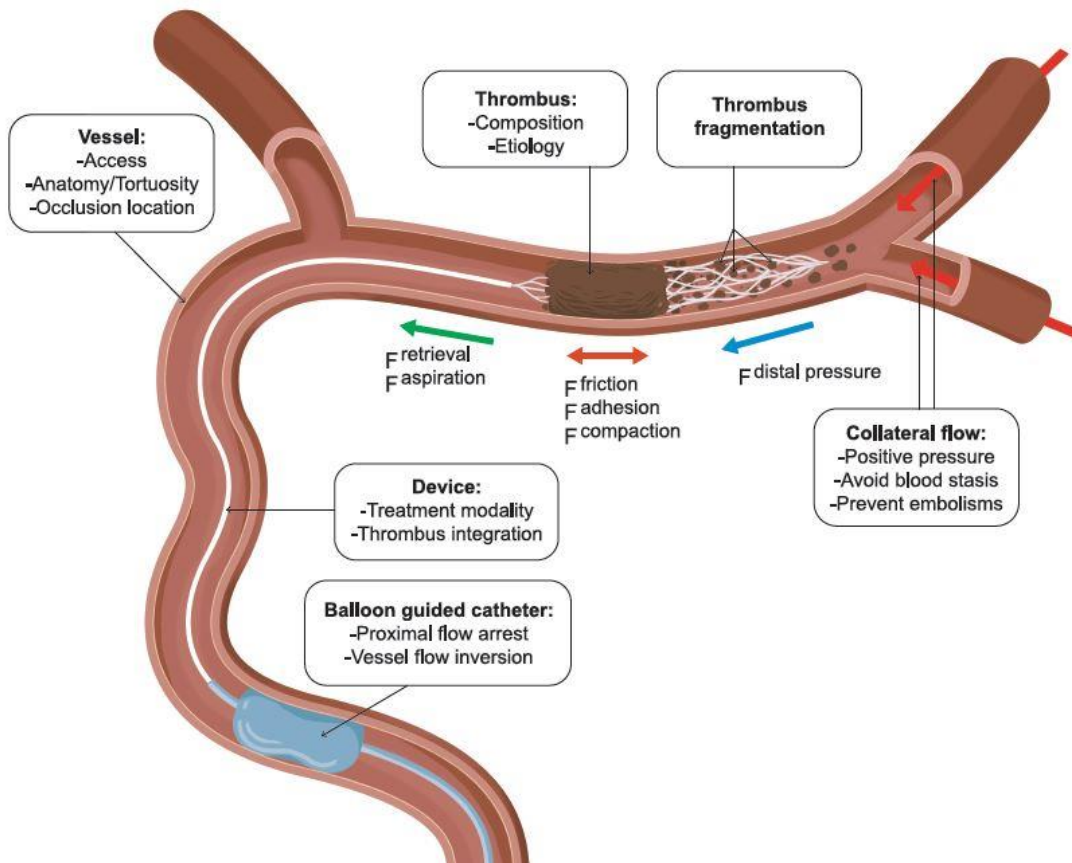
lograba en un solo pase o en varios. Por otro lado, los beneficios clínicos asociados con la recanalización se redujeron si la recanalización se logró de forma progresiva en varios pases. Finalmente, la incapacidad para lograr la recanalización siempre estuvo asociada a un peor resultado, lo que respalda el concepto de que la recanalización es el factor más importante del procedimiento endovascular, independientemente del patrón o del número de pases realizado.

Se han propuesto varios mecanismos para explicar el impacto negativo de los pases adicionales del dispositivo en pacientes con ictus isquémico sometidos a EVT. Las interacciones repetidas entre dispositivo y trombo pueden conducir a cambios en la morfología y composición del trombo, lo que aumenta su coeficiente de fricción y dificulta el procedimiento. Presumimos que la composición del trombo y su fragmentación también pueden explicar al menos en cierta medida los beneficios de la recanalización en el primer pase observada en estudios previos. Los trombos teóricamente más friables pueden ser más propensos a la fragmentación durante el procedimiento, embolizando partículas de distintos tamaños.

Demostramos en nuestra cohorte que el buen CF se asocia independientemente con mejores tasas de recanalización en pacientes sometidos a tratamiento endovascular. Si bien no se encontraron diferencias significativas para las tasas de recanalización sustancial ( $mTICI \geq 2B$ ), el buen CF se asoció de forma independiente con un mejor grado de recanalización durante el procedimiento y tasas más altas de FPR-2C3, lo que refleja que los pases de trombectomía eran más eficientes cuando existía un buen CF retrógrado. Creemos que este efecto beneficioso podría estar parcialmente relacionado con cambios en el gradiente de presión a través del trombo secundario al flujo sanguíneo retrógrado colateral leptomeníngeo. (Figura 5)

Para comprender las razones por las cuales algunos pacientes no logran una recanalización óptima y los diferentes mecanismos involucrados, es importante comprender la interacción entre el dispositivo, el trombo y el vaso y cómo otros factores pueden influir en esta interacción. El gradiente de presión a través del trombo es uno de estos factores influyentes que podrían modular la respuesta del trombo a los pases de trombectomía. Nuestra hipótesis es que el flujo retrógrado colateral puede facilitar la recanalización debido a cambios en el gradiente de presión. Además, evitaría la embolización distal de partes fragmentadas del trombo recuperado y limitaría el éxtasis sanguíneo, evitando el agrandamiento del mismo. El hecho de que un buen CF esté asociado con variables pronósticas del procedimiento que apuntan a una recanalización completa (mTICI 2C-3), en lugar de una recanalización sustancial (mTICI 2B-3), respalda la hipótesis de que mejoraría específicamente la eficiencia de los pases de trombectomía mecánica.

**Figura 5. Ilustración de diferentes factores y mecanismos que pueden influir en la interacción de vaso, trombo y dispositivo durante el tratamiento endovascular.**





# **7. CONCLUSIONES**

En los pacientes que presentan un ictus isquémico agudo secundario a LVO que son sometidos a tratamiento endovascular:

1. Un menor número de pases realizado y un mejor grado de recanalización final son un predictor independiente de buen pronóstico clínico y funcional y están asociados a menor riesgo de transformación hemorrágica
2. La recanalización súbita es un predictor independiente de buen pronóstico funcional, independientemente del número de pases de trombectomía realizado.
3. La recanalización progresiva es un biomarcador de fragmentación del trombo y es un predictor independiente de mal pronóstico funcional en pacientes con recanalización. Aun así, los pacientes tienen mejor pronóstico que los pacientes que no han recanalizado tras el procedimiento.
4. Un mayor número pases de trombectomía está asociado a menor proporción de recanalización y recanalización súbita.
5. El grado de colateral leptomeníngea, medida por ATC craneal, es un predictor independiente de mejor recanalización final y menor número de pases realizado durante el procedimiento.

## **8. LÍNEAS DE FUTURO**

Un mayor conocimiento de la fisiopatología del ictus isquémico secundario a LVO y del tratamiento endovascular puede facilitar el desarrollo de nuevos dispositivos y terapias adyuvantes para mejorar el pronóstico funcional de los pacientes. El desarrollo de nuevos dispositivos capaces de conseguir la recanalización completa en el menor número de pases y sin fragmentar el trombo durante el proceso es una línea de investigación en auge con múltiples registros multicéntricos realizándose en este momento. Además, se debe mejorar la seguridad de los dispositivos a la hora de realizar el procedimiento, disminuyendo al máximo la probabilidad de complicaciones optimizando la interacción dañina entre el dispositivo y el vaso.

Otro de los factores importantes es el conocimiento de las características del trombo con técnicas no invasivas para poder, en el futuro, seleccionar que variante de tratamiento endovascular sería más efectiva. El análisis automatizado de la neuroimagen, con capacidad para detectar el área de isquemia establecida y el trombo, puede en el futuro ser útil para individualizar el tratamiento de los pacientes.

Se han desarrollado y descrito posibles terapias en la última década para aumentar el flujo colateral leptomeníngeo. Estudio acerca de la oclusión aórtica parcial, la hipertensión inducida terapéuticamente, la estimulación del ganglio esfenopalatino y diversas moléculas, como el óxido nítrico y la albúmina, se han probado en diferentes escenarios como medidas para mejorar el flujo colateral con resultados ambiguos. Si bien estos estudios se centraron principalmente en el mantenimiento de la penumbra isquémica, se desconoce su posible efecto beneficioso sobre la optimización de la recanalización en pacientes sometidos a tratamiento endovascular y se necesitarían más estudios para probar esta hipótesis.



## **9. BIBLIOGRAFÍA**

1. Hatano S. Experience from a multicentre stroke register: a preliminary report. *Bulletin of the World Health Organization*. 1976;54(5):541-53.
2. Sacco RL, Kasner SE, Broderick JP, Caplan LR, Connors JJ, Culebras A, et al. An updated definition of stroke for the 21st century: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2013;44(7):2064-89.
3. Bonita R, Mendis S, Truelsen T, Bogousslavsky J, Toole J, Yatsu F. The global stroke initiative. *The Lancet Neurology*. 2004;3(7):391-3.
4. European Registers of Stroke I, Heuschmann PU, Di Carlo A, Bejot Y, Rastenyte D, Ryglewicz D, et al. Incidence of stroke in Europe at the beginning of the 21st century. *Stroke*. 2009;40(5):1557-63.
5. Collaborators GBDLRoS, Feigin VL, Nguyen G, Cercy K, Johnson CO, Alam T, et al. Global, Regional, and Country-Specific Lifetime Risks of Stroke, 1990 and 2016. *The New England journal of medicine*. 2018;379(25):2429-37.
6. Sennfalt S, Norrving B, Petersson J, Ullberg T. Long-Term Survival and Function After Stroke. *Stroke*. 2018:STROKEAHA118022913.
7. Adams HP, Jr., Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke*. 1993;24(1):35-41.
8. A. Arboix JD, A. Pérez-Sempere y J. Álvarez-Sabin. Ictus: Tipos Etiológicos y Criterios Diagnósticos. Guía para el diagnóstico y tratamiento del ictus. Barcelona: Prous Science; 2004.
9. Kang DW, Chu K, Ko SB, Kwon SJ, Yoon BW, Roh JK. Lesion patterns and mechanism of ischemia in internal carotid artery disease: a diffusion-weighted imaging study. *Archives of neurology*. 2002;59(10):1577-82.
10. El-Mitwalli A, Saad M, Christou I, Malkoff M, Alexandrov AV. Clinical and sonographic patterns of tandem internal carotid artery/middle cerebral artery occlusion in tissue plasminogen activator-treated patients. *Stroke*. 2002;33(1):99-102.

11. Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes (2). *The New England journal of medicine*. 1992;326(5):310-8.
12. Arboix Aea. Ictus: Tipos Etiológicos y Criterios Diagnósticos. Guías Oficiales de la Sociedad Española de Neurología. Guía para el diagnóstico y tratamiento del ictus. Comité ad hoc del Grupo de Estudio de Enfermedades Cerebrovasculares de la SEN.2006. Barcelona: Prous Science. 1ª Ed.
13. Martí Vilalta J. Enfermedades vasculares cerebrales. 2004. Barcelona: Prous Science. 2ª ed.
14. Phillips SJ, Dai D, Mitnitski A, Gubitz GJ, Johnston KC, Koroshetz WJ, et al. Clinical diagnosis of lacunar stroke in the first 6 hours after symptom onset: analysis of data from the glycine antagonist in neuroprotection (GAIN) Americas trial. *Stroke*. 2007;38(10):2706-11.
15. 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(9216):1670-4.
16. Gupta AC, Schaefer PW, Chaudhry ZA, Leslie-Mazwi TM, Chandra RV, Gonzalez RG, et al. Interobserver reliability of baseline noncontrast CT Alberta Stroke Program Early CT Score for intra-arterial stroke treatment selection. *AJNR American journal of neuroradiology*. 2012;33(6):1046-9.
17. Berkhemer OA, Fransen PS, Beumer D, van den Berg LA, Lingsma HF, Yoo AJ, et al. A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke. *The New England journal of medicine*. 2015;372(1):11-20.
18. Song D, Lee K, Kim EH, Kim YD, Kim J, Song TJ, et al. Value of utilizing both ASPECTS and CT angiography collateral score for outcome prediction in acute ischemic stroke. *Int J Stroke*. 2015;10(7):1018-23.
19. Jovin TG, Chamorro A, Cobo E, de Miquel MA, Molina CA, Rovira A, et al. Thrombectomy within 8 hours after symptom onset in ischemic stroke. *The New England journal of medicine*. 2015;372(24):2296-306.

20. Tan IY, Demchuk AM, Hopyan J, Zhang L, Gladstone D, Wong K, et al. CT angiography clot burden score and collateral score: correlation with clinical and radiologic outcomes in acute middle cerebral artery infarct. *AJNR American journal of neuroradiology*. 2009;30(3):525-31.
21. Rabinstein AA, Albers GW, Brinjikji W, Koch S. Factors that may contribute to poor outcome despite good reperfusion after acute endovascular stroke therapy. *International journal of stroke : official journal of the International Stroke Society*. 2019;14(1):23-31.
22. Nogueira RG, Jadhav AP, Haussen DC, Bonafe A, Budzik RF, Bhuva P, et al. Thrombectomy 6 to 24 Hours after Stroke with a Mismatch between Deficit and Infarct. *The New England journal of medicine*. 2018;378(1):11-21.
23. Albers GW, Marks MP, Kemp S, Christensen S, Tsai JP, Ortega-Gutierrez S, et al. Thrombectomy for Stroke at 6 to 16 Hours with Selection by Perfusion Imaging. *The New England journal of medicine*. 2018;378(8):708-18.
24. Parsons MW, Pepper EM, Bateman GA, Wang Y, Levi CR. Identification of the penumbra and infarct core on hyperacute noncontrast and perfusion CT. *Neurology*. 2007;68(10):730-6.
25. Chalela JA, Kidwell CS, Nentwich LM, Luby M, Butman JA, Demchuk AM, et al. Magnetic resonance imaging and computed tomography in emergency assessment of patients with suspected acute stroke: a prospective comparison. *Lancet*. 2007;369(9558):293-8.
26. Kim JT, Cho BH, Choi KH, Park MS, Kim BJ, Park JM, et al. Magnetic Resonance Imaging Versus Computed Tomography Angiography Based Selection for Endovascular Therapy in Patients With Acute Ischemic Stroke. *Stroke*. 2019:STROKEAHA118023173.
27. Hirooka R, Ogasawara K, Inoue T, Fujiwara S, Sasaki M, Chida K, et al. Simple assessment of cerebral hemodynamics using single-slab 3D time-of-flight MR angiography in patients with cervical internal carotid artery steno-occlusive diseases: comparison with quantitative perfusion single-photon emission CT. *AJNR American journal of neuroradiology*. 2009;30(3):559-63.

28. Zaidat OO, Yoo AJ, Khatri P, Tomsick TA, von Kummer R, Saver JL, et al. Recommendations on angiographic revascularization grading standards for acute ischemic stroke: a consensus statement. *Stroke*. 2013;44(9):2650-63.
29. 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(24):1581-7.
30. Friedman HS. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 1996;334(21):1405; author reply 6.
31. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, Toni D, Lesaffre E, von Kummer R, et al. Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke. The European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS). *JAMA*. 1995;274(13):1017-25.
32. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, von Kummer R, Davalos A, Meier D, et al. Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS II). Second European-Australasian Acute Stroke Study Investigators. *Lancet*. 1998;352(9136):1245-51.
33. Clark WM, Wissman S, Albers GW, Jhamandas JH, Madden KP, Hamilton S. Recombinant tissue-type plasminogen activator (Alteplase) for ischemic stroke 3 to 5 hours after symptom onset. The ATLANTIS Study: a randomized controlled trial. Alteplase Thrombolysis for Acute Noninterventional Therapy in Ischemic Stroke. *JAMA*. 1999;282(21):2019-26.
34. Clark WM, Albers GW, Madden KP, Hamilton S. The rtPA (alteplase) 0- to 6-hour acute stroke trial, part A (A0276g) : results of a double-blind, placebo-controlled, multicenter study. Thrombolytic therapy in acute ischemic stroke study investigators. *Stroke*. 2000;31(4):811-6.
35. 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(8):e109-37.
36. Wardlaw JM, Zoppo G, Yamaguchi T, Berge E. Thrombolysis for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003(3):CD000213.

37. Wahlgren N, Ahmed N, Davalos A, Ford GA, Grond M, Hacke W, et al. Thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke in the Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study (SITS-MOST): an observational study. *Lancet*. 2007;369(9558):275-82.
38. Lees KR, Bluhmki E, von Kummer R, Brott TG, Toni D, Grotta JC, et al. Time to treatment with intravenous alteplase and outcome in stroke: an updated pooled analysis of ECASS, ATLANTIS, NINDS, and EPITHET trials. *Lancet*. 2010;375(9727):1695-703.
39. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, Brozman M, Davalos A, Guidetti D, et al. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2008;359(13):1317-29.
40. Wahlgren N, Ahmed N, Davalos A, Hacke W, Millan M, Muir K, et al. Thrombolysis with alteplase 3-4.5 h after acute ischaemic stroke (SITS-ISTR): an observational study. *Lancet*. 2008;372(9646):1303-9.
41. Del Zoppo GJ, Saver JL, Jauch EC, Adams HP, Jr. Expansion of the time window for treatment of acute ischemic stroke with intravenous tissue plasminogen activator: a science advisory from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2009;40(8):2945-8.
42. Thomalla G, Simonsen CZ, Boutitie F, Andersen G, Berthezene Y, Cheng B, et al. MRI-Guided Thrombolysis for Stroke with Unknown Time of Onset. *The New England journal of medicine*. 2018;379(7):611-22.
43. Ma H, Campbell BCV, Parsons MW, Churilov L, Levi CR, Hsu C, et al. Thrombolysis Guided by Perfusion Imaging up to 9 Hours after Onset of Stroke. *The New England journal of medicine*. 2019;380(19):1795-803.
44. Katz JM, Gobin YP. Merci Retriever in acute stroke treatment. *Expert review of medical devices*. 2006;3(3):273-80.
45. Smith WS, Sung G, Starkman S, Saver JL, Kidwell CS, Gobin YP, et al. Safety and efficacy of mechanical embolectomy in acute ischemic stroke: results of the MERCI trial. *Stroke*. 2005;36(7):1432-8.

46. 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(4):1205-12.
47. Penumbra Pivotal Stroke Trial I. The penumbra pivotal stroke trial: safety and effectiveness of a new generation of mechanical devices for clot removal in intracranial large vessel occlusive disease. *Stroke*. 2009;40(8):2761-8.
48. Saver JL, Jahan R, Levy EI, Jovin TG, Baxter B, Nogueira RG, et al. Solitaire flow restoration device versus the Merci Retriever in patients with acute ischaemic stroke (SWIFT): a randomised, parallel-group, non-inferiority trial. *Lancet*. 2012;380(9849):1241-9.
49. Ciccone A, Valvassori L, Nichelatti M, Sgoifo A, Ponzio M, Sterzi R, et al. Endovascular treatment for acute ischemic stroke. *The New England journal of medicine*. 2013;368(10):904-13.
50. Kidwell CS, Jahan R, Gornbein J, Alger JR, Nenov V, Ajani Z, et al. A trial of imaging selection and endovascular treatment for ischemic stroke. *The New England journal of medicine*. 2013;368(10):914-23.
51. Broderick JP, Palesch YY, Demchuk AM, Yeatts SD, Khatri P, Hill MD, et al. Endovascular therapy after intravenous t-PA versus t-PA alone for stroke. *The New England journal of medicine*. 2013;368(10):893-903.
52. Raychev R, Saver JL. Mechanical thrombectomy devices for treatment of stroke. *Neurology Clinical practice*. 2012;2(3):231-5.
53. Campbell BC, Mitchell PJ, Kleinig TJ, Dewey HM, Churilov L, Yassi N, et al. Endovascular therapy for ischemic stroke with perfusion-imaging selection. *The New England journal of medicine*. 2015;372(11):1009-18.
54. Goyal M, Demchuk AM, Menon BK, Eesa M, Rempel JL, Thornton J, et al. Randomized assessment of rapid endovascular treatment of ischemic stroke. *The New England journal of medicine*. 2015;372(11):1019-30.
55. Saver JL, Goyal M, Bonafe A, Diener HC, Levy EI, Pereira VM, et al. Stent-retriever thrombectomy after intravenous t-PA vs. t-PA alone in stroke. *The New England journal of medicine*. 2015;372(24):2285-95.

56. Goyal M, Menon BK, van Zwam WH, Dippel DW, Mitchell PJ, Demchuk AM, et al. Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from five randomised trials. *Lancet*. 2016;387(10029):1723-31.
57. Yoo AJ, Andersson T. Thrombectomy in Acute Ischemic Stroke: Challenges to Procedural Success. *Journal of stroke*. 2017;19(2):121-30.
58. Zaidat OO, Bozorgchami H, Ribo M, Saver JL, Mattle HP, Chapot R, et al. Primary Results of the Multicenter ARISE II Study (Analysis of Revascularization in Ischemic Stroke With EmboTrap). *Stroke*. 2018;49(5):1107-15.
59. Lapergue B, Labreuche J, Blanc R, Marnat G, Consoli A, Rodesch G, et al. Combined use of contact aspiration and the stent retriever technique versus stent retriever alone for recanalization in acute cerebral infarction: the randomized ASTER 2 study protocol. *Journal of neurointerventional surgery*. 2020.
60. Consoli A, Zhu F, Bourcier R, Dargazanli C, Marnat G, Duhamel A, et al. Effect of the phenotype of the M1-middle cerebral artery occlusion on the recanalization rates in the ASTER trial. *Journal of neurointerventional surgery*. 2020;12(1):7-12.
61. Sur S, Snelling B, Khandelwal P, Caplan JM, Peterson EC, Starke RM, et al. Transradial approach for mechanical thrombectomy in anterior circulation large-vessel occlusion. *Neurosurgical focus*. 2017;42(4):E13.
62. Almallouhi E, Al Kasab S, Sattur MG, Lena J, Jabbour PM, Sweid A, et al. Incorporation of transradial approach in neuroendovascular procedures: defining benchmarks for rates of complications and conversion to femoral access. *Journal of neurointerventional surgery*. 2020.
63. Shapiro M, Raz E, Nossek E, Chancellor B, Ishida K, Nelson PK. Neuroanatomy of the middle cerebral artery: implications for thrombectomy. *Journal of neurointerventional surgery*. 2020.
64. Zaidat OO, Mueller-Kronast NH, Hassan AE, Haussen DC, Jadhav AP, Froehler MT, et al. Impact of Balloon Guide Catheter Use on Clinical and Angiographic Outcomes in the STRATIS Stroke Thrombectomy Registry. *Stroke*. 2019;50(3):697-704.
65. Nguyen TN, Malisch T, Castonguay AC, Gupta R, Sun CH, Martin CO, et al. Balloon guide catheter improves revascularization and clinical outcomes with the



Solitaire device: analysis of the North American Solitaire Acute Stroke Registry. *Stroke*. 2014;45(1):141-5.

66. Brinjikji W, Starke RM, Murad MH, Fiorella D, Pereira VM, Goyal M, et al. Impact of balloon guide catheter on technical and clinical outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Journal of neurointerventional surgery*. 2018;10(4):335-9.

67. Savitz SI, Baron JC, Fisher M, Consortium SX. Stroke Treatment Academic Industry Roundtable X: Brain Cytoprotection Therapies in the Reperfusion Era. *Stroke*. 2019;50(4):1026-31.

68. Renu A, Blasco J, Millan M, Marti-Fabregas J, Cardona P, Oleaga L, et al. The Chemical Optimization of Cerebral Embolectomy trial: Study protocol. *International journal of stroke : official journal of the International Stroke Society*. 2019:1747493019895656.

69. Kaesmacher J, Bellwald S, Dobrocky T, Meinel TR, Piechowiak EI, Goeldlin M, et al. Safety and Efficacy of Intra-arterial Urokinase After Failed, Unsuccessful, or Incomplete Mechanical Thrombectomy in Anterior Circulation Large-Vessel Occlusion Stroke. *JAMA neurology*. 2019.

70. Nogueira RG, Gupta R, Davalos A. IMS-III and SYNTHESIS Expansion trials of endovascular therapy in acute ischemic stroke: how can we improve? *Stroke*. 2013;44(11):3272-4.

71. Liebeskind DS, Jahan R, Nogueira RG, Zaidat OO, Saver JL, Investigators S. Impact of collaterals on successful revascularization in Solitaire FR with the intention for thrombectomy. *Stroke*. 2014;45(7):2036-40.

72. Brinjikji W, Duffy S, Burrows A, Hacke W, Liebeskind D, Majoie C, et al. Correlation of imaging and histopathology of thrombi in acute ischemic stroke with etiology and outcome: a systematic review. *Journal of neurointerventional surgery*. 2017;9(6):529-34.

73. Moftakhar P, English JD, Cooke DL, Kim WT, Stout C, Smith WS, et al. Density of thrombus on admission CT predicts revascularization efficacy in large vessel occlusion acute ischemic stroke. *Stroke*. 2013;44(1):243-5.

74. Kamalian S, Morais LT, Pomerantz SR, Aceves M, Sit SP, Bose A, et al. Clot length distribution and predictors in anterior circulation stroke: implications for intra-arterial therapy. *Stroke*. 2013;44(12):3553-6.
75. Duffy S, McCarthy R, Farrell M, Thomas S, Brennan P, Power S, et al. Per-Pass Analysis of Thrombus Composition in Patients With Acute Ischemic Stroke Undergoing Mechanical Thrombectomy. *Stroke*. 2019;50(5):1156-63.
76. Nogueira RG, Lutsep HL, Gupta R, Jovin TG, Albers GW, Walker GA, et al. Trevo versus Merci retrievers for thrombectomy revascularisation of large vessel occlusions in acute ischaemic stroke (TREVO 2): a randomised trial. *Lancet*. 2012;380(9849):1231-40.
77. Qazi EM, Sohn SI, Mishra S, Almekhlafi MA, Eesa M, d'Esterre CD, et al. Thrombus Characteristics Are Related to Collaterals and Angioarchitecture in Acute Stroke. *The Canadian journal of neurological sciences Le journal canadien des sciences neurologiques*. 2015;42(6):381-8.
78. Gory B, Bresson D, Kessler I, Perrin ML, Guillaudeau A, Durand K, et al. Histopathologic evaluation of arterial wall response to 5 neurovascular mechanical thrombectomy devices in a swine model. *AJNR American journal of neuroradiology*. 2013;34(11):2192-8.
79. Power S, Matouk C, Casaubon LK, Silver FL, Krings T, Mikulis DJ, et al. Vessel wall magnetic resonance imaging in acute ischemic stroke: effects of embolism and mechanical thrombectomy on the arterial wall. *Stroke*. 2014;45(8):2330-4.
80. Luby M, Hsia AW, Nadareishvili Z, Cullison K, Pednekar N, Adil MM, et al. Frequency of Blood-Brain Barrier Disruption Post-Endovascular Therapy and Multiple Thrombectomy Passes in Acute Ischemic Stroke Patients. *Stroke*. 2019;50(8):2241-4.
81. Tomsick T. TIMI, TIBI, TICI: I came, I saw, I got confused. *AJNR American journal of neuroradiology*. 2007;28(2):382-4.
82. Rha JH, Saver JL. The impact of recanalization on ischemic stroke outcome: a meta-analysis. *Stroke*. 2007;38(3):967-73.
83. Kleine JF, Wunderlich S, Zimmer C, Kaesmacher J. Time to redefine success? TICI 3 versus TICI 2b recanalization in middle cerebral artery occlusion treated with thrombectomy. *Journal of neurointerventional surgery*. 2017;9(2):117-21.

84. Goyal N, Tsivgoulis G, Frei D, Turk A, Baxter B, Froehler MT, et al. Comparative Safety and Efficacy of Modified TICI 2b and TICI 3 Reperfusion in Acute Ischemic Strokes Treated With Mechanical Thrombectomy. *Neurosurgery*. 2018.
85. Marks MP, Heit JJ, Lansberg MG, Kemp S, Christensen S, Derdeyn CP, et al. Endovascular Treatment in the DEFUSE 3 Study. *Stroke*. 2018;49(8):2000-3.
86. Dargazanli C, Consoli A, Barral M, Labreuche J, Redjem H, Ciccio G, et al. Impact of Modified TICI 3 versus Modified TICI 2b Reperfusion Score to Predict Good Outcome following Endovascular Therapy. *AJNR American journal of neuroradiology*. 2017;38(1):90-6.
87. Almekhlafi MA, Mishra S, Desai JA, Nambiar V, Volny O, Goel A, et al. Not all "successful" angiographic reperfusion patients are an equal validation of a modified TICI scoring system. *Interventional neuroradiology : journal of peritherapeutic neuroradiology, surgical procedures and related neurosciences*. 2014;20(1):21-7.
88. Tung EL, McTaggart RA, Baird GL, Yaghi S, Hemendinger M, Dibiasio EL, et al. Rethinking Thrombolysis in Cerebral Infarction 2b: Which Thrombolysis in Cerebral Infarction Scales Best Define Near Complete Recanalization in the Modern Thrombectomy Era? *Stroke*. 2017;48(9):2488-93.
89. Dargazanli C, Fahed R, Blanc R, Gory B, Labreuche J, Duhamel A, et al. Modified Thrombolysis in Cerebral Infarction 2C/Thrombolysis in Cerebral Infarction 3 Reperfusion Should Be the Aim of Mechanical Thrombectomy: Insights From the ASTER Trial (Contact Aspiration Versus Stent Retriever for Successful Revascularization). *Stroke*. 2018;49(5):1189-96.
90. Bourcier R, Saleme S, Labreuche J, Mazighi M, Fahed R, Blanc R, et al. More than three passes of stent retriever is an independent predictor of parenchymal hematoma in acute ischemic stroke. *Journal of neurointerventional surgery*. 2018.
91. Bourcier R, Saleme S, Labreuche J, Mazighi M, Fahed R, Blanc R, et al. More than three passes of stent retriever is an independent predictor of parenchymal hematoma in acute ischemic stroke. *Journal of neurointerventional surgery*. 2019;11(7):625-9.
92. Pfaff J, Herweh C, Pham M, Schieber S, Ringleb PA, Bendszus M, et al. Mechanical Thrombectomy of Distal Occlusions in the Anterior Cerebral Artery:

Recanalization Rates, Periprocedural Complications, and Clinical Outcome. *AJNR American journal of neuroradiology*. 2016;37(4):673-8.

93. Seker F, Pfaff J, Wolf M, Ringleb PA, Nagel S, Schonenberger S, et al. Correlation of Thrombectomy Maneuver Count with Recanalization Success and Clinical Outcome in Patients with Ischemic Stroke. *AJNR American journal of neuroradiology*. 2017;38(7):1368-71.

94. Zaidat OO, Castonguay AC, Linfante I, Gupta R, Martin CO, Holloway WE, et al. First Pass Effect: A New Measure for Stroke Thrombectomy Devices. *Stroke*. 2018;49(3):660-6.

95. Flottmann F, Leischner H, Broocks G, Nawabi J, Bernhardt M, Faizy TD, et al. Recanalization Rate per Retrieval Attempt in Mechanical Thrombectomy for Acute Ischemic Stroke. *Stroke*. 2018;49(10):2523-5.

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

97. Nikoubashman O, Dekeyzer S, Riabikin A, Keulers A, Reich A, Mpotsaris A, et al. True First-Pass Effect. *Stroke*. 2019;50(8):2140-6.

98. Zaidat OO, Haussen DC, Hassan AE, Jadhav AP, Mehta BP, Mokin M, et al. Impact of Stent Retriever Size on Clinical and Angiographic Outcomes in the STRATIS Stroke Thrombectomy Registry. *Stroke*. 2019;50(2):441-7.

99. Caroff J, King RM, Arslanian R, Marosfoi M, Langan ET, Gounis MJ, et al. Microcatheter navigation through the clot: does size matter? *Journal of neurointerventional surgery*. 2019;11(3):271-4.

100. Shuaib A, Butcher K, Mohammad AA, Saqqur M, Liebeskind DS. Collateral blood vessels in acute ischaemic stroke: a potential therapeutic target. *The Lancet Neurology*. 2011;10(10):909-21.

101. Bang OY, Goyal M, Liebeskind DS. Collateral Circulation in Ischemic Stroke: Assessment Tools and Therapeutic Strategies. *Stroke*. 2015;46(11):3302-9.

102. Albers GW. Use of Imaging to Select Patients for Late Window Endovascular Therapy. *Stroke*. 2018;49(9):2256-60.

103. Menon BK, d'Este CD, Qazi EM, Almekhlafi M, Hahn L, Demchuk AM, et al. Multiphase CT Angiography: A New Tool for the Imaging Triage of Patients with Acute Ischemic Stroke. *Radiology*. 2015;275(2):510-20.
104. 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(3):693-9.
105. Guenego A, Marcellus DG, Martin BW, Christensen S, Albers GW, Lansberg MG, et al. Hypoperfusion Intensity Ratio Is Correlated With Patient Eligibility for Thrombectomy. *Stroke*. 2019;50(4):917-22.
106. Jansen IG, Mulder MJ, Goldhoorn RB, Boers AM, van Es AC, Yo LS, et al. Impact of single phase CT angiography collateral status on functional outcome over time: results from the MR CLEAN Registry. *Journal of neurointerventional surgery*. 2019;11(9):866-73.
107. Seners P, Roca P, Legrand L, Turc G, Cottier JP, Cho TH, et al. Better Collaterals Are Independently Associated With Post-Thrombolysis Recanalization Before Thrombectomy. *Stroke*. 2019;50(4):867-72.
108. Nicoli F, Lafaye de Micheaux P, Girard N. Perfusion-weighted imaging-derived collateral flow index is a predictor of MCA M1 recanalization after i.v. thrombolysis. *AJNR American journal of neuroradiology*. 2013;34(1):107-14.
109. Liebeskind DS, Tomsick TA, Foster LD, Yeatts SD, Carrozzella J, Demchuk AM, et al. Collaterals at angiography and outcomes in the Interventional Management of Stroke (IMS) III trial. *Stroke*. 2014;45(3):759-64.
110. de Havenon A, Mlynash M, Kim-Tenser MA, Lansberg MG, Leslie-Mazwi T, Christensen S, et al. Results From DEFUSE 3: Good Collaterals Are Associated With Reduced Ischemic Core Growth but Not Neurologic Outcome. *Stroke*. 2019;50(3):632-8.
111. Brott T, Adams HP, Jr., Olinger CP, Marler JR, Barsan WG, Biller J, et al. Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale. *Stroke*. 1989;20(7):864-70.
112. Montaner J, Alvarez-Sabin J. [NIH stroke scale and its adaptation to Spanish]. *Neurologia*. 2006;21(4):192-202.

113. Wilson JT, Hareendran A, Grant M, Baird T, Schulz UG, Muir KW, et al. Improving the assessment of outcomes in stroke: use of a structured interview to assign grades on the modified Rankin Scale. *Stroke*. 2002;33(9):2243-6.

# **10. Anexos**

## **10.1 ESCALAS**

### **10.1.1 Escala de ictus del National Institute of Health (NIHSS)(111, 112)**

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. Parálisis completa de la mirada



### 3. Campos visuales

0. Sin déficits campimétricos
1. Cuadrantanopsia
2. Hemianopsia homónima
3. Ceguera cortical

### 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. Claudicación en <10 segundos
2. Algún esfuerzo contra gravedad
3. Sin esfuerzo contra gravedad
4. No contracción

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

0. No claudica
1. Claudicación en <5 segundos
2. Algún esfuerzo contra gravedad
3. Sin esfuerzo contra gravedad
4. No contracción

## 7. Ataxia de miembros

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

## 8. Sensibilidad

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

## 9. Lenguaje

0. Normal
1. Afasia leve-moderada
2. Afasia severa
3. Afasia global o mutismo

## 10. Disartria

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

## 11. Extinción e inatención (negligencia)

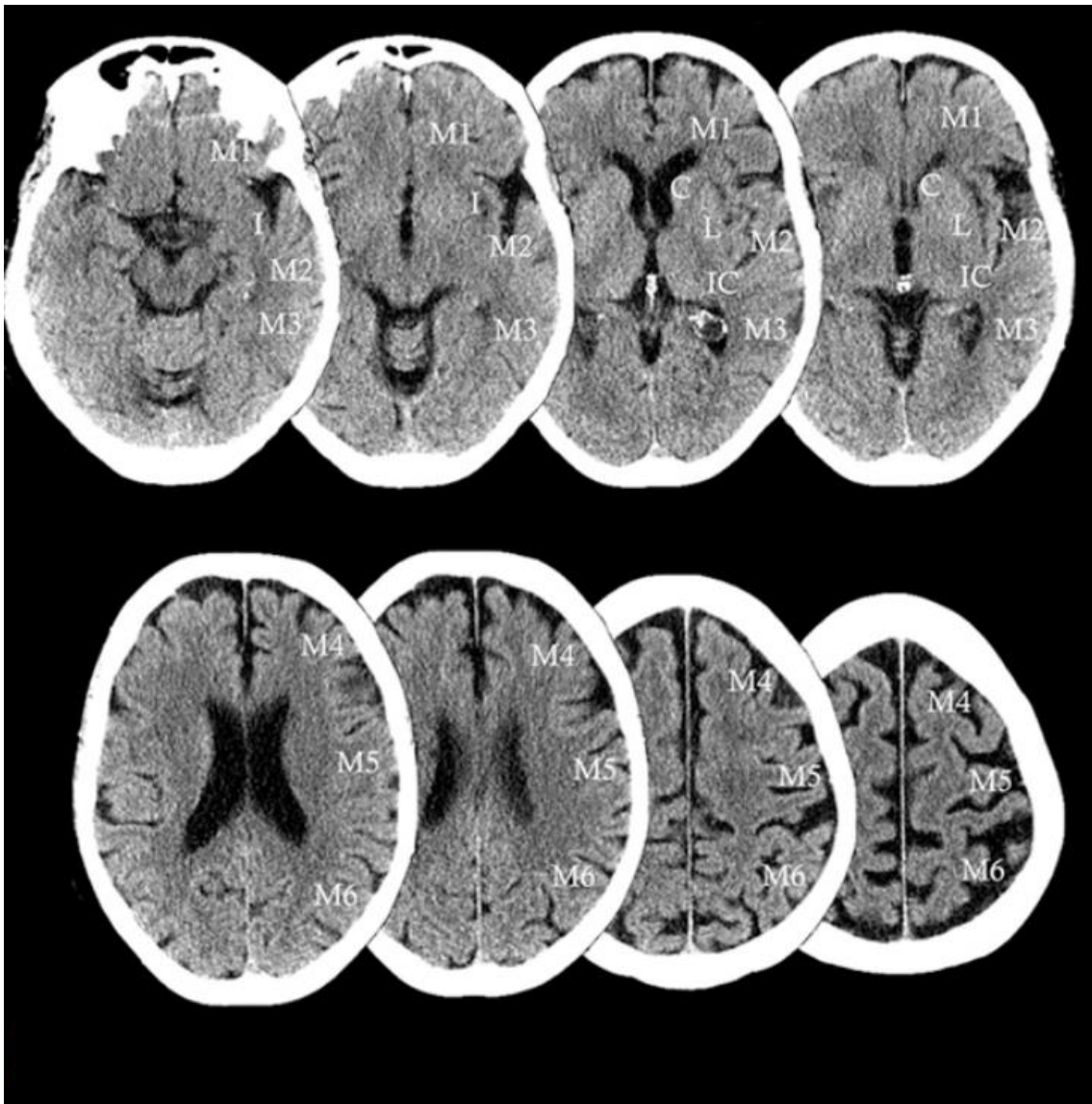
0. Normal
1. Parcial (sólo una modalidad afecta)
2. Completa (más de una modalidad)

### **10.1.2 Escala de Rankin modificada (mRS)(112, 113)**

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

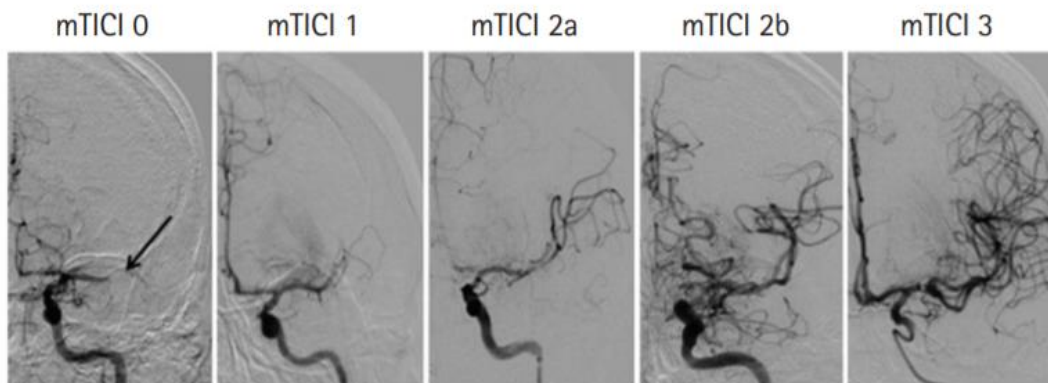
### 10.1.3 Escala ASPECTS(18)

La escala ASPECTS valora la presencia de los signos de isquemia precoz en forma de tenue hipodensidad en 10 localizaciones específicas en el territorio de la ACM. Por cada región con signos de precoces de isquemia se resta un punto al valor de 10, que sería la puntuación que obtendríamos si no se objetivaran alteraciones



### 10.1.4 Escala de TICI modificada (mTICI)(87)

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



### 10.1.5 Escala de grado de colateralidad por ATC (Tan et al)

0 = ausencia de flujo colateral

1 = flujo colateral que rellena <50% del territorio arterial ocluido

2 = flujo colateral que rellena 50-100% del territorio arterial ocluido

3 = flujo colateral exuberante

