



MÁSTER
UNIVERSITARIO EN
INVESTIGACIÓN
Y MEDICINA
CLÍNICA



FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE MIGUEL HERNÁNDEZ

TRABAJO FIN DE MÁSTER

Factores implicados en el pronóstico funcional de la oclusión aguda de la arteria basilar bajo tratamiento óptimo en los hospitales del sureste de España.

Alumno: María Teresa Alba Isasi

Tutora:

- Rosa María Sánchez Pérez

Curso: 2016-2017



MASTER UNIVERSITARIO EN
INVESTIGACIÓN EN
MEDICINA CLÍNICA

Trabajo fin de master: Factores implicados en el pronóstico funcional de la oclusión aguda de la arteria basilar bajo tratamiento óptimo en los hospitales del sureste de España.

Autor: María Teresa Alba Isasi

Tutor académico: Rosa María Sánchez Pérez

Curso: 2016-2017

Fecha: 23/06/2017

Fdo: María Teresa Alba Isasi

Fdo: Rosa María Sánchez Pérez

RESUMEN

Objetivo: Valorar si el pronóstico a largo plazo, según escala mRS_m (Rankin modificada), de los pacientes con ictus isquémico secundario a oclusión basilar aguda, sometidos a tratamiento óptimo, se modifica según variables clínicas y procedimentales coexistentes.

Diseño: El estudio se presenta de forma observacional, prospectivo y multicéntrico disponible para implantarse en diferentes centros del sudeste de España.

Ámbito: El estudio se iniciará en el Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca (HCUVA) de Murcia, siendo coordinado por los servicios de Neurología y Neurorradiología Intervencionista. Posteriormente, se extenderá a los hospitales General de Alicante, General de Albacete, Son Espases de Palma de Mallorca, Virgen de las Nieves de Granada y Torrecárdenas de Almería.

Sujetos: Serán incluidos pacientes derivados como código ictus en los que se demuestre oclusión basilar aguda por arteriografía y con situación funcional favorable previamente (mRS_m 0-2), con clínica de menos de 24 horas de evolución, en los que se pueda realizar el tratamiento óptimo adecuado, sin que existan contraindicaciones. Serán excluidos aquellos con situación funcional desfavorable (mRS > 2), clínica de más de 24 o contraindicaciones para llevar a cabo un tratamiento óptimo.

Mediciones principales: Inicialmente se realizará análisis descriptivo de la muestra. Posteriormente se valorará si existen diferencias significativas en relación al pronóstico entre los diferentes tipos de tratamiento utilizados, analizando los tiempos hasta la realización de los mismos, así como la frecuencia de hemorragia sintomática y mortalidad. Se estudiará si existen asociaciones de las distintas variables clínicas con las variables resultado, midiendo la fuerza de asociación si el resultado es significativo.

PALABRAS CLAVE: Fibrinólisis, trombectomía, Oclusión basilar, ictus isquémico, Pronostico.

ABSTRACT

Aim: To assess if the long-term prognosis, according to the mRS_m (Rankin modified) scale, of patients with secondary ischemic stroke due acute basilar occlusion, who were subjects to an optimal treatment, is modified according to coexisting clinical and procedural variables.

Design: The study is prospective, multicenter and observational. It will be available for implantation in different centers in the southeast of Spain.

Settings: The study will start at the Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca of Murcia (HCUVA) being carried out by the Neurology and Neuroradiology services. Subsequently, it will be extended to the General hospitals of Alicante, General de Albacete, Son Espases of Palma de Mallorca, Virgen de las Nieves de Granada and Torrecárdenas de Almería.

Subjects: Patients referred as “stroke code”, will be included, always in cases acute basilar occlusion are demonstrated by arteriography and previously favorable functional status (mRS 0-2), clinic less than 24 hours of evolution, without contraindications for administration an optimal treatment depends on the clinical situation. Patients with unfavorable functional status (mRS > 2), clinical of more than 24 or contraindications to administration an optimal treatment, will be excluded.

Measurements: Descriptive analysis of the sample. Subsequently, it will be assessed if there are significant differences between different types of treatment in the long-term prognostic value. It will be studied the difference times until the treatment, the percentage of intercranial hemorrhage and mortality in each group. We will study if there are associations of clinical variable variables with the outcome variables, measuring the strength of association if the result is significant.

KEY WORDS: Fibrinolysis, Mechanical thrombectomy, Basilar occlusion, Ischemic stroke, Prognosis.

ÍNDICE

• INTRODUCCIÓN.....	Pág. 6
Estado de la cuestión.....	Pág. 9
Hipótesis.....	Pág. 9
Objetivos.....	Pág. 9
• MATERIAL Y MÉTODOS.....	Pág. 11
Diseño.....	Pág. 11
Población a estudio.....	Pág. 11
Tamaño muestral.....	Pág. 12
Tiempo de realización.....	Pág. 13
Variables a estudio.....	Pág. 13
Procedimiento y recogida de datos.....	Pág. 15
Análisis estadístico.....	Pág. 19
Dificultades y limitaciones.....	Pág. 19
• ASPECTOS ÉTICOS.....	Pág. 20
• PLAN DE TRABAJO.....	Pág. 21
Etapas de desarrollo del proyecto y distribución de tareas.....	Pág. 21
Plan de difusión.....	Pág. 22
Experiencia del equipo, medios y asignación de tareas.....	Pág. 22
Marco estratégico.....	Pág. 25
Presupuesto.....	Pág. 25
• BIBLIOGRAFÍA.....	Pág. 27
• ANEXOS.....	Pág. 29
Anexo I: Escala de ictus del Instituto Nacional de la Salud (National Institute of Health Stroke Scale, NIHSS).....	Pág. 30
Anexo II: Clasificación etiológica ictus isquémico.....	Pág. 31
Anexo III: Colateralidad (ASITN/SIR) según escala de American Society of Interventional and Therapeutic Neuroradiology/Society of Interventional Radiology.....	Pág. 32

Anexo IV: Recanalización detectada mediante arteriografía tras el procedimiento según escala Thrombolysis in cerebral infarction (TICI).....Pág. 33

Anexo V: Escala de Ranking modificada (pronóstico funcional a 3 meses del evento).....Pág. 34

Anexo VI: Modelo de consentimiento informado por escrito.....Pág. 35

Anexo VII: Hoja número 1. Recogida de datos por el facultativo sanitario el día del evento.....Pág. 36

Anexo VIII: Hoja número 2. Recogida de datos por el facultativo sanitario tras el procedimiento endovascular (en caso de realizarse).....Pág. 37

Anexo IX. Hoja número 3. Recogida de datos por facultativo sanitario al alta en planta.....Pág. 38

Anexo X. Hoja número 4. Recogida de datos por facultativo sanitario en consulta a los 3 meses del evento.....Pág. 39



1. INTRODUCCIÓN

El ictus es una de las principales causas de mortalidad y discapacidad en los países desarrollados, con una incidencia anual en España de 120-350 casos por cada 100.000 habitantes, y que se relaciona de forma directamente proporcional con la edad. La mayoría de los ictus (80-85%) son isquémicos, es decir, son la consecuencia de un déficit de flujo sanguíneo en un área cerebral¹. El territorio más frecuentemente afectado es el irrigado por la circulación anterior, pero en un 20-25% de los casos, el ictus es debido a una oclusión aguda del territorio posterior, siendo el principal vaso involucrado la arteria basilar².

La arteria basilar se encarga de la vascularización de los siguientes territorios: zonas más posteriores de lóbulos temporales, lóbulos occipitales, tálamo, ganglios basales y troncoencéfalo. Debido a la extensa distribución de su irrigación, la sintomatología asociada a la oclusión de esta arteria, no es tan característica como en otros territorios y depende de la localización exacta de la oclusión³, pudiendo condicionar esto un retraso diagnóstico. Los pacientes afectados pueden presentar desde sintomatología vertiginosa o visual hasta estados de coma. Se trata de un evento de importante gravedad que se asocia con ratios de mortalidad y discapacidad hasta en torno a un 70% de los casos⁴.

De forma general, el manejo agudo de los pacientes con ictus isquémico se basa en la “hipótesis de la recanalización”⁵ que defiende que si se lleva a cabo la recanalización efectiva de la arteria ocluida, condicionando la restauración del flujo sanguíneo en el territorio afectado, se disminuye la zona perdida y el pronóstico mejora. Esto depende del tiempo desde el inicio de la oclusión, que se correlaciona de forma inversamente proporcional con el grado de infarto establecido⁶. Sin embargo, se conoce que en el territorio posterior la ventana temporal de actuación puede ser mayor, pudiendo explicarse por la presencia de colateralidad^{3, 7}. En los últimos años se ha descubierto que además pueden existir otros factores influyentes en el proceso y éxito o fracaso de la recanalización⁵ y se investiga la posible existencia de marcadores biológicos que ayuden a predecir la evolución.

En base a la “hipótesis de recanalización”, surgieron los primeros ensayos clínicos que utilizaron trombolíticos para el tratamiento agudo del ictus isquémico, estableciéndose en el año 2008 la eficacia de los mismos, en ausencia de contraindicaciones, en las primeras cuatro horas y media desde el inicio de los síntomas⁸. Sin embargo, el tratamiento aislado con fibrinolíticos intravenosos (r-TPA) asociaba una serie de limitaciones, surgiendo la necesidad de buscar nuevas terapias intraarteriales que pudieran mejorar la tasa de recanalización. Aunque inicialmente existían altas expectativas con estos tratamientos, los estudios IMS III⁹, SYNTESIS¹⁰, MR RESCUE¹¹ fallaron al intentar demostrar superioridad de la terapia fibrinolítica intraarterial frente a la intravenosa.

En los últimos años, gracias a la realización de los siguientes ensayos clínicos: MR CLEAN¹², ESCAPE¹³, EXTEND IA¹⁴, SWIFT PRIME¹⁵, REVASCAT¹⁶ (teniendo que ser suspendidos los tres últimos dados los buenos resultados) se han encontrado evidencias de que la trombectomía mecánica (TIAM) aporta beneficios en la recanalización en el tratamiento agudo del ictus isquémico

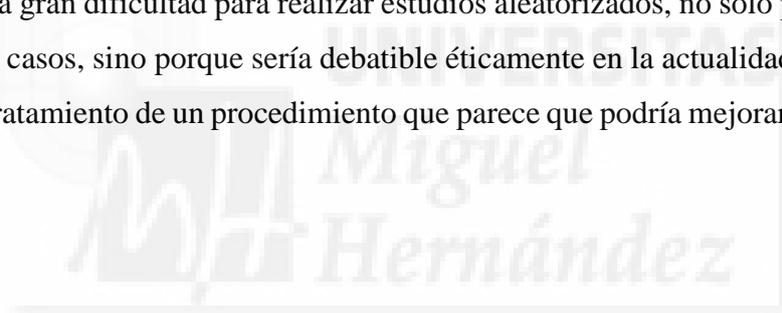
El resultado condicionó la reciente modificación de las guías de tratamiento de la American Stroke Association en 2015 convirtiéndose la TIAM en parte activa del tratamiento de las oclusiones proximales de grandes vasos (Arteria carótida interna y segmento M1 de Arteria cerebral media) con un grado de recomendación Clase I o Nivel A¹⁷.

Sin embargo, debido a la mínima representación de pacientes con oclusiones de territorio posterior, no existe tal evidencia para la oclusión aguda de la arteria basilar, siendo una recomendación Clase IIb, Nivel de evidencia C¹⁷, y no pudiéndose uniformizar un protocolo de actuación único. Además tradicionalmente, se ha establecido que la ventana terapéutica de actuación en ictus de territorio posterior es mayor (existiendo casos de tratamiento efectivo en más de 24 horas desde el inicio de la sintomatología)^{18,19,20}, aunque no se ha podido ahondar a este respecto con los ensayos mencionados anteriormente, existe información contradictoria respecto a esta cuestión. The Basilar Artery International Cooperation Study (BASICS), registro en el que se analiza las diferencias pronósticas en pacientes con oclusión basilar aguda a los que se les realiza fibrinólisis intravenosa frente a intraarterial, sin que haya demostrado diferencias significativas, establece un peor pronóstico en los casos en los que el tratamiento se

realiza con posterioridad a las 9 horas desde el inicio de los síntomas². Dos estudios recientes, uno prospectivo⁷ en el que los pacientes solo reciben fibrinólisis intravenosa, y otro retrospectivo²¹ en el que reciben TIAM ± fibrinólisis intravenosa, fallaron al intentar encontrar diferencias significativas en relación al tiempo desde el inicio de la clínica hasta el inicio del tratamiento, si bien en cierto que en los casos en los que se desconocía dicha variable o era >24 horas la tendencia era a obtenerse un peor pronóstico (teniendo en cuenta que en ese grupo el número de pacientes era muy bajo).

Tras la publicación de las nuevas guías, diversos autores también han publicado diferentes series de casos que trataban que determinar la influencia de la TIAM sobre pacientes con ictus isquémico por oclusión aguda de la arteria basilar. Coinciden al concluir que esta técnica aporta una mayor tasa de recanalización, pero no es capaz de establecerse una relación causal independiente con un buen pronóstico funcional^{19, 22, 23}.

El gran problema de analizar la evolución de la oclusión aguda de la arteria basilar es que existe una gran dificultad para realizar estudios aleatorizados, no sólo por la pequeña incidencia de casos, sino porque sería debatible éticamente en la actualidad prescindir en un brazo de tratamiento de un procedimiento que parece que podría mejorar el pronóstico.



ESTADO DE LA CUESTIÓN

Dado que no existen evidencias robustas a cerca del manejo agudo de la oclusión basilar y existen datos sugerentes de que la realización de diferentes procedimientos puede alterar la evolución pronostica del paciente, sin que se haya podido relacionar esto como en otros territorios con el grado de recanalización, es importante seguir analizando qué es lo que está sucediendo cuando ocurre este evento. Es primordial poder establecer diferencias que sirvan como base del diseño de nuevos ensayos clínicos experimentales con los que poder modificar las guías clínicas actuales.

Hipótesis conceptual

- La oclusión basilar aguda implica alto riesgo de mortalidad y de discapacidad aun cuando se realiza un tratamiento agudo y se procede a la recanalización del vaso, sin que el tiempo hasta sea un factor determinante.
- La recanalización de la arteria aumenta cuando se realiza TIAM, pero no ha podido asociarse a un mejor pronóstico.

Hipótesis operativas

- Cuando tras la oclusión basilar aguda se realiza fibrinólisis iv + TIAM el pronóstico a largo plazo mejora al igual que en el territorio anterior.
- El mal pronóstico asociado a oclusión basilar aguda se relaciona con los antecedentes personales de los pacientes que las sufren y con un NIHSS a la llegada mayor.
- La recanalización completa se relaciona con un mejor pronóstico a largo plazo.

Objetivo principal

Determinar si el pronóstico funcional a largo plazo, según mRS_m de los pacientes con ictus isquémico secundario a oclusión basilar aguda se modifica según variables clínico-demográficas del paciente y procedimentales coexistentes tras ser sometidos a tratamiento óptimo.

Objetivos secundarios

- Estimar la prevalencia de hemorragia intracraneal sintomática y ver si existen diferencias significativas según el tratamiento utilizado. Ver, en segundo tiempo, que variables (tiempos de procedimientos, tratamiento antiagregante/anticoagulante previo, hallazgos radiológicos) se correlacionan con la hemorragia sintomática.
- Estimar el porcentaje total de mortalidad periprocedimiento en cada uno de los grupos de tratamiento y analizar posibles variables que influyan en la misma.



2. MATERIAL Y MÉTODOS

DISEÑO

Estudio prospectivo observacional analítico con una muestra consecutiva de pacientes atendidos por ictus isquémico agudo secundario a oclusión de la arteria basilar, en el Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca (HCUVA) inicialmente, y posteriormente en los hospitales que se reúnen bianualmente en la “Reunión vascular del sureste de España”: General de Alicante, General de Albacete, Virgen de las Nieves de Granada, Son Espases de Mallorca y Torrecárdenas de Almería.

Serán atendidos según protocolo de actuación de cada hospital, recogándose las variables clínico-demográficas y procedimentales al momento de su llegada, si se realiza procedimiento intervencionista y al alta hospitalaria. Se realizará un seguimiento de los sujetos hasta los tres meses del evento, con el fin de obtener datos sobre el pronóstico funcional (mRS_m).

POBLACIÓN A ESTUDIO

Se iniciará el reclutamiento con una muestra consecutiva de pacientes atendidos en el servicio de guardia de Neurología del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca por un ictus isquémico agudo debido a oclusión basilar desde junio de 2017 en adelante, hasta obtener un número de pacientes suficiente. Con la incorporación progresiva en los primeros tres meses de la puesta en marcha del estudio de los otros centros descritos anteriormente se espera incluir anualmente a unos 54 pacientes. Para la selección de los sujetos de estudio, deben tenerse en cuenta los siguientes criterios de inclusión y exclusión:

Criterios de Inclusión

- Hombres y mujeres > 18 años.
- Situación funcional previa según escala modificada de Rankin basal 0-2.
- <24 horas tras el inicio de los síntomas.
- Diagnóstico de ictus isquémico agudo por oclusión de arteria basilar documentada mediante arteriografía.
- No contraindicación por factores dependientes del paciente para el tratamiento óptimo según circunstancia clínica.
- Consentimiento informado firmado por el paciente o su representante legal.

Criterios de exclusión

- Edad <18 años
- Situación funcional previa según escala modificada de Rankin basal >2.
- Situación de coma o muerte cerebral a su llegada.
- >24 horas tras el inicio de los síntomas
- Contraindicaciones dependientes de factores del paciente para realizar tratamiento óptimo según circunstancia clínica.

TAMAÑO MUESTRAL

Considerando como criterio de valoración fundamental para la estimación del tamaño muestral la proporción de pacientes que presenten un buen pronóstico funcional a los 3 meses (mRS_m), es necesario revisar previamente dicho dato en la bibliografía. En estudios similares dicha proporción se sitúa en torno al 30%, por lo que asumiendo tal dato como proporción esperada y con un nivel de confianza del 95%, potencia de la prueba del 80% y una precisión del 5%, utilizando el software Epidat y asumiendo una tasa de pérdidas del 10%, se ha estimado que el tamaño muestral adecuado debe ser de 325 pacientes.

TIEMPO DE REALIZACIÓN

El estudio comenzará en junio de 2017 y se desarrollará durante un periodo de seis años finalizando en octubre de 2022. Se espera incluir a 54 pacientes anuales, lo que equivale a una media de 4-5 pacientes mensuales.

VARIABLES DEL ESTUDIO

Variables clínico-demográficas

- **Código de sujeto:** variable cuantitativa que determina número de orden inclusión en el estudio.
- **Edad:** variable cuantitativa discreta (expresada en años).
- **Sexo:** variable cualitativa, nominal y dicotómica (categorías: Hombre/Mujer).
- **Antecedente personal de hipertensión arterial:** variable cualitativa, nominal y dicotómica (categorías: Si/No).
- **Antecedente personal de diabetes mellitus:** variable cualitativa, nominal y dicotómica (categorías: Si/No).
- **Antecedente personal de dislipemia:** variable cualitativa, nominal y dicotómica (categorías: Si/No).
- **Antecedente personal de fibrilación auricular:** variable cualitativa, nominal y dicotómica (categorías: Si/No).
- **Antecedente personal de cardiopatía isquémica:** variable cualitativa, nominal y dicotómica (categorías: Si/No).
- **Hábito tabáquico:** variable cualitativa, nominal y dicotómica (categorías: Si/No).
- **Toma previa de anticoagulantes:** variable cualitativa, nominal y dicotómica (categorías: Sí/No).
- **Toma previa de antiagregantes:** variable cualitativa, nominal y dicotómica (categorías: Sí/No).

- **Severidad clínica del ictus según la escala National Institutes of Health Stroke (NIHSS) (Anexo I):** variable cuantitativa discreta (valores entre 0-42).
- **Etiología del ictus isquémico según clasificación Laussane (Anexo II)** variable cualitativa, nominal no dicotómica con cinco categorías (Categorías: cardioembólico/aterotrombótico/lacunar/causa indeterminada/causa infrecuente)
- **Lugar de la oclusión (según arteriografía):** variable cualitativa no dicotómica con tres categorías (categorías: proximal, media, distal).
- **Colateralidad (ASITN/SIR) según escalara de American Society of Interventional and Therapeutic Neuroradiology/Society of Interventional Radiology (Anexo III)** variable cualitativa ordinal con tres categorías (Categorías: grado 0-1, grado 2, grado 3-4).

Variables procedimentales

- **Tiempo inicio-aguja** (desde el inicio de los síntomas hasta la administración del tratamiento trombolítico): variable cuantitativa discreta expresada en minutos.
- **Tiempo inicio-punción** (desde el inicio de los síntomas hasta la administración la punción femoral de trombectomía): variable cuantitativa discreta expresada en minutos.
- **Recanalización arterial según escala Thrombolysis in Cerebral Infarction (TICI) (Anexo IV) :** variable cualitativa ordinal con cinco categorías que se recodifica a cualitativa dicotómica en función de si existe recanalización, considerada a partir de TICI2b (categorías: Sí/No)

Variables resultado

- **Transformación hemorrágica del infarto isquémico sintomática según definición ECASS II (hemorragia en cualquier parte del cerebro asociada a deterioro clínico definido como un aumento de 4 o más puntos en la puntuación de la escala NIHSS):** variable cualitativa, nominal y dicotómica (categorías: Si/No).
- **Mortalidad periprocedimiento:** variable cualitativa, nominal y dicotómica (categorías: Sí/No).
- **Situación funcional a los 90 días según la escala modificada de Rankin (mRS) (Anexo V):** variable cualitativa ordinal recodificada como cualitativa dicotómica: buen pronóstico (0-2) y mal pronóstico (3-6) expresa el grado de dependencia funcional del paciente (Categorías: buen pronóstico/mal pronóstico).

PROCEDIMIENTOS Y RECOGIDA DE DATOS

Todos los hospitales en los que se pretende incluir el estudio tienen un neurólogo de guardia de presencia física que es avisado ante la activación del código ictus en la zona de referencia de los mismos. Para llegar al diagnóstico de ictus isquémico por oclusión de la arteria basilar ha de contarse con la presencia de unos signos clínicos, TC craneal que descarte hemorragia y que puede mostrar alteraciones agudas, pero sobre todo lo fundamental será un stop al paso de sangre en la arteriografía a nivel de la arteria en cuestión, informada por el radiólogo de guardia.

Se considera tratamiento óptimo proceder a realizar tratamiento trombolítico con r-TPA intravenoso único combinado con trombectomía mecánica, quedando la trombectomía aislada como opción en pacientes no candidatos inicialmente a r-TPA, realizándose dicho procedimiento intervencionista, en ambas ocasiones, dentro de las primeras 24 horas tras el inicio de la clínica. A continuación, se exponen las contraindicaciones para cada uno de los tratamientos según la guía clínica utilizada en Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca.

Si alguno de los hospitales que se vayan incorporando progresivamente en el estudio tuviera alguna modificación al respecto, será incluida en los posteriores análisis.

Criterios de exclusión para tratamiento con r-TPA intravenoso en el HCUVA.

1. Hemorragia intracraneal en TC
2. Evolución de los síntomas de más de 4.5 horas o desconocimiento de la hora de inicio
3. Síntomas menores o mejoría franca antes del inicio de la infusión.
4. Ictus grave según criterios clínicos (NIHSS > 25 o en territorio basilar > 30) o radiológicos (Hipodensidad compatible con infarto > 1/3 de la arteria cerebral media)
5. Síntomas sugestivos de hemorragia subaracnoidea aunque TC sea normal
6. Diátesis hemorrágica conocida
7. Tratamiento con Heparina Sódica las 48 horas previas y TTPa elevado o HBPM a dosis anticoagulantes en las 12 horas previas
8. Tratamiento con anticoagulantes orales dicumarínicos. Puede considerarse el tratamiento si $INR \leq 1.7$. Si tratamiento con nuevos anticoagulantes orales (dabigatran, rivaroxaban, apixaban) no se recomienda tratamiento con r-TPA a no ser que los test de laboratorio específicos (Tiempo trombina, ecarina o test de actividad factor X) sean normales o no se haya tomado la dosis correspondiente en los últimos dos días.
9. Plaquetas < 100.000
10. Glucemia < 50 mg/dl o > 400 mg/dl que no se corrigen
11. Tensión arterial > 185/105 mmHg o necesidad de medidas agresivas para controlarla
12. Traumatismo craneoencefálico o ictus en los 3 meses previos
13. Historia de hemorragia intracraneal previa
14. Antecedentes de hemorragia subaracnoidea por rotura aneurismática
15. Historia de lesión del SNC (aneurismas, neoplasias, cirugía intracraneal o espinal)
16. Retinopatía hemorrágica
17. Antecedentes de masaje cardíaco, parto o punción en vaso sanguíneo no accesible en los 10 días previos.
18. Endocarditis bacteriana, pericarditis, pancreatitis aguda
19. Enfermedad ulcerativa gastrointestinal documentada en los 3 meses previos. Varices esofágicas, malformaciones vasculares intestinales conocidas.
20. Neoplasia con aumento de riesgo de sangrado
21. Enfermedad hepática severa
22. Cirugía mayor o trauma significativo en los 3 meses previos

Criterios de exclusión para tratamiento con TIAM en el HCUVA

1. Hemorragia intracraneal en la neuroimagen
2. Síntomas sugestivos de hemorragia subaracnoidea aunque TC sea normal
3. Síntomas menores o mejoría franca antes del inicio de la infusión. Sospecha de infarto lacunar.
4. Coma o ictus grave con NIHSS > 30 excepto oclusión de la arteria basilar.
5. Crisis epiléptica al inicio del ictus, excepto si se demuestra por imagen ictus isquémico
6. Glucemia < 50 mg/dl o > 400 mg/dl que no se corrigen
7. Tensión arterial $> 185/105$ mmHg o necesidad de medidas agresivas para controlarla
8. Existencia de diátesis hemorrágica:
 - < 30000 plaquetas
 - Heparina Sódica en las 48 horas previas y TTPa 2 veces lo normal
 - Anticoagulantes orales dicumarínicos con INR > 3 . En caso de nuevos ACO, mismas consideraciones que con el r-TPA
 - Heparina de bajo peso molecular a dosis anticoagulantes en las últimas 12 horas
 - TTPa > 39 seg, ratio TTPa > 1.5 , TP > 15 seg o INR 1.4-1.7 por trastornos hereditarios o adquiridos de la coagulación.
9. Infarto subagudo en TC/RM que ocupa $> 1/3$ del territorio de la Arteria cerebral media o > 100 cc de tejido cerebral.
10. No oclusión arterial
11. Sospecha de disección aortica
12. Contraindicaciones relativas
 - Estenosis $> 50\%$ proximal al vaso ocluido (contraindicación relativa, se puede plantear realización de angioplastia previamente)
 - Cirugía intracraneal o espinal, TCE o ictus en los 3 meses previos
 - Historia de hemorragia intracraneal
 - Enfermedad terminal con poca esperanza de vida o comorbilidad muy importante
 - Endocarditis bacteriana conocida con o sin aneurisma micóticos e ictus
 - Embarazo

Cuando se confirme la oclusión aguda de la arteria basilar, el paciente que pueda incluirse en el estudio (y que por ello no presente contraindicaciones al tratamiento considerado óptimo) será tratado con r-TPA (0,9 mg/kg peso, dosis máxima 90 mg, 10 % en bolo y 90 % en perfusión durante 1 hora) cuando acuda en las primeras cuatro horas y media y posteriormente se les realizará trombectomía mecánica. Si acuden más tarde sólo podrá plantearse trombectomía que podrá realizarse hasta un período máximo de 24 horas tras el inicio de la sintomatología. Hay que considerar que en otros hospitales puede aumentarse el período ventana de utilización de la fibrinólisis intravenosa por tratarse de territorio posterior, aspecto que debe quedar reflejado en análisis posteriores.

Cuando se compruebe que el paciente cumple los criterios de selección previamente descritos, y no presente los de exclusión, se ofrecerá la participación en el estudio. Asumiendo que el pronóstico de estos pacientes es habitualmente malo al diagnóstico, en muchas de las ocasiones la información se tendrá que ofrecer al representante legal. Una vez explicados los objetivos del estudio, aceptado y firmado el consentimiento informado, se procederá a la recogida de datos clínicos, que tendrá tres o cuatro fases según el tratamiento agudo administrado.

La primera fase va a ser llevada a cabo por el neurólogo de guardia, que recogerá los datos relativos al paciente, según el formulario incluido en la hoja 1 (*Anexo VII*). En ésta se incluyen las variables demográficas, antecedentes personales, NIHSS al ingreso, hallazgos radiológicos (lugar de la oclusión, colateralidad), etiología y en caso de recibir el paciente r-TPA, deberán registrarse también los tiempos relacionados con dicho procedimiento. La segunda fase sólo se completará si el paciente ha sido sometido a trombectomía mecánica y será realizada por el neurorradiólogo intervencionista de guardia, accediendo al formulario de la hoja 2 (*Anexo VIII*) que incluye los datos sobre los tiempos del procedimiento y el éxito o fracaso de la recanalización. La tercera fase se rellenará al alta del paciente en relación a la posible presencia de hemorragia sintomática durante su ingreso o si ha existido fallecimiento según hoja 3 (*Anexo IX*). La última fase será realizada por un neurólogo de referencia en consultas externas, encargado de recoger los datos de pronóstico funcional a los tres meses del evento en la hoja 4 (*Anexo X*).

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Inicialmente se recodificarán las siguientes variables ordinales: mRS_m a los 3 meses, que se transformará en una variable nominal dicotómica para caracterizar el pronóstico como bueno (mRS_m 3 m \leq 2) o malo (mRS_m 3 m $>$ 2) y el TICI o grado de recanalización como no recanalizada (TICI \leq 2A) o recanalizada (TICI $>$ 2A).

La descripción de los datos relativos a las características clínico-demográficas, periprocedimentales y resultado, se presentarán para cada uno de los grupos comparables (buen pronóstico y mal pronóstico) como número y proporción en caso de variables cualitativas, y como mediana y rango intercuartílico en el caso de variables cuantitativas.

Se analizará si la distribución de las variables cuantitativas sigue la normalidad (mediante test de Kolmogorov-Smirnov), utilizándose test no paramétricos (U de Mann Whitney) para el estudio univariante en el caso de que éste sea significativo ($p < 0.05$) y la t de Student si no lo fuera. Para el análisis univariante de las variables cualitativas dicotómicas se utilizará el test de chi-cuadrado. Los parámetros con un valor p significativo en el análisis univariante, así como otros con valores cercanos que sean importantes en el resultado clínico serán incluidos en un análisis multivariante que se realizará mediante regresión logística, siendo el valor de significación $p < 0,05$ y se determinarán los intervalos de confianza al 95%. El análisis estadístico se realizará mediante el programa SPSS Statistics 22.0.

DIFICULTADES Y LIMITACIONES

La limitación más clara de este estudio es que a pesar de diseñarse como prospectivo y poder realizarse un seguimiento de los pacientes, es de carácter observacional y no se evalúa la intervención de un tipo de tratamiento con respecto a otro. Por este motivo, se pueden llegar a conclusiones que deberían refutarse con estudios experimentales.

Por otro lado, a pesar de implicar un seguimiento a tres meses de los pacientes, pueden existir pérdidas a lo largo del mismo que deberán contabilizarse en los análisis posteriores.

Además el hecho de ser multicéntrico puede incrementar las diferencias interhospitalarias en cuanto a medios o recursos que puedan ser diferentes, por lo que deben de tenerse en cuenta para evitar la confusión de cara la extrapolación de resultados.

3. ASPECTOS ÉTICOS

El presente proyecto ha sido presentado al Comité de Ética de Investigación Clínica (CEIC) del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. Los participantes o sus representantes legales otorgarán su consentimiento informado (*Anexo VI*) por escrito previo a la recogida de la información.

Todos los datos obtenidos de los sujetos pertenecientes al estudio, así como su análisis, se utilizarán según el contenido en la Ley Orgánica de Protección de Datos de Carácter Personal (148).

Entre las medidas tomadas se encuentran la ausencia de carácter identificador directo de los pacientes, así como datos relacionados con la localización de los mismos.

No se realizará ninguna intervención diagnóstica o terapéutica que difiera al resto de pacientes que no son incluidos en el ensayo.

4. PLAN DE TRABAJO

ETAPAS DE DESARROLLO DEL PROYECTO Y DISTRIBUCIÓN DE TAREAS

Todas las reuniones realizadas, así como el almacenamiento de los datos tendrán lugar en el Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca.

PRIMER AÑO (2017)

Durante el mes de mayo de 2017 tendrá lugar una reunión entre el servicio de Neurología y Neurorradiología intervencionista para organizar el desarrollo del proyecto, dar a conocer las características del mismo, y la información que va a ser recogida. Se designará un encargado dentro de cada servicio para comprobar que se esté ofreciendo y cumplimentando el estudio durante las guardias.

En junio de 2017 se iniciará el reclutamiento y la recogida de pacientes en el Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca de forma piloto.

A mediados de junio de 2017, se realizará una reunión entre los encargados de las Unidades de Ictus de todos los hospitales implicados, con el fin de que pueda desarrollarse el estudio en todos ellos desde septiembre de 2017.

SEGUNDO- TERCER Y CUARTO AÑO (2018-2020)

Continuará el reclutamiento de pacientes y registro de los mismos en la base de datos. Se realizarán reuniones semestrales interhospitalarias para realizar análisis cuantitativos y cualitativos de los datos recogidos, analizando la presencia de pérdidas en el seguimiento. A final de año se realizará una memoria anual.

QUINTO AÑO (2021)

Además de continuar el reclutamiento, se realizarán análisis de los resultados obtenidos para emitir los primeros resultados preliminares.

SEXTO AÑO (2022)

Finalizará el reclutamiento y se realizarán los análisis definitivos. Se procederá a realizar una memoria final y la comunicación de los resultados.

PLAN DE DIFUSIÓN

Los resultados serán publicados en una revista con impacto a nivel internacional en el campo de la patología vascular cerebral como Stroke en la que se publican las guías internacionales que siguen los profesionales. También serán difundidos en congresos nacionales e internacionales.

EXPERIENCIA DEL EQUIPO INVESTIGADOR, MEDIOS DISPONIBLES Y ASIGNACIÓN DE TAREAS

El servicio piloto de este estudio, Neurología del HCUVA, cuenta con 8 años de experiencia en el tratamiento combinado del ictus. Dispone de una Unidad de Ictus con cuatro camas más una supletoria que va a ser ampliada a seis camas previamente al inicio de este estudio. La unidad cuenta con un equipo de enfermería establecido y entrenado para el manejo de este tipo de pacientes. El servicio de Neurorradiología cuenta con una de las series más extensas del ámbito nacional. Lo constituyen cinco adjuntos que realizan guardias localizadas (disponibles en menos de 30 minutos) y disponen de dos salas para el tratamiento agudo del ictus. Es el hospital de referencia para la atención del código ictus de Murcia y cuenta con el único servicio de neuroradiología intervencionista de la región.

La asignación de tareas en este hospital se distribuirá según el siguiente cronograma. De forma similar y paralela cada hospital realizará un cronograma similar que se presentará en la reunión establecida para junio de 2017.

ACTIVIDAD/TAREA	PERSONA/S IMPLICADAS	TIEMPO
- Selección de pacientes - Exploración neurológica	Dr. Ayaso Dra Carreón Dra Morales Dra Albert Dr. Tortosa Dr. Ródenas Dr. López Dra Hernández Dr. Marín	Junio 2017-septiembre 2022
- Recogida y almacenamiento de datos (hoja 1 y 3)	Nueve residentes que hacen guardia en el servicio (r2-r4)	Junio 2017-septiembre 2022
- Recogida de datos (hoja 2)	Dr. Moreno Dr. Zamarro Dr. Espinosa Dr. Parrilla Dr. Diaz	Junio 2017-septiembre 2022
- Seguimiento de los pacientes para establecer pronóstico a los 3 meses (hoja 4)	Dra Morales Dra Albert	Junio 2017- diciembre 2022
- Análisis estadístico	Servicio externo (estadístico del servicio)	1er análisis (junio 2021) 2º análisis (diciembre 2022)
- Comunicación de los resultados	Todos los colaboradores	Diciembre 2022- Enero 2013
- Reuniones semestrales	Todos los colaboradores	Durante toda la duración del proyecto

- Los Dres. Ayaso, Carreón, Morales, Albert, Tortosa, Ródenas, López, Hernández, Marín, (Médicos adjuntos del servicio de Neurología del HCUVA que realizan guardias de presencia física), se encargarán de la selección y exploración de los pacientes. Serán los encargados de recoger la firma del consentimiento informado y de ingresar a los pacientes en la Unidad de Ictus.
- Los nueve residentes que hacen guardias de presencia física en el servicio serán los encargados de la recogida de datos mediante la cumplimentación de la hoja 1 (*Anexo VII*) y de su almacenamiento, así como de realizar la misma labor con la hoja 3 (*Anexo IX*).
- La cumplimentación de la hoja 2 (*Anexo VIII*) cuando deba ser completada, será realizada por los Dres Moreno, Zamarro, Espinosa, Parrilla y Díaz (Médicos adjuntos del servicio de Neurorradiología Intervencionista del HCUVA que realizan guardias localizadas). Posteriormente, las completadas a lo largo de la semana, serán entregadas en mano a un residente de neurología que se encargará de su almacenamiento junto al resto de hojas.
- El seguimiento de los pacientes, mediante entrevista en consultas a los tres meses del evento será realizado por las Dras Morales y Albert, encargadas de cumplimentar la hoja 3 (*Anexo X*). Posteriormente, las completadas a lo largo de la semana, serán entregadas en mano a un residente de neurología que se encargará de su almacenamiento junto al resto de hojas.
- El análisis estadístico será realizado por un servicio externo de estadísticos que trabaja con el servicio
- La comunicación de resultados podrá realizarla cualquiera de las personas implicadas anteriormente mencionadas
- Existirán reuniones semestrales para evaluar la organización de tareas y realizar evaluación de nuevas publicaciones relacionadas con el objeto del estudio.

MARCO ESTRATÉGICO

El presente estudio trata de ser la base del conocimiento para poder establecer conclusiones acerca de la mejor opción terapéutica en el manejo agudo del ictus isquémico producido por oclusión de la arteria basilar. Esto debe realizarse conociendo en un primer momento la prevalencia de este tipo de accidente cerebrovascular y las posibles asociaciones y características que presenta dentro de los pacientes de la muestra de nuestro entorno, teniendo en cuenta las altas tasas de mortalidad y discapacidad que implica.

Consiguiendo tal propósito, podría plantearse en un segundo tiempo, una hipótesis de tratamiento que sea capaz de mejorar el pronóstico a largo plazo de los pacientes, que sea el origen del diseño de un ensayo clínico multicéntrico que pueda implantarse en los hospitales seleccionados.

PRESUPUESTO

Gastos de personal: Los médicos implicados en la recogida de datos, así como el resto de personal sanitario que se encargará del cuidado del paciente, no recibirán retribución alguna. Esto es debido a que la labor se desarrollará durante el horario de trabajo por el que reciben retribución por el sistema de salud de la comunidad autónoma. Sin embargo, se prevé un gasto en relación al trabajo realizado por el encargado del análisis estadístico.

Gastos de ejecución:

- Bienes inventariables: Tanto HCUVA como el resto de hospitales cuentan con la infraestructura y equipamiento necesario para llevar a cabo todos los procesos o actividades previstos en este proyecto.
- Material fungible: Material bibliográfico y didáctico.

Gastos de viaje:

Se prevén 2 reuniones al año entre representantes de los hospitales implicados para correcta coordinación y compartir impresiones en relación a la recogida de datos.

Tras la finalización del proyecto, la difusión de los resultados, conllevaría gastos de inscripción y viajes a congresos nacionales e internacionales.

GASTOS	EUROS
Estadística	5000
Material bibliográfico y didáctico	1000
Gastos de viajes	10000
Total	16000



5. BIBLIOGRAFÍA

1. Martí-Vilalta JL: Enfermedades vasculares cerebrales. Barcelona: Mayo S.A; 2012.
2. Van der Hoeven EJ, Schonewille WJ, Vos JA, Algra A, Audebert HJ, Berge E et al: The Basilar Artery International Cooperation Study (BASICS): study protocol for a randomised controlled trial. *Trials*. 2013, 8; 14: 200.
3. Lindsberg. P, Sairanen. T, Strbian. D, Kaste. M: Current treatment of basilar artery occlusion. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2012, 1268; 25-44.
4. Schonewille WJ, Wijman. C.A, Mychel. P, Rueckert. CM, Weimar. C, Mattle. HP et al: Treatment and outcomes of acute basilar artery occlusion in the Basilar Artery International Cooperation Study (BASICS): a prospective registry study. *Lancet Neurol*. 2009; 8: 724-30.
5. Espinosa, M: TC multimodal como predictor clínico de recanalización fútil en pacientes con ictus isquémico agudo tratados con trombectomía mecánica. [Tesis doctoral]. Murcia. Universidad de Murcia. 2016.
6. Saver JL. Time is brain-quantified. *Stroke* 2006; 37: 263-6.
7. Strbian. D, Sairanen. T, Silvennoinen. H, Salnen. O, Kaste. M, Lindsberg. P: Thrombolysis of Basilar Artery Occlusion: Impact of Baseline Ischemia and Time. *Ann. Of Neurology*.. 2013; 73: 688-90
8. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E: Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N. Engl. J. Med.* 2008; 359: 1317-29.
9. Broderick JP, Palesch YY, Demchuk AM: Endovascular therapy after intravenous t-PA versus t-PA alone for stroke. *N. Engl. J. Med.* 2013; 368: 893-903.
10. Ciccone A, Valvassori L, Nichelatti M, et al. Endovascular treatment for acute ischemic stroke. *N. Engl. J. Med.* 2013; 368: 904-14.
11. Kidwell CS, Jahan R, Gornbein J: A trial of imaging selection and endovascular treatment for acute ischemic stroke. *N. Engl. J. Med.* 2013; 368: 914-23.
12. Berkhemer OA, Fransen PS, Beumer D: A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke. *N. Engl. J. Med.* 2015; 372: 11-20.

13. Goyal M, Demchuk AM, Menon BK: Randomized assessment of rapid endovascular treatment of ischemic stroke. *N. Engl. J. Med.* 2015; 372: 1019-30.
14. Campbell BC, Mitchell PJ, Kleinig TJ: Endovascular therapy for ischemic stroke with perfusion imaging selection. *N. Engl. J. Med.* 2015; 372: 1009-18.
15. Saver JL, Goyal M, Bonafe A: Stent-retriever thrombectomy after intravenous t-PA vs. t-PA alone in stroke. *N. Engl. J. Med.* 2015; 372: 2285-95.
16. Jovin TG, Bonafe A, Cobo E: Thrombectomy within 8 hours after symptom onset in ischemic stroke. *N. Engl. J. Med.* 2015; 372: 2296-306.
17. Powers WJ, Derdeyn CP, Biller J, Coffey CS, Hoh BL, Jauch EC et al. 2015 American Heart Association/American Stroke Association Focused Update of the 2013 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke Regarding Endovascular Treatment. A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2015; 46: 3020-35.
18. Mordasini. P, Brekenfeld C, Byrne J: Technical feasibility and application of mechanical thrombectomy with the Solitaire FR revascularization device in acute basilar artery occlusion. *AJNR. Am. J. Neuroradiol.* 2013;34, 159-63.
19. Espinosa de Rueda. M, Parrilla.G, Zamarro. J: Treatment of acute vertebrobasilar occlusion using thrombectomy with stent retrievers: initial experience with 18 patients. *AJNR. Am. J. Neuroradiol.* 2013; 34; 1044-48.
20. Mourand J, Marchi. P, Milhaud D: Mechanical thrombectomy with the Solitaire device in acute basilar artery occlusion. *J. Neuro-intervent. Surg.* 2014; 6-200-04.
21. Singer OC, Berkefeld J, Nolte CH, Bohner G, Haring HP, Trenkler J et al: Mechanical recanalization in basilar artery occlusion: the ENDOSTROKE study. *Ann Neurol.* 2015;77:415-24.
22. Baek. J, Yoon. W, Kim. S, Yung, M, Park, M: Acute basilar artery occlusion: outcome of mechanical thrombectomy with solitaire stent within 8 hours of stroke onset. *AJNR. Am. J. Neuroradiol* 35; 989-93.
23. Mohlenbruch. M, Stampfl. S, Behrens. C, Herweh. C, Rohde.SD: Mechanical thrombectomy with stent retrievers in acute basilar artery occlusion. *AJNR. Am. J. Neuroradiol.* 2013; 35: 959-64.

ANEXOS



Anexo I: Escala de ictus del Instituto Nacional de la Salud (National Institute of Health Stroke Scale, NIHSS). Versión simplificada adaptada al español.

Nivel de conciencia	Alerta	0	Pierna izquierda	No claudica. BM 5	0
	Somnoliento	1		Claudica. BM 4	1
	Estuporoso	2		Algún esfuerzo contra gravedad.	
	Coma	3		BM 3	2
Preguntas LOC	Responde ambas correctamente	0	Pierna derecha	Sin esfuerzo contra gravedad.	
	Responde una correctamente	1		BM 2-1	3
	Incorrecto	2		Ningún movimiento. BM 0	4
Órdenes LOC	Realiza ambas correctamente	0	No claudica. BM 5	0	
	Realiza una correctamente	1	Claudica. BM 4	1	
	Incorrecto	2	Algún esfuerzo contra gravedad.		
Mirada	Normal	0		BM 3	2
	Parálisis parcial de la mirada	1		Sin esfuerzo contra gravedad.	
	Desviación oculocefálica	2		BM 2-1	3
Campos visuales	Sin déficit campimétricos	0	Ataxia de miembros	Ningún movimiento. BM 0	4
	Cuadrantanopsia	1		Ausente	0
	Hemianopsia homónima	2		Presente en una extremidad	1
	Hemianopsia homónima bilateral, cieguera	3		Presente en dos extremidades	2
Parálisis facial	Movimientos normales y simétricos	0		Si está presente se localiza en:	
	Parésia ligera	1		Brazo derecho (1: sí; 0: no)	
	Parálisis parcial	2		Brazo izquierdo (1: sí; 0: no)	
	Parálisis completa	3		Pierna derecha (1: sí; 0: no)	
				Pierna izquierda (1: sí; 0: no)	
Brazo izquierdo	No claudica. BM 5	0	Sensibilidad	Normal	0
	Claudica. BM 4	1		Hipoestesia ligera a moderada	1
	Algún esfuerzo contra gravedad. BM 3	2		Hipoestesia severa o anestesia.	2
	Sin esfuerzo contra gravedad. BM 2-1	3		Normal, sin afasia	0
	Ningún movimiento. BM 0	4		Afasia ligera a moderada	1
Brazo derecho	No claudica. BM 5	0	Lenguaje	Afasia severa. Broca, Wernicke...	2
	Claudica. BM 4	1		Afasia global o mutismo	3
	Algún esfuerzo contra gravedad. BM 3	2		Articulación normal	0
	Sin esfuerzo contra gravedad. BM 2-1	3		Ligera a moderada	1
	Ningún movimiento. BM 0	4		Severa o anartria	2
			Disartria	Sin anormalidad	0
				Parcial (sólo una modalidad afectada)	1
				Completa (más de una modalidad)	2
			Extinción		

- Montaner J, Sabin A. Neurología 2006; 21 (4):192-202.

Anexo II: Clasificación etiológica ictus isquémico

1. Infarto aterotrombótico. Aterosclerosis de arteria grande. Infarto generalmente de tamaño medio o grande, de topografía cortical o subcortical y localización carotídea o vertebrobasilar, en el que se cumple alguno de los dos criterios siguientes:

A. Aterosclerosis con estenosis: estenosis mayor o igual al 50% del diámetro luminal u oclusión de la arteria extracraneal correspondiente o de la arteria intracraneal de gran calibre(cerebral media, cerebral posterior o tronco basilar), en ausencia de otra etiología.

B. Aterosclerosis sin estenosis: presencia de placas o de estenosis inferior al 50% en la arteria cerebral media, cerebral posterior o basilar, en ausencia de otra etiología y en presencia de al menos dos de los siguientes factores de riesgo vascular cerebral: edad mayor de 50 años, hipertensión arterial, diabetes mellitus, tabaquismo o hipercolesterolemia.

2. Infarto Cardioembólico. Infarto generalmente de tamaño medio o grande, de topografía habitualmente cortical, en el que se evidencia, en ausencia de otra etiología, alguna de las siguientes cardiopatías embolígenas: presencia de un trombo o un tumor intracardíaco, estenosis mitral reumática, prótesis aórtica o mitral, endocarditis, fibrilación auricular, enfermedad del nodo sinusal, aneurisma ventricular izquierdo o acinesia después de un infarto agudo de miocardio, infarto agudo de miocardio (menos de 3 meses), o presencia de hipocinesia cardíaca global o discinesia.

3. Enfermedad oclusiva de pequeño vaso arterial. Infarto lacunar. Infarto de pequeño tamaño(menor de 1.5 cm de diámetro) en el territorio de una arteria perforante cerebral, que habitualmente ocasiona clínicamente un síndrome lacunar(hemiparesia motora pura, síndrome sensitivo puro, síndrome sensitivo-motriz, hemiparesia-ataxia y disartria-mano torpe)en un paciente con antecedente personal de hipertensión arterial u otros factores de riesgo cerebrovascular, en ausencia de otra etiología.

4. Infarto cerebral de causa inhabitual. Infarto de tamaño pequeño, mediano o grande, de localización cortical o subcortical, en territorio carotídeo o vertebrobasilar en un paciente en el que se ha descartado el origen aterotrombótico, cardioembólico o lacunar. Se suele producir por enfermedades sistémicas(conectivopatía, infección, neoplasia,

síndrome mieloproliferativo, alteraciones metabólicas, de la coagulación...) o por otras enfermedades como: disección arterial, displasia fibromuscular, aneurisma sacular, malformación arteriovenosa, trombosis venosa cerebral, angeítis, migraña, etc.

5. Infarto cerebral de origen indeterminado. Infarto de tamaño medio o grande, de localización cortical o subcortical, en territorio carotídeo o vertebrobasilar, en el que tras un exhaustivo estudio diagnóstico, han sido descartados los subtipos aterotrombótico, cardioembólico, lacunar y de causa inhabitual, o bien coexistía más de una posible etiología. Dentro de esta etiología indeterminada se podría plantear unas subdivisiones que aclararían mejor este apartado; estudio incompleto, más de una etiología y desconocida.

- Adaptada del Laussane Stroke Registry (Bogousslavsky 1997) y del comité ad hoc del Grupo de Estudio de Enfermedades Cerebrovasculares (Arboix et al 1998)].



Anexo III: Colateralidad (ASITN/SIR) según escala de American Society of Interventional and Therapeutic Neuroradiology/Society of Interventional Radiology:

ASITN/SIR collateral grade	Definition
0	No collaterals visible to ischemic site
1	Slow collaterals to the periphery of ischemic site, with persistence of some of the defect
2	Rapid collaterals to the periphery of ischemic site, with persistence of some of the defect, and to only a portion of the ischemic territory
3	Collaterals with slow but complete angiographic blood flow of the ischemic bed by the late venous phase
4	Complete and rapid collateral blood flow to the vascular bed in the entire ischemic territory by retrograde perfusion

- Liebeskind. DM Sanissian. N: How well do blood flow imaging and collaterals on angiography predict brain at risk? Neurology. 2012 Sep 25; 79(13 Suppl 1): S105–S109.

Anexo IV: Recanalización detectada mediante arteriografía tras el procedimiento según escala Thrombolysis in cerebral infarction (TICI).

Category	Title	Description
Grade 0	No Perfusion	No antegrade flow beyond the point of occlusion.
Grade 1	Penetration with Minimal Perfusion	The contrast material passes beyond the area of obstruction but fails to opacify the entire cerebral bed distal to the obstruction.
Grade 2	Partial Perfusion	The contrast material passes beyond the obstruction and opacifies the arterial bed distal to the obstruction. However, the rate of entry of contrast into the vessel distal to the obstruction and/or its rate of clearance from the distal bed are perceptibly slower than its entry into and/or clearance from comparable areas not perfused by the previously occluded vessel.
Grade 2a		Only partial filling (less than two-thirds) of the entire vascular territory is visualized.
Grade 2b		Complete filling of all of the expected vascular territory is visualized but the filling is slower than normal.
Grade 3	Complete Perfusion	Antegrade flow into the bed distal to the obstruction occurs as promptly as into the obstruction and clearance of contrast material from the involved bed is as rapid as from an uninvolved other bed of the same vessel or the opposite cerebral artery.

- Higashida RT, Furlan AJ, Roberts H, et al.. Trial design and reporting standards for intra-arterial cerebral thrombolysis for acute ischemic stroke Stroke 2003;34:e109 –137.

Anexo V: Escala de Ranking modificada (pronóstico funcional a 3 meses del evento)

0.	Sin síntomas.	
1.	Sin incapacidad importante	Capaz de realizar sus actividades y obligaciones habituales.
2.	Incapacidad leve	Incapaz de realizar algunas de sus actividades previas, pero capaz de velar por sus intereses y asuntos sin ayuda.
3.	Incapacidad moderada	Síntomas que restringen significativamente su estilo de vida o impiden su subsistencia totalmente autónoma (p. ej. necesitando alguna ayuda).
4.	Incapacidad moderadamente severa	Síntomas que impiden claramente su subsistencia independiente aunque sin necesidad de atención continua (p. ej. incapaz para atender sus necesidades personales sin asistencia).
5.	Incapacidad severa	Totalmente dependiente, necesitando asistencia constante día y noche.
6.	Muerte	

- Van Swieten JC, Koudstaal PJ, Visser MC, Schouten HJ, van Gijn J. Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. Stroke. 1988 May;19(5):604-7.

Anexo VI: MODELO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO POR ESCRITO

Factores implicados en el pronóstico funcional de la oclusión aguda de la arteria basilar bajo tratamiento óptimo en los hospitales del sureste de España

Investigador principal: Dra. María Teresa Alba Isasi

1. Yo declaro bajo mi responsabilidad haber entendido la información aportada y acepto participar en el estudio.
2. He recibido información explícita sobre las características y el objetivo del estudio, pudiendo realizar todo tipo de preguntas que han sido respondidas con satisfacción. Entiendo que la inclusión en este estudio no implica ninguna intervención ni modificación del tratamiento óptimo.
3. Asumo que se mantendrá en secreto mi identidad y mis datos se identificarán mediante un código asignado en el momento de la inclusión.
4. Tengo libertad para la retirada del estudio en cualquier momento y por cualquier razón sin que tenga efectos sobre mi tratamiento médico.
5. Entiendo que el objetivo del estudio es evaluar la posible asociación entre el pronóstico y factores asociados al procedimiento y a las características clínicas del paciente que ha sufrido un ictus isquémico debido a oclusión aguda de arteria basilar y que los resultados no se proporcionarán a nadie de forma individual.
6. Doy mi consentimiento voluntariamente para que se pueda realizar la recogida de mis datos.

NOMBRE DEL PACIENTE

FIRMA

FECHA

NOMBRE INVESTIGADOR

FIRMA

FECHA

Anexo VII: HOJA NUMERO 1. RECOGIDA DE DATOS POR FACULTATIVO SANITARIO EL DÍA DEL EVENTO

Hospital.....

Código asignado al paciente:

1. Edad:

2. Sexo: Hombre / Mujer

3. Antecedentes personales:

- Hipertensión Arterial: Si / No
- Diabetes Mellitus: Si/ No
- Dislipemia: Si / No
- Fibrilación auricular: Si/ No
- Cardiopatía isquémica: Si / No
- Fumador activo: Sí/No
- Toma previa de antiagregantes: Si / No
- Tom previa de anticoagulantes: Sí / No

4. NIHSS al ingreso:

5. Hallazgos radiológicos:

- Angio TC- tipo oclusión basilar: Proximal, media, distal.
- Colateralidad: grado 0-1/grado 2/grado 3-4

6. Tratamiento realizado

- Trombolisis iv/ trombolisis iv+ trombectomía mecánica/ trombectomía mecánica.

9. Tiempos:

- Tiempo inicio síntomas- Inicio rt-PA (aguja)..... min

ANEXO VIII: HOJA NUMERO 2. RECOGIDA DE DATOS POR FACULTATIVO SANITARIO TRAS PROCEDIMIENTO ENDOVASCULAR

Datos del paciente: Edad..... Sexo..... Código.....

- Tiempo desde inicio de los síntomas-TIAM (Punción).....min.
- Grado de Recanalización: Incompleta (TICI 0-TICI2A) / Completa (\geq TICI 2B)

ANEXO IX. HOJA NUMERO 3. RECOGIDA DATOS POR FACULTATIVO SANITARIO AL ALTA EN PLANTA

- Datos del paciente: Edad..... Sexo..... Código.....

1. Complicaciones

- Hemorragia sintomática: Si/ No
- Mortalidad peri-procedimiento: Sí / No

2. Etiología ictus isquémico tras estudio pertinente: Aterotrombótica/ Cardioembólica / Lacunar/ Indeterminada/ Infrecuente

ANEXO X. HOJA NUMERO 4. RECOGIDA DATOS POR FACULTATIVO SANITARIO EN CONSULTA

Datos a cumplimentar por Neurólogo de consultas externas a los 3 meses del ingreso:

- mRS_m a los 3 meses del ingreso: