NUEVOS BIOMARCADORES PREDICTIVOS DE RECUPERACIÓN FUNCIONAL ÓPTIMA Y DE BUENA RESPUESTA AL TRATAMIENTO ENDOVASCULAR DEL ICTUS ISQUÉMICO AGUDO. ESTUDIO PROMISE (SOMATOSENSORY EVOKED POTENTIALS MONITORING DURING ACUTE ISCHEMIC STROKE)

Dr. Antoni Dávalos Errando
Institut d'Investigació Hospital Universitari Germans Trias i Pujol - IIHGTP

1. Resumen

1) Objetivos

El tratamiento endovascular en pacientes con ictus isquémico agudo de gran vaso no siempre comporta un pronóstico clínico y funcional óptimo, a pesar de conseguirse una recanalización vascular completa. Se han descrito varios factores predictivos del pronóstico neurológico después del tratamiento de reperfusión basados en criterios clínicos (edad, puntuación en la escala NIHSS, presión arterial sistólica e hiperglucemia) y de neuroimagen (extensión de signos precoces de isquemia mediante la escala ASPECTS, sitio de la oclusión arterial, parámetros de perfusión que identifican el *core*, así como el tejido en penumbra isquémica y el estado de la circulación colateral). A pesar de la incorporación de todos estos criterios en el algoritmo clínico habitual de diagnóstico y tratamiento de reperfusión del ictus isquémico agudo, el porcentaje de discapacidad funcional significativa o muerte a los tres meses del ictus oscila entre un 21 y un 67%. Por este motivo, establecer nuevos biomarcadores predictivos de qué pacientes afectos de un ictus isquémico agudo podrían responder satisfactoriamente a un tratamiento endovascular podría ser útil para determinar *a priori* qué pacientes podrían ser trasladados directamente a un Centro Terciario de Ictus (CTI) o, incluso, en la sala de angiografía para ser tratados con trombectomía mecánica (TM) respecto a aquellos en los que este tratamiento podría ser fútil.
Existe evidencia experimental y clínica de que los potenciales evocados somatosensoriales (SEPs) son indicadores del flujo sanguíneo cerebral. Por eso nuestra hipótesis es que un biomarcador neurofisiológico de tejido cerebral viable, la respuesta N20 de los SEPs, podría proporcionar un valor predictivo sustancial respecto a lo que aportan las variables clínicas y de neuroimagen. Este enfoque podría optimizar la selección de pacientes que se beneficiarían del tratamiento de reperfusión mediante TM más allá de las ventanas terapéuticas aceptadas actualmente.

Objetivo primario

Confirmar que la respuesta N20 de los SEPs tiene una capacidad predictiva sustancial de pronóstico funcional a corto plazo en pacientes tratados con TM, mediante la escala de Rankin modificada (mRS) a los 7 días del ictus isquémico. Se considera que la puntuación en la mRS a los 7 días tiene una gran correlación con el pronóstico funcional a los 90 días (Dávalos A *et al.* Lancet Neurol 2017). Evaluadores locales

certificados ciegos al resultado del registro de los SEPs valorarán este objetivo primario en cada paciente mediante una entrevista estructurada.

Objetivos secundarios

- Evaluación del objetivo primario (independencia funcional medida con la mRS) a los 90 días.
- Evaluación de la severidad y discapacidad a los 7 días y los 90 días según la distribución de las puntuaciones de la mRS.
- Evaluación de la respuesta dramática precoz al tratamiento (disminución de la puntuación en la escala NIHSS igual o superior a 8 puntos respecto a la basal o una puntuación NIHSS de 0 o 2 a las 24 horas.
- Evaluación de una mejora neurológica a las 24 horas (definida como una disminución de la puntuación en la escala NIHSS igual o superior a 4 puntos respecto a la basal).
- Investigar si la respuesta N20 se asocia con el volumen de tejido en penumbra isquémica, con el estado de la circulación colateral en la neuroimagen basal y con el volumen final del infarto en la neuroimagen de control después del tratamiento de reperfusión (TM) mediante técnicas de neuroimagen multimodal como la RM multiparamétrica o la TC de perfusión (TC-CBF/CBV), que se encuentran implementados en los protocolos clínicos de rutina.

Respecto a las variables de seguridad, se valorará la frecuencia de mortalidad y hemorragia intracraneal sintomática confirmada con neuroimagen y evaluada por investigadores ciegos, mediante la definición utilizada en el Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study (SITS-MOST) y definiciones del estudio European-Australasian Acute Stroke Study (ECASS II).

2) Breve síntesis de diseño, procedimiento y métodos

La población diana de este estudio son los pacientes con ictus isquémico agudo por una oclusión de gran vaso de la circulación anterior (arteria cerebral media en su segmento M1 o M2, con o sin oclusión o estenosis significativa de la arteria carótida ipsilateral) y con una situación funcional previa óptima (mRS 0-2), que lleguen al centro investigador (Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, HUGTiP) según los canales habituales de Código Ictus y que, siendo tratados según los protocolos estándar de las guías clínicas ESO y ASA, reciban un tratamiento de reperfusión (TM). Todos los

pacientes incluidos en el estudio o, en su defecto, sus familiares habrán firmado un consentimiento informado específico. Los criterios de exclusión son: puntuación en la escala ASPECTS inferior a 6 en la TC o de 4 en la secuencia de difusión de la RM cerebral. Además, serán excluidos pacientes con historia documentada de ictus extenso previo, enfermedades neuromusculares o tumores del sistema nervioso central que puedan interferir en el registro y análisis de la respuesta N20 de los SEPs.
Los SEPs se obtienen mediante estimulación de ambos nervios medianos en el carpo y con registro transcraneal tanto en el córtex cerebral ipsilateral como contralateral en la esquina del ictus. Se registrarán inmediatamente antes, de forma continua y hasta la finalización del tratamiento de reperfusión (TM). Se medirán las respuestas N20 generadas tanto en el hemisferio cerebral afecto como en el contralateral (control) de forma tanto cualitativa (presencia/ausencia) como cuantitativa (latencia y amplitud expresadas en ms y microV, respectivamente). Se efectuará inmediatamente antes del tratamiento de reperfusión (TM), durante este y hasta que finalice y el paciente sea trasladado a la Unidad de Ictus Agudos o semicríticos. Se volverá a repetir un estudio de SEPs de control de 24 horas en aquellos pacientes que todavía se encuentren ingresados en el HUGTiP.

El registro de los SEPs lo realizan investigadores colaboradores del proyecto. De 8 a 15 horas, los facultativos de la Unidad de Enfermedades Neuromusculares del HUGTiP; de 15 a 20 horas, el personal contratado con los fondos otorgados por la Fundació La Marató de TV3, y de las 20 a las 8 horas, así como durante los fines de semana, investigadores colaboradores contratados con los fondos de la beca de la Fundació La Marató de TV3, que realizarán turnos de guardia localizada. De esta forma, se garantiza una cobertura de 24 horas para el registro de los SEPs con el objetivo de minimizar la pérdida de pacientes candidatos a ser incluidos en el estudio y asegurar el reclutamiento de la muestra requerida. El análisis de las respuestas N20 de los SEPs se realiza de forma diferida y es a cargo de un investigador ciego en los datos clínicos y de neuroimagen de los pacientes.

En todos los pacientes incluidos se evalúan las características demográficas estándar, su historial médico, resultados de pruebas de laboratorio y la severidad del ictus mediante la puntuación en la escala NIHSS medida en el momento de su ingreso. También se registran las variables de diferentes flujos de tiempos desde el inicio del ictus hasta las diferentes intervenciones diagnósticas y terapéuticas durante la fase

aguda del ictus. La neuroimagen basal puede ser indistintamente una tomografía computarizada de cráneo sin contraste (NCCT) junto con una angio-TC (CTA), una RM multiparamétrica o una TC de perfusión (CTP) si la MR no está disponible. A las 24 horas del ictus, se realiza una NCCT de control para valorar el volumen del infarto o determinar si se ha producido una hemorragia intracraneal o un edema maligno. Se realiza una CTA o angio-RM para confirmar si persiste la revascularización a las 24 horas del ictus. Todas las imágenes son anonimizadas y almacenadas en formato DICOM. Investigadores ciegos en el pronóstico clínico y en el resultado de la monitorización de la respuesta N20 de los SEPs realizan un análisis visual de las variables cualitativas y un análisis cuantitativo de las variables posproceso: permeabilidad de primer paso y mapas de perfusión. El análisis posprocesamiento de las secuencias de difusión (DWI) y perfusión se realizarán mediante la plataforma Olea Sphere. Además, se utilizará el *software* RAPID (iSchemaView, Redwood City, California) para el cálculo del volumen de la lesión isquémica en la RM-DWI o en los mapas CTP-rCBF o para la evaluación automática de la puntuación ASPECTS en la NCCT y en la RM-DWI.

La situación funcional de los pacientes se valorará mediante la escala mRS a las 24 horas, a los 7 días o al alta hospitalaria y a los 3 meses del ictus.

Todas las variables clínicas, de neuroimagen y neurofisiológicas recogidas se registran en un cuaderno de recogida de datos (*case report form*, CRF) específicamente diseñado para este estudio. Todos los CRFs serán revisados por un investigador ciego de forma diferida a su inclusión y se introducirán en una base de datos de manera anonimizada. El análisis estadístico se realizará sobre el total de los pacientes monitorizados y lo llevará a cabo un investigador colaborador independiente. En primer lugar, se analizará la sensibilidad y especificidad (y su IC del 95%) de la respuesta N20 previa a la TM para predecir independencia funcional a los 7 días del ictus isquémico agudo o en el momento del alta hospitalaria. Se ha estimado un tamaño muestral de 228 pacientes. El valor predictivo ajustado de la respuesta N20 como biomarcador funcional de independencia después de una TM se analizará como una regresión logística binaria y su valor predictivo en el rango completo de discapacidad (*shift analysis*) por regresión logística ordinal. Se construirán diferentes modelos de regresiones con otros predictores clínicos pre- e intrahospitalarios, incluyendo variables clínicas y de neuroimagen. Este análisis proporcionará el valor predictivo independiente de la

respuesta N20 como biomarcador potencial por la indicación del tratamiento de reperfusión. También se analizará el efecto predictivo binario de la respuesta N20 como función del tiempo desde el inicio de los síntomas hasta la revascularización. El análisis secundario incluirá la asociación no ajustada de la respuesta N20 con variables pronósticas clínicas y de neuroimagen (determinar si la respuesta N20 de los SEPs puede ser un marcador neurofisiológico de penumbra isquémica y del estado de la circulación colateral) y variables de seguridad.

2. Resultados

- La respuesta N20 tiene una capacidad sustancial para predecir el pronóstico funcional en los pacientes con un ictus isquémico agudo que son tratados con trombectomía mecánica (TM), medida tanto antes como al finalizar el procedimiento. Su sensibilidad sobre una recuperación funcional es del 93%, mientras que su ausencia tiene un valor predictivo sobre la dependencia funcional del 93%.

- La capacidad predictiva de N20 pre-TM es superior a la de las variables clínicas utilizadas según las guías actuales de práctica clínica, aisladas o en combinación. El modelo predictivo que incluye variables clínicas accesibles en fase prehospitalaria junto con N20 ofrece una capacidad predictiva equivalente a la de aquellos que contienen variables que requieren un entorno hospitalario y personal sanitario especializado (NIHSS y ASPECTS).

- La respuesta N20 pre-TM tiene una capacidad predictiva de buen pronóstico funcional después de la TM superior a la de las variables de imagen utilizadas en la práctica clínica diaria (TC simple y neuroimagen multimodal).

3. Relevancia y posibles implicaciones futuras

Los resultados obtenidos a partir de este estudio permitieron realizar una serie de actividades orientadas a iniciar un proceso de transferencia del conocimiento científico con el objetivo de conseguir desarrollar un producto que impacte positivamente en el pronóstico y la calidad de vida de los pacientes afectos de un ictus isquémico agudo.

Se ha obtenido financiación a través de proyectos de investigación competitivos:
-Programa CaixaImpulse Validate de la Fundación La Caixa (septiembre 2019)
- Beca Sapiens del programa Talentos del Hospital Germans Trias i Pujol y la Fundació Catalunya La Pedrera (noviembre 2019)
- Programa Headstart (EIT Health) (junio 2020)
- Programa de aceleración e inversión de la Fundación Ship2B
- Convocatoria SME-H2020 (octubre 2020) con la obtención del certificado Seal of Excellence.

Con esta formación específica, mentorización y apoyo económico, se ha iniciado el desarrollo técnico de un dispositivo médico de forma alineada con la estrategia de propiedad intelectual y regulatoria con colaboradores de referencia como Tecnalia, Hoffman Eitle y Tecnomed, respectivamente. Se ha elaborado un modelo y plan de negocio para determinar la estrategia para que el dispositivo llegue al mercado y pueda implementarse en el algoritmo clínico habitual del ictus isquémico agudo dados los resultados positivos que ha proporcionado el proyecto de investigación PROMISE. También se ha organizado un panel con líderes internacionales de opinión en ictus para valorar los resultados y su aplicación potencial, así como un estudio de coste-efectividad con el objetivo de cuantificar el impacto que tendría la incorporación del dispositivo médico sobre los pacientes con un ictus isquémico agudo y el sistema sanitario. Como resultado de estas actividades y para llevarlas a cabo, se constituyó **la empresa derivada del Instituto de Investigación en Ciencias de la Salud Germans Trias i Pujol *Time is Brain, SL* el 9 de julio de 2020**. Actualmente, disponemos de un equipo de 7 colaboradores. Una de las investigadoras del proyecto PROMISE se ha convertido en la CEO de la empresa derivada y se ha contratado a 3 miembros del equipo: la Dra. Gisela Ruiz Vega como CTO (dedicación a tiempo completo) y Raül Zurita y Oriol Vernis (dedicación a tiempo parcial). Durante el segundo trimestre (Q2) de 2021 se lanzó y completó satisfactoriamente una ronda de financiación (*seed round*) con el objetivo de completar el desarrollo del prototipo funcional del dispositivo médico BraiN20® y proceder a su validación clínica. También se han obtenido dos proyectos de financiación competitivos:

- Caixa Research Consolidate (septiembre 2021)
- NEOTEC (CDTI) (diciembre 2021)

La principal aportación del proyecto es demostrar que la respuesta N20 de los potenciales evocados somatosensoriales (SEPs) tiene una capacidad predictiva del pronóstico funcional de los pacientes con un ictus isquémico agudo superior a la de los métodos diagnósticos utilizados actualmente (escalas clínicas, TC y/o resonancia magnética). Sin embargo, la combinación de N20 con variables clínicas prehospitalarias tiene una capacidad predictiva equivalente a la de las herramientas diagnósticas intrahospitalarias e, incluso, a las utilizadas en centros de alta tecnología. Por tanto, a partir de los resultados obtenidos, hemos generado evidencia para impulsar la **incorporación de la respuesta N20 en el algoritmo diagnóstico** actual del ictus isquémico agudo. Añadimos un nuevo biomarcador que ofrece una aproximación totalmente innovadora respecto a la proporcionada por los métodos diagnósticos actuales.

La creación de la empresa derivada **Time is Brain, SL** tiene como objetivo desarrollar un dispositivo médico, BraiN20®, que permita un registro automático y continuo de esta respuesta accesible a cualquier tipo de personal sanitario. Se trata de un método diagnóstico del ictus no invasivo, rápido, en línea, practicable a pie de paciente, incluso en un entorno prehospitalario y de reducido coste. Conforme a los resultados del estudio PROMISE y de *health economics*, su incorporación incrementaría un 30% la precisión diagnóstica, reduciría entre 60 y 100 minutos el tiempo de acceso al tratamiento de la trombectomía mecánica y permitiría una monitorización continua de la viabilidad cerebral durante el procedimiento, guiando al médico responsable y detectando complicaciones de forma precoz.

4. Bibliografía científica generada

Tesis doctoral: Monitorización neurofisiológica intraoperatoria durante el tratamiento endovascular del ictus isquémico agudo. Estudio *IOMIS*.

Martínez A, Lucente G, Arbex A, Ramos A, Almendrote M, Millán M, Pérez de la Ossa N, Gomis M, Dorado L, Hernández-Pérez M, Castaño C, Remollo Friedemann S, Garrido A, Guanyabens N, López-Cancio Martínez E, Coll-Canti J, Dávalos A. "Somatosensory Evoked Potentials Monitoring In Acute Ischemic Stroke (Promise) Study: A Biomarker

Of Functional Recovery Prior To Mechanical Thrombectomy" (clinicaltrials.gov: NCT04099615)". International Stroke Conference. (Nueva Orleans, febrero de 2022).

Patentes

WO2018149973-Prediction of the outcome of endovascular treatment in Acute Ischemic Stroke patients. Fecha de prioridad: 17 de febrero de 2017. Fases nacionales: UE, EE. UU. y Canadá.

EP22382090-Prediction of the outcome of endovacular treatment in Acute Ischemic Stroke patients. 2 de febrero de 2022.