

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA



TESIS DOCTORAL

**Optimización de la recanalización arterial en el tratamiento
endovascular del ictus isquémico agudo**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Carlos Pérez García

Director

Juan Lorenzo Arrazola García

Madrid

© Carlos Pérez García, 2022

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA



TESIS DOCTORAL

Optimización de la recanalización
arterial en el tratamiento endovascular
del ictus isquémico agudo

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR PRESENTADA POR

CARLOS PÉREZ GARCÍA

DIRECTOR

JUAN LORENZO ARRAZOLA GARCÍA

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA



TESIS DOCTORAL

PROGRAMA DE DOCTORADO EN INVESTIGACIÓN EN
CIENCIAS MÉDICO-QUIRÚRGICAS RD99

**Optimización de la recanalización
arterial en el tratamiento endovascular
del ictus isquémico agudo**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR PRESENTADA POR

CARLOS PÉREZ GARCÍA

DIRECTOR

JUAN LORENZO ARRAZOLA GARCÍA

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, quiero hacer un agradecimiento muy especial a mi director de Tesis, el Dr. Juan Arrazola García, por su confianza en mí, su dedicación y apoyo a lo largo de estos años.

También me gustaría mencionar a mis compañeros Manu y Santi, a quienes debo (casi) todo lo que sé sobre el neurointervencionismo. A ellos les agradezco la ejecución de la mayoría de los procedimientos incluidos en esta tesis, así como su paciencia y entrega en la revisión de todos los casos y la corrección de los manuscritos.

A Carlos Gómez-Escalonilla y el resto de personal de la Unidad de PCV, por su inagotable base de datos, sus innovadoras ideas de investigación y su meticuloso cuidado de los pacientes.

Agradezco la colaboración de todos los autores incluidos en las publicaciones, a los neurorradiólogos del Hospital Rechts der Isar de Munich y a los que conforman el grupo ROSSETTI.

A mis padres, que me han permitido llegar hasta aquí, sin ellos no lo hubiera logrado. A mis hermanos, que siempre me han dado su confianza y respaldo y a mi suegro Juan Pedro por prestarme sus conocimientos y experiencia en estilo y precisión científica.

Por último, quiero dar las gracias a Aurora, mi compañera de risas, aventuras y lágrimas, por permanecer a mi lado durante todas esas tardes dibujando catéteres con el sonido del fútbol americano de fondo, soportando mis quejas tras las críticas de los revisores y, sobre todo, por apoyarme siempre de forma incondicional.

COMPENDIO DE TRABAJOS PUBLICADOS

Esta Tesis Doctoral se presenta como compendio de trabajos previamente publicados, autorizado por el Director de la Tesis y con informe favorable de la Comisión de Doctorado del Programa en Investigación en Ciencias Médico-Quirúrgicas. Las referencias completas de los artículos que constituyen el cuerpo de la Tesis son las siguientes:

1. Pérez-García C, Maegerlein C, Rosati S, Rütther C, Gómez-Escalonilla C, Zimmer C, Arrazola J, Berndt MT, Moreu M. Impact of aspiration catheter size on first-pass effect in the combined use of contact aspiration and stent retriever technique. *Stroke Vasc Neurol*. 2021;6:553–560.
 - DOI: 10.1136/svn-2020-000833
 - 2020 Journal Impact Factor: 4.081
 - Category Clinical Neurology: Segundo cuartil (68/208)

2. Pérez-García C, Rosati S, Gómez-Escalonilla C, Arrazola J, López-Frías A, González E, Fondevila J, Vega P, Murias E, Jimenez-Gomez E, et al. Stent-retriever alone versus combined use of stent-retriever and contact aspiration technique for middle cerebral artery M2 occlusions: a propensity score analysis. *J Neurointerv Surg*. 2021;neurintsurg-2021-017987.
 - DOI: 10.1136/neurintsurg-2021-017987
 - 2020 Journal Impact Factor: 5.836
 - Category Neuroimaging: Primer cuartil (2/14)
 - Category Surgery: Primer cuartil (16/211)

3. Pérez-García C, Moreu M, Rosati S, Simal P, Egido JA, Gomez-Escalonilla C, Arrazola J. Mechanical thrombectomy in medium vessel occlusions: Blind exchange with mini-pinning technique versus mini stent retriever alone. *Stroke*. 2020;3224–3231.
 - DOI: 10.1161/STROKEAHA.120.030815
 - 2020 Journal Impact Factor: 7.914
 - Category Clinical Neurology: Primer cuartil (16/208)
 - Category Peripheral Vascular Disease: Primer cuartil (6/65)

4. Pérez-García C, Gómez-Escalonilla C, Rosati S, López-Ibor L, Egado JA, Simal P, Moreu M. Use of intracranial stent as rescue therapy after mechanical thrombectomy failure—9-year experience in a comprehensive stroke centre. *Neuroradiology*. 2020;62:1475–1483.
- DOI: 10.1007/s00234-020-02487-9
 - 2020 Journal Impact Factor: 2.804
 - Category Neuroimaging: Tercer cuartil (8/14)

A lo largo del texto, se referirá a ellos como Artículo 1, 2, 3 y 4, respectivamente.

ÍNDICE

RESUMEN	xiii
ABSTRACT	xv
1. INTRODUCCIÓN	1
1.1. Antecedentes.....	1
1.1.1. Epidemiología del ictus.....	1
1.1.2. Etiología del ictus isquémico	3
1.1.3. Neurorradiología en el ictus isquémico.....	4
1.1.4. Tratamiento fibrinolítico en el ictus isquémico agudo	10
1.1.5. Tratamiento endovascular en el ictus isquémico agudo	12
1.2. Estado del arte.....	23
1.2.1. Tratamiento endovascular en oclusiones de gran vaso	23
1.2.2. Tratamiento endovascular en el segmento M2 de la arteria cerebral media	26
1.2.3. Tratamiento endovascular en oclusiones de vasos medianos	28
1.2.4. Stent intracraneal de rescate tras fracaso del tratamiento endovascular.....	30
1.3. Hipótesis.....	35
1.4. Objetivos.....	37
2. MATERIAL Y MÉTODOS.....	39
2.1. Artículo 1.....	39
2.1.1. Diseño del estudio y selección de pacientes.....	39
2.1.2. Variables del estudio.....	39
2.1.3. Análisis estadístico.....	40
2.2. Artículo 2.....	41

2.2.1. Diseño del estudio y selección de pacientes.....	41
2.2.2. Variables del estudio.....	41
2.2.3. Análisis estadístico.....	42
2.3. Artículo 3.....	43
2.3.1. Diseño del estudio y selección de pacientes.....	43
2.3.2. Variables del estudio.....	43
2.3.3. Análisis estadístico.....	44
2.4. Artículo 4.....	45
2.4.1. Diseño del estudio y selección de pacientes.....	45
2.4.2. Variables del estudio.....	45
2.4.3. Análisis estadístico.....	46
3. RESULTADOS.....	47
3.1. Impact of aspiration catheter size on first-pass effect in the combined use of contact aspiration and stent retriever technique	47
3.2. Stent-retriever alone versus combined use of stent-retriever and contact aspiration technique for middle cerebral artery M2 occlusions: a propensity score analysis	69
3.3. Mechanical thrombectomy in medium vessel occlusions: Blind exchange with mini-pinning technique versus mini stent retriever alone.....	93
3.4. Use of intracranial stent as rescue therapy after mechanical thrombectomy failure—9-year experience in a comprehensive stroke centre.....	117
4. DISCUSIÓN.....	137
5. CONCLUSIONES	149
6. REFERENCIAS	151

RESUMEN

El tratamiento endovascular (TEV) +/- fibrinólisis intravenosa es la terapia de elección en pacientes con ictus isquémico agudo y oclusión de gran vaso. Recientemente se han desarrollado nuevas técnicas de TEV, incluyendo la combinación de stent-retriever (SR) y catéter de aspiración (CA), no obstante, aún hay un porcentaje de pacientes dónde no se alcanza la recanalización vascular. Existen dispositivos que permiten realizar TEV combinado (SR+CA) en oclusiones de gran vaso y vasos de mediano calibre y técnicas de rescate tras fracaso del TEV, sin embargo, aún no está definida qué técnica es la más efectiva en los distintos segmentos del árbol vascular cerebral. El objetivo es analizar la efectividad y seguridad del TEV combinado en oclusiones de gran vaso, segmento M2 de arteria cerebral media (ACM) y vasos medianos y de la implantación de un stent de rescate tras fracaso del TEV. La memoria de la tesis se ha realizado a través de un compendio de publicaciones internacionales incluidas en las bases de datos JCR.

El artículo 1 corresponde a un análisis retrospectivo de pacientes con oclusión de gran vaso y tratados con SR+CA utilizando CA de distinto calibre entre 2018 y 2020 en dos centros, comparando los resultados de procedimiento y clínicos entre grupos. Se estudiaron 238 pacientes tratados con SR+CA en oclusiones de gran vaso, asociándose el uso del CA de mayor calibre a una mayor tasa de efecto del primer pase, tiempos de procedimiento más cortos y menor tasa de complicaciones.

El artículo 2 consiste en un estudio retrospectivo de pacientes del registro ROSSETTI con oclusiones de ACM-M2 sometidos a TEV con SR solo frente a SR+CA entre 2019 y 2020 mediante un análisis de pareamiento por puntaje de propensión. De 214 pacientes con oclusión de M2, el análisis de pareamiento por puntaje de propensión seleccionó 134 pacientes emparejados y las tasas de efecto del primer pase e independencia funcional fueron comparables entre grupos, sin embargo, el uso de SR solo se asoció a tiempos más rápidos de reperusión y menor número de complicaciones.

El artículo 3 realiza un análisis retrospectivo de pacientes tratados con mini-SR+CA o mini-SR solo en oclusiones de vasos medianos desde 2017 hasta 2020, comparando los resultados de procedimiento y clínicos. Se revisaron 106 oclusiones de vasos medianos y se halló un mayor efecto del primer pase y una menor tasa de émbolos a nuevo territorio y de hemorragia intracraneal sintomática con mini-SR+CA.

Por último, el artículo 4 desarrolla un análisis retrospectivo de pacientes con oclusión de gran vaso, desde 2009 hasta 2019, identificando los pacientes con fracaso del TEV y comparando los resultados clínicos según la implantación o no un stent intracraneal de rescate. De 433 pacientes tratados en el periodo del estudio, en 60 hubo fracaso del TEV y la implantación de un stent intracraneal de rescate (20 pacientes) se asoció a mejores resultados clínicos y menor mortalidad.

Las conclusiones centrales de la tesis han sido que el uso del CA de mayor calibre en el TEV combinado se asocia con mayores tasas de efecto del primer pase y menor tasa de complicaciones; en las oclusiones en M2, el abordaje con SR solo resulta en tasas de reperfusión y buen resultado clínico similares al TEV combinado, con procedimientos más cortos y menos eventos adversos; en oclusiones de vasos medianos, la técnica combinada da lugar a tasas mayores de efecto del primer pase y menor incidencia de complicaciones; y la colocación de un stent de rescate tras fracaso del TEV se asocia a un mejor resultado clínico.

ABSTRACT

Endovascular treatment (EVT) +/- intravenous fibrinolysis is the treatment of choice in patients with acute ischemic stroke and large vessel occlusion. Recently, new EVT techniques have been developed, including the combination of stent-retriever (SR) and contact aspiration (CA), however, there is still a percentage of patients where vascular reperfusion is not achieved. There are devices that allow combined EVT (SR+CA) in large vessel occlusion and medium vessel occlusion and rescue techniques after failed EVT, however, it is not yet defined which technique is the most effective in the different segments of the cerebral vascular tree. The aim is to analyze the effectiveness and safety of combined EVT in large vessel occlusion, M2 segment of middle cerebral artery (MCA) and medium vessel occlusions and of rescue stent deployment after EVT failure, through a compendium of publications.

Article 1 corresponds to a retrospective analysis of patients with large vessel occlusion and treated with SR+CA using different bore aspiration catheters between 2018 and 2020 at two centers, comparing procedural and clinical outcomes between groups. 238 patients with large vessel occlusion were treated with SR+CA during the study period and the use of the larger-bore aspiration catheter was associated with a higher first-pass effect rate, shorter procedure times and lower complication rate.

Article 2 is a retrospective study of patients from the ROSSETTI registry with MCA-M2 occlusions undergoing EVT with SR alone versus SR+CA between 2019 and 2020 using propensity score matching analysis. Out of 214 patients with MCA-M2 occlusion, propensity score matching analysis selected 134 matched patients and rates of first-pass effect and functional independence were comparable between groups, however, the use of SR alone was associated with faster reperfusion times and lower complication rate.

Article 3 is a retrospective analysis of patients treated with mini-SR+CA or mini-SR alone in medium vessel occlusions from 2017 to 2020, comparing procedural and clinical outcomes. 106 medium vessel occlusions were reviewed

and we found higher first-pass effect and lower rates of emboli to new territory and symptomatic intracranial hemorrhage with mini-SR+CA.

Article 4 is a retrospective analysis of patients with large vessel occlusion from 2009 to 2019, identifying patients with EVT failure and comparing clinical outcomes depending on whether or not a rescue intracranial stent was deployed. Out of 433 patients treated during the study period, EVT failure occurred in 60 patients and rescue intracranial stent implantation (20 patients) was associated with better clinical outcomes and lower mortality.

In conclusion, the use of the larger caliber aspiration catheter in combined EVT is associated with higher first-pass effect rates and lower complication rates; in M2 occlusions, the SR-only approach results in reperfusion rates and good clinical outcome similar to combined EVT, with shorter procedures and fewer adverse events; in medium vessel occlusions, the combined technique results in higher first-pass effect rates and lower incidence of complications; and rescue stenting after EVT failure is associated with a better clinical outcome.

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Antecedentes

1.1.1. Epidemiología del ictus

El ictus es una enfermedad cerebrovascular de gran impacto sanitario y social por su elevada incidencia y prevalencia. Constituye la segunda causa de muerte y la segunda causa de demencia después de la enfermedad de Alzheimer¹. Supone una gran carga, tanto desde el punto de vista sanitario como personal y familiar, por su repercusión en la vida de los enfermos y sus cuidadores².

Datos del estudio IBERICTUS muestran una incidencia de ictus en nuestro medio de 187.4 casos por cada 100000 habitantes³. Esta incidencia se duplica cada década tras la edad de 55 años, particularmente en el sexo femenino^{4,5}, y se prevé que esta incidencia aumente en las próximas décadas a consecuencia del gradual envejecimiento de la población y del incremento de la prevalencia de los principales factores de riesgo cardiovascular⁶. A pesar del constante descenso de las tasas de mortalidad por ictus observado en muchos países⁷, el número total de defunciones, discapacitados y supervivientes ha aumentado considerablemente⁸. Con respecto a estos últimos, suelen sufrir secuelas físicas en relación con el habla, la visión o la movilidad, además de trastornos cognitivos, del estado de ánimo o de la personalidad⁹. Esta circunstancia conlleva un impacto en su funcionalidad y calidad de vida. Se calcula que dos de cada tres supervivientes de un ictus sufren algún tipo de secuela, en su mayoría incapacitante¹⁰, lo que supone una reducción de la productividad cuando se trata de pacientes en edad laboral, con la consiguiente necesidad de rehabilitación y cuidados, y al mismo tiempo un incremento del gasto de recursos en comparación con la población sana.

El ictus es la segunda causa de discapacidad y supuso una pérdida de unos 120 millones de años de vida ajustados por discapacidad (AVAD) en todo el mundo en 2016¹¹. De 1990 a 2010, aunque las tasas de mortalidad estandarizadas por edad para ictus isquémico y hemorrágico disminuyeron, el

número absoluto de personas con ictus isquémico y hemorrágico incidentes aumentó en un 37% y 47%, respectivamente; el número de muertes asociadas aumentó en un 21% y 20% y los AVAD perdidos aumentaron en un 18% y 14%, respectivamente. Los datos recientes de 2010 a 2017 siguen mostrando un aumento alarmante de la incidencia y la mortalidad por ictus en un 5.3% cada una, la prevalencia en un 19.3% y los AVAD perdidos en un 2.7%¹².

La mayor parte de la carga de este aumento absoluto de la incidencia de ictus la asumen los países de ingresos bajos y medios¹³. En una reciente revisión de las estadísticas mundiales sobre el ictus, los autores observaron una fuerte relación lineal positiva en la tasa de incidencia bruta de ictus por año en los países de ingresos bajos, pero no se observó tal relación en los países de ingresos altos¹⁴. Aunque la mayoría de los ictus se producen más allá de la quinta década, entre el 10% y el 15% de los ictus se producen en pacientes de 18 a 50 años¹⁵. La edad de inicio del ictus tiende a ser más baja en los países de ingresos bajos y medios, lo que supone una proporción relativamente más alta de ictus (19% – 30%), que se suma a la mayor carga de discapacidad y AVAD perdidos en el mundo en desarrollo¹⁴.

La incidencia de ictus es mayor en las mujeres de edad avanzada (> 50% más de incidencia en comparación con los hombres de 75 años o más), en la población con menor nivel educativo y en algunos grupos raciales o étnicos (por ejemplo, 1.91 por 1000 en la población negra frente a 0.88 por 1000 en la población blanca)¹⁶. Las previsiones generales muestran que, para 2030, 3.4 millones de adultos más habrán sufrido un ictus y la mortalidad absoluta por ictus aumentará en aproximadamente un 50%, lo que supone unas 64000 muertes adicionales por ictus al año en comparación con 2012^{16,17}.

Los principales tipos (ictus isquémico, hemorragia intraparenquimatosa primaria y hemorragia subaracnoidea) y subtipos de ictus tienen diferentes estrategias de tratamiento, factores de riesgo y pronóstico. La importancia relativa de los factores de riesgo conocidos difiere entre los tipos de ictus¹⁸. Los cambios recientes en el tratamiento de los factores de riesgo previo al ictus (p. ej., el uso más generalizado de medicamentos para reducir los lípidos y la

presión arterial), el trabajo de diagnóstico (p. ej., neurorradiología y telemetría) y el tratamiento agudo (p. ej., tratamiento endovascular) pueden cambiar la proporción de tipos patológicos y subtipos de ictus y sus resultados¹⁹. Aproximadamente el 80% de los accidentes cerebrovasculares corresponden a ictus isquémico, 15% a hemorragia intraparenquimatosa y un 5% de hemorragia subaracnoidea¹⁹. En los países desarrollados y en algunos países en desarrollo, se ha producido un aumento de la proporción de ictus isquémicos y una disminución de la proporción de hemorragia intraparenquimatosa primaria²⁰.

1.1.2. Etiología del ictus isquémico

Una clasificación etiológica fiable y precisa es una parte esencial de la evaluación del paciente con ictus isquémico, no sólo para el estudio clínico, sino también para la toma de decisiones terapéuticas de los médicos. Aunque la clasificación Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST)²¹ se ha utilizado ampliamente, una gran proporción de etiología indeterminada y una modesta fiabilidad interobservador han limitado su utilidad. Para que sea útil, un sistema de clasificación de los ictus isquémicos basado en la evidencia debe reflejar la evolución de los mecanismos del ictus y las estrategias de tratamiento. Durante las últimas décadas, se han producido grandes avances en el diagnóstico y el tratamiento del ictus, gracias al desarrollo de nuevas técnicas de imagen y de grandes ensayos clínicos con éxito para una prevención más eficaz.

En 2007 se publicó la clasificación de TOAST modificada²², que incluye cinco subtipos de ictus isquémico. El primero es el aterotrombótico, debiéndose demostrar por estudios de imagen aterosclerosis de una arteria intra o extracraneal, relevante para los síntomas y signos del paciente y una o más evidencias de aterosclerosis sistémica. El segundo es el cardioembólico que se diagnostica identificando una o más fuentes cardíacas de embolia. La enfermedad por pequeño vaso corresponde al tercer subtipo y se considera que un paciente está dentro de esta categoría cuando tiene una única lesión isquémica en un territorio arterial perforante y los estudios de imagen angiográficos deben ser normales. El cuarto subtipo se denomina ictus de otra

etiología determinada, pacientes con causas infrecuentes de un ictus, como las vasculopatías, trastornos hematológicos o de coagulación. Finalmente, el último subtipo es el ictus de causa indeterminada, incluyéndose pacientes dónde existen dos o más causas de ictus (p. ej., aterotrombótico y cardioembólico), cuando el estudio etiológico está incompleto o cuando tras evaluación exhaustiva no se ha detectado una etiología probable. El subtipo con mayor incidencia en la actualidad es el ictus de causa indeterminada, seguido por el cardioembólico, la enfermedad por pequeño vaso, el aterotrombótico y el ictus de otra etiología determinada^{23,24}. En las últimas décadas se ha visto un incremento del origen cardioembólico con un descenso de los infartos lacunares (enfermedad por pequeño vaso)²⁴.

1.1.3. Neurorradiología en el ictus isquémico

La neurorradiología es esencial para la evaluación del ictus isquémico agudo y dada su amplia disponibilidad, la tomografía computarizada (TC) es la modalidad de imagen más utilizada²⁵. La TC multimodal cerebral en el ictus isquémico agudo, que incluye la TC sin contraste, angiografía por TC (angio-TC) y TC de perfusión, proporciona información sobre la presencia de hemorragia intracraneal u otros imitadores del ictus isquémico, los cambios isquémicos precoces, la localización y las características del trombo subyacente, la circulación colateral y la evaluación de la posible penumbra isquémica basada en el perfil de desajuste. El objetivo final de la neurorradiología es ayudar en el triaje de los pacientes para el tratamiento endovascular (TEV), con la idea implícita de seleccionar a los candidatos basándose en la información vascular y fisiológica individual en lugar de en ventanas de tiempo rígidas. En la última década, se ha producido un aumento significativo en la utilización de exámenes de angio-TC y TC de perfusión, y ambas modalidades se asociaron con mayores tasas de revascularización^{26,27}.

Tomografía computerizada cerebral sin contraste

La TC sin contraste cerebral se utiliza no sólo para excluir la hemorragia intracraneal, sino también para evaluar los cambios isquémicos precoces. En las primeras fases tras la aparición de los síntomas, la TC sin contraste se basa en la identificación de una hipotenuación sutil como factor predictivo de infarto cerebral. En la isquemia aguda, se produce un aumento inicial de entrada neta de agua en las células, seguido de un edema vasogénico debido a la lesión endotelial y al aumento de la permeabilidad al agua²⁸. Según estudios realizados en animales, el aumento del contenido de agua en el parénquima cerebral 3 horas después de la oclusión de un vaso es de entre el 1% y el 2%, lo que se traduce en una disminución de 2 a 4 unidades Hounsfield en la TC sin contraste²⁹, que está en el límite de lo que el ojo humano puede identificar³⁰.

Únicamente el 30% de las TC sin contraste de los pacientes con ictus que se presentan en las 3 horas posteriores al inicio de los síntomas mostrarán cambios isquémicos tempranos³¹. En la primera ventana de 3 horas, el tiempo no tiene ningún efecto, o muy poco, en el desarrollo de una hipotenuación tisular identificable, cuando se evalúa a través de la escala Alberta Stroke Program Early CT Score (ASPECTS, Figura 1); por el contrario, existe una correlación significativa entre el tiempo y el declive del ASPECTS más allá del plazo de 3 horas³¹. El ASPECTS se desarrolló en el año 2000 como una puntuación fiable y de fácil aplicación para evaluar el alcance de los cambios isquémicos tempranos en la TC sin contraste³², se realiza una estimación segmentaria del territorio vascular de la ACM y se descuenta un punto de la puntuación inicial de 10 por cada región afectada. A la altura de los ganglios de la base se valoran el núcleo caudado, núcleo lenticular, cápsula interna, corteza insular, opérculo frontal, lóbulo temporal anterior y lóbulo temporal posterior; a la altura de las coronas radiadas se valoran el territorio de ACM anterior, el territorio de ACM lateral y el territorio de ACM posterior. Recientemente se ha propuesto el ASPECTS como una herramienta sencilla para identificar a pacientes con ictus de hora de inicio desconocida que se puedan beneficiar del

TEV; la selección cuidadosa mediante el ASPECTS superior a 6 permitió realizar intervenciones seguras y una mejora clínica en esta población de pacientes³³.

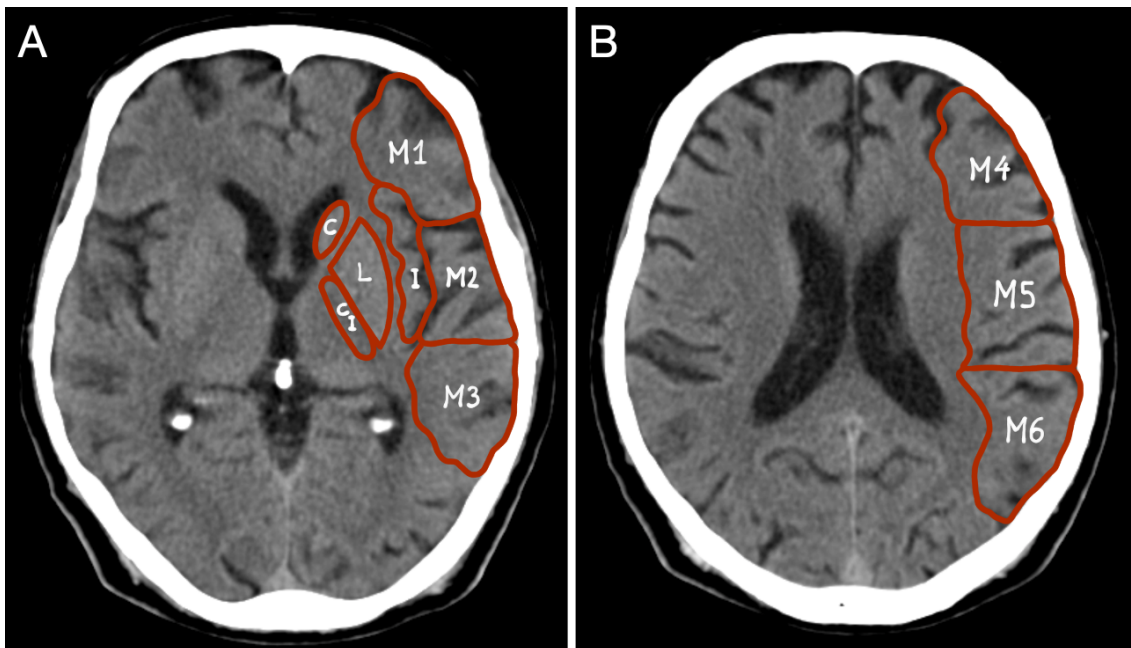


Figura 1. Escala ASPECTS.

C, Caudado; L, lenticular; CI, cápsula interna; I, corteza insular; M1, opérculo frontal; M2, lóbulo temporal anterior; M3, lóbulo temporal posterior; M4, territorio de ACM anterior inmediatamente superior a M1; M5, territorio de ACM lateral inmediatamente superior a M2; y M6, territorio de ACM posterior inmediatamente superior a M3.

Angiografía cerebral por tomografía computerizada

La angio-TC es la modalidad diagnóstica no invasiva de elección para la detección de la oclusión, además de proporcionar información sobre la circulación colateral y la anatomía vascular, fundamental para la planificación de la intervención. La detección de un defecto de llenado en la angio-TC se correlaciona con una mayor gravedad clínica y con cambios isquémicos más pronunciados en la TC sin contraste³³. La localización del trombo dentro de la circulación intracraneal influye en las tasas de recanalización tras la fibrinólisis intravenosa y el TEV. La recanalización de la arteria carótida interna (ACI) distal ocluida sólo se produce en alrededor del 5% de los pacientes después del tratamiento fibrinolítico, frente al 30% al 90% de los segmentos M1 distal o M2 de la arteria cerebral media (ACM)^{34,35}.

Una buena circulación colateral en la angio-TC se asocia a un menor volumen final del infarto y a un mejor resultado funcional. Datos recientes sugieren que una buena circulación colateral sostenida puede prever un buen resultado en pacientes con ictus isquémico³⁶. Un flujo colateral insuficiente provoca un descenso del ASPECTS en la TC sin contraste^{36,37}, probablemente debido a la rápida transformación de la penumbra isquémica en infarto irreversible. Para el estudio de las colaterales, en los últimos años se ha desarrollado la angio-TC multifase que consiste en una primera hélice de angio-TC desde el arco aórtico hasta el vértice craneal, seguido de dos hélices desde la base del cráneo hasta el vértice craneal en las fases de equilibrio y venosa tardía³⁸. Es una herramienta de imagen rápida y fácil de usar en pacientes con ictus isquémico, con una buena fiabilidad interobservador y puede ser ligeramente mejor en la predicción del resultado clínico que la TC sin contraste, la angio-TC monofase y la TC de perfusión. Otras ventajas son radiación adicional mínima, sin material de contraste adicional, cobertura de todo el cerebro, y sin necesidad de posprocesamiento³⁸.

Tomografía computerizada de perfusión cerebral

La TC de perfusión se utiliza cada vez más en el ictus isquémico agudo para la evaluación de la fisiología hemodinámica del parénquima cerebral en un intento de determinar el volumen del núcleo del infarto y la penumbra isquémica²⁶. El uso de la TC de perfusión no retrasa el tratamiento fibrinolítico o el TEV en comparación con la TC sin contraste sola²⁷, pero se asocia con un mayor uso de terapias de reperfusión²⁶. Los datos cuantitativos de perfusión se muestran en mapas paramétricos codificados por colores, que incluyen con mayor frecuencia el flujo sanguíneo cerebral (FSC), el tiempo medio de tránsito (TTM) y el volumen sanguíneo cerebral (VSC). Las regiones cerebrales con una disminución significativa del VSC o del FSC corresponden al núcleo del infarto, y las áreas con un TTM prolongado representan el área general de baja presión de perfusión. El desajuste entre ambas regiones puede ayudar a delinear la penumbra isquémica, parénquima isquémico en riesgo de infarto que puede

salvarse potencialmente del infarto si la recanalización de los vasos y la reperusión tisular se llevan a cabo con éxito³⁹.

La TC de perfusión está disponible desde hace años, pero todavía no hay un consenso claro sobre el papel de los biomarcadores de perfusión para la selección de pacientes para las terapias de reperusión. Los ensayos clínicos iniciales en los que se investigó el efecto la fibrinólisis intravenosa (IV) mediante imágenes de perfusión no mostraron resultados consistentes⁴⁰⁻⁴². Uno de los factores que explican este hecho es que las tasas de recanalización observadas con la fibrinólisis IV eran modestas y, por tanto, no ayudaban a aclarar si la selección de pacientes basada en información fisiológica tenía sentido o no. En los últimos años, varios ensayos clínicos han mostrado un beneficio en los resultados funcionales de los pacientes sometidos a TEV, basándose en criterios de imagen. Éstos últimos se beneficiaron del uso de dispositivos de trombectomía mecánica de última generación que dieron lugar a mayores tasas de recanalización, y esto podría facilitar la aclaración del papel de la penumbra isquémica como biomarcador en la selección de pacientes para el TEV.

Los resultados de los recientes ensayos DWI or CTP Assessment with Clinical Mismatch in the Triage of Wake-Up and Late Presenting Strokes Undergoing Neurointervention with Trevo (DAWN)⁴³ y diffusion and perfusion imaging evaluation for understanding stroke evolution 3 (DEFUSE 3)⁴⁴ confirman que la asociación entre la reperusión endovascular y la mejora de los resultados clínicos funcionales no depende del tiempo en los pacientes con desajuste clínico o de imagen, y que la selección individual de pacientes basada en la imagen de perfusión puede realmente sustituir al reloj en los pacientes con ictus isquémico agudo. DEFUSE 3 definió el desajuste objetivo como un volumen del núcleo del infarto inferior a 70 mL, ratio de desajuste ≥ 1.8 y volumen de desajuste ≥ 15 mL. La definición de desajuste en DAWN fue más compleja: volumen del núcleo del infarto inferior a 21, 31 o 51 mL dependiendo de la edad del paciente y del National Institutes of Health Stroke Scale Score (NIHSS). DEFUSE 3 utilizó imágenes de perfusión para asignar aleatoriamente a los pacientes con un perfil de desajuste al TEV o a mejor tratamiento médico en la

ventana de 6 a 16 horas. Tras la inscripción de aproximadamente el 40% de la muestra máxima prevista, un análisis intermedio mostró una alta probabilidad de beneficio en el grupo endovascular, y el ensayo se dio por terminado. En DAWN, los resultados funcionales fueron mejores tras la trombectomía que con el mejor tratamiento médico en pacientes con ictus agudo en la ventana de 6 a 24 horas con un desajuste entre la gravedad del déficit clínico y el volumen del infarto evaluado con TC de perfusión o difusión por resonancia magnética.

Resonancia magnética cerebral

La evaluación del volumen del núcleo del infarto presumible mediante imágenes de resonancia magnética (RM) ponderadas por difusión (DWI) y el volumen del tejido cerebral supuestamente hipoperfundido en estado crítico mediante RM de perfusión (PWI) podría proporcionar información crucial sobre el tejido cerebral isquémico potencialmente salvable que podría recuperarse funcionalmente, si se recanaliza el vaso ocluido. La diferencia entre ambos volúmenes (la penumbra), que suele denominarse desajuste de perfusión-difusión, representa una medida aproximada del tejido en riesgo y se ha investigado en detalle durante las dos últimas décadas^{45,46}. Además de la TC de perfusión, el método más utilizado para acceder a los parámetros de perfusión es la RM de susceptibilidad dinámica de contraste T2*, un método que utiliza la caída de señal causada por los medios de contraste paramagnéticos en las imágenes ponderadas en T2*. La evaluación de la dinámica de los medios de contraste implica complejas operaciones matemáticas para estimar el tamaño del volumen del tejido hipoperfundido⁴⁷. En la DWI, el núcleo del infarto puede ser delineado por regiones baja señal en las imágenes del mapa ADC debido al edema citotóxico. Se ha demostrado que un núcleo de ADC grande, de más de 70 ml, se relaciona con un peor resultado clínico⁴⁸.

El desajuste DWI-FLuid-Attenuated Inversion Recovery (FLAIR) mediante RM representa un enfoque diferente para identificar a los pacientes que probablemente se beneficien del tratamiento de reperfusión utilizando la evolución diferente de los cambios de señal de la RM en las distintas secuencias como biomarcador de la antigüedad de la lesión isquémica⁴⁹. Cuando se

produce un ictus isquémico, la bomba de Na^+/K^+ ATPasa transmembrana falla debido a la pérdida de suministro de energía. Se produce un desplazamiento inmediato de agua del espacio extracelular al intracelular debido a la entrada de agua en la célula, que se hincha y, por tanto, restringe el movimiento extracelular de las moléculas de agua. Esto se denomina edema citotóxico y representa la fisiopatología representada por la DWI en los minutos que siguen a un ictus⁵⁰. En las primeras horas, se produce un aumento progresivo del agua tisular neta que puede representarse mediante imágenes FLAIR. Así, sólo después de varias horas desde el inicio de la isquemia cerebral la imagen FLAIR muestra una marcada hiperintensidad parenquimatosa⁵¹. El patrón de desajuste DWI-FLAIR, es decir, una lesión isquémica visible en DWI (DWI positivo) en ausencia de hiperintensidades parenquimatosas claramente visibles en la zona correspondiente en FLAIR (FLAIR negativo), identifica a los pacientes en los que el ictus se ha producido hace apenas unas horas (< 4.5)⁵².

Las contraindicaciones para la RM presentan un obstáculo para el uso del desajuste DWI-PWI o DWI-FLAIR. A pesar de ello, un estudio de pacientes con oclusión de gran vaso demostró que sólo el 12% de esta población de enfermos no pudieron ser explorados mediante RM⁵³. Otras consideraciones sobre la RM incluyen la preocupación por los retrasos causados por la logística, aunque se han notificado tiempos de obtención de imágenes comparables a los de la TC⁵³. Por último, la disponibilidad de la RM puede estar limitada a centros predominantemente terciarios, en comparación con la amplia disponibilidad de la TC. Estas consideraciones variadas para ambas modalidades deben tenerse en cuenta a la hora de determinar los protocolos locales de obtención de imágenes para los pacientes con ictus isquémico agudo, sobre todo aquellos con hora de inicio desconocida.

1.1.4. Tratamiento fibrinolítico en el ictus isquémico agudo

Antes de 1995, lo habitual era que los pacientes con ictus permanecieran en los servicios de urgencias sin necesidad de realizar pruebas de imagen cerebral urgentes, porque se argumentaba que incluso la diferenciación fundamental entre hemorragia intracerebral e ictus isquémico no cambiaría el tratamiento. La

posterior autorización del activador tisular del plasminógeno humano recombinante (rt-PA) impulsó el rediseño de los servicios de ictus para permitir una rápida evaluación y administración del tratamiento.

El ensayo clínico National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS)⁵⁴, demostró una clara reducción de la discapacidad con 0.9 mg/kg de rt-PA frente a placebo de 0 a 3 horas después del inicio de los síntomas del ictus y un efecto neutro sobre la mortalidad. La tasa de hemorragia intracerebral sintomática fue del 6.4% en el grupo del rt-PA. Las imágenes de estas hemorragias están publicadas⁵⁵, y con el beneficio de la retrospectiva, en muchos casos, el deterioro clínico observado está más relacionado con el gran volumen del infarto que con la pequeña región de sangrado. La definición de hemorragia intracerebral sintomática ha evolucionado en las dos décadas siguientes hasta requerir un hematoma parenquimatoso sustancial (coágulo sanguíneo con efecto de masa que ocupa > 30% del tejido infartado) y un deterioro clínicamente significativo y relacionado con el tiempo (aumento de ≥ 4 puntos en la escala NIHSS en las primeras 36 horas)^{56,57}.

Los ensayos clínicos posteriores, publicados entre 1995 y 2002, fueron el European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS)⁵⁸, el ECASSII⁵⁶ y el Alteplase Thrombolysis for Acute Noninterventional Therapy in Ischemic Stroke (ATLANTIS) A/B^{59,60}. Estos ensayos probaron una ventana de tratamiento de 0 a 6 horas y, aunque técnicamente neutros en los diversos objetivos primarios elegidos, demostraron tendencias claras a favor del rt-PA que fueron altamente significativas dentro de las 4.5 horas. Ninguno incluyó un gran número de pacientes de menos de 3 horas. Sin embargo, los pacientes de 0 a 3 horas en todos los ensayos posteriores han seguido mostrando una magnitud de beneficio consistente con el ensayo de rt-PA del NINDS⁶¹. El siguiente ensayo de fibrinólisis en el ictus fue el ECASSIII⁶², diseñado a petición de los reguladores europeos para confirmar el beneficio entre 3 y 4.5 horas sugerido en el metaanálisis de los ensayos anteriores. El éxito del ECASSIII, aunque con un aumento importante del número necesario para tratar (NNT), y un metanálisis actualizado volvieron a apoyar una ventana de tratamiento de 0 a 4.5 horas⁶³.

El desajuste entre la TC sin contraste y la TC de perfusión, o entre la DWI y la PWI en RM puede cuantificar el tejido cerebral en penumbra isquémica y podría identificar a los pacientes que se benefician de la rt-PA más allá de las 4.5h. Los ensayos clínicos Echoplanar Imaging Thrombolytic Evaluation Trial (EPITHET)⁴¹, ECASS-4⁶⁴ y Extending the Time for Thrombolysis in Emergency Neurological Deficits (EXTEND)⁶⁵ compararon la rt-PA con el placebo en pacientes hasta 9h después del inicio de los síntomas de ictus o en ictus del despertar, con el uso de desajuste núcleo/penumbra en RM o TC. Con los datos de dichos estudios, las últimas guías de la European Stroke Organization⁶⁶ recomiendan el uso de rt-PA intravenosa en pacientes con ictus isquémico de 4.5 – 9 h de duración, con desajuste entre el núcleo del infarto y la penumbra por TC o RM, y para los que la trombectomía mecánica no está indicada o no está prevista. En el caso de los pacientes que acuden directamente a un centro de trombectomía con un ictus isquémico de 4.5 – 9 h de duración con desajuste de núcleo/penumbra por TC o RM y que son aptos para la trombectomía mecánica, los miembros del grupo no pudieron llegar a un consenso sobre si debe utilizarse la fibrinólisis IV antes de la trombectomía mecánica. En el caso de los pacientes que acuden a un centro sin trombectomía con un ictus isquémico de 4.5 – 9 h de duración con desajuste núcleo/penumbra por TC o RM y que son candidatos a la trombectomía mecánica, 6 de los 9 miembros del grupo sugieren la fibrinólisis IV previa a la trombectomía mecánica.

1.1.5. Tratamiento endovascular en el ictus isquémico agudo

Fármacos intraarteriales

Inicialmente, los principales impulsores del desarrollo del TEV del ictus fueron el deseo de ampliar la ventana de tratamiento de 3 h y las tasas de recanalización relativamente bajas de las oclusiones de gran vaso con rt-PA IV. En consecuencia, los ensayos clínicos Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism (PROACT, versiones I y II)^{67,68} se diseñaron para demostrar la seguridad, la eficacia de la recanalización y el beneficio clínico de la prourokinasa recombinante (r-proUK) intraarterial (IA) en pacientes con oclusión de la ACM tratados en las 6h siguientes al inicio del ictus.

El ensayo PROACT-I⁶⁷, que utilizó un grupo de control de suero salino IA, terminó antes de tiempo porque la Food and Drug Administration (FDA) aprobó el rt-PA IV durante el reclutamiento del ensayo, lo que llevó a cuestionar la ética de continuar con un control de placebo IA. Cuando se revisaron los 46 casos del PROACT-I, se observó una eficacia de recanalización de la ACM muy significativa y una fuerte indicación de beneficio clínico. Además, la gran mayoría de los pacientes fueron tratados más allá de las 3 horas y, por tanto, no eran candidatos a recibir rt-PA IV. PROACT-II⁶⁸ introdujo varios cambios novedosos en el diseño de los ensayos endovasculares, además de centrarse únicamente en la oclusión de la ACM. Debido a cuestiones éticas, el control de placebo IA se sustituyó por heparina IV. A pesar de ser el primer ensayo endovascular controlado, PROACT-II prohibió cualquier manipulación mecánica del coágulo porque el objetivo era demostrar la eficacia de la r-proUK. El PROACT-II demostró que la r-proUK IA recanalizaba con seguridad las oclusiones en el segmento M1 de la ACM y mejoraba los resultados clínicos en un 15% absoluto (NNT = 7). Sin embargo, la FDA no aprobó la r-proUK ni el tratamiento del ictus por vía IA debido al pequeño tamaño y a la escasa significación ($p = 0.043$) del PROACT-II.

Desarrollo de dispositivos de trombectomía mecánica

Con el fin de mejorar la recanalización y reducir el riesgo de hemorragia al limitar el uso de trombolíticos, se desarrollaron dispositivos endovasculares mecánicos para reducir teóricamente el riesgo de hemorragia cerebral y mejorar los resultados. Posteriormente, Concentric Medical (Mountain View, CA, USA) concedió la licencia de un dispositivo de extracción endovascular en forma de sacacorchos para los coils endovasculares perdidos, que se denominó "Mechanical Embolus Removal in Cerebral Ischemia" (MERCİ). Utilizando la tasa de recanalización de control de PROACT-II del 18% como referencia, el ensayo MERCİ de un solo brazo incluyó a 153 pacientes y demostró que el dispositivo por sí solo abría el 48% de los vasos sanguíneos intracraneales, incluida la arteria basilar, y que la tasa de hemorragia intracerebral era $< 3\%$ ⁶⁹. El análisis de subgrupos reveló una importante diferencia en la tasa de buenos resultados

clínicos y de mortalidad a favor de los pacientes que fueron recanalizados, y los análisis multivariantes mostraron que la revascularización fue altamente predictiva de buenos resultados clínicos. En agosto de 2004, el comité de la FDA autorizó el uso del extractor MERCI como primer dispositivo para la extracción de trombos en el ictus isquémico agudo⁷⁰.

A finales de la década del 2000 los neurointervencionistas comenzaron a utilizar stents coronarios o autoexpandibles fuera de indicación para abrir oclusión de gran vaso como procedimiento de rescate. Pronto se informó de la experiencia de utilizar los stents como captadores de trombos (es decir, desplegar el stent a la altura del coágulo y posteriormente recuperarlo por completo sin desprenderlo), y nació la era de los stent-retrievers (SR)⁷¹⁻⁷³. Se diseñaron dos SR (Solitaire [ev3 Inc, Irvine, CA, USA] y Trevo [Stryker Neurovascular, Mountain View, CA, USA]) y se probaron en 2 ensayos clínicos aleatorizados que demostraron que estos dispositivos de última generación podrían tener una recanalización significativamente mejor, $\leq 90\%$, en comparación con el MERCI^{74,75}. Paralelamente se comercializó el Penumbra System (Penumbra, Alameda, CA, USA)⁷⁶, un nuevo dispositivo de TEV diseñado específicamente para eliminar trombos en el ictus isquémico agudo secundario a oclusión de gran vaso. El dispositivo retiraba el trombo mediante 2 mecanismos: aspiración y extracción. En 2009 se publicó el The Penumbra Pivotal Stroke Trial⁷⁷, con 125 pacientes dónde el 81.6% de los vasos tratados fueron recanalizados, grado 2-3 de la escala Thrombolysis In Myocardial Infarction (TIMI).

Ensayos clínicos de 2013

En 2013 se publicaron tres ensayos clínicos en el mismo número del *New England Journal of Medicine* que no demostraron beneficio del TEV frente a la terapia IV: Interventional Management of Stroke (IMS-III)⁷⁸, Intra-Arterial Versus Systemic Thrombolysis for Acute Ischemic Stroke Expansion (SYNTHESIS)⁷⁹ y Mechanical Retrieval and Recanalization of Stroke Clots Using Embolectomy (MR RESCUE)⁸⁰. Sin embargo, estos tres ensayos clínicos tenían limitaciones de diseño. El IMS-III, que fue el mayor de los tres, utilizó un umbral NIHSS en lugar

de la angio-TC para seleccionar a los pacientes para el tratamiento (porque la angio-TC no se utilizaba de forma rutinaria cuando se inició este ensayo). El 7.8% de los pacientes asignados al azar a la terapia de IA presentaban los vasos totalmente permeables una vez que llegaron a la sala de angiografía y se les realizó la angiografía inicial. Esto llevó a la dilución de la verdadera población objetivo estudiada y comprometió la potencia del estudio. A medida que la angio-TC se fue imponiendo, los pacientes fueron seleccionados por angio-TC en algunos centros, y posteriormente en todos. Finalmente, el uso de los SR descritos previamente fue marginal en estos estudios.

Ensayos clínicos de 2015 y nuevas guías de tratamiento endovascular

En 2015 se publicaron 5 ensayos clínicos en el *New England Journal of Medicine* que compararon la eficacia clínica de la trombectomía mecánica frente al mejor tratamiento médico, para el ictus de circulación anterior y la mayoría, excepto uno, en las primeras 6 horas del inicio del ictus. El primero en publicarse fue el estudio MR CLEAN (Multicenter Randomized Clinical Trial of Endovascular Treatment for Acute Ischemic Stroke in the Netherlands)⁸¹. MR CLEAN midió la eficacia de los SR de nueva generación Trevo y Solitaire en el 81.5% de su grupo intervencionista y mostró que el 32.6% del grupo intervencionista en comparación con el 19.1% del grupo de terapia médica alcanzó una puntuación de la escala modificada de Rankin (mRS, Tabla 1) de 0-2 ($p < 0.01$), odds ratio (OR) ajustada de 2.16 (intervalo de confianza [IC] del 95%: 1.39-3.38) y NNT para la reducción del mRS en un 1 punto fue de 8. La mortalidad fue del 18.4% y la tasa de hemorragia intracerebral sintomática fue del 7.7% en el grupo intervencionista, sin diferencias estadísticas en comparación con el brazo de control.

Tabla 1. Escala modificada de Rankin. Mide el grado de incapacidad o dependencia en las actividades diarias de personas quienes han padecido un ictus u otras causas de discapacidad neurológica.

Grado	Descripción
0	Ningún síntoma.
1	No hay incapacidad significativa. Es capaz de llevar a cabo todas las actividades habituales, a pesar de algunos síntomas.
2	Incapacidad leve. Capaz de valerse por sí mismo sin asistencia, pero incapaz de llevar a cabo todas las actividades que anteriormente podía hacer con normalidad.
3	Incapacidad moderada. Requiere algo de ayuda, pero es capaz de caminar sin asistencia.
4	Incapacidad moderadamente severa. Incapaz de atender las necesidades de su cuerpo sin asistencia, e incapaz de caminar sin asistencia.
5	Incapacidad severa. Requiere constante cuidado y atención de enfermeras, postrado, incontinente.
6	Muerto

El ensayo clínico ESCAPE (Endovascular Treatment for Small Core and Proximal Occlusion Ischemic Stroke)⁸² se interrumpió antes de tiempo tras un análisis intermedio no planificado después de la publicación del estudio MR CLEAN. ESCAPE utilizó el SR Solitaire en el 86.7% de su cohorte de intervención. Demostró que el 53% del grupo de intervención, en comparación con el 29.3% del grupo de control, tuvo un resultado favorable ($mRS \leq 2$; $p < 0.001$). El NNT fue de 4 con una mortalidad del 10.4% y el 19.0% en los brazos de intervención y control respectivamente ($p = 0.04$). La tasa de hemorragia intracerebral sintomática fue del 3.6% en el grupo de intervención y no fue estadísticamente significativo.

EXTEND IA (Extending the Time for Thrombolysis in Emergency Neurological Deficits with Intra-Arterial Therapy)⁸³ utilizó Solitaire en el 77.1% de su cohorte endovascular. El ensayo se interrumpió tras la aleatorización de 70 pacientes, y el estudio demostró que el grupo intervencionista obtuvo mejores resultados funcionales a los 90 días que el grupo de sólo fibrinólisis IV. La proporción de pacientes que alcanzaron una puntuación mRS ≤ 2 en el grupo de intervención frente al grupo de control fue del 71% frente al 40%, respectivamente ($p = 0.01$). El NNT fue de 2.8 para un cambio de mRS positivo de 1 punto. Las tasas de mortalidad fueron del 9% en el grupo de intervención y no fueron estadísticamente significativas. El 0% del grupo de intervención informó de hemorragia intracerebral sintomática, pero esto puede deberse a la pequeña cohorte antes de la terminación del estudio.

El estudio SWIFT PRIME (Solitaire with the Intention for Thrombectomy as Primary Endovascular Treatment)⁸⁴ utilizó dispositivos Solitaire en el 89% de su cohorte intervencionista. El estudio fue suspendido por el comité de supervisión de datos y seguridad después de que una revisión intermedia encontrara un beneficio sustancial para los pacientes tratados en el brazo de intervención. El estudio reclutó a 196 pacientes y midió el rt-PA IV y la trombectomía mecánica frente al rt-PA IV solo. El grupo de intervención, en comparación con el control, obtuvo resultados favorables (mRS 0-2) en un 60% y un 35%, respectivamente ($p < 0.001$). Se observó un cambio de mRS en 1 paciente por cada 2.6 pacientes tratados. No hubo diferencias estadísticas en la incidencia de hemorragia intracerebral sintomática ($p = 0.5$) ni en la mortalidad ($p = 0.12$).

REVASCAT (Endovascular Revascularization with Solitaire Device versus Best Medical Therapy in Anterior Circulation Stroke within 8h)⁸⁵ se interrumpió de forma temprana después de las publicaciones de ESCAPE, EXTEND IA y MR CLEAN. Al comparar el grupo de intervención con el grupo de control, la proporción de pacientes que lograron un resultado funcional independiente fue del 43.7% frente al 28.2% (OR ajustado de 2.1 IC del 95% 1.1-4.0). El NNT fue de 6.5 para prevenir la discapacidad o la muerte. No se encontraron diferencias

estadísticamente significativas en cuanto a la mortalidad o la hemorragia intracerebral sintomática al comparar los dos grupos.

En 2016 se publicó el metaanálisis HERMES⁸⁶ con los datos de los cinco ensayos clínicos descritos. Se analizaron en total 1287 pacientes (634 asignados a trombectomía mecánica, 653 asignados al grupo control). La trombectomía mecánica condujo a una reducción significativa de la discapacidad a los 90 días en comparación con el control (OR ajustado de 2.49, IC del 95% 1.76-3.53; $p < 0.0001$). El NNT con la trombectomía mecánica para reducir la discapacidad en al menos un nivel en la escala mRS fue de 2.6. La mortalidad a los 90 días y el riesgo de hematoma parenquimatoso y hemorragia intracerebral sintomática no difirieron entre las poblaciones. En los subgrupos de edad entre 18 y 49 años, un ASPECTS de 0-5, un NIHSS ≤ 10 y la localización de la oclusión en el segmento M2 de la ACM no lograron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo intervencionista y el grupo control.

Finalmente, las últimas guías de la American Heart Association/American Stroke Association (AHA/ASA)⁸⁷ para el manejo precoz del ictus isquémico agudo recomiendan el TEV en pacientes mayores de 18 años, mRS previo 0-1, NIHSS ≥ 6 , ASPECTS ≥ 6 , última vez visto bien ≤ 6 h y oclusión de ACI o segmento M1 de ACM, con un grado de recomendación 1 y nivel de evidencia A.

Escalas de revascularización cerebral

La escala TIMI es una escala ampliamente aplicada para la evaluación del resultado del tratamiento en las arterias coronarias. En 2003, Higashida et al⁸⁸ propusieron una modificación aparentemente sencilla de la escala TIMI para evaluar la reperusión intracraneal valorada en la angiografía cerebral. Esta nueva escala, la escala Thrombolysis in Cerebral Infarction (TICI), pretendía estandarizar la clasificación de los resultados angiográficos, en particular para los ensayos de TEV del ictus isquémico agudo. Se dividía en los siguientes grados:

- Grado 0: no hay reperusión.
- Grado 1: penetración con mínima reperusión.

- Grado 2: reperfusión parcial.
 - Grado 2a: llenado menor de dos tercios de todo el territorio vascular.
 - Grado 2b: se visualiza un llenado completo de todo el territorio vascular previsto, pero el llenado es más lento de lo normal.
- Grado 3: reperfusión completa.

Un documento de consenso de tres grupos de colaboración publicado en *Stroke* en 2013⁸⁹ recomendó una escala modificada, y un cambio de nombre de TICI a modified Treatment in Cerebral Infarction (mTICI), para reflejar mejor el creciente uso de terapias endovasculares:

- Grado 0: no hay reperfusión.
- Grado 1: reperfusión anterógrada más allá de la oclusión inicial, pero llenado limitado de la rama distal con poca o lenta reperfusión distal.
- Grado 2
 - Grado 2a: reperfusión anterógrada de menos de la mitad del territorio isquémico anterior de la arteria objetivo ocluida.
 - Grado 2b: reperfusión anterógrada de más de la mitad del territorio isquémico de la arteria diana previamente ocluida.
- Grado 3: reperfusión anterógrada completa del territorio isquémico de la arteria diana previamente ocluida, con ausencia de oclusión visualizada en todas las ramas distales.

Actualmente, es cada vez más evidente que el objetivo debe ser la reperfusión completa, y se ha introducido el expanded Treatment in Cerebral Ischemia (eTICI, Figura 2)⁹⁰, que divide la categoría 2b en 2b50 (50-66% de reperfusión) y 2b67 (67-89% de reperfusión) e incluye una categoría adicional 2c (definida como reperfusión casi completa sin trombo claramente visible, pero con retraso en el lavado de contraste). Un mayor grado de eTICI, y en particular la reperfusión eTICI 2c frente a la eTICI 2b, se asocia con mejores resultados clínicos^{91,92}.

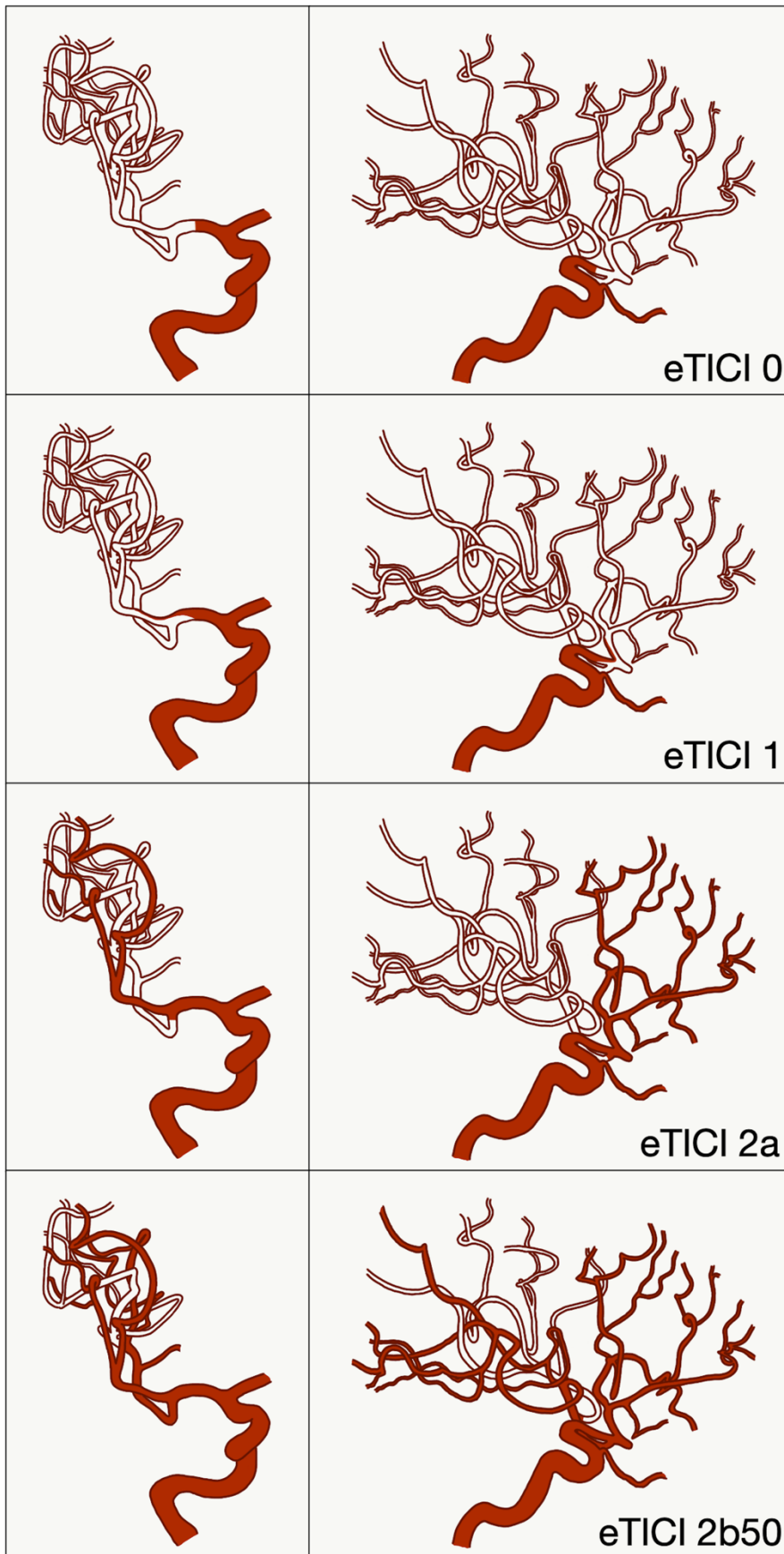
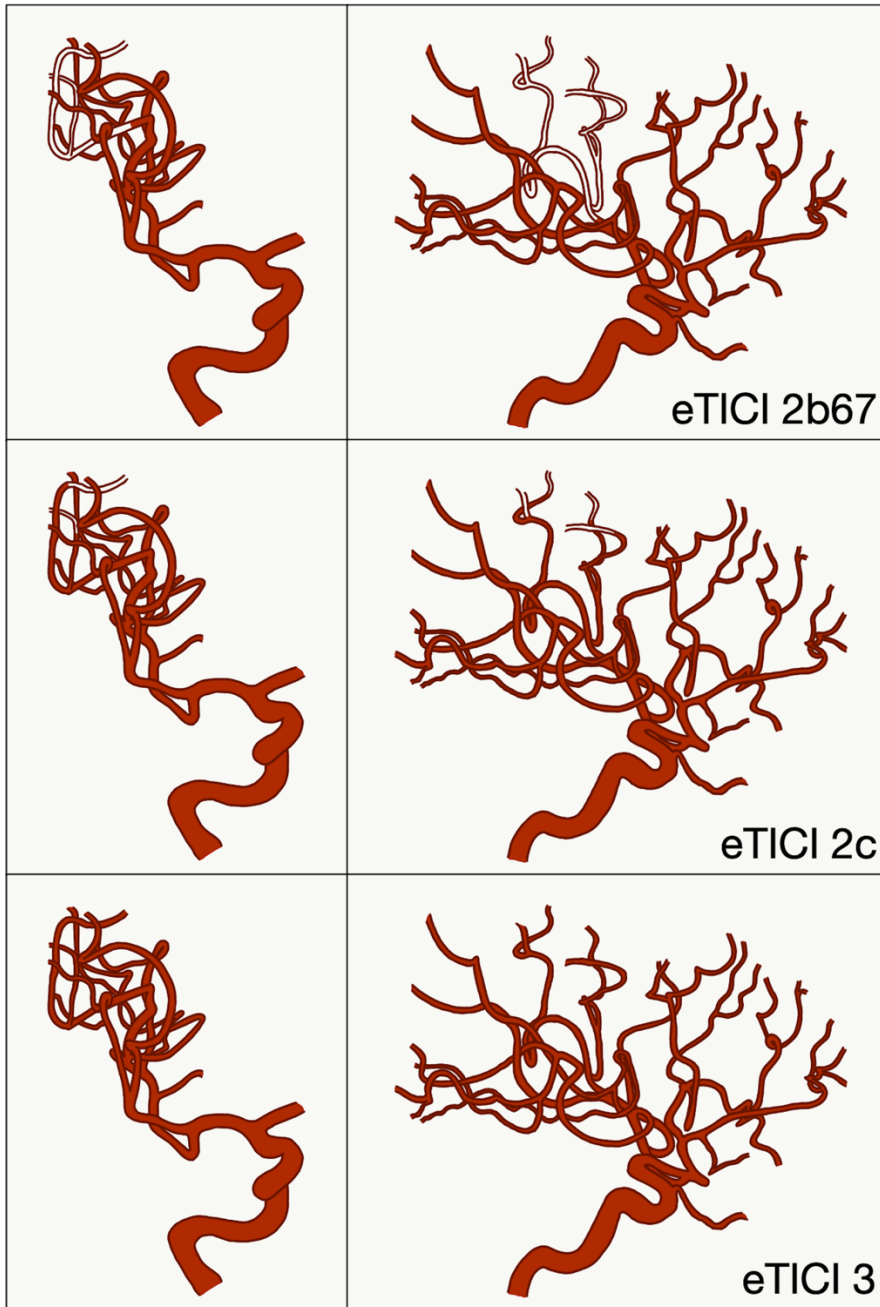


Figura 2. Escala expanded Treatment in Cerebral Ischemia (eTICI).



Continuación Figura 2.

1.2. Estado del arte

1.2.1. Tratamiento endovascular en oclusiones de gran vaso

Existen tres técnicas principales de TEV en el ictus isquémico agudo. La primera es la técnica simple con SR. En cuanto al catéter guía más frecuentemente usado para el TEV con SR, se prefiere un catéter guía balón de gran calibre (8 o 9 French) a un catéter guía convencional, ya que se ha demostrado que el uso de un catéter guía balón mejora la tasa de recanalización y el resultado clínico al evitar embolismos distales del trombo durante la extracción del mismo mediante la detención del flujo sanguíneo⁹³⁻⁹⁷. Sin embargo, la colocación del catéter guía balón no siempre es sencillo si el paciente con ictus es de edad avanzada o bien el arco aórtico o los troncos supraaórticos se encuentran elongados. Una vez el catéter guía balón está localizado lo más distal posible en la ACI, se utiliza un sistema biaxial, con la introducción de un microcatéter de 0.021" o 0.017" de luz interna distal dependiendo del tamaño del SR que se vaya a utilizar. El microcatéter se desplaza suavemente más allá de la oclusión utilizando una microguía de 0.014" de diámetro. A continuación, se inyecta contraste a través del microcatéter para confirmar que se localiza distal a la oclusión y no se han producido complicaciones durante el microcateterismo. Posteriormente, se despliega un SR del tamaño adecuado al tamaño de la arteria ocluida y se coloca con el tercio proximal del stent sobre el trombo. Se despliega cuidadosamente el SR empujando simultáneamente la guía adherida al stent y desenfundando el microcatéter⁹⁸. Esto permite una mejor aposición de las hebras del SR en la pared, lo que da lugar un mejor agarre del coágulo y aumenta las posibilidades de recanalización en el primer pase. La confirmación de la posición correcta del stent y el restablecimiento del flujo sanguíneo se evalúa mediante una angiografía de control inmediatamente después del despliegue del stent. Tras esperar de 3 a 5 minutos, se infla el balón del catéter guía balón y se conecta un sistema de aspiración al catéter guía balón para evitar la migración distal del coágulo durante la retirada del stent. El SR y el microcatéter se retiran simultáneamente. Se debe seguir aspirando desde el catéter guía balón después de retirar el stent, hasta que se aspire sangre clara

sin restos de coágulos. Por último, se desinfla el balón del catéter guía balón y se obtiene una angiografía de control para evaluar el estado de la oclusión.

El segundo abordaje principal es la aspiración directa del trombo. Disponemos de distintas técnicas de aspiración, donde destaca la técnica ADAPT (A Direct Aspiration First Pass Technique)⁹⁹. Ésta consiste en un acceso inicial que suele obtenerse con un catéter guía o introductor largo que se avanza tan lejos como sea posible de forma segura, normalmente hasta la base del cráneo o el segmento petroso de la ACI. Se selecciona para cada caso el catéter de aspiración (CA) de mayor calibre que pueda alojar el vaso ocluido. En caso de poca tortuosidad vascular y oclusiones muy proximales, el CA puede avanzarse sólo, en caso contrario, se avanza hasta el nivel del trombo sobre un microcatéter y microguía. Microcatéter y microguía se dirigen hacia el trombo o lo sobrepasan, normalmente en una rama postbifurcación de la ACM. Posteriormente, el CA se avanza y se posiciona inmediatamente adyacente al sitio de la oclusión. Se retiran el microcatéter y la microguía, y se aplica la aspiración a través de una jeringa de 20 o 60 ml, o utilizando la bomba de aspiración continua. La ausencia de aspiración de sangre confirma la posición óptima del CA en contacto con el trombo. En este punto, el catéter se avanza ligeramente para asegurar un acoplamiento firme con el trombo. A continuación, el CA se retira lentamente mientras se mantiene la aspiración. La aspiración simultánea también se aplica al catéter guía para evitar que el trombo se desprenda del extremo distal del CA a medida que se retira.

El efecto de primer pase, definido como una reperusión eTICI 2c/3 en una sola pasada de trombectomía sin uso de pases/dispositivos adicionales, ha demostrado ser un predictor independiente de buenos resultados clínicos, probablemente porque una reperusión completa rápida evita múltiples pases de trombectomía con el riesgo añadido de lesión endotelial y émbolos en territorios no deseados. En ese sentido en los últimos años se ha desarrollado una modificación de la técnica que ha sido ampliamente aceptada, el abordaje combinado usando conjuntamente un SR y un CA. Se han descrito varias ventajas de este método, entre las que se incluye el pinzamiento del trombo

entre el SR y el CA, lo que permite sostener el coágulo de forma más eficaz durante la extracción, a la vez que se reduce la superficie de contacto entre el SR y la pared del vaso, con lo que se podría reducir el riesgo de lesión vascular¹⁰⁰. Uno de los primeros abordajes combinados fue la técnica Solumbra^{101,102}, denominada así por el uso combinado del SR Solitarie y un CA de la marca Penumbra. Esta técnica consiste en un acceso triaxial, con un catéter guía posicionado en la ACI, un CA y un microcatéter. El microcatéter se avanza más allá del trombo, mientras que el CA se coloca proximal. Se despliega un SR sobre el trombo y se retira por completo el microcatéter para permitir un mayor poder de aspiración desde el CA. Se aplica aspiración con jeringa o bomba tanto al CA como al catéter guía. A continuación, el SR se introduce en el CA y se retira lentamente.

Recientemente, se ha descrito el uso del catéter guía balón junto con la técnica combinada, retirando el SR dentro del CA, la técnica P_Roximal balloon Occlusion ToGether with direCt Thrombus aspiration during stent retriever thrombectomy (PROTECT)¹⁰³. Por otra parte, Maus et al.¹⁰⁰ describieron una modificación del TEV combinado, la técnica stent retriever assisted vacuum-locked extraction (SAVE), que consiste en el despliegue del SR sobre la oclusión, el avance del CA hasta la el margen proximal del trombo y la posterior retirada del SR y del CA como una unidad. Seguidamente, se introdujo la técnica PROTECT-PLUS¹⁰⁴, una combinación de las técnicas SAVE y PROTECT.

Se han publicado múltiples estudios observacionales comparando los distintos abordajes de TEV, sin embargo, existe aún escasa evidencia de alta calidad con pocos ensayos clínicos aleatorizados comparando técnicas. En las últimas guías de la AHA/ASA de manejo del ictus isquémico agudo de 2018¹⁰⁵ se establece que uso de dispositivos de trombectomía mecánica distintos de los SR como dispositivos de primera línea para el TEV puede ser razonable en algunas circunstancias, pero los SR siguen siendo la primera opción, con un grado de recomendación IIb y nivel de evidencia B-R.

En 2017 se publicó el ensayo clínico aleatorizado multicéntrico ASTER⁸⁷, dónde se incluyeron a 381 pacientes con ictus isquémico agudo y oclusión de

gran vaso y fueron asignados al azar a aspiración directa de primera línea o a la técnica de SR. No hubo diferencias significativas en las tasas de revascularización exitosa (eTICI $\geq 2b$) al final del procedimiento (85.4% para la aspiración frente al 83.1% para el SR; $p = 0.53$) ni en la tasa de independencia funcional a los 90 días (45.3% frente a 50%; $p = 0.38$). Recientemente se publicaron los resultados del ASTER2¹⁰⁶. Éste último corresponde a un ensayo clínico aleatorizado diseñado para comparar los resultados obtenidos con el uso de la aspiración y SR combinados (grupo de intervención experimental) frente al uso del SR solo (grupo de control). Se incluyeron 408 pacientes y la tasa de revascularización casi total o total (eTICI 2c/3) al final del procedimiento no fue significativamente diferente en el grupo de técnica combinada en comparación con el grupo de SR solo (64.5% frente a 57.9%; $p = 0.17$) y tampoco se encontraron diferencias en cuanto a buenos resultados clínicos a los 3 meses (38% frente a 41.9%; $p = 0.50$).

1.2.2. Tratamiento endovascular en el segmento M2 de la arteria cerebral media

La ACM es el más complejo de todos los vasos cerebrales. Esta arteria se divide en cinco segmentos principales, M1 a M5¹⁰⁷. El segmento M1 (esfenoidal) se extiende desde la bifurcación de la ACI hasta la bifurcación principal de la ACM, que se encuentra adyacente al límite insular. Los segmentos M2 (insulares) se extienden desde la bifurcación principal hasta los surcos periinsulares y los segmentos M3 (operculares) se extienden desde los surcos periinsulares hasta la superficie lateral del cerebro en la cisura de Silvio. Los segmentos M4 (parasilvianos) están situados en la superficie parasilviana del cerebro y los segmentos M5 (terminales) constituyen extensiones distales de los segmentos M4.

Desde la publicación de los 5 ensayos controlados aleatorios en 2015, el TEV es el tratamiento estándar para las oclusiones de gran vaso proximal en la circulación anterior, es decir, oclusiones en la ACI y el segmento M1 de la ACM. Sin embargo, el meta-análisis HERMES no pudo confirmar el beneficio del TEV en pacientes con oclusiones en el segmento M2 de la ACM. Una posible

explicación es que los cinco ensayos no estaban dirigidos a los vasos más distales y sólo se incluyeron en los estudios unos pocos pacientes con oclusión de M2. Por esta razón las guías de AHA/ASA de 2018 establecen que, aunque los beneficios son inciertos, el uso del TEV con SR puede ser razonable para pacientes cuidadosamente seleccionados con ictus isquémico agudo en los que se puede iniciar el tratamiento (punción inguinal) dentro de las 6 horas del inicio de los síntomas y con oclusión causal del segmento M2 de la ACM, con un grado de recomendación IIb y nivel de evidencia B-R.

En comparación con las oclusiones intracraneales más proximales, las oclusiones del segmento M2 representan un grupo más heterogéneo con una mayor variabilidad en términos de anatomía, gravedad clínica y tejido en riesgo en el momento de la presentación. En los últimos años varios estudios han comparado exhaustivamente el TEV en M1 y M2, pudiendo reflejar la tecnología actual y la mayor familiaridad del operador con procedimientos de TEV más distales¹⁰⁸⁻¹¹². Un meta-análisis publicado en 2020¹¹³ incluyó 11 estudios con un total de 2.548 casos de TEV realizados en el segmento M1 de la ACM y 758 en el segmento M2. Las puntuaciones iniciales de la escala NIHSS fueron comparativamente más bajas en los pacientes que experimentaron una oclusión M2 (16 frente a 13.6; $p < 0.01$). Los pacientes sometidos a TEV en M2 tenían más probabilidades de experimentar tanto buenos resultados clínicos (mRS 0-2) (48.6% frente a 43.5% respectivamente; $p = 0.01$) como excelentes resultados clínicos (mRS 0-1) (34.7% frente a 26.5%; $p < 0.01$) a los 90 días en comparación con el TEV en M1. Ni las tasas de recanalización ni las tasas de hemorragia intracraneal sintomática fueron significativamente diferentes entre las cohortes M1 y M2. La mortalidad fue menos frecuente en la cohorte M2 en comparación con la M1 (16.3% frente a 20.7%; $p = 0.01$). Estos hallazgos sugieren que el TEV es cada vez más seguro, posiblemente debido a los avances tecnológicos y a la mayor experiencia y familiaridad del personal con el procedimiento. Es probable que el TEV en M2 no suponga un riesgo operativo significativamente mayor que el segmento M1 y puede mejorar los resultados clínicos.

Similar a las oclusiones de gran vaso, no está definida aún qué técnica de TEV es la más eficaz en el caso de oclusiones en M2. El uso del SR solo frente a la aspiración directa como TEV de primera línea se ha abordado previamente en las oclusiones en M2, con resultados muy heterogéneos¹¹⁴⁻¹¹⁶. Sin embargo, la técnica de TEV combinando SR y CA frente a técnicas simples aún no se ha evaluado.

1.2.3. Tratamiento endovascular en oclusiones de vasos medianos

Goyal et al¹¹⁷ describieron las oclusiones en M2/3 (segmentos de la ACM), A2/3 (segmentos de la arteria cerebral anterior [ACA]) y P2/3 (segmentos de la arteria cerebral posterior [ACP]) como oclusiones de vasos medianos, sin embargo, una definición basada únicamente en la localización anatómica del trombo tiene limitaciones, principalmente debido a la importante variabilidad interindividual del tejido en riesgo. Por este motivo, la definición anatómica debe asociarse a un déficit clínico significativo (oclusión de vaso mediano funcional) consistente en un NIHSS ≥ 5 o NIHSS ≤ 5 con un déficit incapacitante.

No todas las oclusiones de vasos medianos son iguales: las oclusiones de vasos medianos pueden clasificarse en función de su origen como oclusiones de vasos medianos primarias o secundarias. Las "primarias" se producen de novo, con etiologías similares a las oclusiones de gran vaso. Las oclusiones de vasos medianos "secundarias" resultan de la migración o fragmentación del trombo de una oclusión de gran vaso^{118,119}. Esto puede ocurrir de forma espontánea o iatrogénica, después de una trombolisis intravenosa o tras un pase de trombectomía. Las oclusiones de vasos medianos secundarias pueden representar una embolia a un nuevo territorio, si se localizan fuera de la zona afectada por la oclusión primaria, o una embolia a un territorio distal, si se localizan dentro del territorio de la oclusión proximal.

En el pasado, la detección de oclusión de vaso mediano en pruebas de imagen no invasivas era un reto, pero técnicas de imagen avanzadas como la angio-TC multifase (que incluye mapas codificados por colores) y la TC de perfusión han hecho posible una detección rápida y fiable de las oclusiones de

vasos medianos^{38,120,121}. Debido a la oclusión más distal, el territorio isquémico será más pequeño y, por lo tanto, los ASPECTS serán generalmente más altos y las áreas con hipoperfusión grave más pequeñas. Al evaluar el estado de las colaterales, habría que evaluarlas dentro del territorio afectado por el vaso mediano ocluido, lo que puede ser un desafío, especialmente en el territorio de ACA y ACP y hasta ahora, no se ha establecido ninguna metodología estandarizada. Igualmente, el uso de ASPECTS en el ictus con oclusión de vaso mediano puede ser problemático, ya que los territorios de la ACA y ACP no están representados en absoluto. Más aún, en las oclusiones de vasos medianos de la ACM, el rango de ASPECTS será relativamente pequeño, ya que es poco probable que la cápsula interna y los núcleos lenticular y caudado estén afectados, y de las 6 regiones corticales, sólo unas pocas estarán afectadas.

Cuando se realiza TEV para el ictus de oclusión de vaso mediano surgen varios retos. Los vasos de tamaño mediano pueden ser demasiado pequeños para albergar un CA de tamaño normal, ya que la mayoría de los CA utilizados actualmente tienen un diámetro de 5-6 French. Además, el uso de un abordaje primario combinado y el avance del sistema de forma triaxial, como se hace habitualmente para las oclusiones de gran vaso, puede no ser posible debido a la longitud insuficiente del microcatéter y las discrepancias de diámetro. Por lo tanto, actualmente, la microguía y el microcatéter se introducen a menudo sin un CA. Una vez colocado el microcatéter, se despliega el SR en el punto de oclusión, el microcatéter se retira y se introduce un CA de bajo calibre a través de la guía empujadora del stent hasta el lugar de la oclusión (la llamada técnica "blind exchange mini-pinning" [BEMP])¹²². Sin embargo, este es probablemente un problema transitorio, ya que muchos de los nuevos SR pueden desplegarse a través de un microcatéter de 0.017" y cada vez hay un mayor número de microcatéteres de más de 160 cm de longitud. Por otra parte, numerosos autores han comunicado resultados prometedores de la aspiración primaria como técnica de primera línea en el ictus por oclusión de vaso mediano, que puede constituir una alternativa igualmente eficaz a las técnicas basadas en SR¹²³⁻¹²⁶.

Actualmente no es posible realizar una comparación exhaustiva e imparcial de las diferentes técnicas de TEV de las oclusiones de vasos medianos, ya que la mayoría de los estudios son pequeños, se centran en dispositivos específicos y a menudo no existe un grupo de comparación. Además, la bibliografía sobre las técnicas de TEV de las oclusiones de vasos medianos está sesgada, ya que los tiempos de inicio del tratamiento son, por término medio, mucho más cortos en los estudios en los que se utilizó la aspiración primaria que en los que se emplearon SR¹²⁷. Cabe destacar que las técnicas y tecnologías de TEV de la oclusión de vaso mediano están en constante evolución y, dado que los neurointervencionistas se centran cada vez más en las oclusiones de vasos medianos, es probable que en un futuro próximo se desarrollen dispositivos de tratamiento específicamente adaptados a las oclusiones de vasos medianos.

1.2.4. Stent intracraneal de rescate tras fracaso del tratamiento endovascular

Para la trombectomía mecánica, las tres modalidades principales son el SR, el CA y la combinación de ambos. Estos métodos se inventaron principalmente para extraer los trombos embólicos que ocluyen una arteria de gran calibre. El mecanismo patológico de la oclusión de gran vaso asociada a estenosis intracraneal se debe probablemente a la oclusión in situ más que a la oclusión embólica¹²⁸⁻¹³⁰. La eficacia de los SR y CA para la recanalización de la oclusión de gran vaso relacionada con la estenosis intracraneal no ha sido bien dilucidada. La estenosis intracraneal es una de las principales causas de ictus agudo en las poblaciones asiáticas, hispanas y africanas¹³¹⁻¹³³ y, además, estudios recientes han documentado que la oclusión de gran vaso relacionada con la estenosis intracraneal es responsable de aproximadamente el 12-30% de todas las causas de oclusión de gran vaso en Asia oriental¹³⁴⁻¹³⁷. Por lo tanto, merece la pena investigar la estrategia de TEV más adecuada para la oclusión de gran vaso relacionada con la estenosis intracraneal.

Hasta hace poco, sólo ha habido unos pocos estudios retrospectivos en los que se han evaluado los resultados clínicos del TEV para la oclusión de gran vaso asociada a estenosis intracraneal, y los resultados fueron inconsistentes.

En un estudio, los pacientes con oclusión de gran vaso asociada a estenosis intracraneal tuvieron resultados más favorables que los pacientes con oclusión de gran vaso embólica¹³⁴. En otro artículo reciente, la oclusión de gran vaso asociada a estenosis intracraneal fue un factor de peor pronóstico en el análisis multivariante, aunque las tasas de recanalización fueron similares entre los grupos de oclusión de gran vaso embólica y asociada a estenosis intracraneal. Se observó una interacción significativa de la etiología subyacente (estenosis intracraneal frente a embólica) en el resultado de los pacientes con el tiempo del procedimiento (punción-recanalización). Por lo tanto, sugirieron que "el resultado relativamente malo en la oclusión de gran vaso asociada a estenosis intracraneal es atribuible principalmente al mayor tiempo del procedimiento, que refleja la complejidad del mismo y la mayor tasa de reclusión"¹³⁸. A partir de los resultados de los estudios anteriores, podemos inferir que el estado de recanalización y el tiempo de procedimiento son factores más relevantes que afectan a los resultados de los pacientes que la propia etiología de la oclusión (estenosis intracraneal frente a embólica). En otras palabras, si la recanalización satisfactoria en la oclusión de gran vaso asociada a estenosis intracraneal se lograra tan rápidamente y con una tasa elevada como en la oclusión de gran vaso embólica, el resultado funcional de la oclusión de gran vaso asociada a estenosis intracraneal sería comparable al de la oclusión de gran vaso embólica.

La trombectomía con SR se recomienda como modalidad de TEV de primera línea para el ictus agudo secundario a una oclusión de gran vaso en la circulación anterior⁸⁷. La trombectomía con SR para obtener una recanalización inicial parece ser tan eficaz en la oclusión de gran vaso asociada a estenosis intracraneal como en la oclusión de gran vaso embólica, sin embargo, la reclusión durante el TEV es muy frecuente después de una recanalización inicial con SR en la oclusión de gran vaso asociada a estenosis intracraneal, con rangos reportados del 57.1 al 77.3%^{129,130,134-137}. Aunque todavía no se sabe bien por qué la reclusión es tan frecuente en la oclusión de gran vaso asociada a estenosis intracraneal, puede explicarse por su mecanismo patológico y por el propio procedimiento de trombectomía. El mecanismo patológico de la oclusión de gran vaso asociada a estenosis intracraneal, similar al de la enfermedad

arterial coronaria, es probablemente la oclusión in situ debida a la rotura inestable de la placa¹²⁸⁻¹³⁰. El trombo agudo in situ que se forma en una placa aterosclerótica es rico en plaquetas¹³⁹. Los pases repetidos con SR pueden dañar aún más la placa inflamada y provocar así una mayor activación plaquetaria e incluso una disección arterial^{129,130,140}. Por lo tanto, deben evitarse en la medida de lo posible los intentos repetidos de trombectomía con SR una vez que se haya producido la reoclusión^{129,130,135,136}.

Aunque la trombectomía con CA de primera línea es tan eficaz como la trombectomía con SR en la oclusión de gran vaso embólica, parece menos eficaz para la recanalización de la oclusión de gran vaso asociada a estenosis intracraneal. En un estudio en el que se comparó la eficacia de la trombectomía de SR frente a la aspiración en 146 oclusiones de gran vaso asociadas a estenosis intracraneal, la tasa de cambio a una técnica de trombectomía alternativa (trombectomía de SR a CA o viceversa) tras el fracaso de la modalidad de primera línea fue significativamente mayor en el grupo de CA (40%) que en el grupo de SR (4.7%, $p < 0.001$)¹⁴⁰.

Al igual que en la oclusión de gran vaso embólica, la recanalización rápida y satisfactoria es el factor más importante para lograr buenos resultados en la oclusión de gran vaso asociada a estenosis intracraneal. Por lo tanto, si la trombectomía primaria no consigue la recanalización, deben realizarse tratamientos de rescate lo antes posible. Los tratamientos de rescate tras el fracaso de la trombectomía de primera línea para la oclusión de gran vaso incluyen el cambio a otra herramienta (trombectomía de SR a CA o viceversa), el uso simultáneo de SR y CA, la infusión de fibrinolítico intraarterial, la infusión intraarterial o intravenosa de inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa y la colocación de stents con o sin angioplastia con balón^{129,130,134,136,141-144}. Dado que la reoclusión en la oclusión de gran vaso asociada a estenosis intracraneal es muy frecuente y probablemente se deba a la activación plaquetaria, a un grado grave de estenosis residual o a la contribución combinada de ambos, el tratamiento de rescate debe centrarse en la inhibición plaquetaria y en aliviar el grado de estenosis residual. En varios estudios anteriores se ha sugerido el uso

de inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa para la inhibición de las plaquetas^{128,129,135}. El inhibidor de la glicoproteína IIb/IIIa podía hacer que el endotelio fuera más estable, lo que podía invertir la tendencia a la reoclusión trombótica in situ^{129,130,135,139}.

La colocación de un stent de rescate y/o la angioplastia es otra opción (o adicional) para resolver la reoclusión. Al aliviar el grado grave de estenosis subyacente, es probable que la colocación de stents de rescate y/o la angioplastia con balón desempeñen un papel en la prevención de la reoclusión o en la recanalización de los vasos que no se abren con trombectomía mecánica^{142,145}. En la bibliografía, parece depender de la preferencia de los operadores el hecho de colocar un stent solo, un stent con angioplastia con balón antes o después de la colocación del stent, o una angioplastia con balón sola^{130,138,142,144-146}. También dependía de la preferencia de los operadores el tipo de stent que se utilizara. Sin embargo, el stent autoexpandible parece ser el más favorecido en comparación con el stent expandible con balón.

En dos estudios recientes se compararon los pacientes que recibieron un stent de rescate con los que se dejaron sin tratamiento adicional tras el fracaso de la trombectomía mecánica. El grupo que recibió un stent de rescate mostró mejor resultado funcional que el grupo que no recibió stent^{142,145}. Los pacientes con éxito de recanalización mostraron una distribución similar de mRS a los 3 meses, independientemente de los métodos de recanalización (trombectomía mecánica o colocación de stent de rescate).

La reoclusión retardada tras el procedimiento también empeora el resultado funcional de los pacientes^{141,145}. El momento y el mantenimiento de la medicación antiplaquetaria tras el procedimiento son importantes para prevenir la reoclusión tras el procedimiento. Aunque no se ha realizado ningún estudio controlado, se ha propuesto la infusión intravenosa de inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa con dosis de mantenimiento durante 6-12 horas tras la finalización del procedimiento y el posterior cambio a la medicación antiplaquetaria oral¹³⁵.

1.3. Hipótesis

1. La combinación de un stent-retriever con un catéter de aspiración distal de gran calibre está asociado a una mayor tasa de recanalización vascular completa/casi completa en el primer pase en el caso de ictus isquémico agudo y oclusión de gran vaso de territorio anterior vascular cerebral en comparación con el uso de stent-retriever combinado con catéteres de aspiración de mediano calibre.
2. La combinación de un stent-retriever con un catéter de aspiración está asociado a un mayor efecto de primer pase y menor tasa de complicaciones en el caso de ictus isquémico agudo y oclusión en el segmento M2 de la arteria cerebral media en comparación con el uso de stent-retriever sólo.
3. El tratamiento endovascular combinando un mini stent-retriever y un catéter de aspiración de bajo perfil en ictus isquémico agudo y oclusión de vasos medianos se asocia a una mayor tasa de recanalización vascular completa/casi completa en el primer pase en comparación con el uso únicamente de un mini stent-retriever, sin un aumento significativo del tiempo de procedimiento ni de las complicaciones.
4. La colocación de un stent intracraneal permanente como tratamiento de rescate en pacientes con ictus isquémico agudo y oclusión de gran vaso de territorio anterior vascular cerebral con fracaso del tratamiento endovascular tras múltiples intentos de recanalización está asociado a una mayor tasa de independencia funcional a los tres meses sin un aumento significativo de la morbimortalidad.

1.4. Objetivos

El objetivo general de esta tesis es analizar la efectividad y seguridad del tratamiento endovascular combinado en oclusiones de gran vaso, en oclusiones del segmento M2 de arteria cerebral media y oclusiones de vasos medianos, además de evaluar la efectividad y seguridad de la implantación de un stent de rescate tras fracaso del tratamiento endovascular. Para alcanzar el anterior objetivo central, se han establecido los siguientes objetivos específicos:

1. Comparar la efectividad y seguridad de la técnica PROTECT-PLUS usando el catéter de aspiración de gran calibre Catalyst 7 en comparación con el uso de catéteres de aspiración de mediano calibre en el caso de ictus isquémico agudo con oclusión de gran vaso de circulación anterior.
2. Analizar si las tasas de reperusión, los tiempos de procedimiento, las complicaciones relacionadas con el procedimiento y el resultado clínico difieren entre las oclusiones del segmento M2 de la arteria cerebral media tratadas sólo con stent-retriever frente a la combinación de stent-retriever y catéter de aspiración en una gran cohorte de pacientes que presentan una oclusión aislada del segmento M2 de la arteria cerebral media.
3. Comparar la efectividad y seguridad del tratamiento endovascular combinando mini stent-retriever y catéter de aspiración de bajo perfil a través de la técnica BEMP en el caso de ictus isquémico agudo con oclusión de vasos de mediano calibre en comparación con el uso de únicamente mini stent-retriever.
4. Analizar los casos en los que se desplegó un stent intracraneal permanente con aquellos en los que se quedaron sin tratamiento adicional tras el fracaso de del tratamiento endovascular con el uso de técnicas convencionales en ictus isquémico agudo y oclusión de gran vaso de circulación anterior y evaluar si la colocación de un stent intracraneal permanente en ictus isquémico agudo es un procedimiento seguro sin un aumento significativo de la morbimortalidad.

2. MATERIAL Y MÉTODOS

2.1. Artículo 1

2.1.1. Diseño del estudio y selección de pacientes

Análisis retrospectivo de una base de datos prospectiva de pacientes que se sometieron a TEV para el ictus isquémico agudo en dos centros hospitalarios de tercer nivel (Hospital Universitario Clínico San Carlos y Hospital Rechts der Isar, Munich, Alemania). Se incluyeron a todos los pacientes consecutivos con ictus isquémico agudo de circulación anterior tratados con la técnica PROTECT-PLUS usando el Catalyst 7 (Stryker Neurovascular, Mountain View, CA, USA) como CA desde el 19 de septiembre de 2019 hasta el 24 de marzo de 2020. Ambos centros recogieron una cohorte histórica de pacientes consecutivos tratados con PROTECT-PLUS usando Catalyst 5 o 6.

2.1.2. Variables del estudio

Las imágenes de la TC previa al procedimiento, las imágenes angiográficas de la intervención y las imágenes de la TC tras el procedimiento fueron revisadas independientemente por dos neurorradiólogos intervencionistas. Se recogieron las siguientes variables:

- *TC previa*: ASPECTS inicial.
- *Angiografía*: localización de la oclusión, tipo de arco aórtico, la tortuosidad de los vasos cervicales e intracraneales, la puntuación eTICI al primer pase y final del procedimiento y la presencia de émbolos a nuevo territorio después del intento de trombectomía.
- *TC postprocedimiento*: complicaciones hemorrágicas.

Las características basales de los pacientes, los resultados secundarios del procedimiento y los resultados clínicos se recogieron de nuestro registro prospectivo neurointervencionista. Se recogieron las siguientes variables:

- *Variables demográficas*: edad y sexo.
- *Datos preintervención*: la etiología del trombo, NIHSS inicial, tipo de anestesia usada, tiempo clínica-punción femoral y el uso de fibrinólisis IV.

- *Datos secundarios del procedimiento:* los dispositivos utilizados, el número de intentos con la técnica PROTECT-PLUS, la necesidad de terapia de rescate y el tiempo punción-recanalización.
- *Resultado clínico a los 3 meses:* tasa de independencia funcional (mRS 0-2) y tasa de mortalidad.

Variables resultado:

- *Variable principal a estudio:* tasa de recanalización eTICI 2c/3 al primer pase.
- *Variables de eficacia secundaria:* la puntuación eTICI al final del procedimiento, el número total de intentos de trombectomía, el tiempo desde la punción femoral hasta la recanalización, la necesidad de terapia de rescate y la tasa de mortalidad y de independencia funcional (mRS 0-2) a los 90 días.
- *Variables de seguridad:* aparición de émbolos a nuevo territorio, la presencia de disección vascular iatrogénica, de hemorragia subaracnoidea y hemorragia intracerebral sintomática.

2.1.3. Análisis estadístico

Los pacientes se dividieron en tres grupos según el CA utilizado (Catalyst 5, 6 o 7). Se compararon las características basales y los resultados clínicos, de seguridad y de procedimiento entre el grupo Catalyst 7 y los grupos Catalyst 6 y Catalyst 5 por separado.

Para comparar las variables categóricas entre los grupos, se utilizó la prueba de chi-cuadrado o la prueba exacta de Fisher, y cuando se compararon las variables cuantitativas, se empleó la prueba U de Mann-Whitney. Se realizó un análisis de regresión logística multivariante con el fin de identificar las variables independientes asociadas a reperusión al primer pase (eTICI 2c o 3). En primer lugar, se realizó un análisis de regresión logística univariante con las variables potencialmente asociadas a la recanalización del vaso: la edad, el ASPECTS, la puntuación inicial del NIHSS, el tiempo transcurrido desde el inicio de la clínica hasta la punción inguinal, el uso de fibrinólisis IV, la localización de la oclusión, el origen del trombo, el centro donde se realizó el procedimiento y los SR y CA

empleados. Las variables con una asociación univariante de $p < 0.20$ se incluyeron en un modelo de regresión logística multivariante.

2.2. Artículo 2

2.2.1. Diseño del estudio y selección de pacientes

El registro ROSSETTI es un estudio prospectivo puesto en marcha en junio de 2019, que incluye a pacientes consecutivos con ictus isquémico agudo secundario a una oclusión de la circulación anterior tratados con la tecnología de dispositivos TEV más reciente a través de 10 centros de trombectomía en España. Los criterios de inclusión para el registro ROSSETTI son los siguientes: edad ≥ 18 años; oclusión confirmada en la ACI intracraneal, segmentos ACM-M1 o ACM-M2; tiempo desde la última vez que se vio bien hasta el tratamiento ≤ 24 horas; puntuación NIHSS ≥ 2 y puntuación mRS inicial ≤ 2 . Se excluyen las oclusiones en tándem. En cada centro, la técnica de TEV utilizada queda a discreción del operador.

El presente estudio consiste en un análisis retrospectivo de los pacientes con oclusiones aisladas de ACM-M2 que se sometieron a TEV con SR solo versus SR+CA del registro ROSSETTI entre junio de 2019 y diciembre de 2020.

2.2.2. Variables del estudio

Los datos del estudio se recogieron de forma prospectiva mediante un cuestionario online. Incluían los datos demográficos de los pacientes, las características basales (puntuación NIHSS y ASPECTS, el tiempo transcurrido desde el inicio clínico hasta la punción arterial, el uso de fibrinólisis IV), los detalles del procedimiento (técnica empleada en cada pase, dispositivos utilizados, terapia de rescate), las complicaciones relacionadas con el procedimiento, los resultados angiográficos (puntuaciones eTICI de primer pase y final), el resultado clínico (NIHSS a las 24 horas y mRS a 90 días) y la tasa de mortalidad a 90 días.

Variables resultado:

- *Variable principal a estudio:* tasa de recanalización eTICI 2c/3 al primer pase.
- *Variables de eficacia secundaria:* las tasas de reperfusión eTICI final, el número de intentos de trombectomía y la prevalencia del tratamiento de rescate.
- *Variables de seguridad:* la presencia de disección arterial, perforación arterial, embolización distal en el mismo territorio o en un nuevo territorio vascular, hemorragia subaracnoidea o hemorragia intracerebral sintomática en la TC craneal de control de 24 horas.
- *Variables clínicas:* las tasas de mejora clínica temprana (diferencia en la puntuación del NIHSS desde el inicio hasta las 24 horas), el buen resultado funcional (mRS 0-2) y la mortalidad a los 90 días.

2.2.3. Análisis estadístico

Se compararon los datos demográficos y clínicos, los detalles del procedimiento y los resultados angiográficos y clínicos según los grupos de TEV: SR frente a SR + CA. Se utilizaron las pruebas chi-cuadrado o exacta de Fisher para las variables categóricas y la prueba U de Mann-Whitney para las variables continuas.

Posteriormente, se realizó un pareamiento por puntaje de propensión, emparejando (1:1) según el algoritmo de emparejamiento del vecino más cercano con un calibre de 0.05. El emparejamiento se realizó según la edad, ASPECTS basal, la puntuación del NIHSS inicial, el uso de fibrinólisis IV y el tiempo transcurrido desde el inicio clínico hasta la punción arterial. Las comparaciones entre variables categóricas se realizaron mediante la prueba exacta de McNemar, la prueba t de muestras pareadas se utilizó en variables cuantitativas normales (edad) y para el resto de variables cuantitativas de distribución no normal se empleó la prueba de Wilcoxon.

Además, se realizó un análisis de regresión logística multivariante con el fin de identificar las variables independientes asociadas a efecto de primer pase y al buen resultado clínico a los 90 días. En primer lugar, se realizó un análisis de

regresión logística univariante con las variables potencialmente asociadas a la reperusión (edad, ASPECTS, NIHSS inicial, tiempo desde el inicio clínico hasta la punción arterial, administración de fibrinólisis IV, el uso de un catéter guía balón y la técnica de TEV utilizada) o el buen resultado clínico a los 90 días (edad, ASPECTS, NIHSS inicial, tiempo desde el inicio clínico hasta la punción arterial, administración de fibrinólisis IV, uso de catéter guía balón, técnica de TEV utilizada, tiempo del procedimiento y efecto de primer pase). Las variables con una asociación univariante de $p < 0.20$ se incluyeron en un modelo de regresión logística multivariante.

2.3. Artículo 3

2.3.1. Diseño del estudio y selección de pacientes

Análisis retrospectivo de una base de datos prospectiva de pacientes que se sometieron a TEV para el ictus isquémico agudo en el Hospital Universitario Clínico San Carlos durante el período comprendido entre febrero de 2017 y enero de 2020. Los criterios de inclusión de los pacientes en el estudio fueron:

- 1) Pacientes con ictus isquémico agudo que se sometieron a trombectomía mecánica.
- 2) Oclusión de vaso mediano: oclusión intracraneal localizada en el segmento M2 medio o distal de la ACM, segmento M3 de la ACM, en la ACA (segmentos A1, A2, A3) o en la ACP (segmento P1, ACP distal).

2.3.2. Variables del estudio

Las imágenes angiográficas antes y después de cada pase de trombectomía realizada sobre las oclusiones de vasos medianos y las imágenes de la TC craneal post-intervención fueron revisadas independientemente por dos neurorradiólogos intervencionistas ciegos a la técnica de TEV utilizada (mini-SR vs técnica BEMP). En los casos en los que los hallazgos angiográficos/TC no coincidieran, la evaluación final se alcanzó por consenso. La revisión de las imágenes incluyó las siguientes variables:

- Localización de la oclusión.
- La puntuación eTICI después del pase de trombectomía.

- La presencia de émbolos en territorio no deseado después del intento de trombectomía.
- Las complicaciones hemorrágicas en la TC.

Las características basales de los pacientes, los resultados secundarios del procedimiento y los resultados clínicos se recogieron de nuestro registro prospectivo neurointervencionista. Se recogieron las siguientes variables:

- *Variables demográficas*: edad y sexo.
- *Datos pre-intervención*: la presentación clínica de la oclusión de vaso mediano, la etiología del trombo, NIHSS inicial, tipo de anestesia usada en el procedimiento, tiempo clínica-punción femoral y el uso de fibrinólisis IV.
- *Datos secundarios del procedimiento*: los dispositivos utilizados, el número de intentos con la técnica de primera línea, la necesidad de terapia de rescate y el tiempo punción-recanalización.
- *Resultado clínico a los 3 meses*: tasa de independencia funcional (mRS 0-2) y tasa de mortalidad.

Variables resultado

- *Variable principal a estudio*: tasa de recanalización eTICI 2c/3 al primer pase.
- *Variables de eficacia secundaria*: puntuación eTICI final, el número total de intentos de trombectomía con la técnica de primera línea, el uso de terapia de rescate y la tasa de mortalidad e independencia funcional a los 90 días.
- *Variables de seguridad*: aparición de émbolos en los vasos distales o proximales del mismo territorio o en un territorio diferente tras el intento de TEV y la presencia de hemorragia subaracnoidea, hematoma parenquimatoso y hemorragia intracraneal sintomática en la TC postprocedimiento.

2.3.3. Análisis estadístico

Los pacientes se dividieron en dos grupos según la técnica de TEV utilizada (técnica de mini-SR o técnica BEMP). Para comparar las variables categóricas entre los dos grupos se utilizó la prueba de chi-cuadrado o la prueba exacta de

Fisher y al comparar las variables cuantitativas se empleó la prueba de U de Mann-Whitney.

Se realizó un análisis de regresión logística multivariante para identificar las variables independientes asociadas con la recanalización eTICI 2c o 3 al primer pase. En primer lugar, se realizó un análisis de regresión logística univariante con las variables potencialmente asociadas a la recanalización vascular: edad, ASPECTS inicial, NIHSS inicial, tiempo desde el inicio de la clínica hasta la punción femoral, uso de fibrinólisis IV, localización de la oclusión, tipos de presentación clínica, etiología del trombo, el SR empleado y el uso de la técnica BEMP. Las variables con una asociación univariante de $p < 0.20$ se incluyeron en un modelo de regresión logística multivariante.

2.4. Artículo 4

2.4.1. Diseño del estudio y selección de pacientes

Análisis retrospectivo de una base de datos prospectiva de los pacientes sometidos a TEV para el tratamiento de ictus isquémico agudo de circulación anterior en el Hospital Universitario Clínico San Carlos durante el período comprendido entre septiembre de 2009 y abril de 2019. Los criterios de inclusión de los pacientes en el estudio fueron:

1. Pacientes con ictus isquémico agudo de circulación anterior en los que se realizó TEV con oclusión en ACI terminal o segmento M1 de la ACM.
2. Fracaso del TEV (resultado eTICI 0 o 1) tras varios intentos de revascularización con el uso de técnicas convencionales (SR y/o CA).

2.4.2. Variables del estudio

Se revisaron las imágenes de la TC previa al procedimiento, las imágenes angiográficas de la intervención y las imágenes de la TC tras el procedimiento y se recogieron las siguientes variables:

- *TC previa*: ASPECTS inicial.
- *Angiografía*: localización de la oclusión, número de pases de trombectomía, colocación o no de stent intracraneal, puntuación eTICI final.

- *TC postprocedimiento*: aparición de hemorragia intracerebral sintomática.

Las características basales y los resultados clínicos se obtendrán del registro neurointervencionista prospectivo de nuestro centro y se recogieron las siguientes variables:

- *Variables demográficas*: edad y sexo.
- *Factores de riesgo cardiovascular*: hipertensión, diabetes, dislipemia, tabaquismo y fibrilación auricular.
- *Datos pre-intervención*: nivel de glucosa en sangre, NIHSS inicial, tipo de anestesia usada en el procedimiento, tiempo clínica-punción femoral y el uso de fibrinólisis IV.
- *Resultado clínico a los 3 meses*: tasa de independencia funcional (mRS 0-2) y tasa de mortalidad.

Variables resultado:

- *Variable principal a estudio*: tasa de independencia funcional (mRS 0-2) a los 3 meses.
- *Variable de eficacia secundaria*: puntuación eTICI final.
- *Variables de seguridad*: tasa de mortalidad a los 3 meses y aparición de hemorragia intracerebral sintomática y edema cerebral en el TC postprocedimiento.

2.4.3. Análisis estadístico

Los pacientes fueron divididos en dos grupos según si se colocó un stent intracraneal en el grupo stent y el grupo no stent. Para comparar las variables categóricas entre los dos grupos se utilizaron la prueba chi-cuadrado, y la prueba exacta de Fisher y para comparar las variables cuantitativas se utilizaron las pruebas t de Student y U de Mann-Whitney. Para encontrar variables independientes asociadas con un buen resultado funcional (mRS de 0-2 a los 90 días) se realizó una regresión logística multivariante. Para ello en primera instancia se hizo un análisis de regresión logística univariante con todas las variables incluidas en el estudio y las que alcanzaron una $p < 0.20$ se incluyeron en el análisis de regresión logística multivariante.

3. RESULTADOS

3.1. Impact of aspiration catheter size on first-pass effect in the combined use of contact aspiration and stent retriever technique

Reuse of this Author's Original Version is permitted strictly pursuant to the terms of the Creative Commons Attribution-Non Commercial 4.0 International (CC-BY-NC 4.0) <https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0> and the Version of Record can be accessed online at <http://dx.doi.org/10.1136/svn-2020-000833>.

La reutilización de esta Versión Original del Autor está permitida estrictamente de acuerdo con los términos de Creative Commons Attribution-Non Commercial 4.0 International (CC-BY-NC 4.0) <https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0> y se puede acceder a la Versión de Registro en línea en <http://dx.doi.org/10.1136/svn-2020-000833>.



Impact of aspiration catheter size on first-pass effect in the combined use of contact aspiration and stent retriever technique

Journal:	<i>Stroke & Vascular Neurology</i>
Manuscript ID	svn-2020-000833.R1
Article Type:	Original research
Keywords:	Catheter, Intervention, Stroke, Technique, Thrombectomy

SCHOLARONE™
Manuscripts

ABSTRACT

Background and purpose: The first-pass effect (FPE), defined as a first-pass eTICI 2c/3 reperfusion, has emerged as a key metric of efficacy in mechanical thrombectomy (MT) for acute ischemic stroke. The PRoximal balloon Occlusion TogEther with direCt Thrombus aspiration during stent retriever thrombectomy (PROTECT-PLUS) technique consists in the use of a balloon guide catheter and a combined MT approach involving contact aspiration and a stent retriever. The aim of this study is to assess the effectiveness and safety of the PROTECT-PLUS technique using distal aspiration catheters (DACs) with different inner diameters by comparing the large-bore DAC Catalyst 7 versus the use of medium-bore DACs.

Methods: Retrospective analysis of a prospectively maintained database of patients treated with PROTECT-PLUS using Catalyst 7, Catalyst 6 or Catalyst 5 with an occlusion of either the terminal carotid artery or the M1 or M2 segments of the middle cerebral artery from 2018 to 2020 in two comprehensive stroke centers. Baseline characteristics and procedural, safety and clinical outcomes were compared between groups. Multivariable logistic regression analysis was performed in order to find independent predictors of FPE.

Results: We identified 238 consecutive patients treated with PROTECT-PLUS as front-line approach using Catalyst 7 (n = 86), Catalyst 6 (n = 78) and Catalyst 5 (n = 76). The rate of FPE was higher with Catalyst 7 (54%) than Catalyst 6 (33%, $p = 0.009$) and Catalyst 5 (32%, $p = 0.005$), in addition to higher final eTICI 2c/3 reperfusion rates, shorter procedural times, lower need of rescue therapy and fewer procedure-related complications. After multivariable analysis the sole independent factor associated to FPE was the use of Catalyst 7 (OR 2.34; 95% CI 1.19 – 4.58; $p = 0.014$).

Conclusions: Further development of combined mechanical thrombectomy by incorporating larger-bore aspiration catheters is associated with higher reperfusion rates, shorter procedure times, and lower need of rescue therapy while reducing the complication rates.

INTRODUCTION

After landmark randomized controlled trials showed that mechanical thrombectomy (MT) with stent retrievers, with or without intravenous administration of fibrinolysis, is the treatment of choice in patients with intracranial anterior circulation large vessel occlusion (LVO),(1) procedural and technological efforts have been made to continuously enhance the technical aspects of MT.

Successful reperfusion has traditionally been defined as modified Treatment in Cerebral Ischemia (mTICI) score 2b/3, meaning reperfusion of at least half of the affected territory. However, it has become increasingly evident that the clinical outcome of patients with only half of the middle cerebral artery (MCA) territory reperfused is not as good as those where expanded Treatment in Cerebral Ischemia (eTICI) score 2c/3 is achieved, therefore complete/near complete reperfusion should be the aim.(2,3) Furthermore, the first-pass effect (FPE), defined as a single pass eTICI 2c/3 reperfusion with no use of additional passes/devices,(4) has proven to be an independent predictor of good outcome, probably as fast complete reperfusion avoids multiple thrombectomy passes with the added risk of endothelial injury and emboli to undesired territories.(5)

A modification of the technique that has become widely accepted in recent years is the use of balloon guide catheters (BGCs),(6–10) and multiple techniques for faster and more efficient thrombus extraction have evolved including front-line aspiration,(11,12) and combined approaches.(13,14) Several advantages of the latter have been described, including pinching the thrombus between the stent retriever and the distal aspiration catheter (DAC), allowing the clot to be held more effectively during removal,(13) while reducing the contact surface between the stent retriever and the vessel wall thus potentially lowering the risk of vascular injury.

Recently, the authors suggested the use of BGC along with combined MT technique, withdrawing the stent retriever device inside the DAC (PROTECT technique, PRoximal balloon Occlusion TogEther with direCt Thrombus

aspiration during stent retriever thrombectomy)(15). Maus et al,(13) described a modification of the combined MT approach, the Stent retriever Assisted Vacuum-locked Extraction (SAVE) technique, consisting in the deployment of the stent retriever over the occlusion, the advancement of the DAC to the face of the clot and then withdrawing both the stent retriever and the DAC as a unit. Subsequently, as a further development, the authors introduced the PROTECT-PLUS technique, a combination of SAVE and PROTECT techniques.(16)

The use of DACs with various inner diameters has already been assessed with the direct aspiration first pass technique (ADAPT),(17,18) however, the performance of different size DACs has not been evaluated in combined MT approaches. Our aim in this study was to compare the effectiveness and safety of the PROTECT-PLUS technique using the large-bore DAC AXS Catalyst 7 (Stryker, Kalamazoo, MI, USA) versus the use of the medium-bore DACs AXS Catalyst 6 and AXS Catalyst 5 (Stryker, Kalamazoo, MI, USA).

METHODS

Compliance with ethical standards

All procedures performed in the study involving human participants were in accordance with the 1964 Helsinki Declaration and its later amendments or comparable ethical standards. The local ethics committee gave the project a positive vote under number 20/700-E and the need for patient consent was waived.

Study Design and Patient Selection

Retrospective analysis of a prospective database of patients undergoing MT for acute ischemic stroke at two comprehensive stroke centers. All consecutive anterior circulation acute ischemic stroke patients treated with PROTECT-PLUS as the front-line approach were identified from January 2018 until March 2020. Patients were eligible for MT with PROTECT-PLUS if the CT angiography confirmed the LVO of the terminus internal carotid artery (ICA) or M1/M2

segments of the MCA. Parenchymal infarction was limited to an ASPECTS > 5. No age or perfusion selection was applied.

Device Description

The proximal BGC used in all procedures was Flowgate2 (Stryker, Kalamazoo, MI, USA). The microcatheter employed was a 150 cm long 0.021” Trevo 18 (Stryker, Kalamazoo, MI, USA). The stent retrievers used were Aperio (Acandis, Pforzheim, Germany), Catch (Balt, Montmorency, France), Embotrap II (Cerenovus, Galway, Ireland), pREset (Phenox, Bochum, Germany) and Trevo XP Provue (Stryker, Kalamazoo, MI, USA); The 132 cm long DACs employed were the large-bore 0.068” distal inner diameter Catalyst 7, medium-bore 0.060” distal inner diameter Catalyst 6, and medium-bore 0.058” distal inner diameter Catalyst 5.

The choice of the size of the DAC and the type of stent retriever in each case was primarily driven by availability in the department and ultimately to the criterion of the neurointerventionist.

Interventional Protocol

All interventions were performed by seven experienced interventional neuroradiologists and both centers used the same main devices and the following MT technique. Through a femoral access, the affected side cervical ICA was catheterized using a BGC. The PROTECT-PLUS technique (Figure 1) consists in the navigation of the microcatheter under roadmap guidance over a 0.014” microwire distal to the occlusion, using the DAC as a support, usually with no need to advance it primarily beyond the origin of the ophthalmic artery. The stent retriever is deployed using the active push and fluff deployment technique,⁽¹⁹⁾ with the proximal third across the thrombus. The microcatheter is removed completely to increase the aspiration volume of the DAC. In order to advance the DAC to the face of the thrombus (indicated by the presence of a vacuum on the DAC), a slight traction is applied to the stent retriever delivery wire to straighten the vessel curves providing easier navigation of the DAC. Before reaching the clot with the DAC, aspiration is applied using an electric

pump. Finally, a torque device is applied to the pusher wire, the balloon of the BGC is inflated and the stent retriever and the DAC are slowly retrieved outright back as a unit under constant aspiration both from the BGC and the DAC.

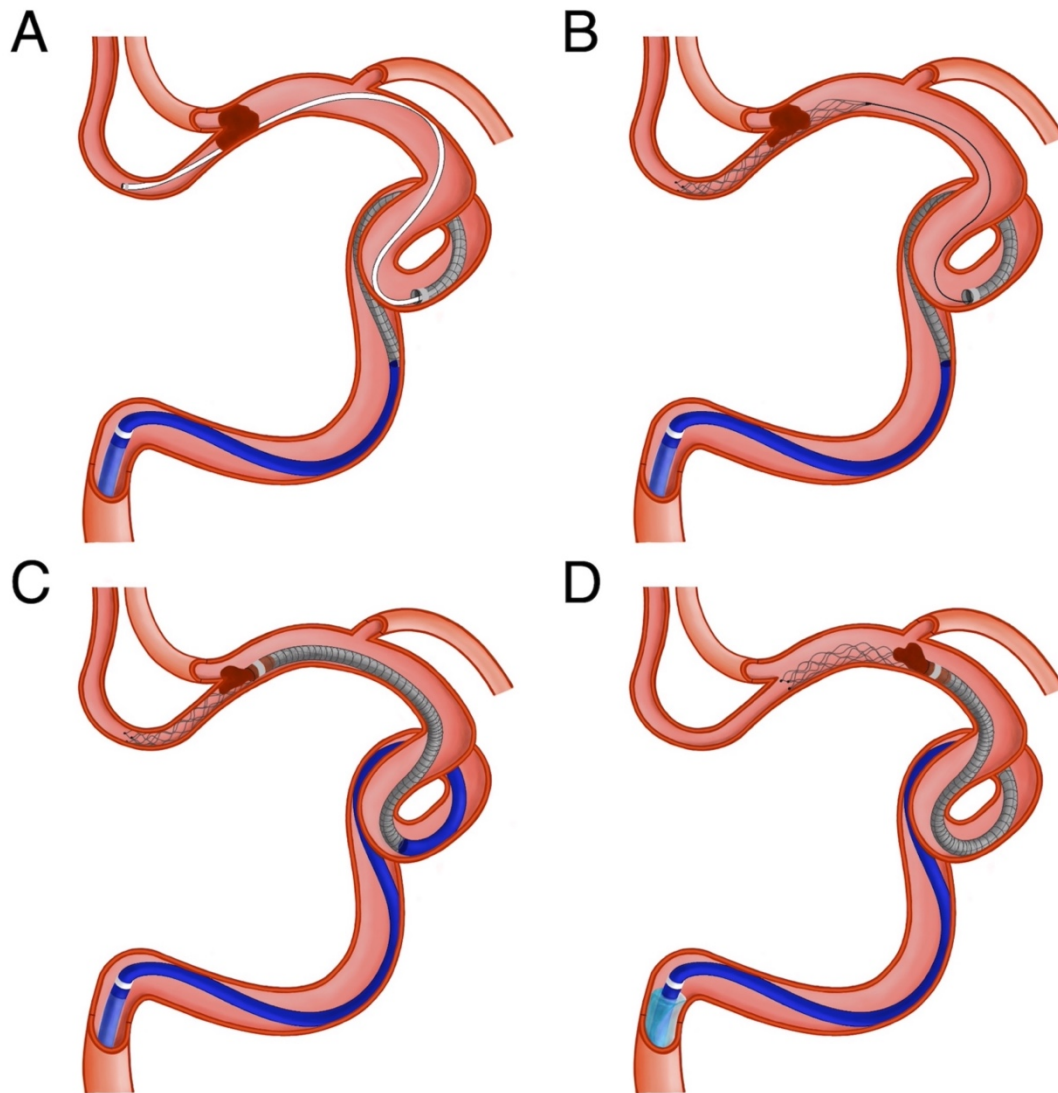


Figure 1. Illustrations depicting the PROTECT-PLUS technique. (A), A 0.021'' microcatheter is initially navigated distal to the thrombus while the distal aspiration catheter (DAC) remains in the cavernous ICA. (B), The stent retriever is deployed with the proximal third across the occlusion site and the microcatheter is completely removed. (C), The DAC is advanced into the face of the clot while a slight traction is applied to the stent retriever pusher wire to provide an easier navigation. Aspiration through the DAC is initiated before reaching the clot. (D), The balloon of the balloon guide catheter (BGC) is inflated and both the stent retriever and DAC are withdrawn as a unit under constant aspiration both from the BGC and DAC.

Image and patient analysis

Pre and post intervention CT scans in addition to the procedure angiograms were independently reviewed by two interventional neuroradiologists. This image review included the initial CT ASPECTS, the occlusion site (terminus ICA, MCA M1 segment and MCA M2 segment), the arc type (type I – III),(20) cervical vessel tortuosity (straight, tortuosity, coiling and kinking),(21) intracranial vessel tortuosity (Types IA, IB, II, III and IV),(22) the first-pass and final eTICI reperfusion scores, the presence of emboli to new territory (ENT) after the MT attempt and hemorrhagic complications in the post-intervention CT scan.

The patient baseline characteristics, secondary procedural findings and clinical outcomes were collected from a neurointerventional prospective register together with the Neurology department. This included the TOAST classification of the stroke (atherothrombotic, cardioembolic, other or undetermined),(23) the time from onset to groin puncture and groin puncture to reperfusion, the devices used, the number of MT attempts, the need of rescue therapy (use of other DAC or technique after failure of the front-line approach) and the modified Rankin scale (mRS) at 90 days through face-to-face assessments or standardized telephone interviews.

Outcome

The main outcome of our study was the rate of FPE. Secondary efficacy endpoints included the end-of-procedure eTICI reperfusion score, the overall number of MT attempts, time from femoral puncture to reperfusion and the need of rescue therapy. The safety outcome endpoints recorded were the occurrence of ENT, iatrogenic vessel dissection, subarachnoid hemorrhage and symptomatic intracranial hemorrhage (sICH). The clinical outcomes included the rate of mortality and good outcome (mRS 0-2) at 90 days.

Statistical analysis

Statistical analysis was performed using IBM SPSS Statistics version 25 (IBM Corp, Armonk, NY). Patients were divided in three groups according to the DAC

used (Catalyst 5, 6 or 7). We compared the baseline characteristics and procedural, safety and clinical outcomes between the Catalyst 7 group and the Catalyst 6 and Catalyst 5 groups each separately.

For comparing categorical variables between groups, we used chi-square test or Fisher exact test and when comparing quantitative variables Mann-Whitney U test was employed. Multivariable logistic regression analysis was performed in order to identify independent variables associated with first-pass eTICI 2c or 3 reperfusions. Firstly, we performed a univariable logistic regression analysis with the variables potentially associated with vessel recanalization: age, initial CT ASPECTS, baseline NIHSS, time from onset to groin, use of iv thrombolysis, occlusion sites, clot origins, the stroke center, the stent retriever employed and DACs employed. To maximize sensitivity, those variables with a univariable association of $p < 0.20$ were included into a multivariable logistic regression model. Quantitative variables were not dichotomized, but adjusted per 1-year increase (age), 1-point increase (ASPECTS and NIHSS) and 1-minute increase (time from onset to groin). In addition, to ensure that multicollinearity did not impact the results, variance inflation factor was tested on all independent variables. Associations are presented as odds ratios (ORs) with corresponding 95% confidence intervals.

RESULTS

Patient inclusion

A total of 238 consecutive patients (mean age 70.4+/-12.9years; F:M ratio 140:98) underwent MT for anterior circulation LVO acute ischemic stroke using PROTECT-PLUS technique as the front-line approach from January 2018 to March 2020 in the two comprehensive stroke centers which participated in the present study. During the period of our study, all medium-bore and large-bore DACs were successfully navigated to reach the face of the thrombus in all patients treated with the intention to apply PROTECT-PLUS. The DACs used during the study period were Catalyst 7 (n = 86, 36.1%), Catalyst 6 (n = 78, 32.8%) and Catalyst 5 (n = 76, 31.9%).

Baseline characteristics

There were no statistical differences between groups regarding demographics, ASPECTS score on initial CT, clinical severity using the NIHSS score, the use of iv thrombolysis, time from onset to femoral puncture or the use of general anesthesia (Table 1). Groups were also comparable regarding the occlusion site, and the clot etiology, with no differences in terms of the arc type and the cervical or intracranial vessel tortuosity in addition to a balanced distribution in the use of the five stent retrievers.

Outcomes

The procedural, safety and clinical outcomes are shown in Table 2. After the first pass, the Catalyst 7 group achieved a significantly higher rate of eTICI 2c/3 reperfusion (53.6%) than both Catalyst 6 (33.3%, $p = 0.009$) and Catalyst 5 groups (31.6%, $p = 0.005$), in addition to a higher eTICI 2c/3 reperfusion rate at the end of the procedure, 70.2% in the Catalyst 7 group, 50% using Catalyst 6 ($p = 0.008$) and 53.9% with Catalyst 5 ($p = 0.034$) (Figure 2).

Furthermore, the need of rescue therapy was significantly lower in the Catalyst 7 group ($n = 13$, 15.5%) compared to the use of Catalyst 6 ($n = 25$, 32.1%; $p = 0.013$) and Catalyst 5 ($n = 25$, 32.9%; $p = 0.010$), as well as a lower overall number of thrombectomy passes with the use of Catalyst 7. Time from groin puncture to reperfusion was shorter with Catalyst 7 than Catalyst 5 (30.5 mins vs 38.5 mins, $p = 0.044$), whereas compared to the Catalyst 6 group (36.5 mins) it did not reach statistical significance ($p = 0.154$).

In terms of safety outcomes, we found a lower incidence of subarachnoid hemorrhage in the Catalyst 7 cohort when compared to the Catalyst 5 group (1.3% vs 7.9%, $p = 0.038$). No differences were found between the groups regarding the rate of sICH, the occurrence of ENT and iatrogenic dissection. Nevertheless, considering the total number of procedure-related complications, the use of Catalyst 7 was associated with fewer overall complications (5.9%) compared to Catalyst 6 (16.7%, $p = 0.030$) and Catalyst 5 (17.1%, $p = 0.026$).

The clinical outcomes were comparable between groups with an overall mortality at three months of 19.7% (n = 47) and a trend towards a higher mRS 0-2 at 90 days from the smallest to the largest DAC, 46.1% (n = 35) with Catalyst 5, 50% (n = 39) using Catalyst 6 and 54.8% (n = 46) with Catalyst 7. Among patients in whom FPE was achieved, 66.7% reached functional independence at 3 months, however, this rate decreased to 40.1% when complete reperfusion after the first pass was not achieved, with statistically significant differences ($p < 0.001$).

Predictors of FPE

To find independent predictors associated with FPE, variables with a $p < 0.20$ in the univariable logistic regression analysis (initial CT ASPECTS, M2 occlusion and use of Aperio, Embotrap, Trevo, Catalyst 5 and Catalyst 7) were included in the multivariable logistic regression analysis (Table 3) where the sole independent factor associated with FPE was the use of the Catalyst 7 ($p = 0.014$) with an odds ratio of 2.34 (95% CI 1.19 – 4.58).

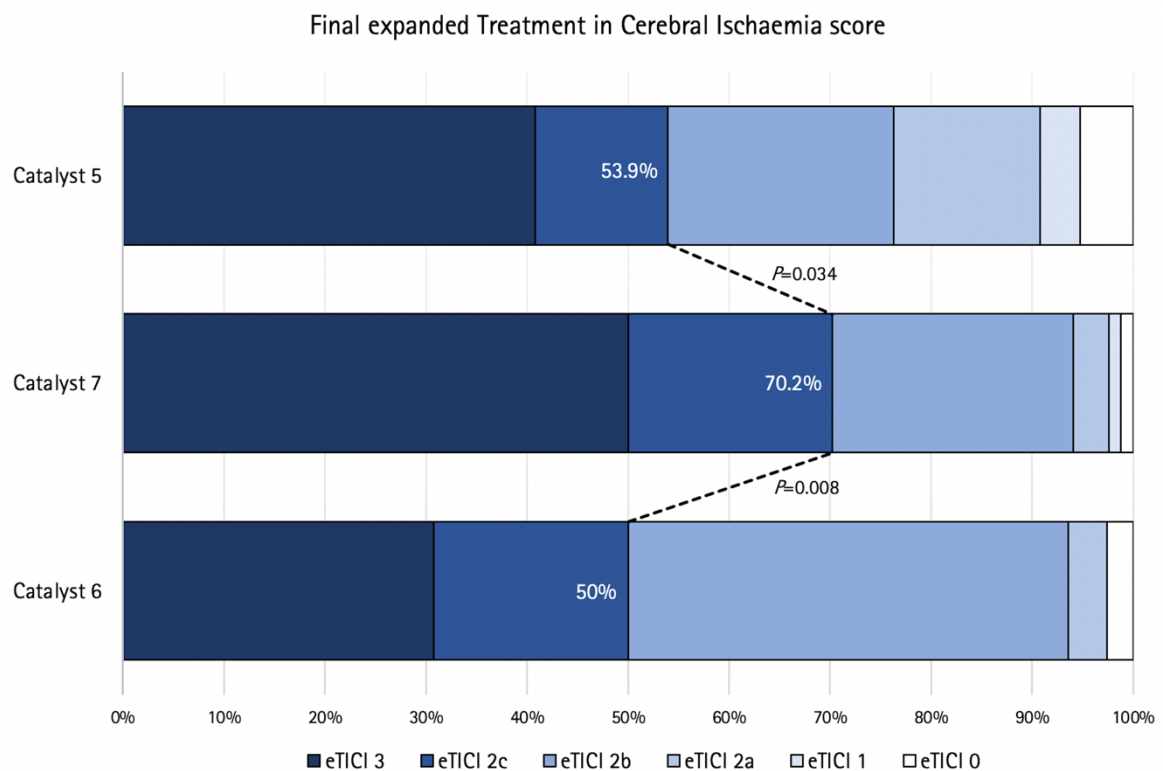


Figure 2. Distribution of final expanded Treatment in Cerebral Ischemia (eTICI) score comparing the PROTECT-PLUS technique with Catalyst 7 versus PROTECT-PLUS technique with Catalyst 5 and 6.

Table 1. Baseline characteristics, occlusion site, clot etiology and stent retrievers used between groups

Characteristic	Catalyst 5 (n = 76)	Catalyst 6 (n = 78)	Catalyst 7 (n = 84)	p	
				Cat5 vs Cat7	Cat6 vs Cat7
Age (yr)	78 (71–83.3)	73.5 (62.8–84)	74 (63–82)	0.132	0.609
Female sex	48 (63.2)	43 (55.1)	49 (58.3)	0.533	0.681
ASPECTS	8 (7–9)	9 (7–10)	8 (7–9)	0.339	0.094
NIHSS	18.5 (12–23)	17.5 (10–20.8)	16 (12–20)	0.129	0.667
Intravenous tPA	23 (30.3)	36 (46.2)	34 (40.5)	0.178	0.466
Time onset-groin	210 (163–325)	195 (155–345)	230 (162–324)	0.564	0.651
General anesthesia	28 (36.8)	43 (55.1)	40 (47.6)	0.168	0.726
Occlusion site				0.304	0.195
Carotid terminus	20 (26.3)	22 (28.2)	30 (35.7)		
MCA M1	43 (56.6)	40 (51.3)	45 (53.6)		
MCA M2	13 (17.1)	16 (20.5)	9 (10.7)		
Clot origin				0.070	0.319
Atherothrombotic	5 (6.6)	14 (17.9)	10 (11.9)		
Cardioembolic	54 (71.1)	42 (53.8)	48 (57.1)		
Other	0 (0)	1 (1.3)	5 (6)		
Undetermined	17 (22.4)	21 (26.9)	21 (25)		
Arch type				0.728	0.064
Type I	17 (22.4)	23 (29.5)	23 (22.4)		
Type II	44 (57.9)	51 (65.4)	47 (57.9)		
Type III	15 (19.7)	4 (5.1)	14 (17.9)		
Cervical tortuosity				0.764	0.143
Straight–Tortuosity	47 (61.8)	55 (70.5)	50 (59.5)		
Coiling–Kinking	29 (38.2)	23 (29.5)	34 (40.5)		
Intracranial tortuosity				0.094	0.140
Types IA & IB	48 (63.2)	48 (61.5)	42 (50)		
Types II, III & IV	28 (36.8)	30 (38.5)	42 (50)		
Stent retrievers used				0.157	0.430
Aperio	14 (18.4)	10 (12.8)	13 (15.5)		
Catch	10 (13.2)	7 (9.0)	2 (2.4)		
Embotrap	6 (7.9)	8 (10.3)	8 (9.5)		
pREset	25 (32.9)	34 (43.6)	36 (42.9)		
Trevo	21 (27.6)	19 (24.4)	25 (29.8)		

Values are presented as number (%) or median (interquartile range).

ASPECTS, Alberta Stroke Program Early CT Score; NIHSS, National Institutes of Health Stroke Scale; tPA, tissue-type plasminogen activator; MCA, middle cerebral artery; Cat5, Catalyst 5; Cat6, Catalyst 6; Cat7, Catalyst 7.

Table 2. Procedural, safety and clinical outcomes between groups.

Characteristic	Catalyst 5 (n = 76)	Catalyst 6 (n = 78)	Catalyst 7 (n = 84)	p	
				Cat5 vs Cat7	Cat6 vs Cat7
Procedural outcomes					
First-pass effect	24 (31.6)	26 (33.3)	45 (53.6)	0.005	0.009
Final eTICI 2c/3	41 (53.9)	39 (50)	59 (70.2)	0.034	0.008
Final eTICI 2b/2c/3	58 (76.3)	73 (93.4)	79 (94)	0.001	0.904
No. of MT attempts	2 (1–4)	2 (1–3)	1 (1–2.3)	0.009	0.014
Need of rescue therapy	25 (32.9)	25 (32.1)	13 (15.5)	0.010	0.013
Time groin- reperfusion	38.5 (25.8– 64)	36.5 (20– 67)	30.5 (21– 48.8)	0.044	0.154
Safety outcomes					
SAH	6 (7.9)	3 (3.8)	1 (1.2)	0.038	0.276
sICH	2 (2.6)	4 (5.1)	1 (1.2)	0.502	0.148
ENT	4 (5.3)	4 (5.1)	1 (1.2)	0.139	0.148
Iatrogenic dissection	1 (1.3)	2 (2.6)	2 (2.4)	0.620	0.940
Overall complications	13 (17.1)	13 (16.7)	5 (5.9)	0.026	0.030
Clinical outcomes					
Mortality at 90 days	18 (23.7)	14 (17.9)	15 (17.9)	0.363	0.988
mRS 0-2 at 90 days	35 (46.1)	39 (50)	46 (54.8)	0.271	0.544

Numbers in bold indicate significant statistical differences

Values are presented as number (%) or median (interquartile range).

eTICI, expanded Thrombolysis in Cerebral Ischemia; MT, mechanical thrombectomy; SAH, subarachnoid hemorrhage; sICH, symptomatic intracranial hemorrhage; ENT, emboli to new territory; mRS, modified Rankin scale; Cat5, Catalyst 5; Cat6, Catalyst 6; and Cat7, Catalyst 7.

Table 3. Results of the multicollinearity test and univariable and multivariable logistic regression analysis for first-pass effect.

Variable	VIF	OR	95% CI	p
Univariable logistic regression analysis				
Age (per 1-year increase)	1.377	1.006	0.985 – 1.026	0.588
Initial CT ASPECTS (per 1-point increase)	1.223	1.110	0.946 – 1.303	0.192†
Baseline NIHSS (per 1-point increase)	1.345	1.000	0.961 – 1.041	0.988
Onset to puncture time (per 1-minute increase)	1.237	0.999	0.997 – 1.001	0.302
Use of iv tPA	1.269	1.199	0.706 – 2.037	0.501
Use of general anesthesia	1.795	0.834	0.494 – 1.409	0.497
Carotid T occlusion	1.164	1.082	0.617 – 1.899	0.783
MCA M1 occlusion*		1.268	0.753 – 2.136	0.372
MCA M2 occlusion	1.190	0.551	0.259 – 1.173	0.122†
Atherothrombotic origin	1.287	0.631	0.274 – 1.452	0.279
Cardioembolic origin*		1.151	0.676 – 1.958	0.605
Other origin	1.178	0.288	0.033 – 2.508	0.260
Undetermined origin	1.265	1.227	0.677 – 2.225	0.501
Stroke Center 1*		1.215	0.717 – 2.059	0.470
Stroke Center 2	2.017	0.823	0.486 – 1.395	0.470
Use of Aperio	1.880	0.495	0.228 – 1.078	0.077†
Use of Catch	1.281	1.083	0.419 – 2.799	0.870
Use of Embotrap	1.287	0.525	0.198 – 1.394	0.196†
Use of pREset*		1.051	0.619 – 1.782	0.854
Use of Trevo	2.115	1.801	1.012 – 3.205	0.046†
Use of Catalyst 5*		0.577	0.325 – 1.025	0.061†
Use of Catalyst 6	2.299	0.698	0.398 – 1.224	0.210
Use of Catalyst 7	2.284	2.330	1.352 – 4.017	0.002†
Multivariable logistic regression analysis				
Initial CT ASPECTS		1.169	0.985 – 1.388	0.074
MCA M2 occlusion		0.595	0.269 – 1.316	0.200
Use of Aperio		0.514	0.220 – 1.201	0.124
Use of Embotrap		0.420	0.141 – 1.253	0.120
Use of Trevo		1.383	0.729 – 2.623	0.321
Use of Catalyst 5		0.884	0.443 – 1.765	0.727
Use of Catalyst 7		2.336	1.191 – 4.581	0.014

Numbers in bold indicate significant statistical differences in the multivariable model.

*Independent variables excluded from multicollinearity test.

†Variables with $P \leq 0.20$ in univariable analysis were included in the multivariable analysis.

eTICI, expanded Thrombolysis in Cerebral Ischemia; VIF, variance inflation factor; OR, odds ratio; CI, confidence interval; NIHSS, National Institutes of Health Stroke Scale; ASPECTS, Alberta Stroke Program Early CT Score; IV, intravenous; tPA, tissue-type plasminogen activator; and MCA, middle cerebral artery.

DISCUSSION

Overall, our findings suggest that the use of a larger-bore DAC may lead to improved efficacy of the combined MT technique compared to medium-bore DACs. By applying this technical modification, the rate of FPE was further increased, as the use of Catalyst 7 was the only predictor of FPE after multivariable analysis adjustment.

Catalyst 7 is currently the DAC with the largest distal inner diameter available that is fully compatible with the most widely-used BGC, the FlowGate2. The suction force on the DAC tip is the product of the applied pressure and the cross-sectional area of the catheter, therefore, the catheter with the largest tip diameter will apply the greatest force.(24) Since the distal inner diameters of the Catalyst 5, 6 and 7 are 1.47 mm, 1.52 mm and 1.73 mm respectively, Catalyst 7 generates approximately 38% more aspiration force than Catalyst 5 and 30% higher than Catalyst 6, which may explain its increased efficacy.

The performance of larger diameter DACs in ADAPT has already been evaluated. The work of Delgado Almandoz et al,(17) showed that the use of the large-bore ACE 68 (Penumbra, Alameda, CA) DAC was associated with shorter groin puncture to reperfusion time, higher rate of successful reperfusion and lower rate of stent retriever rescue compared to ACE 60 and ACE 64. Alawieh et al,(18) also compared multiple DACs with various inner diameters employing ADAPT, and although there were no differences in the reperfusion rates, they found a trend towards a gradual decrease in use of rescue therapy and procedure times moving from smallest to largest catheter. However, these studies did not analyze FPE rates, but rather employed the modified FPE (mTICI 2b/3 after the first pass) and they did not fully provide the rate of failure to advance the DAC to the point of occlusion. One major concern about the use of large-bore DACs is navigability, especially in case of significant tortuosity in the carotid siphon. In our study, we managed to reach the thrombus with both the stent retriever and the DAC in all patients with the intention to apply PROTECT-PLUS, with no differences between groups in terms of the type of arch or cervical or intracranial vascular tortuosity. One of the advantages of employing combined

MT techniques is the possibility of using larger-caliber DACs, regardless of vascular tortuosity, since deploying the stent retriever serves as an anchor to advance the DAC more easily to the face of the thrombus.

A potential drawback of the combined use of large-bore DACs with BGC is that the gap between the catheter lumen of the BGC and the aspiration catheter is too small, limiting the proximal aspiration force from the BCG. Nevertheless, it is at least possible to obtain local stasis in the ICA during the maneuver by inflating the balloon and flow reversal is obtained immediately upon withdrawal of the DAC and stent retriever to remove possible debris in the ICA and the risk of ENT.

By applying the larger-bore DAC, there was a significantly lower need of rescue therapy as well as a lower number of thrombectomy passes as compared with the medium-bore DACs. Concerning the latter point, recent data indicate that an increased number of thrombectomy attempts may have a negative impact on patients' clinical outcome.⁽²⁵⁾ An advantage of fewer maneuvers is that an increased number of passes can result in a higher rate of vessel dissections and hemorrhagic complications both by a potential perforation with the microwire or vessel stretching when performing a MT pass with stent retriever, which may explain the higher rate of subarachnoid hemorrhage in the Catalyst 5 group. In addition, a higher number of maneuvers is associated to lengthy procedures, with a higher risk of microembolisms formation, which is another aspect that is not or not fully reflected in the current TICI-based grading scheme. In our study we found shorter procedural times (from groin puncture to recanalization) in the Catalyst 7 group compared to the use of Catalyst 5.

Concerning the safety outcomes, fewer overall procedure-related complications were encountered with the use of Catalyst 7, probably due to the higher aspiration force and the need for fewer thrombectomy passes. An important aspect addressed was the reduction of ENT, a complication consequence of thrombus fragmentation with the risk of occluding an artery that may be providing leptomeningeal collateral circulation to the ischemic territory. Moreover, there is an added risk of producing new infarcts in a previously

unaffected territory, with a significant worsening of the patient's clinical outcomes.(26) Although the difference was not statistically significant, we found a tendency to a lower rate of ENT using Catalyst 7 compared to the Catalyst 5/6 groups.

Recent evidence shows that improving the rate of complete first-pass reperfusion and decreasing the number of thrombectomy passes in total as well as the procedure time will ultimately result in clinical improvement and benefit for the patients.(2,3,5,27,28) In our study, considering all patients treated with PROTECT-PLUS, the achievement of a FPE was associated with better clinical outcomes. Interestingly, although nearly all the above-mentioned aspects of “really successful” reperfusion were satisfactorily accomplished with the use of Catalyst 7, no statistically significant differences between groups were observed in terms of functional independence at 3 months. However, there was a trend towards a higher rate of mRS 0-2 as the diameter of the DAC increased, 46% with Catalyst 5, 50% with Catalyst 6 and 55% with Catalyst 7. We believe that controlled clinical trials with a larger number of patients would more clearly address the clinical implications of using larger DACs in combined MT techniques.

Our work has limitations, which need to be considered when interpreting the results. First, as an observational retrospective study, it suffers from inherent methodological restrictions and a degree of selection bias may have been incurred, nonetheless, the study was conducted in two different comprehensive stroke centers and the cases included were consecutive patients with the intention to apply PROTECT-PLUS. We believe that the selection bias is of minor importance as the catheter selections were primarily driven by the availability in the department and not by the anatomy or vessel size. Furthermore, while both comprehensive stroke centers that included patients in this study carried out the same technique with the same main devices, there are intangible details regarding the working methods of both groups that could have influenced the results. In order to address this issue, we included the stroke center as an independent variable in the logistic regression analysis. Finally, while the fact

that different models and sizes of stent retrievers were employed should be mentioned as a possible bias, all stent retrievers were state-of-the-art devices with a balanced distribution of the type of stent retriever used among groups and also included in the logistic regression analysis.

CONCLUSION

In this study the use of the larger-bore aspiration catheter as a further improvement of the combined mechanical thrombectomy technique led to a higher rate of first-pass effect and higher reperfusion rates at the end of the procedure, a decreased number of thrombectomy attempts, shorter procedural times and lower need of rescue therapy while reducing the overall procedure-related complications compared to the use of medium-bore aspiration catheters.

FUNDING

The authors have not declared a specific grant for this research from any funding agency in the public, commercial or not-for-profit sectors.

COMPETING INTERESTS

None declared.

DATA AVAILABILITY STATEMENT

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

REFERENCES

1. Goyal M, Menon BK, Van Zwam WH, et al. Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: A meta-analysis of individual patient data from five randomised trials. *Lancet* 2016;387:1723–31.
2. Kaesmacher J, Maegerlein C, Zibold F, et al. Improving mTICI2b reperfusion to mTICI2c/3 reperfusions: A retrospective observational

- study assessing technical feasibility, safety and clinical efficacy. *Eur Radiol* 2018;28:274–82.
3. Kleine JF, Wunderlich S, Zimmer C, et al. Time to redefine success? TICl 3 versus TICl 2b recanalization in middle cerebral artery occlusion treated with thrombectomy. *J Neurointerv Surg* 2017;9:117–21.
 4. Mokin M, Primiani CT, Castonguay AC, et al. First Pass Effect in Patients Treated With the Trevo Stent-Retriever: A TRACK Registry Study Analysis. *Front Neurol* 2020;11:1–6.
 5. Nikoubashman O, Dekeyzer S, Riabikin A, et al. True First-Pass Effect: First-Pass Complete Reperfusion Improves Clinical Outcome in Thrombectomy Stroke Patients. *Stroke* 2019;50:2140–6.
 6. Velasco A, Buerke B, Stracke CP, et al. Comparison of a Balloon guide catheter and a non-balloon guide catheter for mechanical thrombectomy. *Radiology* 2016;280:169–76.
 7. Brinjikji W, Starke RM, Murad MH, et al. Impact of balloon guide catheter on technical and clinical outcomes: A systematic review and meta-Analysis. *J Neurointerv Surg* 2018;10:335–9.
 8. Nguyen TN, Malisch T, Castonguay AC, 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;45:141–5.
 9. Kim YW, Kang DH, Hwang YH, et al. Efficacy of proximal aspiration thrombectomy for using balloon-tipped guide catheter in acute intracranial internal carotid artery occlusion. *J Korean Neurosurg Soc* 2016;59:379–84.
 10. Stampfl S, Pfaff J, Herweh C, et al. Combined proximal balloon occlusion and distal aspiration: A new approach to prevent distal embolization during neurothrombectomy. *J Neurointerv Surg* 2017;9:346–51.
 11. Lapergue B, Blanc R, Gory B, et al. Effect of endovascular contact aspiration vs stent retriever on revascularization in patients with acute

- ischemic stroke and large vessel occlusion: The ASTER randomized clinical trial. *JAMA - J Am Med Assoc* 2017;318:443–52.
12. Lapergue B, Blanc R, Guedin P, et al. A direct aspiration, first pass technique (ADAPT) versus stent retrievers for acute stroke therapy: An observational comparative study. *AJNR Am J Neuroradiol* 2016;37:1860–5.
 13. Maus V, Behme D, Kabbasch C, et al. Maximizing First-Pass Complete Reperfusion with SAVE. *Clin Neuroradiol* 2018;28:327–38.
 14. McTaggart RA, Tung EL, Yaghi S, et al. Continuous aspiration prior to intracranial vascular embolectomy (CAPTIVE): A technique which improves outcomes. *J Neurointerv Surg* 2017;9:1154–9.
 15. Maegerlein C, Mönch S, Boeckh-Behrens T, et al. PROTECT: PRoximal balloon Occlusion TogEther with direCt Thrombus aspiration during stent retriever thrombectomy-evaluation of a double embolic protection approach in endovascular stroke treatment. *J Neurointerv Surg* 2018;10:751–5.
 16. Maegerlein C, Berndt MT, Mönch S, et al. Further Development of Combined Techniques Using Stent Retrievers, Aspiration Catheters and BGC: The PROTECTPLUS Technique. *Clin Neuroradiol* 2020;30:59–65.
 17. Delgado Almandoz JE, Kayan Y, Wallace AN, et al. Larger ACE 68 aspiration catheter increases first-pass efficacy of ADAPT technique. *J Neurointerv Surg* 2019;11:137–40.
 18. Alawieh A, Rano Chatterjee A, Vargas J, et al. Lessons Learned over More than 500 Stroke Thrombectomies Using ADAPT with Increasing Aspiration Catheter Size. *Neurosurgery* 2020;86:61–9.
 19. Haussen DC, Rebello LC, Nogueira RG. Optimizing clot retrieval in acute stroke: The push and fluff technique for closed-cell stentriever. *Stroke* 2015;46:2838–42.

20. Madhwal S, Rajagopal V, Bhatt DL, et al. Predictors of difficult carotid stenting as determined by aortic arch angiography. *J Invasive Cardiol* 2008;20:200–4.
21. Nagata T, Masumoto K, Hayashi Y, et al. Three-dimensional computed tomographic analysis of variations of the carotid artery. *J Cranio-Maxillofacial Surg* 2016;44:734–42.
22. Lin LM, Colby GP, Jiang B, et al. Classification of cavernous internal carotid artery tortuosity: A predictor of procedural complexity in Pipeline embolization. *J Neurointerv Surg* 2015;7:628–33.
23. Adams H, Bendixen B, Kappelle L, et al. Classification of Subtype of Acute Ischemic Stroke. *Stroke* 1993;23:35–41.
24. Nikoubashman O, Nikoubashman A, Büsen M, et al. Necessary catheter diameters for mechanical thrombectomy with ADAPT. *AJNR Am J Neuroradiol* 2017;38:2277–81.
25. Ozdemir O, Giray S, Arlier Z, et al. Predictors of a good outcome after endovascular stroke treatment with stent retrievers. *Sci World J* 2015;403726
26. Goyal M, Menon BK, Demchuk A, et al. Proposed methodology and classification of Infarct in New Territory (INT) after endovascular stroke treatment. *J Neurointerv Surg* 2017;9:449–50.
27. McTaggart RA, Ospel JM, Psychogios MN, et al. Optimization of Endovascular Therapy in the Neuroangiography Suite to Achieve Fast and Complete (Expanded Treatment in Cerebral Ischemia 2c-3) Reperfusion. *Stroke* 2020;51:1961–8.
28. Zaidat OO, Castonguay AC, Linfante I, et al. First pass effect: A new measure for stroke thrombectomy devices. *Stroke* 2018;49:660–6.

3.2. Stent-retriever alone versus combined use of stent-retriever and contact aspiration technique for middle cerebral artery M2 occlusions: a propensity score analysis

The following article corresponds to the Author's Original Version, has been accepted for publication in Journal of Neurointerventional Surgery (2021) following peer review, and the Version of Record can be accessed online at <http://dx.doi.org/10.1136/neurintsurg-2021-017987>.

El siguiente artículo corresponde al Manuscrito Original del Autor, ha sido aceptado para su publicación en Journal of Neurointerventional Surgery (2021) tras la revisión por pares, y la Versión de Registro se puede acceder en línea en <http://dx.doi.org/10.1136/neurintsurg-2021-017987>.

Journal of
NeuroInterventional Surgery

**Stent-retriever alone versus combined use of stent-retriever
and contact aspiration technique for middle cerebral artery
M2 occlusions: a propensity score analysis**

Journal:	<i>Journal of NeuroInterventional Surgery</i>
Manuscript ID	neurintsurg-2021-017987.R1
Article Type:	Original research
Keywords:	Stroke, Thrombectomy, Technique, Device, Catheter

SCHOLARONE™
Manuscripts

3.3. Mechanical thrombectomy in medium vessel occlusions: Blind exchange with mini-pinning technique versus mini stent retriever alone

The following article corresponds to the Final Peer-Reviewed Manuscript, a non-final version of an article published in final form in <http://dx.doi.org/10.1161/STROKEAHA.120.030815>.

El siguiente artículo corresponde al Manuscrito Final Revisado por Pares, una versión no final de un artículo publicado en forma su definitiva en <http://dx.doi.org/10.1161/STROKEAHA.120.030815>.



URL: <http://stroke-submit.aha-journals.org>

Title: Mechanical thrombectomy in MeVOs: blind exchange with mini pinning technique vs mini stent retriever alone

Manuscript number: STROKE/2020/030815R2

Author(s): Carlos Pérez-García, Manuel Moreu, Santiago Rosati, Patricia Simal, Jose Egido, Carlos Gómez-Escalonilla, and Juan Arrazola

ABSTRACT

Background and purpose: Mechanical thrombectomy (MT) techniques for intracranial medium vessel occlusions (MeVOs) have evolved in recent years, though the optimal approach is still unclear. The aim of this study was to investigate the effectiveness and safety of MT in MeVOs using mini (0.017'' microcatheter compatible) stent retrievers combined with low-profile (0.035'' distal inner diameter) distal aspiration catheters through the blind exchange/mini pinning (BEMP) technique compared to mini stent retrievers alone.

Methods: Retrospective review of a prospectively maintained database of patients treated with the BEMP technique or mini stent retriever alone for intracranial MeVOs from 2017 to 2020 in a comprehensive stroke center. Both groups were compared regarding baseline characteristics, occlusion site, clinical presentation, clot etiology, procedural outcomes (MeVO first-pass and final eTICI score, the mini stent retriever used, number of passes with the front-line approach and need of rescue therapy), safety outcomes (emboli to unwanted territories and hemorrhagic complications) and clinical outcomes at 90 days. Multivariable logistic regression analysis was performed with potential predictors of vessel recanalization to find independent variables associated with MeVO first-pass eTICI 2c/3 recanalization.

Results: We reviewed 102 patients/106 MeVOs treated with the BEMP technique (n = 56) or mini stent retriever (n = 50). There was a higher rate of MeVO first-pass eTICI 2c/3 recanalization (57% vs 34%, $p = 0.017$), lower need of rescue therapy (7.1% vs 22%, $p = 0.028$) and lower rate of emboli to new territory (1.8% vs 12%, $p = 0.035$) and symptomatic intracranial hemorrhage (1.9% vs 12.8%, $p = 0.038$) with the BEMP technique. After multivariable analysis the sole independent factor associated to MeVO first-pass eTICI 2c/3 recanalization was the BEMP technique (OR 2.34; 95% CI 1.19 to 4.58; $p = 0.014$).

Conclusion: In the setting of MeVOs the BEMP technique may lead to higher rates of first-pass recanalization and a lower incidence of symptomatic intracranial hemorrhage than mini stent retrievers alone.

NON-STANDARD ABBREVIATIONS AND ACRONYMS

MeVO = medium vessel occlusion; DAC = distal aspiration catheter; BEMP = blind-exchange/mini pinning; BGC = balloon-guide catheter; sICH = symptomatic intracranial hemorrhage.

INTRODUCTION

Recent clinical trials have shown that mechanical thrombectomy (MT) +/- intravenous thrombolysis is the treatment of choice in patients with anterior circulation acute ischemic stroke(1). However, these clinical trials focused on large vessel occlusions, the distal segment of the internal carotid artery and the M1 segment of the MCA. The definition criteria for occlusions beyond the M1 segment of the MCA or ACA/PCA remains a challenge. Goyal et al(2) described occlusions in M2/3, A2/3 and P2/3 as medium vessel occlusions (MeVOs), however, a definition based solely on the anatomical location of the thrombus has limitations, mainly due to the significant interindividual variability of the tissue-at-risk. For this reason, the anatomical definition should be associated with a significant clinical deficit (functional MeVO) consisting of a NIHSS ≥ 5 or NIHSS ≤ 5 with a disabling deficit(2).

The only available controlled data of MT in MeVOs is limited to the MCA M2 segment, suggesting that MT may be effective and safe with high functional independence and recanalization rates(3,4). In clinical practice, MeVOs represent approximately 40% of vessel occlusions demonstrated in CT angiography(5). Medium-sized intracranial arteries have a thinner wall and higher risk of rupture with the use of the devices usually employed in large vessel occlusions, hence in recent years smaller caliber low-profile devices have been introduced with enough radial force in the case of stent retrievers(6,7) or suction power in the case of distal aspiration catheters (DACs) (8,9) to remove the thrombus.

The performance of mini (0.017'' microcatheter-compatible) stent retrievers versus ADAPT technique with low-profile (0.035'' distal inner diameter) DACs has been compared(10,11) and recently, the blind-exchange/mini pinning (BEMP) technique employing a mini stent retriever combined with contact aspiration using a low-profile DAC for MeVOs has been described(12).

The aim of this study was to compare the effectiveness and safety of the BEMP technique versus the use of mini stent retrievers alone in patients with acute ischemic stroke and MeVOs

METHODS

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

Compliance with ethical standards

All procedures performed in the study involving human participants were in accordance with the 1964 Helsinki Declaration and its later amendments or comparable ethical standards. For this type of retrospective observational study, formal consent was not required from the institutional review board.

Regarding the patients' informed consent, it is a retrospective study, all images were completely anonymized and the exact patients' genders and ages are not shown. In our centre we carry out a large number of mechanical thrombectomies on a very extensive population. Despite performing face-to-face assessments at 3 months, there are many patients who over the years have lost contact. These circumstances, in addition to the fact that 22 patients deceased within the first 3 months, did not allow informed consent to be obtained

Study Design and Patient Selection

Retrospective analysis of a prospective database of patients undergoing MT for acute ischemic stroke at our comprehensive stroke center during the period between February 2017 to January 2020. All patients undergoing endovascular

treatment for acute ischemic stroke are recorded in our hospital neurointerventional prospective register. The patient inclusion criteria to the study were: 1) Patients with acute ischemic stroke who underwent MT; 2) MeVO: intracranial occlusion located in the mid and distal M2 segment and M3 segment of the MCA, the ACA (A1, A2, A3) or the PCA (P1, distal PCA).

Definition of the occlusion sites

MCA mid M2: the proximal half of the vertical segment in the Sylvian fissure; MCA distal M2: distal half of the vertical segment in the Sylvian fissure extending to the next genu at the level of the operculum; M3: lateral/horizontal course in the Sylvian fissure away from the insula and below the operculum; ACA A1: from the origin of the ACA to the anterior communicating artery; A2: from anterior communicating artery to origin of callosomarginal artery; A3: callosomarginal or pericallosal artery. PCA P1: from the origin of the PCA to the junction of the posterior communicating artery; distal PCA: distal to posterior communicating artery junction.

Device Description

The proximal balloon-guide catheter (BGC) used in all procedures was a 95cm long Flowgate2 (Stryker, Stryker, Kalamazoo, MI) and the microcatheter employed to navigate across the occlusion site was a straight 0.017'' inner diameter and 150 cm long Headway 17 (Microvention, Aliso Viejo, CA); The stent retrievers used both in the BEMP technique group and the stent retriever group were 0.017'' microcatheter compatible Aperio 3.5x28 mm (Acandis, Pforzheim, Germany) and Catch Mini 3x15 mm and 3x20 mm (Balt, Montmorency, France); The low-profile DACs used exclusively in the BEMP technique group were Arc Mini (ev3, Irvine, CA) and 3MAX (Penumbra, Alameda, CA), both with a 0.035'' distal inner diameter and 160 cm long.

Interventional Protocol

All procedures were performed by three experienced neuroradiologists, the anesthesia used was local or conscious sedation (general anesthesia only in

selected cases) and through a right femoral access, the affected side cervical ICA was catheterized using the BGC. In case of MeVOs, the decision to use a mini stent retriever alone or the BEMP technique was according to a change in the front-line treatment strategy. Thus, in the early period of the study our standard front-line approach was using 0.017'' microcatheter-compatible mini stent retrievers alone. The technique consisted in navigation of a 0.017'' microcatheter under roadmap guidance over a 0.014'' microwire distal to the occlusion. The mini stent retriever was deployed with the proximal third across the thrombus and after the balloon of the BGC was inflated, the stent retriever was slowly withdrawn back.

In the latter period of the study, since the release of low-profile DACs, we decided to switch our front-line approach to the combined technique using a mini stent retriever in conjunction with a low-profile DAC for MeVOs, through the BEMP technique (Figure 1). This technique also consists initially in advancing a 0.017'' microcatheter distally to the occlusion site and deploying the mini stent retriever with the proximal third across the thrombus. Subsequently a catheter exchange is performed as the microcatheter is completely removed and the low-profile DAC is advanced over the stent retriever pusher wire ('blind exchange', Figure 2) up to the proximal end of the stent retriever. The suction pump (Medela, Baar, Switzerland) is then connected to the DAC hemostatic valve and the DAC is advanced, partially recapturing the stent retriever ('mini-pinning'), until it reaches the point of occlusion while maintaining constant tension of the stent retriever pusher wire. Since it is recommended to wait 2-4 minutes after the stent retriever deployment for the device to expand and integrate the clot properly, the blind exchange maneuver should not delay the procedure. Finally, the balloon of the BGC is inflated and the stent retriever and the DAC are slowly retrieved outright back as a unit under manual aspiration from the BGC.

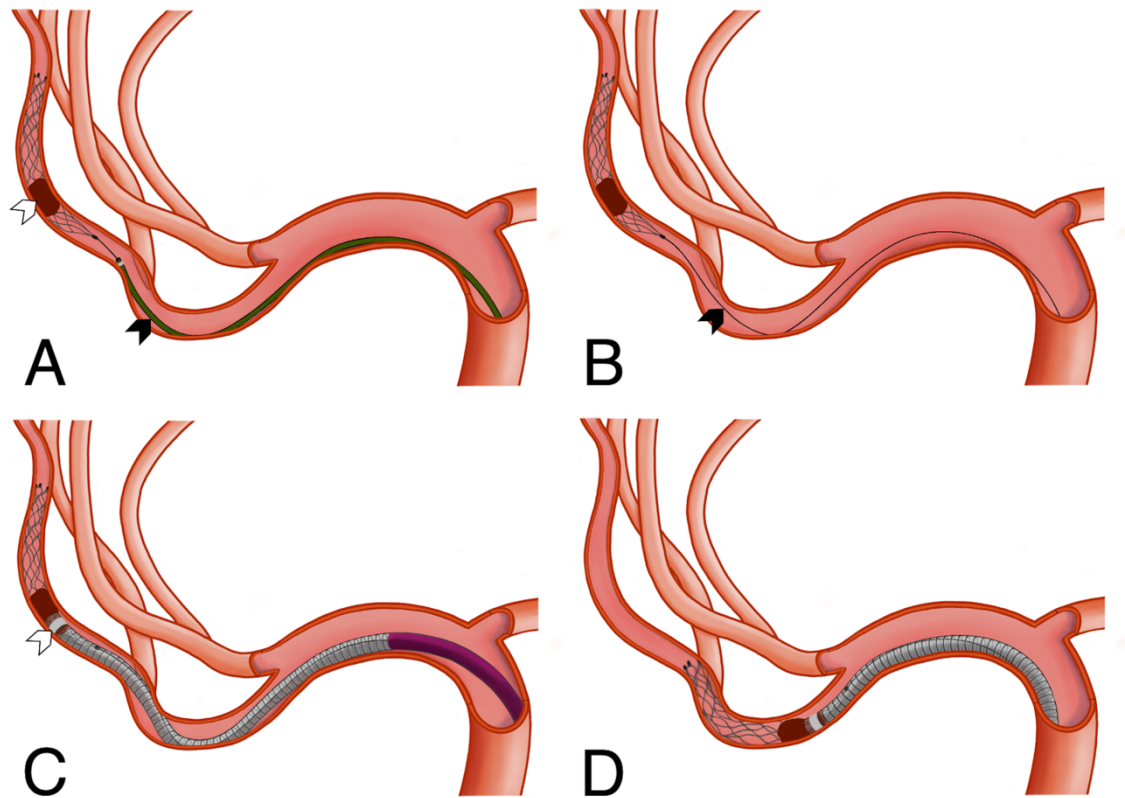


Figure 1. Illustrations depicting the blind exchange with mini pinning technique. (A), A 0.017'' microcatheter (black arrowhead) is initially navigated distal to the thrombus and the mini stent retriever is deployed with the proximal third across the occlusion site (white arrowhead); (B), The microcatheter is completely removed leaving the stent retriever pusher wire bare (black arrowhead). The low-profile aspiration catheter is advanced over the retriever pusher wire – blind exchange; (C), after connecting the suction pump, the aspiration catheter is advanced into the face of the clot (white arrowhead) while the stent retriever proximal portion is partially recaptured – mini pinning; (D), Both the stent retriever and aspiration catheter are withdrawn as a unit.

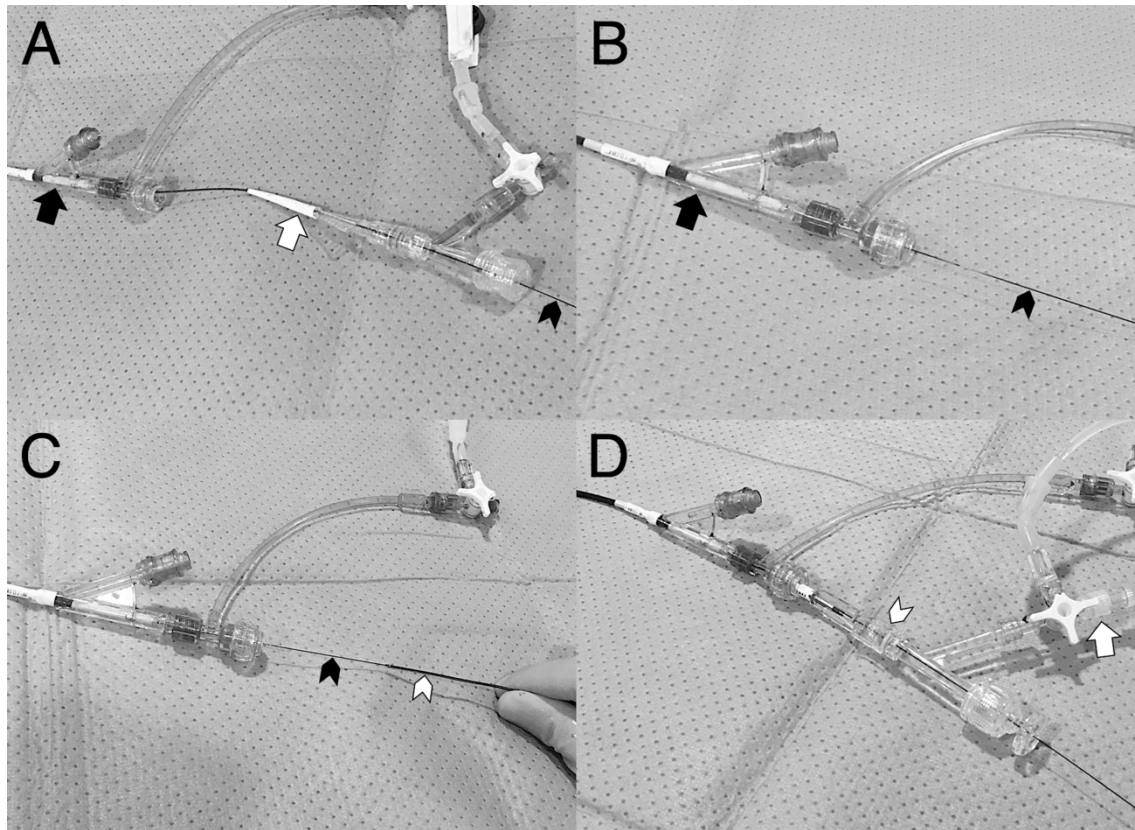


Figure 2. Blind exchange maneuver. (A), Initial biaxial approach with the BGC (black arrow) and the 0.017'' microcatheter (Headway 17, white arrow). Note the Catch Mini 3x20 mm stent retriever pusher wire (black arrowhead) protruding from the microcatheter; (B), After the stent retriever is deployed, the microcatheter is removed leaving the retriever pusher wire (black arrowhead) alone in the BGC (black arrow); (C), The low-profile aspiration catheter (3MAX, white arrowhead) is advanced over the retriever pusher wire (black arrowhead); (D), The suction pump (white arrow) is connected to the aspiration catheter hemostatic valve (white arrowhead) and advanced into the occlusion site.

Image analysis

Angiograms before and after each thrombectomy pass performed over MeVOs and the post-intervention and 24h cranial CT scans were independently reviewed by two interventional neuroradiologists blinded to the MT technique used (stent retriever vs BEMP technique) and in cases where the angiographic/CT findings didn't match, the final assessment was reached by consensus. The image review included the occlusion site, the MeVO eTICI recanalization score, the presence of emboli to unwanted territory after the MT attempt and hemorrhagic complications in the CT scan.

Patient analysis

The patient baseline characteristics, secondary procedural findings and clinical outcomes were collected from our neurointerventional prospective register together with the Neurology department. This included the MeVO clinical presentation (primary isolated MeVO, primary MeVO plus other proximal occlusion or secondary MeVO in cases where the origin is clot fragmentation after a previous MT pass and embolism into the same or new territory), the etiology of the thrombus (atherothrombotic, cardioembolic, dissection or undetermined), the devices used, the number of attempts with the front-line technique, the need of rescue therapy and the mortality and functional outcome at 90 days.

Outcome

The primary outcome of our study was the rate of MeVO first-pass recanalization eTICI 2c or 3. Secondary efficacy endpoints included the MeVO end-of-procedure eTICI recanalization rates, number of MT attempts with the front-line technique, the use of rescue therapy (use of other MT device or technique after failure of the front-line approach) and the rate of mortality and good outcome (mRS 0-2) at 90 days.

The safety outcome endpoints recorded were emboli to distal or proximal vessels of the same territory or to a different territory after the MT attempt and the presence of subarachnoid hemorrhage, parenchymal hematoma type I/II(13) and symptomatic intracranial hemorrhage (sICH).

Statistical analysis

Statistical analysis was performed using IBM SPSS Statistics version 25 (IBM Corp, Armonk, NY). The categorical variables are presented as number and frequency while quantitative variables are presented as median +/- interquartile range or mean +/- standard deviation. Patients were divided in two groups according to the MT technique used (stent retriever vs BEMP technique). For comparing categorical variables between the two groups we used chi-square

test or Fisher exact test and when comparing quantitative variables Mann-Whitney U test was employed. Multivariable logistic regression analysis was performed in order to identify independent variables associated with MeVO first-pass eTICI 2c or 3 recanalization. Firstly, we performed a univariable logistic regression analysis with the variables potentially associated with vessel recanalization: age, initial CT ASPECTS, baseline NIHSS, time from onset to groin, use of iv thrombolysis, occlusion sites, types of presentation, clot origins, the stent retriever employed and the use of the BEMP technique. To maximize sensitivity, those variables with a univariable association of $p < 0.20$ were included into a multivariable logistic regression model. Quantitative variables were not dichotomized, but adjusted per 1-year increase (age), 1-point increase (ASPECTS and NIHSS) and 1-minute increase (time from onset to groin). In addition, to ensure that multicollinearity did not impact the results, variance inflation factor was tested on all independent variables. Associations are presented as odds ratios (ORs) with corresponding 95% confidence intervals.

RESULTS

Patient inclusion

Three hundred and forty-eight patients underwent MT for acute ischemic stroke during the study period. A total of 246 patients were excluded from the present study due to occlusion of the basilar artery (26 cases), occlusion in distal ICA or M1 segment of the MCA (197 cases) and proximal M2 occlusions (23 cases). In none of the excluded cases were thrombectomy attempts performed on MeVOs secondary to clot fragmentation with distal embolism. Finally, 102 patients/106 different arteries underwent MT (mini stent retrievers ($n = 50$) vs BEMP technique ($n = 56$)) for MeVOs, and therefore were included in the present study.

Baseline characteristics

The ratio of female:male patients included in the study was 1:1, with a mean age and standard deviation of 69.2 ± 14.9 years. There were no statistical differences between groups regarding demographics, cardiovascular risk factors, ASPECTS score on initial CT, clinical severity using the NIHSS score, the use of iv

thrombolysis, time from onset to femoral puncture, time from puncture to recanalization and fluoroscopy time (Table 1).

Outcomes

The procedural, safety and clinical outcomes are shown in Table 3. At the first pass, the BEMP technique group achieved a significantly higher rate of MeVO eTICI 2c/3 recanalization (57% vs 34%, $p = 0.017$) as well as a higher MeVO eTICI 2c/3 recanalization at the end of the procedure (66% vs 46%, $p = 0.037$). Furthermore, the need of rescue therapy different to the front-line approach was significantly lower in the BEMP technique group ($n = 4$, 7.1%) compared to the mini stent retriever group ($n = 11$, 22%; $p = 0.028$).

The rate of first pass (64% vs 50%, $p = 0.137$) and final (78.5% vs 78%, $p = 0.856$) MeVO eTICI \geq 2b recanalization were comparable between groups. No differences were found regarding the number of thrombectomy passes used with the front-line technique and there was a balanced distribution in terms of the use of the three stent retrievers (Catch Mini 3x15/3x20 mm and Aperio 3.5x28 mm) between both groups. The low-profile DAC most frequently employed in the BEMP technique group was 3MAX ($n = 30$, 53.6%).

Concerning the safety outcomes, the incidence of distal or proximal emboli to the same territory after the thrombectomy pass was comparable between groups, however, statistical differences were found in regard to emboli to new territory as it was significantly lower using the BEMP technique ($n = 1$, 1.8%) compared to mini stent retriever ($n = 6$, 12%; $p = 0.035$). To assess the occurrence of bleeding complications directly related to the front-line technique, the 15 cases in which rescue therapy was required were excluded. No differences were found between groups in relation to the development of subarachnoid hemorrhage or intraparenchymal hematoma, nevertheless there was a higher incidence of sICH in the mini stent retriever group (12.8%) compared to the BEMP group (1.9%; $p = 0.038$).

The clinical outcomes were comparable between groups with an overall mortality at three months of 21.2% (n = 22) and a rate of functional independence (mRS 0-2) at three months of 52.0% (n = 53).

Predictors of first pass recanalization

To find independent variables associated with the main outcome (MeVO first-pass eTICI 2c or 3 recanalization), variables with a $p < 0.20$ in the univariable logistic regression analysis (BEMP technique, M3 occlusion, atherothrombotic origin of the clot and the use of Catch Mini 3x15 mm) were included in the multivariable logistic regression analysis (Table I in the online-only Data Supplement) where the sole independent factor associated with MeVO first pass eTICI 2c/3 recanalization was the use of the BEMP technique ($p = 0.018$) with an odds ratio of 2.72 (95% CI 1.19 – 6.22).

Table 1. Baseline characteristics and procedural times between groups.

	Patients treated with mini stent retriever (n = 49)	Patients treated with BEMP technique (n = 53)	<i>p</i> value
Age, mean \pm SD	68.7 \pm 16.2	67.7 \pm 13.7	0.876
Female sex	25 (51.0%)	26 (59.0%)	0.843
Hypertension	35 (71.4%)	35 (66.0%)	0.558
Diabetes Mellitus	13 (26.5%)	12 (22.6%)	0.648
Dyslipidemia	26 (53.1%)	21 (39.6%)	0.174
Smoker	18 (36.7%)	17 (32.1%)	0.620
Atrial fibrillation	28 (57.1%)	30 (56.6%)	0.956
Initial BGL (mg/dL), mean \pm SD	126.1 \pm 29.2	133.1 \pm 41.4	0.355
ASPECTS, median (IQR)	8.5 (7 – 10)	9 (8 – 10)	0.505
NIHSS, median (IQR)	16.5 (12 – 20)	16 (8.75 – 20.25)	0.336
Use of iv tPA	19 (38.8%)	22 (41.5%)	0.778
Time onset-puncture (hours)	4.5 \pm 2.2	4.3 \pm 3.3	0.215
Time puncture-recanalization (min)	55.4 \pm 30.9	44.9 \pm 21.6	0.077
Time of fluoroscopy (min)	17.4 \pm 7.2	16.8 \pm 5.1	0.816

BEMP indicates blind exchange with mini pinning; SD, standard deviation; BGL, blood glucose level; ASPECTS, Alberta Stroke Program Early CT Score; IQR, interquartile range; NIHSS, National Institutes of Health Stroke Scale; IV, intravenous; and tPA, tissue-type plasminogen activator.

Table 2. MeVO characteristics.

	Mini stent retriever (n = 50)	BEMP technique (n = 56)	p value
Occlusion site			
MCA	39 (78.0%)	41 (73.2%)	0.568
ACA	9 (18.0%)	12 (21.4%)	0.658
PCA	2 (4.0%)	3 (5.3%)	0.742
MCA segments			
Mid M2	16 (32.0%)	22 (39.3%)	0.435
Distal M2	20 (40.0%)	14 (25.0%)	0.099
M3	3 (6.0%)	5 (8.9%)	0.569
ACA segments			
A1	2 (4.0%)	1 (1.8%)	0.493
A2	6 (12.0%)	7 (12.5%)	0.938
A3	1 (2.0%)	4 (7.1%)	0.212
PCA segments			
P1	1 (2%)	1 (1.8%)	0.935
Distal PCA	2 (4.0%)	2 (3.6%)	0.626
Type of presentation			
Primary isolated	15 (30.0%)	21 (37.5%)	0.416
Primary plus proximal occlusion	4 (8.0%)	6 (10.7%)	0.633
Secondary to same territory	26 (52.0%)	23 (41.1%)	0.260
Secondary to new territory	5 (10.0%)	6 (10.7%)	0.904
Clot origin			
Atherothrombotic	3 (6.0%)	5 (8.9%)	0.569
Cardioembolic	33 (66.0%)	39 (69.6%)	0.688
Dissection	3 (6.0%)	5 (8.9%)	0.569
Undetermined	11 (22.0%)	7 (12.5%)	0.193

MeVO indicates medium vessel occlusion; BEMP, blind exchange with mini pinning; MCA, middle cerebral artery; ACA, anterior cerebral artery; and PCA, posterior cerebral artery.

Table 3. Procedural, safety and clinical outcomes between groups.

	Mini stent retriever (n = 50)	BEMP technique (n = 56)	p value
Procedural outcomes			
MeVO first pass recanalization			
eTICI 2c/3	17 (34.0%)	32 (57.1%)	0.017
eTICI 2b/2c/3	25 (50.0%)	36 (64.3%)	0.137
MeVO end of procedure recanalization			
eTICI 2c/3	23 (46.0%)	37 (66.1%)	0.037
eTICI 2b/2c/3	39 (78.0%)	44 (78.6%)	0.856
Devices used			
Catch Mini 3x15 mm	10 (20.0%)	8 (14.3%)	0.434
Catch Mini 3x20 mm	26 (52.0%)	25 (44.6%)	0.336
Aperio 3.5x28 mm	14 (28.0%)	23 (41.1%)	0.159
Arc Mini	N/A	26 (46.4%)	N/A
3MAX	N/A	30 (56.6%)	N/A
No. of attempts with primary device*	1 (1 – 2)	1 (1 – 1)	0.365
Need of rescue therapy	11 (22.0%)	4 (7.1%)	0.028
Safety outcomes			
Subarachnoid hemorrhage†	11/39 (28.2%)	12/52 (23.1%)	0.577
Intraparenchymal hemorrhage†	7/39 (17.9%)	6/52 (11.5%)	0.387
sICH†	5/39 (12.8%)	1/52 (1.9%)	0.038
Emboli distal to same territory	9 (18.0%)	9 (16.1%)	0.792
Emboli proximal to same territory	3 (6.0%)	2 (3.6%)	0.556
Emboli to new territory	6 (12.0%)	1 (1.8%)	0.035
Clinical outcomes‡			
Mortality at 90 days	11/49 (22.4%)	11/53 (20.8%)	0.835
mRS 0-2 at 90 days	26/49 (53.1%)	27/53 (50.9%)	0.831

Numbers in bold indicate significant statistical differences.

*Data presented as median (IQR).

†Cases in which rescue therapy was required were excluded.

‡Over the total number of patients.

BEMP indicates blind exchange with mini pinning; MeVO, medium vessel occlusion; eTICI, expanded Thrombolysis in Cerebral Ischemia; N/A, not applicable; sICH, symptomatic intracranial hemorrhage; and mRS, modified Rankin scale.

DISCUSSION

In this study we demonstrated that MT using the recently described technique combining a mini stent retriever and a low-profile DAC (BEMP technique) was more effective and safer than the mini stent retriever alone approach in patients with acute ischemic stroke and MeVOs. The main outcome of our study was MeVO first pass eTICI 2c/3 recanalization since it has been proven that first pass complete recanalization is associated with better clinical outcomes and should be the aim in MT(14,15).

Several advantages were speculated in the use of a combined technique compared with single device techniques in MeVOs which led us to a change in the front-line approach. First, the mini stent retriever allows a distal trapping of the clot while the vacuum-assisted aspiration reaches the proximal side allowing a capture of the thrombus by both sides(16,17), therefore the higher fragmentation risk caused by tortuous distal vessels, longer withdrawal time and distance to the BCG is minimized. This strong clot capture led in our study to an achievement of a higher rate of MeVO complete/near complete recanalization (eTICI 2c/3) at the first pass and at the end of the procedure (Figure 3), in addition to a lower incidence of distal emboli to new territory during the MT pass and a lower need for rescue therapy after the failure of front-line approach.

Moreover, by capturing part of the mini stent retriever by the low-profile DAC (mini pinning) there is less contact surface between the stent retriever and the artery wall reducing the radial and tractional force exerted by the mini stent retriever on medium-sized branches, hence reducing the risk of vessel laceration in MeVO MT(18). While in our study no differences were found in the occurrence subarachnoid hemorrhage or parenchymal hematoma, there was a higher incidence of sICH in the mini stent retriever group. The latter is one of the most feared complications of MT, particularly in the case of MeVOs as it can lead to a significant clinical worsening. Among the 5 patients with sICH in the mini stent retriever group, none achieved a first-pass effect with an average of 2.5 passes with the mini stent retriever and in four of them a SAH was noted on post-procedure cone beam CT. The only patient with sICH in the BEMP group

achieved eTICI 2c recanalization on the first pass, without early bleeding complications, however a parenchymal hematoma type II was demonstrated on the 24h CT scan. The increased number of thrombectomy passes with the consequent risk of arterial perforation with the microwire and vessel stretching when performing a MT pass may have led to a higher rate of sICH in the mini stent retriever group. Furthermore, in a study comparing the use of mini stent retriever versus ADAPT technique with 3MAX in MeVOs(10) a higher number of hemorrhagic complications was observed in the mini stent retriever group. Hence, we believe that in addition to the first-pass effect, the added benefit of partial capturing of the stent retriever by the DAC in the combined MT approach is relevant to avoid these complications. This issue should be further addressed with randomized controlled trials.

Despite the fact that the use of the BEMP technique was independently associated with a higher rate of MeVO first pass eTICI 2c/3 recanalization, this was not reflected in the clinical outcomes, with no difference between the two groups in terms of mortality or functional independence at three months. This presumably relates to differences on the type of occlusion at presentation (primary occlusion or secondary from a proximal vessel embolism during thrombectomy) and due to the heterogeneity of MeVO locations with a high variability of the tissue at-risk among subjects.

Our findings are similar to the study conducted by Haussen et al(12). In the latter they analyzed 22 patients with MT performed on MeVOs using the BEMP technique and compared them with 137 patients treated with a single low-profile device approach (mini stent retriever alone or ADAPT technique). They demonstrated a higher rate of successful eTICI \geq 2b vessel recanalization in favor of the BEMP technique (80% vs 56%; $p = 0.03$) however failed to achieve a higher rate of first pass complete (TICI 3) recanalization (60% vs 40%; $p = 0.07$), probably due to the low number of cases included in the combined technique cohort. In addition, the only devices used in their study were Trevo 3x20 mm (Stryker, Kalamazoo, MI) and 3MAX, while in our study we have shown that the BEMP technique in MeVOs is safe and effective using various devices without

outcome differences between them, hence with greater extrapolation to the daily clinical practice.

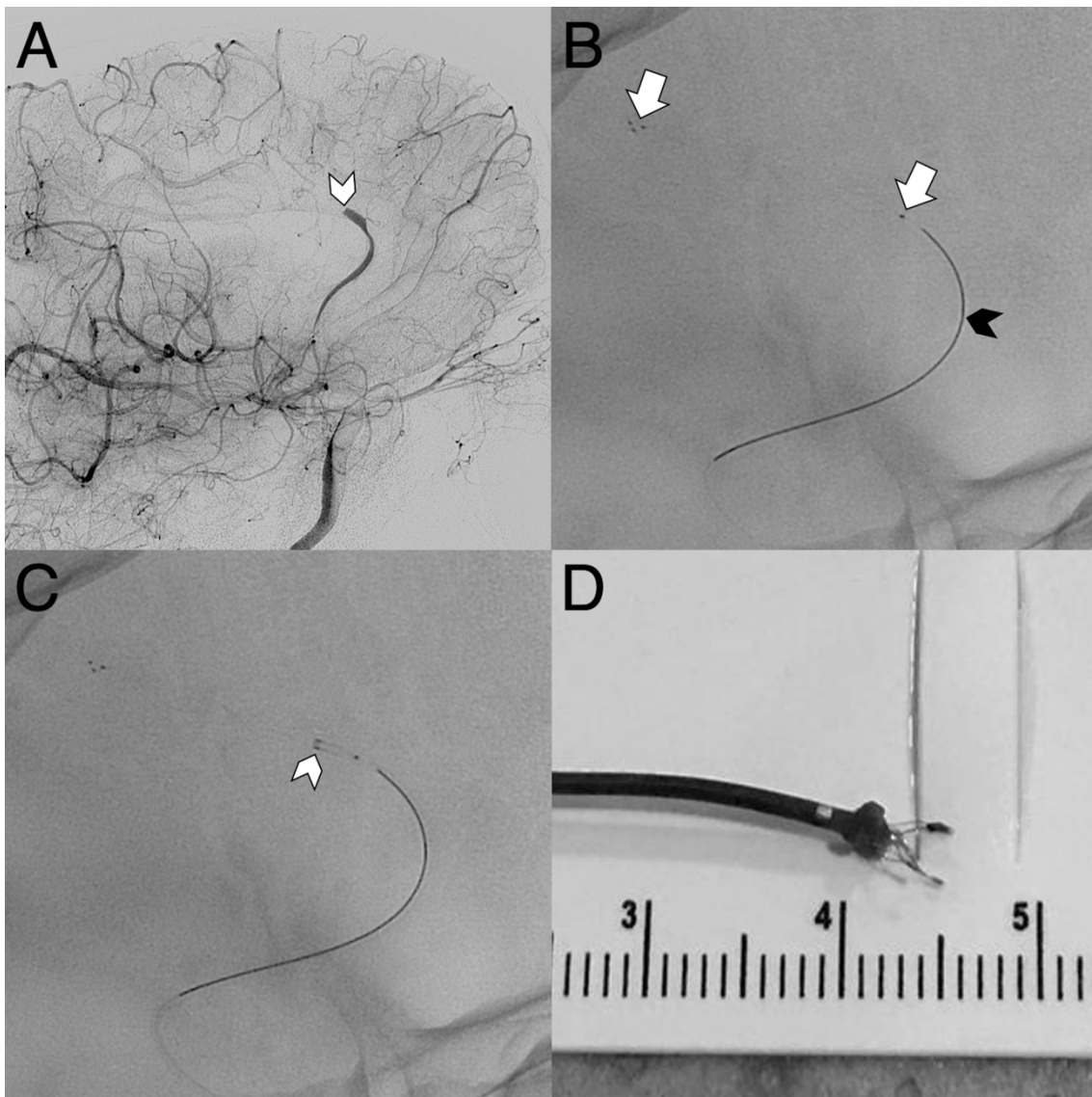


Figure 3. Elderly patient with an acute onset of left-sided hemiplegia and complete neglect (NIHSS 15). ASPECTS was 10 and CT angiography showed an occlusion of the proximal M1 segment of the right MCA. After a thrombectomy attempt, the MCA was recanalized though the lateral right ICA angiogram (A) demonstrates an embolus to the A2 segment of the right ACA (white arrowhead); Lateral unsubtracted one-shot image (B) shows the stent retriever (Catch Mini 3x20 mm, white arrows) deployed over the occlusion site, attached to the bare retriever pusher wire (black arrowhead) after the microcatheter removal; (C), The low-profile aspiration catheter (3MAX, white arrowhead) is advanced over the retriever pusher wire and after the suction pump connection, the stent retriever proximal portion is partially recaptured by the aspiration catheter – mini pinning; After retrieving both devices as a unit, picture (D) shows the clot captured proximally by the 3MAX and distally by the Catch Mini.

Other combined MT approaches have been described for MeVOs(19,20). Miura et al(20) described a technique in which a Trevo Pro 14 microcatheter (Stryker, Kalamazoo, MI) is inserted into the 3MAX catheter without a hemostatic valve, ensuring 40 mm of the micro-catheter protruding beyond the 3MAX tip. Once the stent retriever is deployed over the occlusion, the microcatheter is removed and a hemostatic valve and the suction pump are connected to the 3MAX catheter hub. Despite demonstrating a higher rate of first pass eTICI 2c/3 recanalization compared to single device approach techniques (71% vs 16%, $p < 0.001$), they did not exclusively employ low-profile devices. A disadvantage of this technique is that during vessel navigation up to crossing the thrombus and deploying the stent retriever, the dead space between the 3MAX and the microcatheter is not connected to a saline flush, with the consequent risk of thrombus formation. In addition, current DACs are longer (160 cm) than conventional 0.017" microcatheters thus the latter would not protrude from the 3MAX tip. An exception is the Headway Duo (Microvention, Aliso Viejo, CA) microcatheter, which measures up to 167 cm, allowing for navigation in a coaxial manner with low-profile aspiration catheters, however, due to its 0.013" internal diameter it is not fully compatible with all available mini stent retrievers. The BEMP technique derived of the need to overcome this constraint. Given the stiffness of the stent retriever's pusher wire and that the stent is anchored across the intracranial occlusion site, there is no risk of distal migration or losing the pusher wire into the patient during the catheter blind exchange maneuver(12). Therefore, the BEMP technique allows the employment of any mini stent retriever regardless of the length of the microcatheter or the low-profile DAC. Nevertheless, given the poor natural history of MeVO strokes, the increased tendency to full vessel recanalization and the growing evidence of the safety and effectiveness of MT on smaller vessels, MeVO-specific outcome measurement tools should be developed and manufacturers must design appropriate devices to fill this vacancy.

Our work has several limitations, including that it is an observational retrospective study, conducted in a single center, thus the results should be interpreted with caution since a selection bias may have been incurred. The

BEMP technique has only been compared with mini stent retrievers and not with other approaches such as the ADAPT technique with low-profile DACs. In addition, there is a lack of accuracy in defining vascular recanalization rates in medium-vessel vascular territories and an absence of appropriate outcome assessment tools, which may constitute a significant weakness. Since we have compared a new technique to a previously used one, the greater experience of operators in treating MeVOs in the BEMP period may have affected the differences found in the effectiveness between the two techniques. However, the population recruited in the study derives from a prospective registry of consecutive patients and given that the review of the angiogram images and the post-intervention CT were done blind to the technique used and considering that the choice of using the mini stent retriever technique or the BEMP technique was due to a change in the front-line approach with no difference between the main devices used in each period we believe that there is no major source of bias in the results of our work.

CONCLUSION

The use of the blind-exchange/mini pinning technique for MeVOs in acute ischemic stroke has proven to be a safe and effective technique and was independently associated with a higher rate of first pass eTICI 2c/3 medium vessel recanalization compared to mini stent retriever alone. Further prospective studies as well as an assessment of the related costs of using an additional device should be considered.

SOURCES OF FUNDING

None.

DISCLOSURES

MM reports personal fees from Stryker, Balt and Cardiva outside the submitted work.

REFERENCES

1. Goyal M, Menon BK, Van Zwam WH, Dippel DWJ, Mitchell PJ, Demchuk AM, Davalos A, Majoie C, Van Der Lugt A, De Miquel M, et al. Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: A meta-analysis of individual patient data from five randomised trials. *Lancet*. 2016;387:1723–1731.
2. Goyal M, Ospel JM, Menon BK, Hill MD. MeVO: the next frontier? *J Neurointerv Surg*. 2020;0:9–11.
3. Sarraj A, Sangha N, Hussain MS, Wisco D, Vora N, Eljovich L, Goyal N, Abraham M, Mittal M, Feng L, et al. Endovascular therapy for acute ischemic stroke with occlusion of the middle cerebral artery M2 segment. *JAMA Neurol*. 2016;73:1291–1296.
4. Saber H, Narayanan S, Palla M, Saver JL, Nogueira RG, Yoo AJ, Sheth SA. Mechanical thrombectomy for acute ischemic stroke with occlusion of the M2 segment of the middle cerebral artery: A meta-analysis. *J Neurointerv Surg*. 2018;10:620–624.
5. Menon BK, Al-Ajlan FS, Najm M, Puig J, Castellanos M, Dowlathshahi D, Calleja A, Sohn SI, Ahn SH, Poppe A, et al. Association of clinical, imaging, and thrombus characteristics with recanalization of visible intracranial occlusion in patients with acute ischemic stroke. *JAMA*. 2018;320:1017–1026.
6. Hofmeister J, Kulcsar Z, Bernava G, Pellaton A, Yilmaz H, Erceg G, Vargas MI, Lövblad KO, Machi P. The Catch Mini stent retriever for mechanical thrombectomy in distal intracranial occlusions. *J Neuroradiol*. 2018;45:305–309.
7. Müller-Eschner M, You SJ, Jahnke K, Kammerer S, Foerch C, Pfeilschifter W, Lauer A, Wagner M. Introducing the New 3.5/28 Microstent Retriever for Recanalization of Distal Cerebral Arteries in Acute Stroke: Preliminary Results. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2019;42:101–109.
8. De Marini P, Nayak S, Zhu F, Bracard S, Anxionnat R, Tonnelet R, Liao L, Richard S, Mione G, et al. A direct aspiration first pass technique with the

- new ARC catheter for thrombectomy of large vessel occlusion strokes: A multicenter study. *Interv Neuroradiol.* 2019;25:187–193.
9. Altenbernd J, Kuhnt O, Hennigs S, Hilker R, Loehr C. Frontline ADAPT therapy to treat patients with symptomatic M2 and M3 occlusions in acute ischemic stroke: Initial experience with the Penumbra ACE and 3MAX reperfusion system. *J Neurointerv Surg.* 2018;10:435–440.
 10. Haussen DC, Eby B, Al-Bayati AR, Grossberg JA, Rodrigues GM, Frankel MR, Nogueira RG. A comparative analysis of 3MAX aspiration versus 3 mm Trevo Retriever for distal occlusion thrombectomy in acute stroke. *J Neurointerv Surg.* 2020;12:279–283.
 11. Barchetti G, Cagnazzo F, Raz E, Barbagallo G, Toccaceli G, Peschillo S. Mechanical Thrombectomy of Distal Occlusions Using a Direct Aspiration First Pass Technique Compared with New Generation of Mini-0.017 Microcatheter Compatible–Stent Retrievers: A Meta-Analysis. *World Neurosurg.* 2020;134:111–119.
 12. Haussen DC, Al-Bayati AR, Eby B, Ravindran K, Rodrigues GM, Frankel MR, Nogueira RG. Blind exchange with mini-pinning technique for distal occlusion thrombectomy. *J Neurointerv Surg.* 2020;12:392–395.
 13. Von Kummer R, Broderick JP, Campbell BCV, Demchuk A, Goyal M, Hill MD, Treurniet KM, Majoie CBLM, Marquering HA, Mazya MV, et al. The heidelberg bleeding classification: Classification of bleeding events after ischemic stroke and reperfusion therapy. *Stroke.* 2015;46:2981–2986.
 14. Nikoubashman O, Dekeyzer S, Riabikin A, Keulers A, Reich A, Mpotsaris A, Wiesmann M. True First-Pass Effect: First-Pass Complete Reperfusion Improves Clinical Outcome in Thrombectomy Stroke Patients. *Stroke.* 2019;50:2140–2146.
 15. Dargazanli C, Fahed R, Blanc R, Gory B, Labreuche J, Duhamel A, Marnat G, Saleme S, Costalat V, Bracard S, 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;49:1189–1196.

16. Maus V, Behme D, Kabbasch C, Borggrefe J, Tsogkas I, Nikoubashman O, Wiesmann M, Knauth M, Mpotsaris A, Psychogios MN. Maximizing First-Pass Complete Reperfusion with SAVE. *Clin Neuroradiol.* 2018;28(3):327–338.
17. Massari F, Henninger N, Lozano JD, Patel A, Kuhn AL, Howk M, Perras M, Brooks C, Gounis MJ, Kan P, et al. ARTS (Aspiration-Retriever Technique for Stroke): Initial clinical experience. *Interv Neuroradiol.* 2016;22:325–332.
18. Wan Y, Yang I-H, Orru E, Krings T, Tsang ACO. Endovascular Thrombectomy for Distal Occlusion Using a Semi-Deployed Stentriever: Report of 2 Cases and Technical Note. *Neurointervention.* 2019;14:137–141.
19. Munich SA, Vakharia K, Levy EI. Left M2 Occlusion with Thrombolysis in Cerebral Infarction (TICI) 2b Recanalization Using “solumbra” Technique: Video Case. *Clin Neurosurg.* 2019;85:S68–69.
20. Miura M, Shindo S, Nakajima M, Namitome S, Wada K, Nagao Y, Sugimura Y, Terasaki T, Ando Y. Stent Retriever-Assisted Continuous Aspiration for Distal Intracranial Vessel Embolectomy: The Distal Combined Technique. *World Neurosurg.* 2019;131:e495–502.

Supplemental Table I. Results of the multicollinearity test and univariable and multivariable logistic regression analysis for MeVO first pass mTICI 2c/3 recanalization.

	VIF	OR	95% CI	p value
Variables included in the univariable model				
Age (per 1-year increase)	1.47	0.97	0.91-1.03	0.839
Baseline NIHSS (per 1-point increase)	1.56	1.09	0.88-1.35	0.344
Initial CT ASPECTS (per 1-point increase)	1.58	1.01	0.98-1.05	0.419
Onset to puncture time (per 1-minute increase)	1.18	0.98	0.97-1.00	0.751
Use of iv tPA	1.31	1.36	0.62-3.01	0.435
Mid M2 occlusion*		1.29	0.58-2.88	0.525
Distal M2 occlusion	1.43	1.13	0.49-2.57	0.765
M3 occlusion	1.32	0.26	0.05-1.35	0.110†
A1 occlusion	1.39	1.74	0.15-19.82	0.653
A2 occlusion	1.41	1.00	0.31-3.21	0.996
A3 occlusion	1.70	0.55	0.08-3.48	0.532
P1 occlusion	1.22	0.85	0.05-14.07	0.914
Distal PCA occlusion	1.19	1.74	0.15-19.85	0.653
Primary isolated occlusion*		0.79	0.35-1.77	0.577
Primary occlusion plus proximal occlusion	1.35	1.32	0.35-4.99	0.679
Secondary occlusion to same territory	1.63	1.11	0.51-2.37	0.799
Secondary occlusion to new territory	2.26	1.03	0.29-3.62	0.957
Atherothrombotic origin	1.34	0.26	0.05-1.35	0.110†
Cardioembolic origin*		1.25	0.55-2.83	0.593
Dissection origin	1.46	0.84	0.20-3.59	0.824
Undetermined origin	1.36	1.43	0.50-4.04	0.495
Use of Catch Mini 3x15 mm	1.85	0.48	0.17-1.36	0.170†
Use of Catch Mini 3x20 mm*		1.36	0.63-2.93	0.428
Use of Aperio 3.5x28 mm	1.29	1.01	0.45-2.26	0.966
Use of BEMP technique	1.18	2.58	1.17-5.69	0.018†
Variables included in the multivariable model				
M3 occlusion		0.32	0.06-1.84	0.205
Atherothrombotic origin		0.27	0.48-1.56	0.146
Use of Catch Mini 3x15 mm		0.47	0.15-1.46	0.193
Use of BEMP technique		2.72	1.19-6.22	0.018

Numbers in bold indicate significant statistical differences in the multivariable analysis.

*Independent variables excluded from multicollinearity test (predicted from one or more of the other independent variables).

†Variables with $p < 0.20$ in univariable analysis were included in the multivariable analysis.

MeVO indicates medium vessel occlusion; mTICI, modified Thrombolysis in Cerebral Ischemia; VIF, variance inflation factor; OR, odds ratio; CI, confidence interval; NIHSS, National Institutes of Health Stroke Scale; ASPECTS, Alberta Stroke Program Early CT Score; IV, intravenous; tPA, tissue-type plasminogen activator; PCA, posterior cerebral artery; and BEMP, blind exchange with mini pinning.

3.4. Use of intracranial stent as rescue therapy after mechanical thrombectomy failure—9-year experience in a comprehensive stroke centre

This is a pre-print of an article published in *Neuroradiology*. The final authenticated version is available online at: <http://dx.doi.org/10.1007/s00234-020-02487-9>.

Esta es una pre-impresión de un artículo publicado en *Neuroradiology*. La versión final autenticada está disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s00234-020-02487-9>.

Use of intracranial stent as rescue therapy after mechanical thrombectomy failure—9-year experience in a comprehensive stroke centre

C. Pérez-García, C. Gómez-Escalonilla, S. Rosati, L. López-Ibor, J. A. Egido, P. Simal & M. Moreu

Neuroradiology

A Journal Dedicated to Neuroimaging and Interventional Neuroradiology

ISSN 0028-3940

Volume 62

Number 11

Neuroradiology (2020) 62:1475-1483

DOI 10.1007/s00234-020-02487-9

ABSTRACT

Purpose: There is no established rescue treatment in patients with mechanical thrombectomy (MT) failure. Our aim is to analyse whether the use of an intracranial stent improves prognosis in these patients.

Methods: Retrospective analysis of a prospective cohort of patients with ischemic stroke due to middle cerebral artery occlusion (MCA) or distal intracranial carotid artery (ICA) occlusion, from September 2009 to April 2019 in our comprehensive stroke care centre. Patients with MT failure were identified and dichotomized into two groups according to whether or not an intracranial stent was implanted. We analysed clinical outcomes in both groups.

Results: There was MT failure in 60 patients (14%) of the 433 with large vessel occlusion in distal ICA and proximal MCA. A stent was placed in 20 of them (33.3%). Compared to patients without rescue stenting, they showed better rates of independence at 3 months (mRS \leq 2) 45% vs 2.5% ($p < 0.001$) and lower mortality 15% vs 50% ($p = 0.009$), maintaining statistical significance after multivariate analysis, without a significant increase of the rate of symptomatic intracranial haemorrhage ($p = 0.209$).

Conclusions: Placement of an intracranial stent as rescue therapy after MT failure was associated with better clinical outcome without significant increase in haemorrhagic complications. We believe that this procedure should be appraised in these patients.

ABBREVIATIONS

EVT = endovascular treatment; LVO = large vessel occlusion; mTICI = modified Thrombolysis in Cerebral Ischemia; ICA = internal carotid artery; MCA = middle cerebral artery; ICAS = intracranial atherosclerotic stenosis; NIHSS = National Institutes of Health Stroke Scale; mRS = modified Rankin Scale; tPA = tissue plasminogen activator; GPI = glycoprotein IIb/IIIa inhibitor; SG = stenting group; NSG = non-stenting group; sICH = symptomatic intracranial haemorrhage.

KEYWORDS

Stroke; Rescue stenting; Intracranial stent; Intracranial stenosis

INTRODUCTION

Endovascular treatment (EVT) in patients with acute ischemic stroke, with or without intravenous administration of fibrinolysis, is the treatment of choice in patients where a large vessel occlusion (LVO) is demonstrated(1). Since the publication of the five clinical trials(2–6), reperfusion rates, defined as a modified Thrombolysis in Cerebral Ischemia (mTICI) grade 2b or 3 have been increasing and it has been demonstrated that achieving a greater degree of vessel reperfusion is one of the major prognostic factors(7–9).

Less than 15% of patients with distal internal carotid artery (ICA) or M1 segment of the middle cerebral artery (MCA) occlusions achieve functional independence at 3 months if the vessel is not recanalized (mTICI 0-1) after EVT and the frequency of TICI 0-1 is between 10% and 20% of all mechanical thrombectomy procedures(10). There are multiple reasons for the failure of thrombectomy, where a pre-existing intracranial atherosclerotic stenosis (ICAS) stands out(11), although the incidence varies from 8.3% to 60% depending on the population, as it is more frequent in black, Asian, and Hispanic(12). There is no established treatment for these patients with ICAS and LVO since both the techniques with stent-retriever and contact aspiration have proven to be ineffective. Many options have been postulated, nevertheless, permanent placement of a intracranial stent has been suggested as a primary or rescue modality for anterior circulation LVO secondary to ICAS(13).

Our goal in this study is to evaluate patients where we were unable to recanalize the distal ICA or M1 MCA occlusions with classic mechanical thrombectomy techniques in a single tertiary care centre. We compared patients in whom we deployed an intracranial stent (stenting group) with patients in whom they were left without further treatment (non-stenting group).

METHODS

General Study Protocol

We retrospectively evaluated a prospective database for 433 consecutive patients with acute stroke attributable to proximal anterior circulation LVO who underwent mechanical thrombectomy in a comprehensive stroke centre between September 2009 and April 2019.

All patients undergoing EVT for acute stroke were recorded in our hospital neurointerventional prospective register. Among other items, demographic characteristics, cardiovascular risk factors and systolic blood pressure. At admission, discharge and at 90 days both clinical and functional status were assessed with the National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) and the modified Rankin Scale (mRS), respectively.

Imaging Protocol

All patients with clinical suspicion of stroke had a CT scan performed to rule out intracranial haemorrhage, ASPECT score was evaluated and a distal ICA or MCA hyperdensity was also sought out. A multiphase CT angiography was then performed to demonstrate the LVO and to assess the collateral flow. If indicated, the tissue plasminogen activator (tPA) was administered intravenously, and then EVT was performed without waiting for the fibrinolytic to take effect

Interventional protocol

The indication for mechanical thrombectomy was a baseline score from the NIHSS ≥ 4 , ASPECT score ≥ 5 and LVO demonstrated on CT. All procedures were performed by four experienced neuroradiologists and except in selected cases, the anaesthesia used was local or conscious sedation. After femoral puncture a short 8F sheath was placed and the distal cervical segment of the ICA (ipsilateral to the occlusion) was then catheterized with a balloon-guide catheter (Merci/Cello prior to 2012 and thereafter FlowGate). In patients with large thrombotic load in extracranial ICA, a suction thrombectomy was attempted

firstly using the balloon-guide catheter. In our centre, the most commonly used mechanical thrombectomy method is combining aspiration and stent retriever, through the SAVE technique(14). If after several passes (≥ 4) of mechanical thrombectomy revascularization was not achieved at all (mTICI 0-1) or despite opening the vessel, in the control arteriography run (usually past 10 minutes) the vessel occludes again or a narrowness is observed, we should think that we are dealing with an ICAS. In those cases, the option of placing a stent was studied and left to the neuroradiologist discretion. If the decision was to deploy a stent, an antiplatelet protocol was initiated. Our protocol consists in 900 mg iv lysine acetylsalicylate (equivalent to 500 mg acetylsalicylic acid) associated with abciximab or tirofiban iv bolus (the latter followed by continuous perfusion for 12-24 hours) previous to stent implantation. If the patient was previously anticoagulated or intravenous thrombolysis had been initiated, lysine acetylsalicylate was not given and only the glycoprotein IIb/IIIa inhibitor (GPI) was administered. High-pressure balloon angioplasty was performed before or after stent placement if required (Figure 1). Once the procedure was complete, the patient was admitted to the stroke unit where continuous clinical evaluations were conducted. After 24 hours, a head CT scan was performed to determine haemorrhagic complications and the extent of the infarcted territory. If no haemorrhagic complications were encountered, tirofiban perfusion was terminated and clopidogrel 300 mg administered orally. The next day a double antiplatelet regimen was started with clopidogrel 75 mg and aspirin 100 mg orally for three months and afterwards only aspirin 100 mg for life. Nevertheless, if the control CT scan shows a haemorrhagic conversion, the antiplatelet treatment is suspended.

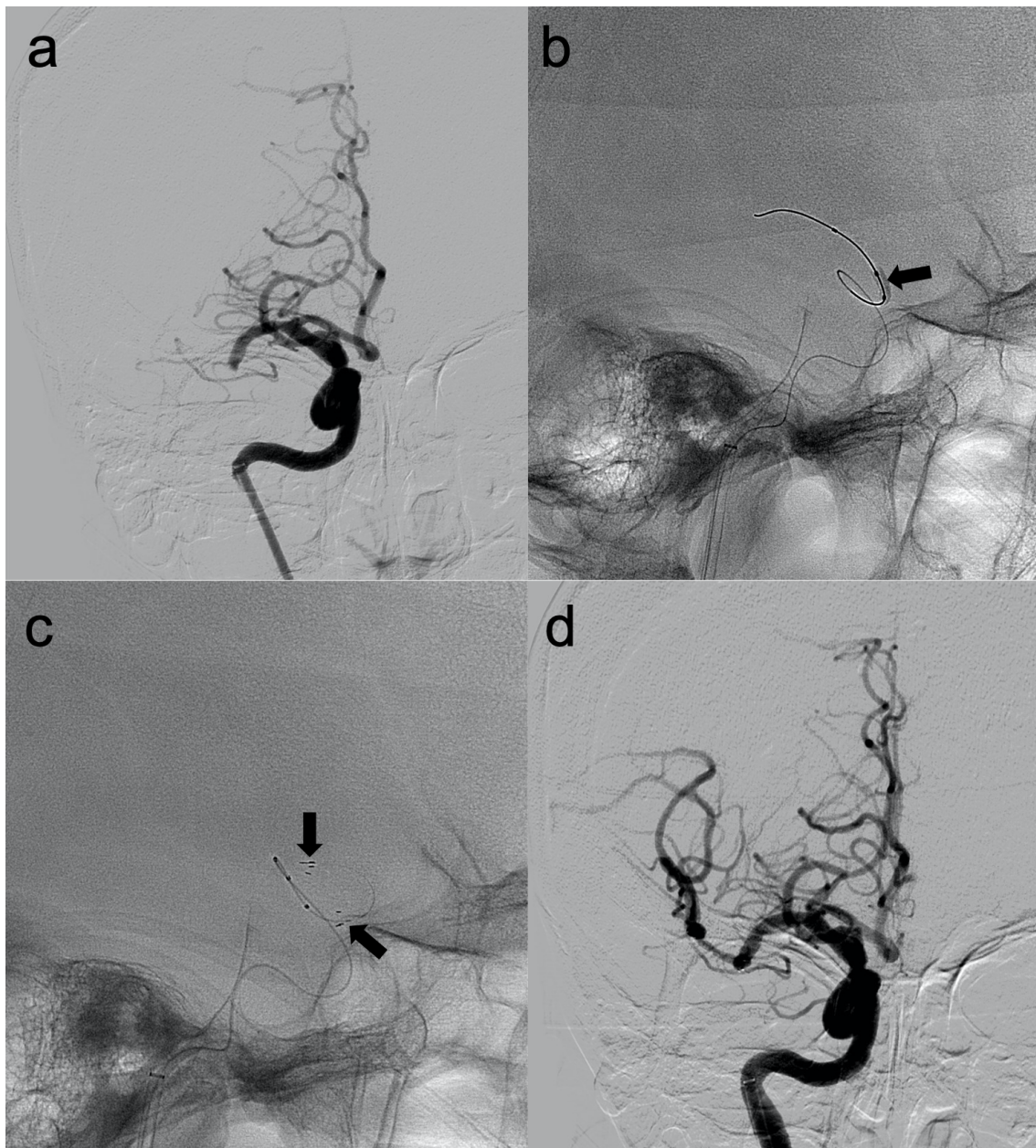


Figure 1. Elderly patient with an acute onset of left body weakness and numbness, homonymous hemianopsia and neglect (NIHSS 12). ASPECTS was 10 in the non-contrast CT scan and Willis polygon CT angiography showed an occlusion of the distal M1 segment of the right MCA. This occlusion was confirmed in the first run from the subtracted AP right carotid angiogram (a). After four attempts of failed mechanical thrombectomy it was decided to perform balloon angioplasty and rescue stenting. Lateral unsubtracted oneshot image (b) showed the inflated angioplasty balloon (black arrow). Lateral unsubtracted one-shot image (c) demonstrated the proximal and distal legs of the stent (black arrows; Atlas 3x20 mm). AP right carotid angiogram (d) depicted the opening of the right MCA and its branches (mTICI 3). 24-hour control CT scan demonstrated a small lenticular infarct with a NIHSS of 0.

Statistical Analysis

All statistical analysis was performed using IBM SPSS Statistics version 25 (IBM Corp, Armonk, NY). The categorical variables are presented as number and frequency while continuous variables are presented as median +/- interquartile range or mean +/- standard deviation. Patients were divided in two groups according to whether the stent was deployed in stenting group (SG) and non-stenting group (NSG). For comparing categorical variables between the two groups we used χ^2 test, Fisher exact test and when comparing continuous or nominal variables student t, and Mann–Whitney U tests were used as appropriate. To find independent variables associated with good outcome (defined as a mRS of 0 to 2 at 90 days since the acute event) we performed a multivariate binary logistic regression. Firstly, we did a univariate binary logistic regression analysis with all variables included in the study and those with a $p < 0.20$ in the latter analysis were included in the multivariate binary logistic regression analysis.

RESULTS

Five hundred and seventy-two patients underwent mechanical thrombectomy due to an acute ischemic stroke in our centre from September 2009 to April 2019 (Figure 2). 139 (24.3%) patients were excluded from this study as they had a posterior circulation occlusion (71 patients with occlusion of basilar, vertebral or posterior cerebral arteries), occlusion of the anterior cerebral artery or distal thrombus in MCA territory (68 patients). Therefore, 433 patients presented proximal occlusion in the anterior circulation (terminal ICA or MCA M1) and were included in this study. Mechanical thrombectomy methods used were stent retriever (254 patients), aspiration (26 patients) or combined stent retriever and aspiration (153 patients). We achieved partial or complete recanalization (mTICI 2-3) in 373 patients (86%) of whom 339 achieved successful recanalization mTICI $\geq 2B$ (78.3%). Therefore in 60 patients mechanical thrombectomy was insufficient to achieve recanalization of the intracranial vessels (14%, female:male = 34:26) and in these patients an intracranial stent was placed in 20 of them (SG) while 40 patients were left without rescue stenting (NSG).

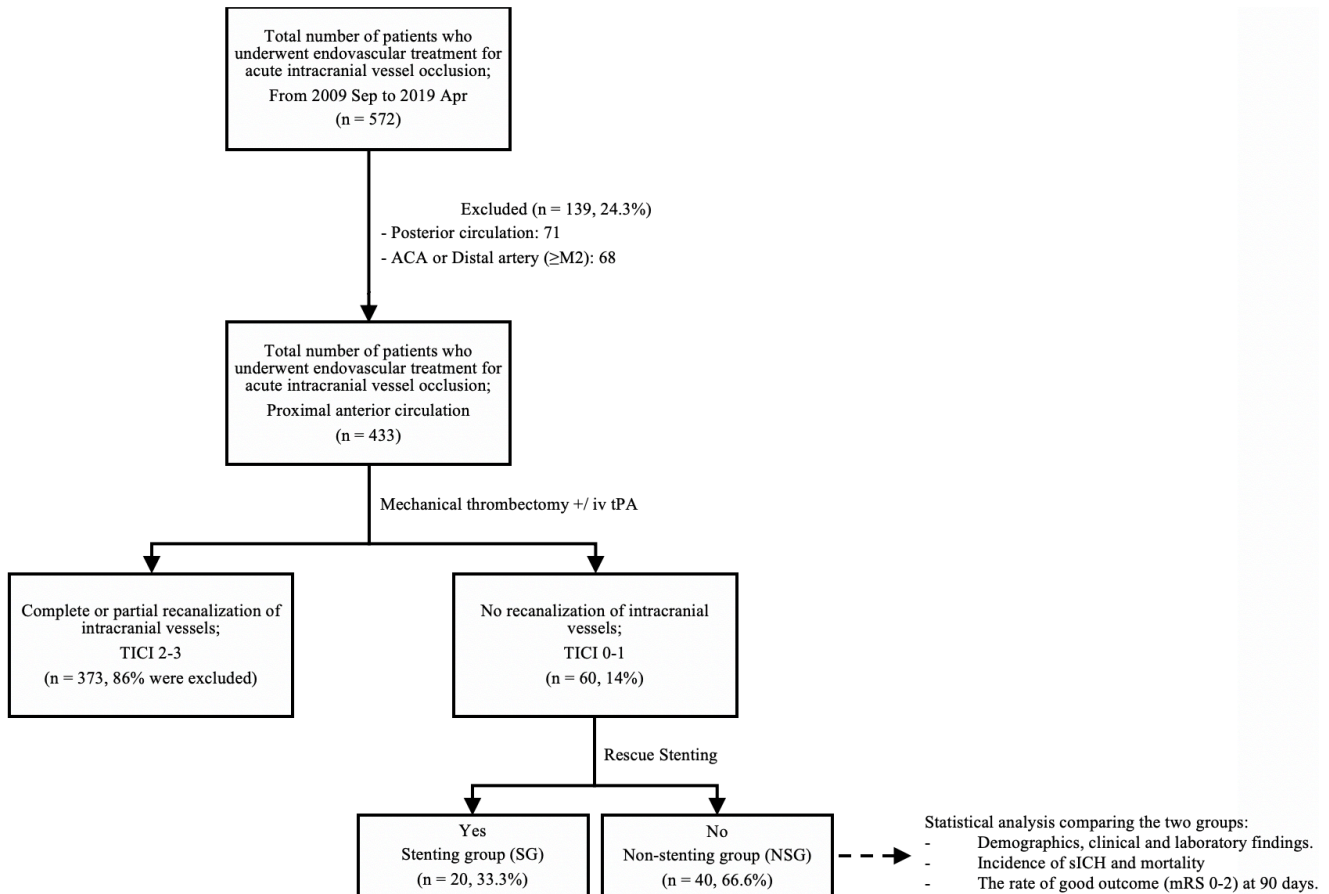


Figure 2. Flow-chart of patient inclusion in the study. ACA indicates anterior cerebral artery; tPA, tissue plasminogen activator; TICI, modified Thrombolysis in Cerebral Ischemia; mRS, modified Rankin Scale; and sICH, symptomatic intracranial haemorrhage.

No differences were found between the SG and NSG groups in either demographic data or clinical or laboratory findings (Table 1). There were also no differences between groups regarding thrombus location, initial ASPECTS and pre-intervention NIHSS. Regarding the procedure, differences were found in the use of general anaesthesia (slightly higher in SG) and in the number of thrombectomy attempts with an average of 3.45 in SG and 5 in NSG. A total of three patients presented symptomatic intracranial haemorrhage (sICH), two from the SG and one from NSG, however these differences were not significant. The NSG patient had a massive subarachnoid haemorrhage secondary to a ruptured MCA aneurysm during the procedure. The aneurysm was not noticed in the beginning of the procedure since the MCA was occluded with thrombus and the patient needed an emergency decompressive craniectomy with a mRS at 3

months of 5. As for the SG patients, both had parenchymal hematomas type 2, the first had two Wingspan stents placed (3.5 x 20 mm and 4.5 x 20 mm) in the carotid terminus with a final mTICI of 2b and the haemorrhage was noticed in the 24-hour control CT, however in the second case there was a rupture of the MCA after the placement of two Pharos stents (3 x 18 mm), the only case performed with balloon-expandable stents. None of these SG patients received pre-procedure tPA and their mRS at 3 months was 4. The 24-hour CT scan found a greater growth of the infarcted territory in NSG patients compared to SG patients, in addition to a higher tendency of cerebral oedema with herniation of intracranial structures.

After 24 hours of the procedure, significant differences were found in the clinical evolution of the patient, as the NIHSS of the SG patients dropped considerably and in the NSG patients there was even a tendency to clinical worsening. Finally, mortality was higher in the NSG and at 90 days only one of the NSG patients achieved clinical independence (mRS 0-2) while in the SG 45% of the patients achieved independence. In the univariate binary logistic regression analysis, the variables that showed statistical significance ($p < 0.05$) were the number of mechanical thrombectomy attempts and the use of rescue stenting, with a tendency to the significance of the initial NIHSS. The variables that demonstrated a $p < 0.20$ in the univariate binary logistic regression analysis (atrial fibrillation, initial blood glucose level, initial NIHSS, number of mechanical thrombectomy attempts and the use of rescue stenting) were included in the multivariate binary logistic regression analysis, where the only independent factor of good outcome at 90 days was intracranial stent placement with an odds ratio of 23.230 (95% confidence interval of 3.269-120.566; Table 2).

Table 1. Comparison between the stenting group and the non-stenting group of the demographic, clinical, laboratory, procedural and outcome factors.

	Total (n = 60)	Stenting (n = 20)	Nonstenting (n = 40)	p value
Age, mean±SD	66.9 ± 15.8	61.8 ± 16.5	69.5 ± 13	0.082
Female sex	34 (56.6%)	11 (55%)	23 (57.5%)	0.854
Hypertension	40 (66.6%)	10 (50%)	30 (75%)	0.053
Diabetes Mellitus	10 (16.6%)	2 (10%)	8 (20%)	0.327
Dyslipidemia	24 (40%)	5 (25%)	19 (47.5%)	0.094
Smoker	17 (28.3)	7 (35%)	10 (25%)	0.418
Atrial fibrillation	24 (40%)	6 (30%)	18 (45%)	0.264
Blood glucose level (mg/dL), mean ±SD	134.5 ± 48.7	131.6 ± 37.5	135.6 ± 52.9	0.783
Occlusion site				
Internal carotid artery	21 (35%)	9 (45%)	12 (30%)	0.251
Middle cerebral artery	39 (65%)	11 (55%)	28 (70%)	0.251
ASPECTS				
Initial, median±IQR	8 ± 2	8 ± 2.25	8 ± 3	0.241
24h, median±IQR	4 ± 6	7 ± 3	2.5 ± 3	< 0.001
NIHSS				
Initial, median±IQR	19 ± 10	18 ± 10	20 ± 8.5	0.347
24h, median±IQR	19 ± 10	9 ± 14	23 ± 6-75	< 0.001
General anesthesia	17 (28.3%)	9 (45%)	8 (20%)	0.043
Use of iv tPA	22 (36.6%)	7 (35%)	15 (37.5%)	0.850
Onset to puncture time (minutes), mean±SD	249.8 ± 179.9	309 ± 289.6	220.3 ± 73.8	0.072
No. of MT attempts, mean±SD	4.5 ± 2.1	3.45 ± 2.1	5.0 ± 1.9	0.006
mTICI 2b-3	14 (23%)	14 (70%)	0 (0%)	< 0.001
Symptomatic ICH	3 (5%)	2 (10%)	1 (2.5%)	0.209
COED 3 brain swelling*	12 (20%)	1 (5%)	11 (27.5%)	0.041
Mortality	23 (38.3%)	3 (15%)	20 (50%)	0.009
mRS 0-2	10 (16.6%)	9 (45%)	1 (2.5%)	< 0.001

Numbers in bold indicate significant statistical differences.

*COED, cerebral edema score, ≥3 indicated brain swelling with midline displacement.

SD = standard deviation; ASPECTS = Alberta Stroke Program Early CT Score; IQR = interquartile range; NIHSS = National Institutes of Health Stroke Scale; IV = intravenous; tPA = tissue-type plasminogen activator; MT = mechanical thrombectomy; mTICI, = modified Thrombolysis in Cerebral Ischemia; ICH = intracranial haemorrhage; mRS = modified Rankin Scale score;

Table 2. Univariate and multivariate binary logistic regression analysis with all clinical demographic, clinical, laboratory and procedural factors for 3-month good outcome (mRS \leq 2).

	p value, univariate	p value, multivariate	OR (95% CI)
Age	0.206		
Female sex	0.357		
Hypertension	0.625		
Diabetes Mellitus	0.542		
Dyslipidemia	1.000		
Smoker	0.898		
Atrial fibrillation	0.173	0.499	1.648 (0.157-5.713)
Initial blood glucose level	0.126	0.087	3.011 (0.695-9.557)
ICA occlusion	0.717		
MCA occlusion	0.717		
Initial ASPECTS	0.417		
Initial NIHSS	0.073	0.674	1.266 (0.155-4.900)
General anesthesia	0.375		
Use of iv tPA	0.811		
Onset to puncture time	0.905		
No. of MT attempts	0.006	0.417	2.098 (0.233-6.547)
Use of rescue stenting	0.002	0.010	23.230 (3.269-120.566)

Numbers in bold indicate significant statistical differences in the multivariable analysis.

ASPECTS = Alberta Stroke Program Early CT Score; NIHSS = National Institutes of Health Stroke Scale; IV = intravenous; tPA = tissue-type plasminogen activator; MT = mechanical thrombectomy; OR = odds ratio; CI = confidence interval.

DISCUSSION

In acute ischemic stroke it has been proven that the recanalization of the occluded vessel is one of the most important prognostic factors, therefore the role of the interventional neuroradiologist is to open the vessel and keep it open without a significant increase of the risk of complications. It is for this reason that for several years now we have decided to place intracranial stents in cases where it is not possible to remove the thrombus or there is an underlying intracranial stenosis that conditions an early closure of the vessel. It is often not possible to distinguish between a hard thrombus and intracranial stenosis, though there are studies that consider any truncal occlusion(15) to have an underlying intracranial stenosis when all branches and bifurcations are clearly visible beyond the occluded segment.

In this study we present our experience of almost 10 years as a comprehensive stroke centre in the placement of intracranial stents in acute ischemic stroke. The initial reperfusion rate (mTICI 2-3) with mechanical thrombectomy was 86% with a mTICI 2b-3 of 78%, which is similar to that described in the literature(2,6). From the 60 cases of mTICI 0-1 after MT, vessel recanalization was achieved in 16 patients (26.6%) after the placement of an intracranial stent in 20 cases. One of the most important findings of our study is that recanalization of the occluded vessel with an intracranial stent considerably improved clinical outcomes compared to NSG without a significant increase in the rate of sICH as 45% of patients from the SG achieved functional independence while only one patient (2.5%) reached functional independence at 90 days from NSG. The 24-hour control CT scan showed a higher rate of complications in the NSG, especially the appearance of cerebral oedema with midline displacement. Intracranial stent placement was associated with a significant reduction in the patient's neurological symptoms and a cessation in the progression of the infarcted area, assessed with the NIHSS scale and the ASPECTS on CT at 24h respectively (Figure 3). The rescue stent was still independently associated with a good outcome following adjustment in the multivariate logistic regression analysis, results very similar to those described by Chang et al(16) where, as in our study (Figure 4), patients with vessel

recanalization after stent placement presented a good outcome rate comparable to those in the successful MT group.

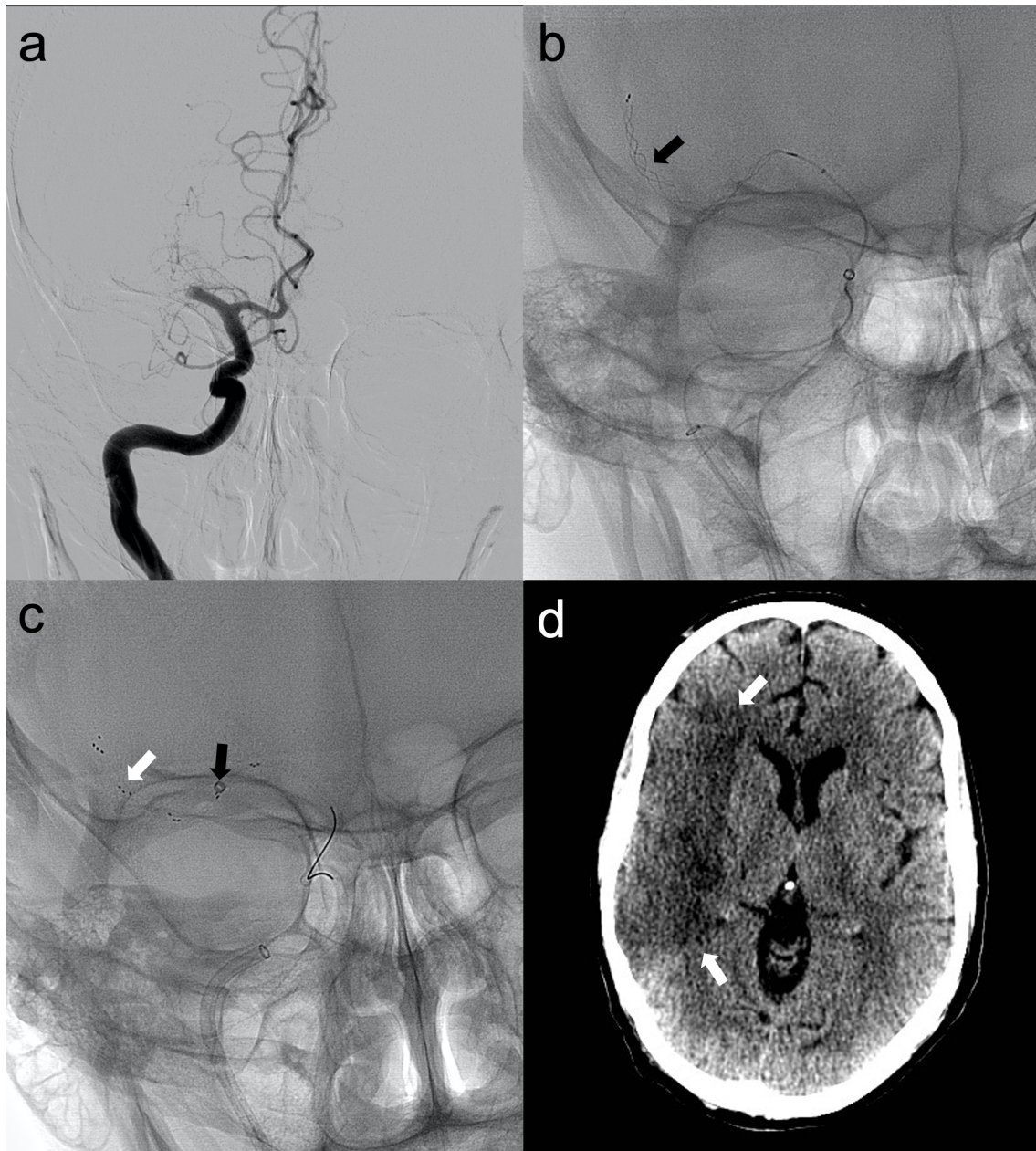


Figure 3. Middle-aged patient found in home with left body hemiparesis, homonymous hemianopsia, neglect and dysarthria (NIHSS 16). On the admission non-contrast CT scan a right silvian hyperdensity was noted, ASPECTS 8 and head CT angiography showed a proximal M1 segment of the right MCA occlusion, confirmed in the subtracted AP right carotid angiogram (**a**). Mechanical thrombectomy was attempted nine times, including aspiration alone, stent-retriever alone (**b**, black arrow) and a combination of aspiration and stent-retriever (**c**, black and white arrows respectively). However, the vessel could not be recanalized, the patient's clinical symptoms worsened slightly at the 24-hour control (NIHSS 17) and control head CT scan showed a large right MCA infarct, ASPECTS 2 (**d**, black arrows).

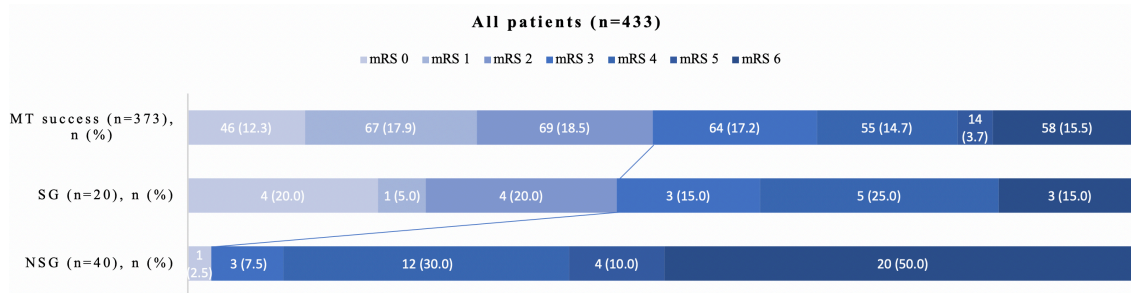


Figure 4. Distributions of the 3-month modified Rankin Scale score (mRS) comparing patients with mechanical thrombectomy alone success, stenting group and non-stenting group. MT indicates mechanical thrombectomy; NSG, non-stenting group; and SG, stenting group.

It has been demonstrated that the greater the number of MT passes, especially using stent-retriever, the greater the sICH rate without an increase in either recanalization rates or good 90-day outcome(17). In our study, the mean number of thrombectomy attempts in the MT success group was 2.4 (SD ±1.9), in the SG was 3.4 (SD ±2.1) and in the NSG 5.0 (SD ±1.9). From the 373 successful MT patients, those with 1 to 4 thrombectomy passes (n = 343) had a 3-month independence rate (mRS 0-2) of 50.4%, similar to the SG (45%), however, from the 5th thrombectomy pass and on, this good outcome rate at 90 days drops drastically to 20%. In the SG, if we compare patients with one or two MT passes (n = 9) versus ≥3 MT attempts (n = 11), the recanalization rate (mTICI 2b-3) was 89% vs 55% and mRS at 90 days 55% vs 36%. This supports the theory that the fewer MT passes the better both angiographic and clinical outcomes.

Multiple antiplatelet regimens have been described following intracranial stent placement in acute ischemic stroke. However, the latest studies with glycoprotein IIb/IIIa inhibitors (GPI) show very promising results with a high proportion of permeable stents without a significant increase in the rate of sICH(13,16,18). In a work by Delgado et al(19) with 99 patients with acute ischemic stroke, they used half-dose abciximab bolus during the procedure and the next day aspirin 150 mg and clopidogrel 75 mg were added, with an intrastent thrombosis rate of 6.06% and 0% of sICH. In cases of MT failure, especially in the case of reocclusion the use of GPI in a wait-and-see approach has been described as GPI could make the endothelium more stable(20,21).

Kang et al(12) compared clinical outcomes between patients with ICAS-related LVO, one group treated with infusion of GPI and a second group treated with urokinase and angioplasty/stenting with both methods being safe and effective leaving the decision to the discretion of the neurointerventionalist and its experience in each method. In our centre, whenever we administrate the GPI we place the stent, for two reasons; firstly, in cases where platelets begin to adhere at the site of occlusion you may lose distal access and not be able to cross the occlusion with the microwire and in addition, since the risk of sICH has already been accepted with the administration of the GPI, we consider that deploying a stent ensures a higher rate of recanalization of the vessel, especially in patients where blood pressure management is complicated.

Our work has several limitations, including that it is an observational retrospective study, conducted in a single centre with a small sample of patients, therefore, the results should be interpreted with caution since a selection bias may have been incurred. Furthermore, the choice of whether or not to place an intracranial stent was not randomized, instead it was at the discretion of the neurointerventionist in each case, similar to the rest of studies akin to ours. A major issue is the patient heterogeneity, using different thrombectomy devices and rescue stents. However, since this is a retrospective analysis of almost 10 years of experience, it is to be expected with the rapid evolution of our field that during these years several devices have been used, particularly in the years prior to 2015. In addition, the population recruited in the study derives from a prospective registry and both SG and NSG presented a balanced distribution of demographic, clinical and laboratory data in addition to administration of tPA, imaging tests and thrombus location. We therefore believe that our major study results are not influenced by selection bias. At the end of the day, these limitations justify a collaborative study between stroke centres with a larger sample size.

In conclusion, intracranial stent placement as rescue therapy in the case of MT failure was an effective technique for recanalizing distal ICA and M1 MCA occlusions and was associated with good outcomes without an increase in sICH

or mortality. New studies with a greater number of patients are necessary in order to define a protocol of action both in the use of antiplatelet therapy and to improve the technique of stent/angioplasty in order to significantly reduce the rate of mTICI 0-1.

CONFLICT OF INTEREST STATEMENT

The author declares a conflict of interest.

REFERENCES

1. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, Becker K, et al (2018) 2018 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 46–110.
2. Campbell BCV, Mitchell PJ, Kleinig TJ, Dewey HM, Churilov L, Yassi N, et al (2015) Endovascular therapy for ischemic stroke with perfusion-imaging selection. *N Engl J Med* 372: 1009–18.
3. Berkhemer OA, Fransen PSS, Beumer D, Van Den Berg LA, Lingsma HF, Yoo AJ, et al (2015) A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 372: 11–20.
4. Goyal M, Demchuk AM, Menon BK, Eesa M, Rempel JL, Thornton J, et al (2015) Randomized assessment of rapid endovascular treatment of ischemic stroke. *N Engl J Med* 372: 1019–30.
5. Jovin TG, Chamorro A, Cobo E, De Miquel MA, Molina CA, Rovira A, et al (2015) Thrombectomy within 8 hours after symptom onset in ischemic stroke. *N Engl J Med* 372: 2296–306.
6. Saver JL, Goyal M, Bonafe A, Diener HC, Levy EI, Pereira VM, et al (2015) Stent-retriever thrombectomy after intravenous t-PA vs. t-PA alone in stroke. *N Engl J Med* 372: 2285–95.
7. Nogueira RG, Jadhav AP, Haussen DC, Bonafe A, Budzik RF, Bhuva P, et al (2017) Thrombectomy 6 to 24 Hours after Stroke with a Mismatch between Deficit and Infarct. *N Engl J Med* 378: 11–21.

8. Albers GW, Marks MP, Kemp S, Christensen S, Tsai JP, Ortega-Gutierrez S, et al (2018) Thrombectomy for Stroke at 6 to 16 Hours with Selection by Perfusion Imaging. *N Engl J Med* 378: 708–18.
9. Manning NW, Warne CD, Meyers PM (2018) Reperfusion and clinical outcomes in acute ischemic stroke: Systematic review and meta-analysis of the stent-retriever-based, early window endovascular stroke trials. *Front Neurol* 9: 7–11.
10. Goyal M, Menon BK, Van Zwam WH, Dippel DWJ, Mitchell PJ, Demchuk AM, et al (2016) Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: A meta-analysis of individual patient data from five randomised trials. *Lancet* 387: 1723–31.
11. Leischner H, Flottmann F, Hanning U, Broocks G, Faizy TD, Deb-Chatterji M, et al (2019) Reasons for failed endovascular recanalization attempts in stroke patients. *J Neurointerv Surg* 11: 439–42.
12. Kang D-H, Yoon W, Kim SK, Baek BH, Lee YY, Kim Y-W, et al (2018) Endovascular treatment for emergent large vessel occlusion due to severe intracranial atherosclerotic stenosis. *J Neurosurg* 1–8.
13. Park H, Baek J-H, Kim BM (2019) Endovascular Treatment of Acute Stroke Due to Intracranial Atherosclerotic Stenosis–Related Large Vessel Occlusion. *Front Neurol* 10: 308.
14. Maus V, Behme D, Kabbasch C, Borggrefe J, Tsogkas I, Nikoubashman O, et al (2018) Maximizing First-Pass Complete Reperfusion with SAVE. *Clin Neuroradiol* 28: 327–38.
15. Baek JH, Kim BM, Heo JH, Kim DJ, Nam HS, Kim YD (2018) Outcomes of endovascular treatment for acute intracranial atherosclerosis-related large vessel occlusion. *Stroke* 49: 2699–705.
16. Chang Y, Kim BM, Bang OY, Baek JH, Heo JH, Nam HS, et al (2018) Rescue stenting for failed mechanical thrombectomy in acute ischemic stroke a multicenter experience. *Stroke* 49: 958–64.
17. Bourcier R, Saleme S, Labreuche J, Mazighi M, Fahed R, Blanc R, et al (2019) More than three passes of stent retriever is an independent

- predictor of parenchymal hematoma in acute ischemic stroke. *J Neurointerv Surg* 11: 625–9.
18. Zhou T, Li T, Zhu L, Wang M, He Y, Shao Q, et al (2018) Intracranial Stenting as a Rescue Therapy for Acute Ischemic Stroke After Stentriever Thrombectomy Failure. *World Neurosurg* 120: 181–7.
 19. Delgado F, Oteros R, Jimenez-Gomez E, Rey IB, Bautista MD, Moyano RV (2019) Half bolus dose of intravenous abciximab is safe and effective in the setting of acute stroke endovascular treatment. *J Neurointerv Surg* 11: 141–6.
 20. Baek JH, Kim BM, Kim DJ, Heo JH, Nam HS, Song D, et al (2016) Importance of truncal-type occlusion in stentriever-based thrombectomy for acute stroke. *Neurology* 87: 1542–50.
 21. Kim BM (2017) Causes and solutions of endovascular treatment failure. *J Stroke* 19: 131–42.

4. DISCUSIÓN

Los artículos se encuentran alineados con un trabajo de investigación bien definido y planificado orientado a la optimización del TEV en el ictus isquémico agudo en múltiples frentes dónde la evidencia científica aún es escasa y heterogénea. De tal forma, el artículo *Impact of aspiration catheter size on first-pass effect in the combined use of contact aspiration and stent retriever technique* se centra en oclusiones de gran vaso, con la propuesta de que, en el TEV combinado, el uso de un CA de mayor calibre se asocia a una mayor probabilidad de extraer el trombo en la primera pasada. El artículo *Stent-retriever alone versus combined use of stent retriever and contact aspiration technique for middle cerebral artery M2 occlusions a propensity score analysis* analiza las oclusiones en M2 y compara el uso de la trombectomía combinada frente a la utilización de un SR solo. El siguiente artículo, *Mechanical thrombectomy in medium vessel occlusions blind exchange with mini-pinning technique versus mini stent retriever alone*, se centra en un tema de alta relevancia en los últimos años que es el manejo de las oclusiones de vasos medianos, analizando la trombectomía combinada frente al uso de mini-SR. Finalmente, el artículo *Use of intracranial stent as rescue therapy after mechanical thrombectomy failure—9-year experience in a comprehensive stroke centre* estudia el tratamiento de rescate cuando el TEV fracasa, comparando los resultados clínicos tras la colocación de un stent intracraneal permanente versus dejar el vaso ocluido. Por tanto, con estos cuatro artículos se pretende ofrecer una mayor evidencia científica sobre las oclusiones en distintas localizaciones del árbol vascular cerebral y finalmente el tratamiento de rescate en caso de fallo de las distintas técnicas.

Comenzando de proximal a distal, en el artículo 1 nuestros hallazgos sugieren que el uso de un CA de mayor calibre puede conducir a una mayor eficacia de la trombectomía combinada en comparación con los CA de calibre medio en el caso de oclusión de gran vaso. Al aplicar esta modificación técnica, la tasa de efecto de primer pase aumentó aún más y el uso de Catalyst 7 fue el

único factor predictivo de efecto de primer pase tras el ajuste del análisis multivariante.

El rendimiento de CA con distintos diámetros internos ya ha sido evaluado utilizando técnicas de aspiración (ADAPT)^{147,148}, sin embargo, no se había analizado aún el comportamiento de CA de distintos tamaños en la técnica combinada. Este estudio lo realizamos en conjunto con el hospital Rechts der Isar de Munich (Alemania) dado que tanto en nuestro hospital como el suyo, el abordaje inicial en oclusión de gran vaso suele ser la trombectomía combinada utilizando la técnica PROTECT-PLUS. El Catalyst 7 sigue siendo actualmente el CA con el mayor diámetro interno distal que es totalmente compatible con el catéter guía balón más utilizado, el FlowGate2 (Stryker Neurovascular, Mountain View, CA, USA). Dado que la fuerza de aspiración en la punta del CA es el producto de la presión aplicada y el área de la sección transversal del catéter, el catéter con el mayor diámetro de la punta aplicará la mayor fuerza, lo que puede explicar la mayor eficacia de Catalyst 7 frente a Catalyst 5 o Catalyst 6.

En los últimos años la trombectomía combinada ha ido en aumento y existen dudas en la comunidad científica sobre si al tener un SR desplegado sobre el trombo, realmente es necesario utilizar un CA de gran calibre, en detrimento de su navegabilidad, sobre todo en caso de importante tortuosidad en el sífon carotideo. En nuestro estudio, conseguimos alcanzar el trombo tanto con el SR como con el CA en todos los pacientes con intención de aplicar el PROTECT-PLUS, sin que hubiera diferencias entre los grupos en cuanto al tipo de arco o tortuosidad vascular cervical o intracraneal. Una de las ventajas de emplear técnicas de TEV combinado es la posibilidad de utilizar un CA de mayor calibre, independientemente de la tortuosidad vascular, ya que el despliegue del SR sirve de anclaje para hacer avanzar el CA más fácilmente hasta el trombo.

Al aplicar el CA de mayor calibre, hubo una necesidad significativamente menor de terapia de rescate (cambio de la técnica inicial) así como un menor número de pases de trombectomía en comparación con los CA de calibre mediano. Este último punto podría haber sido subestimado en el pasado, ya que datos recientes indican que un mayor número de pases de trombectomía puede

tener un impacto negativo en el resultado clínico de los pacientes¹⁴⁹. Este efecto podría no explicarse por sí mismo a primera vista y aún no se ha tenido en cuenta en los actuales sistemas de puntuación. Una ventaja evidente de un menor número de maniobras es que un mayor número de pases puede dar lugar a una mayor tasa de complicaciones (por ejemplo, perforaciones con la microguía o disecciones). Además del aumento de la duración del procedimiento en los casos de intervenciones con varios pases, el riesgo de formación de microembolias podría ser una desventaja adicional para estos pacientes, que es otro aspecto que no se refleja, o no se refleja totalmente, en el actual esquema de clasificación basado en la TICI. Otro aspecto abordado es la reducción de las embolias a nuevos territorios. Esta complicación es básicamente otra consecuencia de la fragmentación del trombo y la retirada incompleta del coágulo, con los problemas inherentes a los vasos colaterales comprometidos. Y lo que es más aparente, existe la posibilidad de que se produzcan nuevos infartos en territorios vasculares no afectados anteriormente, lo que en última instancia puede dar lugar a peores resultados clínicos para esos pacientes. En nuestro estudio, hallamos menos complicaciones globales relacionadas con el procedimiento con el uso de Catalyst 7, tiempos de procedimiento más cortos (desde la punción inguinal hasta la recanalización) en el grupo Catalyst 7 en comparación con el grupo Catalyst 5 y, aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa, el porcentaje de embolias a nuevo territorio fue menor en el grupo Catalyst 7 en comparación con los grupos de Catalyst 5 y 6.

El artículo 2 se centra en las oclusiones del segmento M2 de la ACM. Este segmento se podría considerar un territorio frontera entre las oclusiones de gran vaso y las oclusiones de vasos medianos, ya que, dependiendo de la dominancia y extensión del territorio irrigado por la rama ocluida, existe una alta variabilidad en cuanto al tamaño de la misma, pudiendo dar lugar a oclusiones que se asemejan más a las del segmento M1 o bien a oclusiones de ramas de pequeño calibre donde tenderemos a usar dispositivos de menor perfil. Dada esta variabilidad, la técnica de TEV óptima en M2 aún no está bien definida. Por esta razón se decidió analizar las oclusiones en M2 en el registro prospectivo

multicéntrico ROSSETTI, realizando un análisis de pareamiento por puntaje de propensión donde demostramos que, tras un ajuste de las variables basales, hubo tasas similares de efecto de primer pase, reperusión final y buen resultado clínico a los 3 meses en pacientes con oclusiones aisladas del segmento M2 de la ACM que fueron tratados con SR solo frente a SR + CA.

El registro ROSSETTI es un estudio prospectivo iniciado en junio de 2019, que incluye a pacientes consecutivos con ictus isquémico agudo secundario a oclusión en la circulación anterior cerebral en 10 centros de trombectomía en España. En cada centro, la técnica de TEV utilizada quedó a discreción del operador. Debido al elevado número de centros y por tanto de intervencionistas y con el fin de homogeneizar las variables preprocedimiento, decidimos realizar un análisis de pareamiento por puntaje de propensión (emparejando los grupos según la edad, ASPECTS, NIHSS inicial, uso de fibrinólisis IV y tiempo desde el inicio clínico hasta la punción arterial) tras el cual ambos grupos fueron más homogéneos y comparables. Las únicas variables basales que tras el emparejamiento mostraron diferencias estadísticamente significativas fueron el género femenino y el uso de catéter guía balón. Con respecto a este último, la técnica de catéter guía balón se ha asociado a mayores tasas de reperusión exitosa, tiempos de procedimiento más cortos, mejores resultados clínicos y menor riesgo de mortalidad^{96,97}. En nuestro estudio, el uso de catéter guía balón quedó significativamente desequilibrado (98% en el grupo de SR y 39% en el grupo de SR+CA). La mayoría de los catéteres de aspiración de gran calibre no son totalmente compatibles con los catéteres guía balón utilizados habitualmente, por lo que los operadores más acostumbrados a utilizar técnicas de aspiración tienden a utilizar catéteres guía distintos a los catéteres guía balón. No obstante, nuestro análisis demostró que el uso de catéter guía balón no fue un factor predictivo independiente de reperusión ni de buenos resultados clínicos a los 3 meses.

Si bien no encontramos diferencias en cuanto a la tasa de efecto de primer pase ni en el eTICI final, hallamos un mayor número de complicaciones relacionadas con el procedimiento en el grupo de TEV combinado, además de

una mayor incidencia de hemorragia intracerebral sintomática entre la población general del estudio. Una explicación a estos resultados puede ser que, como se ha explicado anteriormente, el segmento M2 de la ACM presenta una alta variabilidad en cuanto a su diámetro y en ocasiones resulta complicado calcular el tamaño de la rama ocluida, a diferencia del segmento M1 donde su calibre es más predecible. Esto da lugar a una mayor variabilidad entre los distintos operadores en cuanto a qué dispositivos utilizar durante el TEV. En el grupo de SR+CA estas diferencias se acentúan aún más ya que se debe elegir no solo el tamaño y longitud del SR sino el tamaño del CA, lo que puede haber llevado a un mayor uso de CA de gran calibre, menos adaptados a oclusiones en M2. Otra explicación podría ser la relativa menor experiencia en el tratamiento de oclusiones de M2 con trombectomía combinada en comparación con el uso de técnicas simples.

El artículo 3 corresponde a oclusiones de vasos medianos, arterias en su mayoría de localización más distal en el árbol vascular cerebral y que corresponden a aproximadamente un 40% de las oclusiones vasculares identificables con la angio-TC¹⁵⁰. Aunque se suele suponer que los resultados clínicos de los ictus con oclusión de vaso mediano son mejores que los de los ictus con oclusión de gran vaso, debido a la localización más distal de la oclusión y a la menor extensión de la isquemia, un análisis reciente de los estudios INTERRSect y PROVe-IT¹⁵¹ ha demostrado que uno de cada cuatro pacientes con ictus por oclusión de vaso mediano no logra la independencia funcional (mRS 0-2) a los 90 días con el mejor tratamiento actual, incluida la fibrinólisis IV si está indicada, y sólo la mitad de los pacientes con ictus por oclusión de vaso mediano logran un resultado excelente (mRS 0-1)¹⁵¹. Estos resultados, un tanto desalentadores, subrayan la necesidad de un tratamiento más eficaz. Dada la enorme eficacia del TEV en los ictus con oclusión de gran vaso, podría parecer obvio ampliar este tratamiento también a los pacientes con oclusión de vaso mediano. Muchos neurointervencionistas ya ofrecen de forma rutinaria el TEV en los ictus de oclusión de vaso mediano, especialmente en el caso de las oclusiones M2^{117,152}, pero no existe ninguna evidencia aleatorizada para el TEV de oclusión de vaso mediano, y es posible que, debido al menor

tamaño del vaso, el TEV de oclusión de vaso mediano pueda suponer un mayor riesgo de complicaciones en el procedimiento¹⁵³. Por lo tanto, la pregunta de si el TEV es realmente beneficioso en el contexto del ictus de oclusión de vaso mediano o no, sigue sin respuesta. Además, el menor calibre de los vasos y la localización más distal de la oclusión en los casos de oclusión de vaso mediano en comparación con los de oclusión de gran vaso justifican la introducción de cambios en la técnica y la tecnología de la intervención. En los últimos años se han introducido dispositivos de menor calibre y bajo perfil con suficiente fuerza radial en el caso de los SR^{154,155} o fuerza de aspiración en el caso de los CA^{125,156} para extraer el trombo.

Debido a la escasa evidencia científica sobre la eficacia de las distintas técnicas de TEV en oclusión de vaso mediano y la experiencia en nuestro centro en la trombectomía combinada, el objetivo de este artículo fue comparar la eficacia y la seguridad del uso de mini-SR+CA de bajo perfil (técnica BEMP) frente al uso de mini-SR solo en pacientes con ictus isquémico agudo y oclusión de vaso mediano. A diferencia de los dos artículos previos, este estudio fue realizado exclusivamente con pacientes tratados en el Hospital Universitario Clínico San Carlos y nuestros resultados reflejan que con la técnica BEMP se alcanzaron mayores tasas de recanalización eTICI 2c/3 en el primer pase y al final del procedimiento, menor necesidad de terapia de rescate, de émbolos a nuevo territorio y hemorragia intracerebral sintomática. Por tanto, el TEV utilizando la técnica BEMP podría ser más eficaz y seguro que el abordaje con mini-SR solo en oclusión de vaso mediano.

El estudio se divide en dos etapas, la primera con el uso de mini-SR solo y una segunda etapa donde se cambió a la técnica BEMP en el TEV de oclusión de vaso mediano. Se especuló con varias ventajas en el uso de una técnica combinada en comparación con las técnicas simples en las oclusiones de vasos medianos, lo que nos llevó a cambiar el abordaje de primera línea. En primer lugar, el mini-SR permite atrapar el trombo en la parte distal, mientras que la aspiración alcanza la porción proximal, lo que permite capturar el trombo por ambos lados, de especial importancia en oclusión de vaso mediano ya que se

minimiza el riesgo de fragmentación causado por los vasos distales tortuosos, el mayor tiempo de retirada y la distancia al catéter guía balón. Además, al capturar parte del mini-SR mediante el CA de bajo perfil ("mini-pinning"), se reduce la superficie de contacto entre el mini-SR y la pared arterial, lo que disminuye la fuerza radial y de tracción ejercida por el mini-SR sobre las ramas de tamaño medio, reduciendo así el riesgo de laceración del vaso en la trombectomía en oclusión de vaso mediano.

Estos resultados discrepan con los del artículo 2, sobre todo en cuanto a los resultados de seguridad. Probablemente se deba por un lado a una población más homogénea en el caso del tratamiento de oclusión de vaso mediano, donde los procedimientos fueron realizados por tres intervencionistas utilizando las mismas técnicas y dispositivos; y también debido al uso exclusivo de dispositivos de bajo perfil, probablemente más adecuado para arterias de tamaño mediano.

La evidencia reciente muestra que la mejora de la tasa de recanalización completa en el primer pase, la disminución del número de pases de trombectomía, del tiempo del procedimiento y las complicaciones se traducirá en última instancia en una mejora clínica y en un beneficio para los pacientes^{91,92,157-159}. Curiosamente, aunque casi todos los aspectos mencionados de la reperusión "realmente exitosa" se lograron satisfactoriamente en los artículos 1, 2 y 3 (con el uso de Catalyst 7 en oclusiones de gran vaso; el uso de la técnica BEMP en oclusión de vaso mediano; y menor tasa de complicaciones con el SR en oclusiones de M2), no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre grupos en cuanto a la independencia funcional y la mortalidad a los 90 días. Quizás se deba a que la variable principal analizada fue la tasa de recanalización eTICI 2c/3 al primer pase, con comparaciones centradas en la técnica de TEV utilizada y resultados angiográficos y no clínicos. No obstante, en el artículo 1, hubo una tendencia hacia una mayor tasa de mRS 0-2 a medida que aumentaba el diámetro del CA, 46% con Catalyst 5, 50% con Catalyst 6 y 55% con Catalyst 7 y en el artículo 2 además de una tendencia a mejores resultados clínicos con

el uso de SR frente a la trombectomía combinada en M2 (60% versus 51%), se observó que la edad, el NIHSS inicial y la duración del procedimiento se asociaron de forma independiente con un buen resultado clínico a los 3 meses.

En el artículo 4, sin embargo, la variable principal evaluada fue la tasa de independencia funcional a los 3 meses, demostrando que la colocación de un stent intracraneal como tratamiento de rescate tras el fracaso del TEV se asoció a un mejor resultado clínico sin un aumento significativo de las complicaciones hemorrágicas.

En el ictus isquémico agudo, se ha demostrado que la recanalización del vaso ocluido es uno de los factores pronósticos más importantes; por tanto, el papel del neurointervencionista es lograr la apertura del vaso y mantenerlo permeable sin un aumento significativo del riesgo de complicaciones. Es por esta razón que desde hace varios años se opta por la colocación de stents intracraneales en aquellos casos en los que no es posible extraer el trombo o existe una estenosis intracraneal subyacente que condiciona un cierre precoz del vaso.

Uno de los puntos más importantes a considerar a la hora de colocar un stent intracraneal permanente es evitar las complicaciones hemorrágicas derivadas de la infusión de agentes antiplaquetarios y aún no disponemos de un protocolo estandarizado de antiagregación en las guías de TEV. Se ha sugerido el uso de trombolíticos IA como la rt-PA o la r-proUK, sin embargo, dada la evidencia previa de un mayor riesgo de hemorragia, generalmente se evita el uso de trombolíticos IA tras el fracaso de los ensayos con rt-PA⁶⁸. Un estudio evaluó la composición del coágulo en 37 pacientes con oclusión de grandes vasos sometidos a TEV. En este estudio, se observó que los pacientes con aterosclerosis de arterias de gran calibre tenían una mayor proporción de plaquetas y fibrina y una menor proporción de glóbulos rojos en comparación con los pacientes con oclusión cardioembólica¹⁶⁰. Dado el componente rico en plaquetas/fibrina de los coágulos relacionados con la estenosis intracraneal, se ha evaluado el uso de antiplaquetarios como tratamiento de rescate de primera línea. El tirofiban es un inhibidor de la glicoproteína IIb/IIIa de acción corta e

inhibe competitivamente la agregación plaquetaria mediada por el fibrinógeno. El uso de dosis bajas de tirofiban se evaluó en pacientes sometidos a TEV con SR de segunda generación en un estudio observacional prospectivo en China. En este estudio, el uso de dosis bajas de tirofiban no se asoció a un mayor riesgo de hemorragia o de mortalidad a largo plazo¹⁶¹. Un estudio reciente llevado a cabo en Corea del Sur comparó los resultados del uso de la infusión IA de inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa con los de la angioplastia de rescate y descubrió que ambas técnicas daban lugar a una tasa de revascularización satisfactoria de aproximadamente el 95% con tasas similares de hemorragia intracerebral sintomática, independencia funcional a los 3 meses y mortalidad¹⁴³. Sin embargo, una de las principales desventajas del tirofiban IA es la reoclusión tardía, tal como se ha informado en estudios anteriores¹²⁸.

En los casos de reoclusión tras los pases de trombectomía, se ha descrito el uso de inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa en un planteamiento de espera y observación, ya que los inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa podrían estabilizar el endotelio^{129,130}. Kang et al.¹⁴³ compararon los resultados clínicos entre pacientes con oclusión de gran vaso relacionada con estenosis intracraneal, un grupo tratado con infusión de inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa y un segundo grupo tratado con r-proUK y angioplastia/stent, siendo ambos métodos seguros y eficaces, permitiendo la decisión a la discreción del neurointervencionista y su experiencia en cada método. En nuestro centro, cada vez que administramos el inhibidor de la glicoproteína IIb/IIIa, colocamos el stent intracraneal, por dos razones: en primer lugar, en caso de reoclusión, se puede perder el acceso distal y no ser capaz de volver a atravesar la oclusión, y por otro lado, dado que el riesgo de hemorragia intracerebral sintomática ya ha sido asumido con la administración del inhibidor de la glicoproteína IIb/IIIa, consideramos que el despliegue de un stent asegura una mayor tasa de recanalización del vaso, especialmente en pacientes en los que el manejo de la presión arterial es complicado.

En nuestro estudio, de los 60 casos con eTICI 0-1 tras el TEV, se logró la recanalización del vaso en 16 pacientes (26.6%) tras la colocación de un stent

intracraneal en 20 casos. Así pues, el resultado más destacable de nuestro estudio es la mejoría considerable de los resultados clínicos al recanalizar el vaso ocluido con un stent intracraneal en comparación con el grupo de no stent, sin un aumento significativo de la tasa de hemorragia intracerebral sintomática, ya que el 45% de los pacientes del grupo de stent alcanzaron la independencia funcional mientras que sólo un paciente del grupo no stent (2.5%) alcanzó un buen resultado funcional a los 90 días. El stent de rescate siguió estando asociado de forma independiente a un buen resultado clínico tras el análisis de regresión logística multivariante, hallazgos muy similares a los descritos por Chang et al.¹⁴⁵ donde, al igual que en nuestro estudio, los pacientes con recanalización del vaso tras la colocación del stent presentaron una tasa de buen resultado clínico comparable a los del grupo de TEV exitoso.

La oclusión de gran vaso relacionada con la estenosis intracraneal sigue siendo una entidad desafiante y poco conocida. Los datos actuales muestran unos buenos resultados de seguridad y eficacia de los tratamientos de rescate con angioplastia con balón y/o colocación de stents; sin embargo, los datos se limitan a estudios retrospectivos. La investigación futura debe centrarse en intentar identificar a este grupo de pacientes antes de la intervención, utilizando la carga de calcio, el estado de las colaterales, la localización de la oclusión y la gravedad del ictus a su llegada. Por otra parte, si bien hay buenas pruebas que apoyan el uso de la angioplastia con balón y/o la colocación de stents, se desconoce cuál es el balón y el stent ideales que se utilizan y a menudo dependen de las preferencias del intervencionista. Por último, debe estudiarse el impacto a largo plazo de la angioplastia y/o la colocación de stents.

Los cuatro artículos que conforman esta tesis tienen varias limitaciones que deben tenerse en cuenta a la hora de interpretar los resultados. En primer lugar, al ser estudios observacionales retrospectivos, adolecen de restricciones metodológicas inherentes y se puede haber incurrido en cierto grado de sesgo de selección; no obstante, la mayor parte de los datos fueron obtenidos de registros prospectivos en curso y los casos incluidos fueron pacientes consecutivos con la intención de aplicar las distintas técnicas de TEV

analizadas. En el artículo 1, si bien los dos centros de trombectomía que incluyeron pacientes llevaron a cabo la misma técnica con los mismos dispositivos principales, existen detalles intangibles en cuanto a los métodos de trabajo de ambos grupos que podrían haber influido en los resultados. En el artículo 2, el hecho de que se utilizaran diferentes tipos y tamaños de SR y CA en las distintas anatomías vasculares debe mencionarse como un posible sesgo, sin embargo, es de destacar que todos los dispositivos de trombectomía utilizados eran de última generación. En el artículo 3 existe una falta de precisión en la definición de las tasas de recanalización vascular en los territorios vasculares de vasos de mediano calibre y una ausencia de herramientas de evaluación de resultados adecuadas, lo que puede constituir una debilidad importante. Asimismo, dado que hemos comparado una técnica nueva con otra utilizada anteriormente, la mayor experiencia de los operadores en el tratamiento de las oclusiones de vasos medianos en el periodo de BEMP puede haber afectado a las diferencias encontradas en la eficacia entre las dos técnicas. En último lugar, en el artículo 4 la elección de colocar o no un stent intracraneal no fue aleatorizada, sino que quedó a criterio del neurointervencionista en cada caso, de forma similar al resto de estudios afines al nuestro. Un aspecto importante es la heterogeneidad de los casos, ya que se utilizan diferentes dispositivos de trombectomía y stents de rescate, sin embargo, al ser un análisis retrospectivo de casi 10 años de experiencia, este hecho era de esperar con la rápida evolución de nuestro campo que durante estos años se han utilizado múltiples dispositivos diferentes, especialmente en los años anteriores a 2015.

5. CONCLUSIONES

1. Los cuatro artículos incluidos demuestran avances en la optimización del tratamiento endovascular del ictus isquémico agudo.
2. En la técnica de tratamiento endovascular combinado, el uso de catéteres de aspiración de gran calibre en oclusiones de gran vaso es seguro y más eficaz que el uso de catéteres de aspiración de mediano calibre.
3. Como modalidad de primera línea en las oclusiones del segmento M2 de la arteria cerebral media, el abordaje con stent-retriever da lugar a tasas de reperfusión y buenos resultados clínicos similares a los de la técnica combinada y podría ser ventajoso debido a los tiempos de reperfusión más rápidos y a los menores eventos adversos.
4. En el caso de las oclusiones de vasos de mediano calibre, la técnica combinada puede dar lugar a tasas más altas de reperfusión en el primer pase y a una menor incidencia de hemorragia intracraneal sintomática que los mini stent-retrievers solos.
5. La colocación de un stent intracraneal como tratamiento de rescate tras el fracaso de la trombectomía mecánica se asocia a buenos resultados clínicos a los tres meses sin un aumento significativo de las complicaciones hemorrágicas.

6. REFERENCIAS

1. Bergen DC, Silberberg D. Nervous system disorders: a global epidemic. *Arch Neurol.* 2002;59:1194-1196.
2. Murray CJL, Vos T, Lozano R, Naghavi M, Flaxman AD, Michaud C, Ezzati M, Shibuya K, Salomon JA, Abdalla S, et al. Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet.* 2012;380:2197–2223.
3. Díaz-Guzmán J, Egido J-A, Gabriel-Sánchez R, Barberá-Comes G, Fuentes-Gimeno B, Fernández-Pérez C. Stroke and Transient Ischemic Attack Incidence Rate in Spain: The IBERICTUS Study. *Cerebrovasc Dis.* 2012;34:272–281.
4. Boix R, del Barrio JL, Saz P, Reñé R, Manubens JM, Lobo A, Gascón J, de Arce A, Díaz-Guzmán J, Bergareche A, et al. Stroke prevalence among the Spanish elderly: an analysis based on screening surveys. *BMC Neurol.* 2006;6:36.
5. Díaz-Guzmán J, Bermejo-Pareja F, Benito-León J, Vega S, Gabriel R, Medrano MJ, Neurological Disorders in Central Spain (NEDICES) Study Group. Prevalence of stroke and transient ischemic attack in three elderly populations of central Spain. *Neuroepidemiology.* 2008;30:247–253.
6. Feigin VL, Roth GA, Naghavi M, Parmar P, Krishnamurthi R, Chugh S, Mensah GA, Norrving B, Shiue I, Ng M, et al. Global burden of stroke and risk factors in 188 countries, during 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet Neurol.* 2016;15:913–924.
7. Feigin VL, Forouzanfar MH, Krishnamurthi R, Mensah GA, Connor M, Bennett DA, Moran AE, Sacco RL, Anderson L, Truelsen T, et al. Global and regional burden of stroke during 1990–2010: findings from the Global

Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2014;383:245–254.

8. Guéniat J, Brenière C, Graber M, Garnier L, Mohr S, Giroud M, Delpont B, Blanc-Labarre C, Durier J, Giroud M, et al. Increasing Burden of Stroke: The Dijon Stroke Registry (1987-2012). *Neuroepidemiology*. 2018;50:47–56.
9. McKeivitt C, Fudge N, Redfern J, Sheldenkar A, Crichton S, Rudd AR, Forster A, Young J, Nazareth I, Silver LE, et al. Self-reported long-term needs after stroke. *Stroke*. 2011;42:1398–1403.
10. Crichton SL, Bray BD, McKeivitt C, Rudd AG, Wolfe CDA. Patient outcomes up to 15 years after stroke: survival, disability, quality of life, cognition and mental health. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2016;87:1091–1098.
11. Johnson CO, Nguyen M, Roth GA, Nichols E, Alam T, Abate D, Abd-Allah F, Abdelalim A, Abraha HN, Abu-Rmeileh NM, et al. Global, regional, and national burden of stroke, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol*. 2019;18:439–458.
12. Goldstein LB. Introduction for Focused Updates in Cerebrovascular Disease. *Stroke*. 2020;51:708–710.
13. Krishnamurthi R V, Feigin VL, Forouzanfar MH, Mensah GA, Connor M, Bennett DA, Moran AE, Sacco RL, Anderson LM, Truelsen T, et al. Global and regional burden of first-ever ischaemic and haemorrhagic stroke during 1990–2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet Glob Heal*. 2013;1:e259–e281.
14. Kim J, Thayabaranathan T, Donnan GA, Howard G, Howard VJ, Rothwell PM, Feigin V, Norrving B, Owolabi M, Pandian J, et al. Global Stroke Statistics 2019. *Int J Stroke*. 2020;15:819–838.
15. Hathidara MY, Saini V, Malik AM. Stroke in the Young: a Global Update. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2019;19:91.

16. Virani SS, Alonso A, Benjamin EJ, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP, Chamberlain AM, Chang AR, Cheng S, Delling FN, et al. Heart Disease and Stroke Statistics—2020 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2020;141.
17. Pearson-Stuttard J, Guzman-Castillo M, Penalvo JL, Rehm CD, Afshin A, Danaei G, Kyridemos C, Gaziano T, Mozaffarian D, Capewell S, et al. Modeling Future Cardiovascular Disease Mortality in the United States. *Circulation*. 2016;133:967–978.
18. Ferket BS, Van Kempen BJH, Wieberdink RG, Steyerberg EW, Koudstaal PJ, Hofman A, Shahar E, Gottesman RF, Rosamond W, Kizer JR, et al. Separate prediction of intracerebral hemorrhage and ischemic stroke. *Neurology*. 2014;82:1804–1812.
19. Krishnamurthi R V., Barker-Collo S, Parag V, Parmar P, Witt E, Jones A, Mahon S, Anderson CS, Barber PA, Feigin VL. Stroke incidence by major pathological type and ischemic subtypes in the Auckland regional community stroke studies: Changes between 2002 and 2011. *Stroke*. 2018;49:3–10.
20. Rothwell P, Coull A, Giles M, Howard S, Silver L, Bull L, Gutnikov S, Edwards P, Mant D, Sackley C, et al. Change in stroke incidence, mortality, case-fatality, severity, and risk factors in Oxfordshire, UK from 1981 to 2004 (Oxford Vascular Study). *Lancet*. 2004;363:1925–1933.
21. Adams HP, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, Marsh EE. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke*. 1993;24:35–41.
22. Han SW, Kim SH, Lee JY, Chu CK, Yang JH, Shin HY, Nam HS, Lee BI, Heo JH. A New Subtype Classification of Ischemic Stroke Based on Treatment and Etiologic Mechanism. *Eur Neurol*. 2007;57:96–102.
23. Carod-Artal FJ, Casanova Lanchipa JO, Cruz Ramírez LM, Pérez NS,

- Siacara Aguayo FM, Moreno IG, Romero LG, Coral LF, Trizotto DS, Moreira CM. Stroke Subtypes and Comorbidity among Ischemic Stroke Patients in Brasilia and Cuenca: A Brazilian–Spanish Cross-cultural Study. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2014;23:140–147.
24. Sánchez-Larsen Á, García-García J, Ayo-Martín O, Hernández-Fernández F, Díaz-Maroto I, Fernández-Díaz E, Monteagudo M, Segura T. Has the aetiology of ischaemic stroke changed in the past decades? Analysis and comparison of data from current and historical stroke databases. *Neurol.* 2018;33:369–377.
25. Sanossian N, Fu KA, Liebeskind DS, Starkman S, Hamilton S, Villablanca JP, Burgos AM, Conwit R, Saver JL. Utilization of Emergent Neuroimaging for Thrombolysis-Eligible Stroke Patients. *J Neuroimaging.* 2017;27:59–64.
26. Vagal A, Meganathan K, Kleindorfer DO, Adeoye O, Hornung R, Khatri P. Increasing Use of Computed Tomographic Perfusion and Computed Tomographic Angiograms in Acute Ischemic Stroke From 2006 to 2010. *Stroke.* 2014;45:1029–1034.
27. Vagal A, Foster LD, Menon B, Livorine A, Shi J, Qazi E, Yeatts SD, Demchuk AM, Hill MD, Tomsick TA, et al. Multimodal CT Imaging: Time to Treatment and Outcomes in the IMS III Trial. *Am J Neuroradiol.* 2016;37:1393–1398.
28. Simard JM, Kent TA, Chen M, Tarasov K V, Gerzanich V. Brain oedema in focal ischaemia: molecular pathophysiology and theoretical implications. *Lancet Neurol.* 2007;6:258–268.
29. Kucinski T, Väterlein O, Glauche V, Fiehler J, Klotz E, Eckert B, Koch C, Röther J, Zeumer H. Correlation of Apparent Diffusion Coefficient and Computed Tomography Density in Acute Ischemic Stroke. *Stroke.* 2002;33:1786–1791.
30. Dzialowski I, Klotz E, Goericke S, Doerfler A, Forsting M, von Kummer R. Ischemic Brain Tissue Water Content: CT Monitoring during Middle

- Cerebral Artery Occlusion and Reperfusion in Rats 1. *Radiology*. 2007;243:720–726.
31. Patel SC. Lack of Clinical Significance of Early Ischemic Changes on Computed Tomography in Acute Stroke. *JAMA*. 2001;286:2830.
 32. 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. *Lancet*. 2000;355:1670–1674.
 33. Konstas AA, Minaeian A, Ross IB. Mechanical Thrombectomy in Wake-Up Strokes: A Case Series Using Alberta Stroke Program Early CT Score (ASPECTS) for Patient Selection. *J Stroke Cerebrovasc. Dis*. 2017;26:1609–1614.
 34. Demchuk AM, Goyal M, Yeatts SD, Carrozzella J, Foster LD, Qazi E, Hill MD, Jovin TG, Ribo M, Yan B, et al. Recanalization and Clinical Outcome of Occlusion Sites at Baseline CT Angiography in the Interventional Management of Stroke III Trial. *Radiology*. 2014;273:202–210.
 35. Mishra SM, Dykeman J, Sajobi TT, Trivedi A, Almekhlafi M, Sohn SI, Bal S, Qazi E, Calleja A, Eesa M, et al. Early Reperfusion Rates with IV rt-PA Are Determined by CTA Clot Characteristics. *Am J Neuroradiol*. 2014;35:2265–2272.
 36. Zhang X, Zhang M, Ding W, Yan S, Liebeskind DS, Lou M. Distinct predictive role of collateral status on clinical outcome in variant stroke subtypes of acute large arterial occlusion. *Eur J Neurol*. 2018;25:293–300.
 37. Boulouis G, Lauer A, Siddiqui AK, Charidimou A, Regenhardt RW, Viswanathan A, Rost N, Leslie-Mazwi TM, Schwamm LH. Clinical Imaging Factors Associated With Infarct Progression in Patients With Ischemic Stroke During Transfer for Mechanical Thrombectomy. *JAMA Neurol*. 2017;74:1361.

38. Menon BK, D'Esterre CD, Qazi EM, Almekhlafi M, Hahn L, Demchuk AM, Goyal M. Multiphase CT Angiography: A New Tool for the Imaging Triage of Patients with Acute Ischemic Stroke. *Radiology*. 2015;275:510–520.
39. Leiva-Salinas C, Wintermark M. Imaging of Acute Ischemic Stroke. *Neuroimaging Clin N Am*. 2010;20:455–468.
40. Albers GW, Thijs VN, Wechsler L, Kemp S, Schlaug G, Skalabrin E, Bammer R, Kakuda W, Lansberg MG, Shuaib A, et al. Magnetic resonance imaging profiles predict clinical response to early reperfusion: The diffusion and perfusion imaging evaluation for understanding stroke evolution (DEFUSE) study. *Ann Neurol*. 2006;60:508–517.
41. Davis SM, Donnan GA, Parsons MW, Levi C, Butcher KS, Peeters A, Barber PA, Bladin C, De Silva DA, Byrnes G, et al. Effects of alteplase beyond 3 h after stroke in the Echoplanar Imaging Thrombolytic Evaluation Trial (EPITHET): a placebo-controlled randomised trial. *Lancet Neurol*. 2008;7:299–309.
42. Furlan AJ, Eyding D, Albers GW, Al-Rawi Y, Lees KR, Rowley HA, Sachara C, Soehngen M, Warach S, Hacke W. Dose Escalation of Desmoteplase for Acute Ischemic Stroke (DEDAS). *Stroke*. 2006;37:1227–1231.
43. Nogueira RG, Jadhav AP, Haussen DC, Bonafe A, Budzik RF, Bhuva P, Yavagal DR, Ribo M, Cognard C, Hanel RA, et al. Thrombectomy 6 to 24 Hours after Stroke with a Mismatch between Deficit and Infarct. *N Engl J Med*. 2018;378:11–21.
44. Albers GW, Lansberg MG, Kemp S, Tsai JP, Lavori P, Christensen S, Mlynash M, Kim S, Hamilton S, Yeatts SD, et al. A multicenter randomized controlled trial of endovascular therapy following imaging evaluation for ischemic stroke (DEFUSE 3). *Int J Stroke*. 2017;12:896–905.
45. Campbell BCV, Christensen S, Levi CR, Desmond PM, Donnan GA, Davis SM, Parsons MW. Comparison of Computed Tomography Perfusion and

- Magnetic Resonance Imaging Perfusion-Diffusion Mismatch in Ischemic Stroke. *Stroke*. 2012;43:2648–2653.
46. Beaulieu C, De Crespigny A, Tong DC, Moseley ME, Albers GW, Marks MP. Longitudinal magnetic resonance imaging study of perfusion and diffusion in stroke: Evolution of lesion volume and correlation with clinical outcome. *Ann Neurol*. 1999;46:568–578.
 47. Quarles CC, Bell LC, Stokes AM. Imaging vascular and hemodynamic features of the brain using dynamic susceptibility contrast and dynamic contrast enhanced MRI. *Neuroimage*. 2019;187:32–55.
 48. Vora NA, Shook SJ, Schumacher HC, Tievsky AL, Albers GW, Wechsler LR, Gupta R. A 5-Item Scale to Predict Stroke Outcome After Cortical Middle Cerebral Artery Territory Infarction. *Stroke*. 2011;42:645–649.
 49. Simonsen CZ, Leslie-Mazwi TM, Thomalla G. Which Imaging Approach Should Be Used for Stroke of Unknown Time of Onset? *Stroke*. 2021;52:373–380.
 50. Hjort N, Christensen S, Sølling C, Ashkanian M, Wu O, Røhl L, Gyldensted C, Andersen G, Østergaard L. Ischemic injury detected by diffusion imaging 11 minutes after stroke. *Ann Neurol*. 2005;58:462–465.
 51. Thomalla G, Rossbach P, Rosenkranz M, Siemonsen S, Krützelmann A, Fiehler J, Gerloff C. Negative fluid-attenuated inversion recovery imaging identifies acute ischemic stroke at 3 hours or less. *Ann Neurol*. 2009;65:724–732.
 52. Thomalla G, Cheng B, Ebinger M, Hao Q, Tourdias T, Wu O, Kim JS, Breuer L, Singer OC, Warach S, et al. DWI-FLAIR mismatch for the identification of patients with acute ischaemic stroke within 4·5 h of symptom onset (PRE-FLAIR): a multicentre observational study. *Lancet Neurol*. 2011;10:978–986.
 53. Simonsen CZ, Yoo AJ, Rasmussen M, Sørensen KE, Leslie-Mazwi T,

- Andersen G, Sørensen LH. Magnetic Resonance Imaging Selection for Endovascular Stroke Therapy. *Stroke*. 2018;49:1402–1406.
54. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue Plasminogen Activator for Acute Ischemic Stroke (NINDS Study). *N Engl J Med*. 1995;333:1581–1587.
55. The NINDS t-PA Stroke Study Group. Intracerebral Hemorrhage After Intravenous t-PA Therapy for Ischemic Stroke. *Stroke*. 1997;28:2109–2118.
56. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, von Kummer R, Davalos A, Meier D, Larrue V, Bluhmki E, Davis S, Donnan G, et al. Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS II). *Lancet*. 1998;352:1245–1251.
57. Wahlgren N, Ahmed N, Dávalos A, Ford GA, Grond M, Hacke W, Hennerici MG, Kaste M, Kuelkens S, Larrue V, 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;369:275–282.
58. Hacke W. Intravenous Thrombolysis With Recombinant Tissue Plasminogen Activator for Acute Hemispheric Stroke. *JAMA*. 1995;274:1017.
59. Clark WM, Wissman S, Albers GW, Jhamandas JH, Madden KP, Hamilton S, for the ATLANTIS Study Investigators. Recombinant Tissue-Type Plasminogen Activator (Alteplase) for Ischemic Stroke 3 to 5 Hours After Symptom Onset. *JAMA*. 1999;282:2019.
60. Albers GW, Clark WM, Madden KP, Hamilton SA. ATLANTIS Trial. *Stroke*. 2002;33:493–496.
61. Association of outcome with early stroke treatment: Pooled analysis of ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-PA stroke trials. *Lancet*. 2004;363:768–774.

62. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, Brozman M, Dávalos A, Guidetti D, Larrue V, Lees KR, Medeghri Z, Machnig T, et al. Thrombolysis with Alteplase 3 to 4.5 Hours after Acute Ischemic Stroke. *N Engl J Med*. 2008;359:1317–1329.
63. Lees KR, Bluhmki E, von Kummer R, Brott TG, Toni D, Grotta JC, Albers GW, Kaste M, Marler JR, Hamilton SA, 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;375:1695–1703.
64. Ringleb P, Bendszus M, Bluhmki E, Donnan G, Eschenfelder C, Fatar M, Kessler C, Molina C, Leys D, Muddegowda G, et al. Extending the time window for intravenous thrombolysis in acute ischemic stroke using magnetic resonance imaging-based patient selection. *Int J Stroke*. 2019;14:483–490.
65. Ma H, Campbell BCV, Parsons MW, Churilov L, Levi CR, Hsu C, Kleinig TJ, Wijeratne T, Curtze S, Dewey HM, et al. Thrombolysis Guided by Perfusion Imaging up to 9 Hours after Onset of Stroke. *N Engl J Med*. 2019;380:1795–1803.
66. Berge E, Whiteley W, Audebert H, De Marchis G, Fonseca AC, Padiglioni C, Pérez de la Ossa N, Strbian D, Tsivgoulis G, Turc G. European Stroke Organisation (ESO) guidelines on intravenous thrombolysis for acute ischaemic stroke. *Eur Stroke J*. 2021;6:I–LXII.
67. del Zoppo GJ, Higashida RT, Furlan AJ, Pessin MS, Rowley HA, Gent M. PROACT: A Phase II Randomized Trial of Recombinant Pro-Urokinase by Direct Arterial Delivery in Acute Middle Cerebral Artery Stroke. *Stroke*. 1998;29:4–11.
68. Furlan A, Higashida R, Wechsler L, Gent M, Rowley H, Kase C, Pessin M, Ahuja A, Callahan F, Clark WM, et al. Intra-arterial Prourokinase for Acute Ischemic Stroke. *JAMA*. 1999;282:2003–2011.

69. Smith WS, Sung G, Starkman S, Saver JL, Kidwell CS, Gobin YP, Lutsep HL, Nesbit GM, Grobelny T, Rymer MM, et al. Safety and Efficacy of Mechanical Embolectomy in Acute Ischemic Stroke. *Stroke*. 2005;36:1432–1438.
70. Becker KJ, Brott TG. Approval of the MERCI Clot Retriever. *Stroke*. 2005;36:400–403.
71. Castaño C, Serena J, Dávalos A. Use of the New Solitaire™ AB Device for Mechanical Thrombectomy When Merci Clot Retriever Has Failed to Remove the Clot. *Interv Neuroradiol*. 2009;15:209–214.
72. Kelly ME, Furlan AJ, Fiorella D. Recanalization of an Acute Middle Cerebral Artery Occlusion Using a Self-Expanding, Reconstrainable, Intracranial Microstent as a Temporary Endovascular Bypass. *Stroke*. 2008;39:1770–1773.
73. Hauck EF, Mocco J, Snyder KV, Levy EI. Temporary Endovascular Bypass: A Novel Treatment for Acute Stroke. *Am J Neuroradiol*. 2009;30:1532–1533.
74. Saver JL, Jahan R, Levy EI, Jovin TG, Baxter B, Nogueira RG, Clark W, Budzik R, Zaidat OO. Solitaire flow restoration device versus the Merci Retriever in patients with acute ischaemic stroke (SWIFT): a randomised, parallel-group, non-inferiority trial. *Lancet*. 2012;380:1241–1249.
75. Nogueira RG, Lutsep HL, Gupta R, Jovin TG, Albers GW, Walker GA, Liebeskind DS, Smith WS. Trevo versus Merci retrievers for thrombectomy revascularisation of large vessel occlusions in acute ischaemic stroke (TREVO 2): a randomised trial. *Lancet*. 2012;380:1231–1240.
76. Bose A, Henkes H, Alfke K, Reith W, Mayer TE, Berlis A, Branca V, Sit SP. The Penumbra System: A Mechanical Device for the Treatment of Acute Stroke due to Thromboembolism. *Am J Neuroradiol*. 2008;29:1409–1413.
77. Po Sit S. The penumbra pivotal stroke trial: Safety and effectiveness of a

- new generation of mechanical devices for clot removal in intracranial large vessel occlusive disease. *Stroke*. 2009;40:2761–2768.
78. Broderick JP, Palesch YY, Demchuk AM, Yeatts SD, Khatri P, Hill MD, Jauch EC, Jovin TG, Yan B, Silver FL, et al. Endovascular Therapy after Intravenous t-PA versus t-PA Alone for Stroke. *N Engl J Med*. 2013;368:893–903.
 79. Ciccone A, Valvassori L, Nichelatti M, Sgoifo A, Ponzio M, Sterzi R, Boccardi E. Endovascular Treatment for Acute Ischemic Stroke. *N Engl J Med*. 2013;368:904–913.
 80. Kidwell CS, Jahan R, Gornbein J, Alger JR, Nenov V, Ajani Z, Feng L, Meyer BC, Olson S, Schwamm LH, et al. A Trial of Imaging Selection and Endovascular Treatment for Ischemic Stroke. *N Engl J Med*. 2013;368:914–923.
 81. Berkhemer OA, Fransen PSS, Beumer D, van den Berg LA, Lingsma HF, Yoo AJ, Schonewille WJ, Vos JA, Nederkoorn PJ, Wermer MJH, et al. A Randomized Trial of Intraarterial Treatment for Acute Ischemic Stroke. *N Engl J Med*. 2015;372:11–20.
 82. Goyal M, Demchuk AM, Menon BK, Eesa M, Rempel JL, Thornton J, Roy D, Jovin TG, Willinsky RA, Sapkota BL, et al. Randomized Assessment of Rapid Endovascular Treatment of Ischemic Stroke. *N Engl J Med*. 2015;372:1019–1030.
 83. Campbell BCV, Mitchell PJ, Kleinig TJ, Dewey HM, Churilov L, Yassi N, Yan B, Dowling RJ, Parsons MW, Oxley TJ, et al. Endovascular Therapy for Ischemic Stroke with Perfusion-Imaging Selection. *N Engl J Med*. 2015;372:1009–1018.
 84. Saver JL, Goyal M, Bonafe A, Diener H-C, Levy EI, Pereira VM, Albers GW, Cognard C, Cohen DJ, Hacke W, et al. Stent-Retriever Thrombectomy after Intravenous t-PA vs. t-PA Alone in Stroke. *N Engl J Med*. 2015;372:2285–

2295.

85. Jovin TG, Chamorro A, Cobo E, de Miquel MA, Molina CA, Rovira A, San Román L, Serena J, Abilleira S, Ribó M, et al. Thrombectomy within 8 Hours after Symptom Onset in Ischemic Stroke. *N Engl J Med*. 2015;372:2296–2306.
86. Goyal M, Menon BK, van Zwam WH, Dippel DWJ, Mitchell PJ, Demchuk AM, Dávalos A, Majoie CBLM, van der Lugt A, de Miquel MA, et al. Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from five randomised trials. *Lancet*. 2016;387:1723–1731.
87. Lapergue B, Blanc R, Gory B, Labreuche J, Duhamel A, Marnat G, Saleme S, Costalat V, Bracard S, Desal H, et al. Effect of Endovascular Contact Aspiration vs Stent Retriever on Revascularization in Patients With Acute Ischemic Stroke and Large Vessel Occlusion. *JAMA*. 2017;318:443.
88. Higashida RT, Furlan AJ. Trial Design and Reporting Standards for Intra-Arterial Cerebral Thrombolysis for Acute Ischemic Stroke. *Stroke*. 2003;34:e109–e137.
89. Zaidat OO, Yoo AJ, Khatri P, Tomsick TA, von Kummer R, Saver JL, Marks MP, Prabhakaran S, Kallmes DF, Fitzsimmons B-FM, et al. Recommendations on Angiographic Revascularization Grading Standards for Acute Ischemic Stroke. *Stroke*. 2013;44:2650–2663.
90. Liebeskind DS, Bracard S, Guillemin F, Jahan R, Jovin TG, Majoie CB, Mitchell PJ, van der Lugt A, Menon BK, San Román L, et al. eTICI reperfusion: defining success in endovascular stroke therapy. *J Neurointerv Surg*. 2019;11:433–438.
91. 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. *J Neurointerv Surg*. 2017;9:117–

- 121.
92. Kaesmacher J, Maegerlein C, Zibold F, Wunderlich S, Zimmer C, Friedrich B. Improving mTICI2b reperfusion to mTICI2c/3 reperfusions: A retrospective observational study assessing technical feasibility, safety and clinical efficacy. *Eur Radiol.* 2018;28:274–282.
93. Stampfl S, Pfaff J, Herweh C, Pham M, Schieber S, Ringleb PA, Bendszus M, Möhlenbruch MA. Combined proximal balloon occlusion and distal aspiration: a new approach to prevent distal embolization during neurothrombectomy. *J Neurointerv Surg.* 2017;9:346–351.
94. Kim Y-W, Kang D-H, Hwang Y-H, Park J, Kim Y-S. Efficacy of Proximal Aspiration Thrombectomy for Using Balloon-Tipped Guide Catheter in Acute Intracranial Internal Carotid Artery Occlusion. *J. Korean Neurosurg Soc.* 2016;59:379–384.
95. Nguyen TN, Malisch T, Castonguay AC, Gupta R, Sun C-HJ, Martin CO, Holloway WE, Mueller-Kronast N, English JD, Linfante I, et al. Balloon Guide Catheter Improves Revascularization and Clinical Outcomes With the Solitaire Device. *Stroke.* 2014;45:141–145.
96. Brinjikji W, Starke RM, Murad MH, Fiorella D, Pereira VM, Goyal M, Kallmes DF. Impact of balloon guide catheter on technical and clinical outcomes: a systematic review and meta-analysis. *J Neurointerv Surg.* 2018;10:335–339.
97. Velasco A, Buerke B, Stracke CP, Berkemeyer S, Mosimann PJ, Schwindt W, Alcázar P, Cnyrim C, Niederstadt T, Chapot R, et al. Comparison of a Balloon Guide Catheter and a Non-Balloon Guide Catheter for Mechanical Thrombectomy. *Radiology.* 2016;280:169–176.
98. Haussen DC, Rebello LC, Nogueira RG. Optimizing Clot Retrieval in Acute Stroke. *Stroke.* 2015;46:2838–2842.
99. Turk AS, Frei D, Fiorella D, Mocco J, Baxter B, Siddiqui A, Spiotta A, Mokin

- M, Dewan M, Quarfordt S, et al. ADAPT FAST study: a direct aspiration first pass technique for acute stroke thrombectomy. *J Neurointerv Surg*. 2014;6:260–264.
100. Maus V, Behme D, Kabbasch C, Borggrefe J, Tsogkas I, Nikoubashman O, Wiesmann M, Knauth M, Mpotsaris A, Psychogios MN. Maximizing First-Pass Complete Reperfusion with SAVE. *Clin Neuroradiol*. 2018;28:327–338.
101. Lee JS, Hong JM, Lee S-J, Joo IS, Lim YC, Kim SY. The combined use of mechanical thrombectomy devices is feasible for treating acute carotid terminus occlusion. *Acta Neurochir*. 2013;155:635–641.
102. Humphries W, Hoit D, Doss VT, Elijevich L, Frei D, Loy D, Dooley G, Turk AS, Chaudry I, Turner R, et al. Distal aspiration with retrievable stent assisted thrombectomy for the treatment of acute ischemic stroke. *J Neurointerv Surg*. 2015;7:90–94.
103. Maegerlein C, Mönch S, Boeckh-Behrens T, Lehm M, Hedderich DM, Berndt MT, Wunderlich S, Zimmer C, Kaesmacher J, Friedrich B. PROTECT: PRoximal balloon Occlusion TogEther with direCt Thrombus aspiration during stent retriever thrombectomy – evaluation of a double embolic protection approach in endovascular stroke treatment. *J Neurointerv Surg*. 2018;10:751–755.
104. Maegerlein C, Berndt MT, Mönch S, Kreiser K, Boeckh-Behrens T, Lehm M, Wunderlich S, Zimmer C, Friedrich B. Further Development of Combined Techniques Using Stent Retrievers, Aspiration Catheters and BGC. *Clin Neuroradiol*. 2020;30:59–65.
105. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, Becker K, Biller J, Brown M, Demaerschalk BM, Hoh B, et al. Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: 2019 Update to the 2018 Guidelines for the Early Management of Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart

- Association/American Stroke. *Stroke*. 2018;49:e46–e99.
106. Lapergue B, Blanc R, Costalat V, Desal H, Saleme S, Spelle L, Marnat G, Shotar E, Eugene F, Mazighi M, et al. Effect of Thrombectomy With Combined Contact Aspiration and Stent Retriever vs Stent Retriever Alone on Revascularization in Patients With Acute Ischemic Stroke and Large Vessel Occlusion. *JAMA*. 2021;12:471–476.
107. Türe U, Yaşargil MG, Al-Mefty O, Yaşargil DC. Arteries of the insula. *J Neurosurg*. 2000;92:676–687.
108. Compagne KCJ, Van Der Sluijs PM, Van Den Wijngaard IR, Roozenbeek B, Mulder MJHL, Van Zwam WH, Emmer BJ, Majoie CBLM, Yoo AJ, Lycklama À Nijeholt GJ, et al. Endovascular Treatment: The Role of Dominant Caliber M2 Segment Occlusion in Ischemic Stroke. *Stroke*. 2019;50:419–427.
109. Salahuddin H, Ramaiah G, Slawski DE, Shawver J, Buehler M, Zaidi SF, Jumaa M. Mechanical thrombectomy of M1 and M2 middle cerebral artery occlusions. *J Neurointerv Surg*. 2018;10:330–334.
110. Alawieh A, Kellogg RT, Chatterjee AR, Korson C, Lajthia O, Anadani M, Lena J, Spiotta AM. Technical and Clinical Outcomes After Thrombectomy for the Various Segments of the Middle Cerebral Artery. *World Neurosurg*. 2019;128:e445–e453.
111. Goebel J, Stenzel E, Wanke I, Paech D, Koehrmann M, Kleinschnitz C, Forsting M, Radbruch A, Moeninghoff C. Effectiveness of Endovascular Recanalization Treatment for M2 Segment Occlusion: Comparison Between Intracranial ICA, M1, and M2 Segment Thrombectomy. *Acad Radiol*. 2019;26:e298–e304.
112. Nakano T, Shigeta K, Ota T, Amano T, Ueda M, Matsumaru Y, Shiokawa Y, Hirano T. Efficacy and Safety of Mechanical Thrombectomy for Occlusion of the Second Segment of the Middle Cerebral Artery. *Clin Neuroradiol*. 2020;30:481–487.

113. Alexander C, Caras A, Miller WK, Tahir R, Mansour TR, Medhkour A, Marin H. M2 segment thrombectomy is not associated with increased complication risk compared to M1 segment: A meta-analysis of recent literature. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2020;29:105018.
114. Gory B, Lapergue B, Blanc R, Labreuche J, Ben Machaa M, Duhamel A, Marnat G, Saleme S, Costalat V, Bracard S, et al. Contact Aspiration Versus Stent Retriever in Patients With Acute Ischemic Stroke With M2 Occlusion in the ASTER Randomized Trial (Contact Aspiration Versus Stent Retriever for Successful Revascularization). *Stroke.* 2018;49:461–464.
115. Kim Y-W, Son S, Kang D-H, Hwang Y-H, Kim Y-S. Endovascular thrombectomy for M2 occlusions: comparison between forced arterial suction thrombectomy and stent retriever thrombectomy. *J Neurointerv Surg.* 2017;9:626–630.
116. Atchaneeyasakul K, Malik AM, Yavagal DR, Haussen DC, Jadhav AP, Bousslama M, Kenmuir CL, Desai S, Grossberg JA, Chaturvedi S, et al. Thrombectomy Outcomes in Acute Ischemic Stroke due to Middle Cerebral Artery M2 Occlusion with Stent Retriever versus Aspiration: A Multicenter Experience. *Interv Neurol.* 2019;8:180–186.
117. Goyal M, Ospel JM, Menon BK, Hill MD. MeVO: the next frontier? *J Neurointerv Surg.* 2020;12:545–547.
118. Ospel JM, Cimflova P, Marko M, Mayank A, Hafeez M, Almekhlafi MA, Hill MD, Demchuk AM, Menon BK, Goyal M. Prevalence and Outcomes of Medium Vessel Occlusions With Discrepant Infarct Patterns. *Stroke.* 2020;51:2817–2824.
119. Goyal M, Kappelhof M, McDonough R, Ospel JM. Secondary Medium Vessel Occlusions. *Stroke.* 2021;52:1147–1153.
120. Yu AYX, Zerna C, Assis Z, Holodinsky JK, Randhawa PA, Najm M, Goyal M, Menon BK, Demchuk AM, Coutts SB, et al. Multiphase CT angiography

- increases detection of anterior circulation intracranial occlusion. *Neurology*. 2016;87:609–616.
121. Ospel JM, Volny O, Qiu W, Najm M, Kashani N, Goyal M, Menon BK. Displaying Multiphase CT Angiography Using a Time-Variant Color Map: Practical Considerations and Potential Applications in Patients with Acute Stroke. *Am J Neuroradiol*. 2020;41:200–205.
 122. Haussen DC, Al-Bayati AR, Eby B, Ravindran K, Rodrigues GM, Frankel MR, Nogueira RG. Blind exchange with mini-pinning technique for distal occlusion thrombectomy. *J Neurointerv Surg*. 2020;12:392–395.
 123. Grieb D, Schlunz-Hendann M, Brinjikji W, Melber K, Greling B, Lanfermann H, Brassel F, Meila D. Mechanical thrombectomy of M2 occlusions with distal access catheters using ADAPT. *J Neuroradiol*. 2019;46:231–237.
 124. Navia P, Larrea J-A, Pardo E, Arce A, Martínez-Zabaleta M, Díez-González N, Murias E, Arráez-Aybar L-A, Massó J. Initial experience using the 3MAX cerebral reperfusion catheter in the endovascular treatment of acute ischemic stroke of distal arteries. *J Neurointerv Surg*. 2016;8:787–790.
 125. Altenbernd J, Kuhnt O, Hennigs S, Hilker R, Loehr C. Frontline ADAPT therapy to treat patients with symptomatic M2 and M3 occlusions in acute ischemic stroke: initial experience with the Penumbra ACE and 3MAX reperfusion system. *J Neurointerv Surg*. 2018;10:434–439.
 126. Romano DG, Frauenfelder G, Caragliano A, Semeraro V, Pitrone A, Bozzi A, Diana F, Buonomo O, Vidali S, Gandini R, et al. Multicentric Experience with an Intermediate Aspiration Catheter for Distal M2 Ischemic Stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2020;29:105389.
 127. Phan K, Maingard J, Kok HK, Dmytriw AA, Goyal S, Chandra R, Brooks DM, Thijs V, Asadi H. Contact Aspiration versus Stent-Retriever Thrombectomy for Distal Middle Cerebral Artery Occlusions in Acute Ischemic Stroke: Meta-Analysis. *Neurointervention*. 2018;13:100–109.

128. Kang D-H, Kim Y-W, Hwang Y-H, Park S-P, Kim Y-S, Baik SK. Instant Reocclusion following Mechanical Thrombectomy of in situ Thromboocclusion and the Role of Low-Dose Intra-Arterial Tirofiban. *Cerebrovasc Dis*. 2014;37:350–355.
129. Baek J-H, Kim BM, Kim DJ, Heo JH, Nam HS, Song D, Bang OY. Importance of truncal-type occlusion in stentriever-based thrombectomy for acute stroke. *Neurology*. 2016;87:1542–1550.
130. Kim BM. Causes and Solutions of Endovascular Treatment Failure. *J Stroke*. 2017;19:131–142.
131. Toyoda K, Koga M, Hayakawa M, Yamagami H. Acute Reperfusion Therapy and Stroke Care in Asia After Successful Endovascular Trials. *Stroke*. 2015;46:1474–1481.
132. Bang OY. Intracranial Atherosclerosis: Current Understanding and Perspectives. *J Stroke*. 2014;16:27.
133. Wong LKS. Global Burden of Intracranial Atherosclerosis. *Int J Stroke*. 2006;1:158–159.
134. Yoon W, Kim SK, Park MS, Kim BC, Kang HK. Endovascular Treatment and the Outcomes of Atherosclerotic Intracranial Stenosis in Patients With Hyperacute Stroke. *Neurosurgery*. 2015;76:680–686.
135. Baek J-H, Kim BM, Heo JH, Kim DJ, Nam HS, Kim YD. Outcomes of Endovascular Treatment for Acute Intracranial Atherosclerosis-Related Large Vessel Occlusion. *Stroke*. 2018;49:2699–2705.
136. Baek J-H, Kim BM, Yoo J, Nam HS, Kim YD, Kim DJ, Heo JH, Bang OY. Predictive Value of Computed Tomography Angiography-Determined Occlusion Type in Stent Retriever Thrombectomy. *Stroke*. 2017;48:2746–2752.
137. Lee JS, Hong JM, Lee KS, Suh H II, Choi JW, Kim SY. Primary Stent

- Retrieval for Acute Intracranial Large Artery Occlusion Due to Atherosclerotic Disease. *J Stroke*. 2016;18:96–101.
138. Lee JS, Lee S-J, Yoo JS, Hong J-H, Kim C-H, Kim Y-W, Kang D-H, Kim Y-S, Hong JM, Choi JW, et al. Prognosis of Acute Intracranial Atherosclerosis-Related Occlusion after Endovascular Treatment. *J Stroke*. 2018;20:394–403.
139. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature*. 2002;420:868–874.
140. Gascou G, Lobotesis K, Machi P, Maldonado I, Vendrell JF, Riquelme C, Eker O, Mercier G, Mourand I, Arquizan C, et al. Stent Retrievers in Acute Ischemic Stroke: Complications and Failures during the Perioperative Period. *Am J Neuroradiol*. 2014;35:734–740.
141. Hwang Y-H, Kim Y-W, Kang D-H, Kim Y-S, Liebeskind DS. Impact of Target Arterial Residual Stenosis on Outcome After Endovascular Revascularization. *Stroke*. 2016;47:1850–1857.
142. Baek J-H, Kim BM, Kim DJ, Heo JH, Nam HS, Yoo J. Stenting as a Rescue Treatment After Failure of Mechanical Thrombectomy for Anterior Circulation Large Artery Occlusion. *Stroke*. 2016;47:2360–2363.
143. Kang D-H, Yoon W, Kim SK, Baek BH, Lee YY, Kim Y-W, Kim Y-S, Hwang Y-H, Kim J-T, Park MS. Endovascular treatment for emergent large vessel occlusion due to severe intracranial atherosclerotic stenosis. *J Neurosurg*. 2019;130:1949–1956.
144. Jia B, Feng L, Liebeskind DS, Huo X, Gao F, Ma N, Mo D, Liao X, Wang C, Zhao X, et al. Mechanical thrombectomy and rescue therapy for intracranial large artery occlusion with underlying atherosclerosis. *J Neurointerv Surg*. 2018;10:746–750.
145. Chang Y, Kim BM, Bang OY, Baek J-H, Heo JH, Nam HS, Kim YD, Yoo J, Kim DJ, Jeon P, et al. Rescue Stenting for Failed Mechanical Thrombectomy in Acute Ischemic Stroke. *Stroke*. 2018;49:958–964.

146. Al Kasab S, Almadidy Z, Spiotta AM, Turk AS, Chaudry MI, Hungerford JP, Turner RD. Endovascular treatment for AIS with underlying ICAD. *J Neurointerv Surg.* 2017;9:948–951.
147. Alawieh A, Chatterjee AR, Vargas J, Chaudry MI, Lena J, Turner R, Turk A, Spiotta A. Lessons Learned Over More than 500 Stroke Thrombectomies Using ADAPT With Increasing Aspiration Catheter Size. *Neurosurgery.* 2018; 86:61–70.
148. Delgado Almandoz JE, Kayan Y, Wallace AN, Tarrel RM, Fease JL, Scholz JM, Milner AM, Roohani P, Mulder M, Young ML. Larger ACE 68 aspiration catheter increases first-pass efficacy of ADAPT technique. *J Neurointerv Surg.* 2019;11:141–146.
149. Ozdemir O, Giray S, Arlier Z, Baş DF, Inanc Y, Colak E. Predictors of a Good Outcome after Endovascular Stroke Treatment with Stent Retrievers. *Sci World J.* 2015;2015:1–9.
150. Menon BK, Al-Ajlan FS, Najm M, Puig J, Castellanos M, Dowlathshahi D, Calleja A, Sohn S-I, Ahn SH, Poppe A, et al. Association of Clinical, Imaging, and Thrombus Characteristics With Recanalization of Visible Intracranial Occlusion in Patients With Acute Ischemic Stroke. *JAMA.* 2018;320:1017.
151. Ospel JM, Menon BK, Demchuk AM, Almekhlafi MA, Kashani N, Mayank A, Fainardi E, Rubiera M, Khaw A, Shankar JJ, et al. Clinical Course of Acute Ischemic Stroke Due to Medium Vessel Occlusion With and Without Intravenous Alteplase Treatment. *Stroke.* 2020;51:3232–3240.
152. Almekhlafi M, Ospel JM, Saposnik G, Kashani N, Demchuk A, Hill MD, Goyal M, Menon BK. Endovascular Treatment Decisions in Patients with M2 Segment MCA Occlusions. *Am J Neuroradiol.* 2020;41:280–285.
153. Kurre W, Aguilar-Pérez M, Martínez-Moreno R, Schmid E, Bätzner H, Henkes H. Stent Retriever Thrombectomy of Small Caliber Intracranial

- Vessels Using pREset LITE: Safety and Efficacy. *Clin Neuroradiol.* 2017;27:351–360.
154. Müller-Eschner M, You S-J, Jahnke K, Kammerer S, Foerch C, Pfeilschifter W, Lauer A, Berkefeld J, Wagner M. Introducing the New 3.5/28 Microstent Retriever for Recanalization of Distal Cerebral Arteries in Acute Stroke: Preliminary Results. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2019;42:101–109.
155. Hofmeister J, Kulcsar Z, Bernava G, Pellaton A, Yilmaz H, Erceg G, Vargas MI, Lövblad K-O, Machi P. The Catch Mini stent retriever for mechanical thrombectomy in distal intracranial occlusions. *J Neuroradiol.* 2018;45:305–309.
156. De Marini P, Nayak S, Zhu F, Bracard S, Anxionnat R, Tonnelet R, Liao L, Richard S, Humbertjean L, Mione G, et al. A direct aspiration first pass technique with the new ARC catheter for thrombectomy of large vessel occlusion strokes: A multicenter study. *Interv Neuroradiol.* 2019;25:187–193.
157. Zaidat OO, Castonguay AC, Linfante I, Gupta R, Martin CO, Holloway WE, Mueller-Kronast N, English JD, Dabus G, Malisch TW, et al. First Pass Effect. *Stroke.* 2018;49:660–666.
158. McTaggart RA, Ospel JM, Psychogios M-N, Puri AS, Maegerlein C, Lane KM, Jayaraman M V., Goyal M. Optimization of Endovascular Therapy in the Neuroangiography Suite to Achieve Fast and Complete (Expanded Treatment in Cerebral Ischemia 2c-3) Reperfusion. *Stroke.* 2020;51:1961–1968.
159. Nikoubashman O, Dekeyser S, Riabikin A, Keulers A, Reich A, Mpotsaris A, Wiesmann M. True First-Pass Effect. *Stroke.* 2019;50:2140–2146.
160. Kim SK, Yoon W, Kim TS, Kim HS, Heo TW, Park MS. Histologic Analysis of Retrieved Clots in Acute Ischemic Stroke: Correlation with Stroke Etiology and Gradient-Echo MRI. *Am J Neuroradiol.* 2015;36:1756–1762.

161. Zhao W, Che R, Shang S, Wu C, Li C, Wu L, Chen J, Duan J, Song H, Zhang H, et al. Low-Dose Tirofiban Improves Functional Outcome in Acute Ischemic Stroke Patients Treated With Endovascular Thrombectomy. *Stroke*. 2017;48:3289–3294.