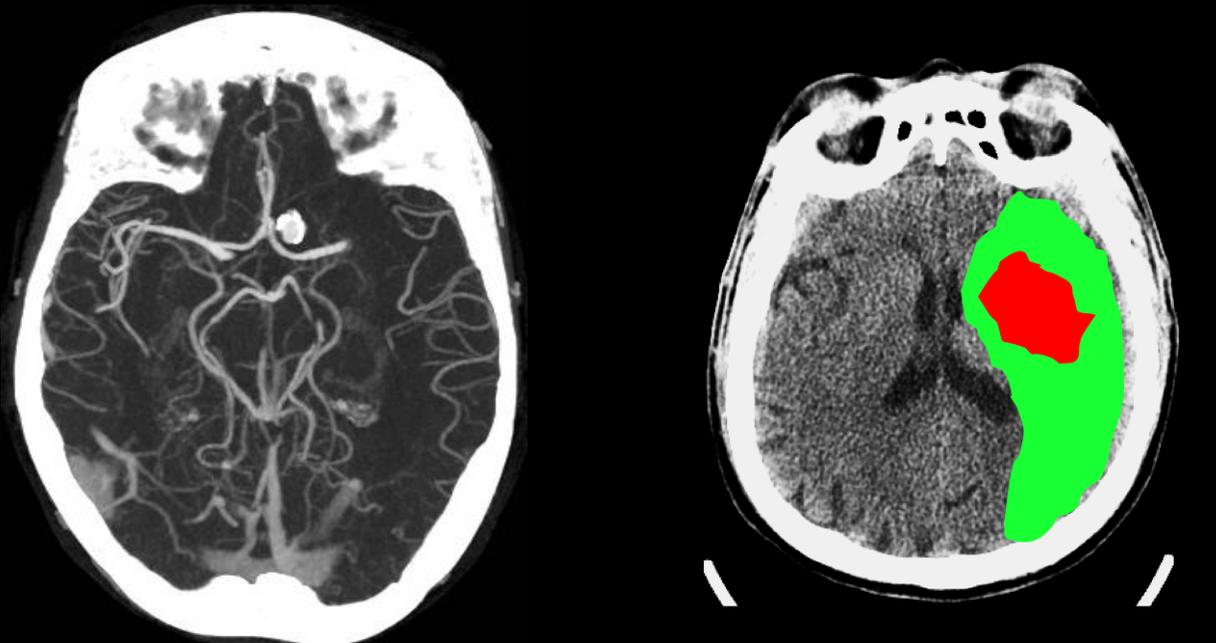


Nuevas guías de la trombectomía mecánica



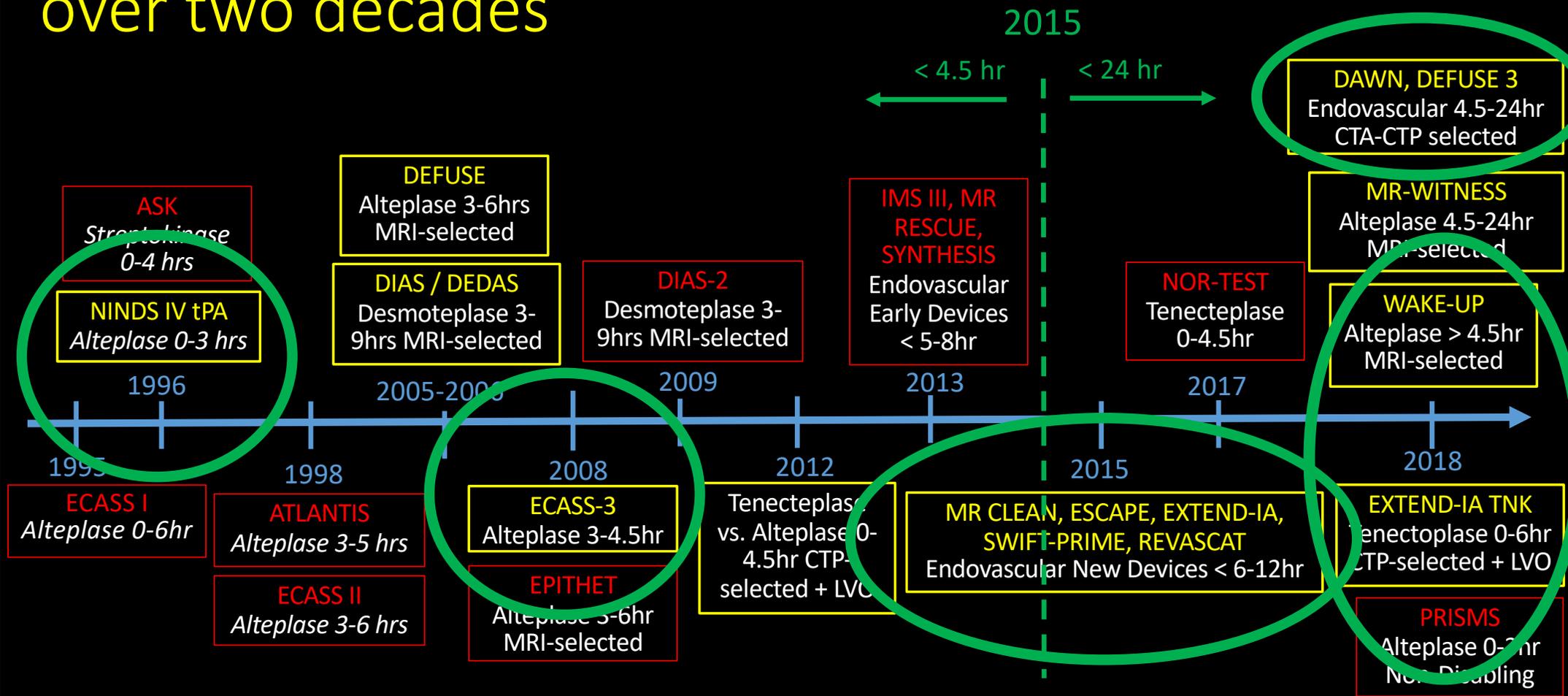
XLVIII Reunión Anual
SOCIEDAD ESPAÑOLA DE NEURORRADIOLOGÍA

Caballerizas Reales · Palacio de la Magdalena | **SANTANDER**

24 - 26 de octubre de 2019

S.E.N.R.
Sociedad Española de Neurorradiología

Evolution of Acute Ischemic Stroke (AIS) Care over two decades



Dudas?



- Tiempo
- Edad
- Aspects
- NIHH
- Localización
- Estenosis en tándem
- rTPA: Si/No
-

Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke 2013

AHA/ASA Guideline 2015 AHA/ASA Focused Update of the 2013 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke Regarding Endovascular Treatment

AHA/ASA Guideline

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

EROICAS recomendaciones del 2016 (European Recommendations on Organisation of Interventional Care in Acute Stroke (EROICAS). Int J Stroke. 2016;11:701–16.4. Guyatt GH, Oxman AD, Schünemann HJ, Tugwell P,) siguiendo el GRADE

European Stroke Organisation (ESO) - European Society for Minimally Invasive Neurological Therapy (ESMINT) Guidelines on Mechanical Thrombectomy in Acute Ischemic Stroke

A MODULADE WORKING GROUP (MWG)

- 5 ESO
- 1 US
- 5 ESMINT
- 6/11 Neurointervencionistas (5/1)
- 5/11 Neurologos

Guillaume Turc,^{1,2,3,4} Pervinder Bhogal,⁵ Urs Fischer,⁶ Pooja Khatri,⁷ Kyriakos Lobotesis,⁸ Mikaël Mazighi,^{3,9,10,11} Peter D. Schellinger,¹² Danilo Toni,¹³ Joost de Vries,¹⁴ Philip White,¹⁵ Jens Fiehler¹⁶

Lista de tópicos de interés clínico

Lista de resultados relevantes (mRS), (sICH), y el volumen final del infarto

The MWG formulated 15 Population, Intervention, Comparator, Outcome (PICO) questions,

En cada cuestión , sistema revisión (PubMed, EMBASE, y Cochrane Library)

Se realizan recomendaciones basadas en la evidencia.

Se añade la opinión de los expertos

ESO & ESMINT

Guidelines on mechanical Thrombectomy

MR CLEAN, EXTENDIA,
ESCAPE, SWIFT PRIME,
REVASCAT, THRACE,
THERAPY, PISTE, y EASI

- PICO (Population, Intervention, Comparator, Outcome) Questions
- For each question: Systematic review (3 major Database)
- Total 15 Questions
- Q1: La trombectomía mecánica mas el mejor manejo medico comparado con solo el tratamiento medico mejora el resultado funcional?

Recomendación

- En adultos con oclusión de gran vaso en el territorio anterior relacionado con accidente isquémico agudo **dentro de las 6 horas se recomienda la trombectomía mecánica mas el mejor manejo medico – incluyendo la trombolisis IV si esta indicada_.**
- Calidad de evidencia: **alta +++++**
- Fortaleza de la recomendación: **fuerte** ↑↑

Opinión de los expertos

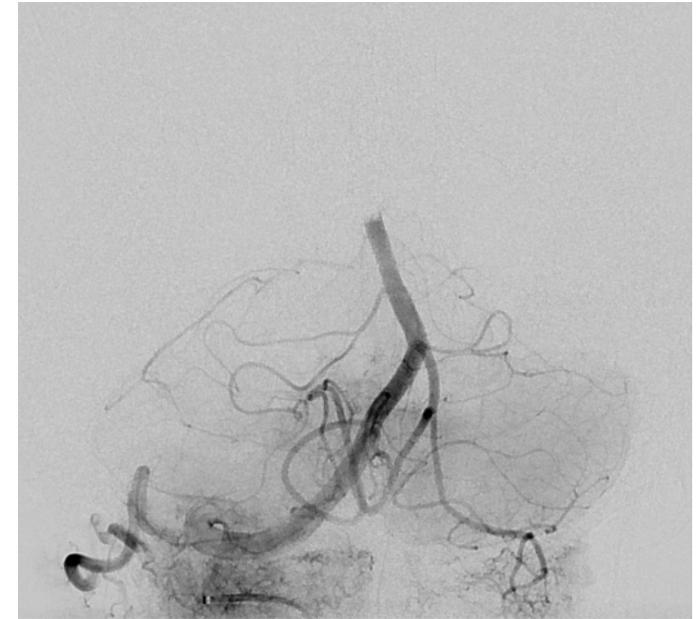
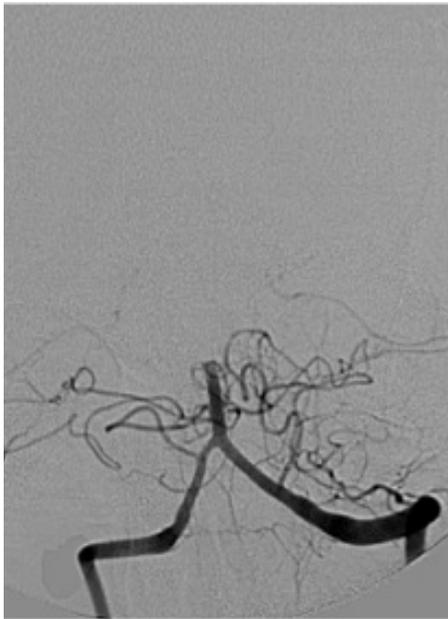
- Hay un consenso en el grupo (11/11 votos) de que los pacientes con obstrucción de M2 que cumplan los criterios de inclusión de los estudios randomizados la **trombectomía es razonable**

Número de pacientes con oclusión de M2 en cada estudio randomizado

Trial	M2 occlusions, MT arm, %	M2 occlusions, BMM arm, %
MR CLEAN	18/233 (7.7)	21/266 (7.9)
EXTEND IA	6/35 (17.1)	4/35 (11.4)
ESCAPE*	6/163 (3.7)	3/147 (2.0)
SWIFT PRIME*	6/94 (6.4)	13/93 (14.0)
REVASCAT*	10/102 (9.8)	8/101 (7.9)
THRACE*	2/208 (1.0)	0/204 (0)
PISTE	5/32 (15.6)	3/33 (9.1)
THERAPY	6/55 (10.9)	5/53 (9.4)
EASI	12/40 (30.0)	6/37 (16.2)
TOTAL	71/962 (7.4)	63/969 (6.5)

* M2 inclusion not allowed.

BMM, best medical management; MT, mechanical thrombectomy.



Opinión de los expertos trombectomía de la oclusión de la arteria basilar

- Hay un consenso en el grupo (11/11 votos) que en analogía con la obstrucción LVO en territorio anterior y de acuerdo al curso natural severo de estas oclusiones , la trombolisis iV mas la **trombectomía mecánica es debe ser fuertemente considerada**

ESO & ESMINT

Guidelines on mechanical Thrombectomy

- PICO (Population, Intervention, Comparator, Outcome) Questions
- For each question: Systematic review (3 major Database)
- Total 15 Questions
- Q2: : Para adultos con proceso isquémico agudo por obstrucción de gran vaso entre 6 y 24 horas la trombectomía mecánica mas el tratamiento medico mejora el resultado funcional en relación a solo el tratamiento medico?

DEFUSE 3: Time window 6–16 hours since time last known well
DAWN: 6–24 hours since time last known well
ESCAPE & REVASCAT

Recomendación

- En adultos con oclusión de gran vaso en el territorio anterior relacionado con accidente isquémico agudo entre las 6-24 horas que cumplan los criterios de selección del DEFUSE 3 y del DAWN se recomienda la trombectomía mecánica mas tratamiento medico .
- Calidad de evidencia: Moderada +++
- Fortaleza de la recomendación: fuerte

Recomendación

- De 6 -16 horas: *Edad: ≤ 80 años , *NIHSS ≥ 6 , *núcleo del infarto: < 70 ml, Penumbra: > 15 . PV/CV > 1.8
- De 6-24 horas: *Edad: ≤ 80 , *NIHSS ≥ 10 , *núcleo del infarto: < 30 ml,
- De 6-24 horas: *Edad: ≥ 80 , núcleo del infarto < 20 ml y NIHSS ≥ 10

ESO & ESMINT

Guidelines on mechanical Thrombectomy

- PICO (Population, Intervention, Comparator, Outcome) Questions
- For each question: Systematic review (3 major Database)
- Total 15 Questions
- Q3: : Para adultos con proceso isquémico agudo por obstrucción de gran vaso, la trombolisis IV mas la trombectomía mecánica mejora el resultado funcional en relación a la trombectomía mecánica sola?

Recomendaciones

Se recomienda trombolisis IV mas trombectomía mecánicas sobre la trombectomía sola. Ambos tratamientos deben realizarse tan pronto sea posible después de la llegada al hospital. **La trombectomía mecánica no debiera de evitar la TIV y la TIV no debe retrasar la trombectomía mecánica.**

Cualidad de evidencia: **muy baja +**

Fortalez a de recomendación: **fuerte**

Opiniones de los expertos

En pacientes elegibles para la TIV antes de la trombectomía mecánica, **7/11 expertos** sugieren el uso de tenecteplase (0.25mg/kg) sobre la alteplase (0.9 mg/kg) si la decisión del TIV es hecha después de conocer la oclusión del vaso

ESO & ESMINT

Guidelines on mechanical Thrombectomy

- PICO (Population, Intervention, Comparator, Outcome) Questions
- For each question: Systematic review (3 major Database)
- Total 15 Questions
- Q4: En pacientes con sospecha de ictus isquémico agudo la utilización de una escala prehospitalaria comparada con la no utilización. A) mejora la identificación de pacientes elegibles para la TM ? B) reduce el tiempo de reperfusión??

Recomendación

En pacientes con sospecha de stroke, **no se puede recomendar el uso de una escala prehospitalaria.**

Se sugiere incluir, si es posible, los pacientes en un estudio randomizado .

Cualidad de evidencia: **Muy baja**

Fortaleza de recomendación : -

Opinión de los expertos

11/11 concluyen que no hay suficiente evidencia para usar una escala clínica prehospitalaria.

Todos los pacientes con sospecha de stroke independiente del tiempo de inicio , deben de ser sometidos a estudios de imagen cerebral con carácter urgente

ESO & ESMINT

Guidelines on mechanical Thrombectomy

- PICO (Population, Intervention, Comparator, Outcome) Questions
- For each question: Systematic review (3 major Database)
- Total 15 Questions
- Q5: Para los adultos identificados prehospitalariamente, el modelo mothership, comparado con el modelo drip-and-ship, mejora el resultado funcional?

Recomendaciones

En base a la evidencia **no podemos hacer recomendaciones** sobre que modelo aplicar para mejorar el resultado funcional
Calidad de evidencia: **Muy baja**
Fortaleza de la recomendación: -

Opinión de los expertos

No hay evidencia de la superioridad de un modelo o de otro. La elección debe de depender de la organización local y regional del servicio y de las características del paciente (votos:11/11).
El modelo mother ship podría estar favorecido en las áreas metropolitanas, con un tiempo de transporte al menos de 30-45 minutos y el drip and ship cuando el tiempo es mayor (votos:11/11).
En cuanto a los otros dos modelos (drip-and-drive y unidad móvil) debido a la experiencia limitada, los expertos no opinan

ESO & ESMINT

Guidelines on mechanical Thrombectomy

- PICO (Population, Intervention, Comparator, Outcome) Questions
- For each question: Systematic review (3 major Database)
- Total 15 Questions
- Q6: En pacientes ≥ 80 años la TM mas el mejor manejo medico comparada con solo el mejor manejo medico mejora el resultado funcional?

Recomendaciones

En pacientes ≥ 80 años dentro de las 6 horas de inicio deben de ser tratados con TM mas Tratamiento medico, incluyendo la TIV si está indicada. **La aplicación de un limite de edad para la TM no esta justificada.**

Cualidad de evidencia: **moderada +++**

Fortaleza de recomendación. **Fuerte.**

*Se sugiere que pacientes ≥ 80 años entre las 6 y 24 horas deben ser tratados con TM mas Tratamiento medico si se encuentran entre los criterios de inclusión del DEFUSE3 o DAWN.

Calidad de evidencia: **Baja ++**

Fortaleza de recomendación. **Débil**

De 6-16 horas: ≤ 80 años y NIHSS ≥ 6 ; volumen de core < 70 ml y penumbra > 15 ml

De 6-24horas: ≥ 80 años; core de infarto < 20 ml y NIHSS ≥ 10

ESO & ESMINT

Guidelines on mechanical Thrombectomy

- PICO (Population, Intervention, Comparator, Outcome) Questions
- For each question: Systematic review (3 major Database)
- Total 15 Questions
- Q7: Para adultos con obstrucción de gran vaso, la selección de candidatos para TM basada en un particular nivel de NIHSS mejora el resultado funcional?

Recomendaciones

* **No se recomienda un limite superior de NIHSS para la decisión de la TM.**

* Se recomienda que los pacientes con alta severidad de stroke sean tratados con TM mas manejo medico, incluyendo la TIV si esta indicada. Estas recomendaciones también se aplican en pacientes entre 6-24 que cumplen los criterios de inclusión del DEFUSE3 y DAWN

Cualidad de evidencia: **Alta ++++**

Fortaleza de la recomendación : **Fuerte**

Se recomienda que los pacientes con baja severidad de stroke (**NIHSS 0-5**) dentro de las 24 horas sean incluidos en estudios randomizados.

Cualidad de la evidencia: **Muy baja +**

Fortaleza de la recomendación: **-**

ESO & ESMINT

Guidelines on mechanical Thrombectomy

- PICO (Population, Intervention, Comparator, Outcome) Questions
- For each question: Systematic review (3 major Database)
- Total 15 Questions
- Q7: Para adultos con obstrucción de gran vaso, la selección de candidatos para TM basada en un particular nivel de NIHHS mejora el resultado funcional?

Opinión de los expertos

En pacientes con bajo NIHHS (<5) que no son elegibles para un estudio randomizado, se sugiere que el tratamiento con MT en adición a la TIV puede ser razonable:

1- En pacientes que debutan con déficits que parecen incapacitantes (déficit motor significativo, o afasia o hemianopsia) (votos:9/11).

2-En el caso de empeoramiento clínico después de la TIV (voto:9/11).

3-no alcanzamos el voto mayoritario para sugerir trombectomía mecánica en pacientes con déficits que parecen no debilitantes (p. Ej., Hipoestesia leve) en la presentación (voto:5/11)

ESO & ESMINT

Guidelines on mechanical Thrombectomy

- PICO (Population, Intervention, Comparator, Outcome) Questions
- For each question: Systematic review (3 major Database)
- Total 15 Questions
- Q8: La selección de candidatos para la TM basada en un particular ASPECTS o volumen del núcleo del infarto: (a) mejora la identificación de los pacientes con buena respuesta funcional? (b) disminuye el riesgo de hemorragia cerebral sintomática?

Recomendaciones

*En la ventana de las 6 horas, se recomienda la TM (incluyendo la TIV si esta indicada) en **ASPECTS ≥ 6 en un TAC sin contraste o un volumen de núcleo de infarto < 70 ml.**

Cualidad de evidencia: **Alta ++++**

Fortaleza de la recomendación: **Fuerte**

*En la ventana de las 6-24 horas, se recomienda la TM (incluyendo la TIV si esta indicada) si los pacientes cumplen los criterios del DEFUSE 3 o DAWN.

*En pacientes con **ASPECTS < 6 o un núcleo de infarto $> 70-100$ ml se recomienda sean incluidos en un estudio randomizado .**

Calidad de evidencia: **Muy baja**

Fortaleza de la recomendación: **-**

Opinión de los expertos

Si la inclusión de pacientes en un estudio randomizado no es posible, se sugiere que la TM puede ser razonable en casos seleccionados con ASPECTS < 6 o núcleo del infarto > 70 ml (11/11)

ESO & ESMINT

Guidelines on mechanical Thrombectomy

- PICO (Population, Intervention, Comparator, Outcome) Questions
- For each question: Systematic review (3 major Database)
- Total 15 Questions
- Q9: La selección de candidatos para la TM basada en imagen avanzada (perfusión , nucleo, colaterales) comparada con la no utilización de la imagen avanzada (a) mejora la identificación de los pacientes con buena respuesta funcional? (b) disminuye el riesgo de hemorragia cerebral sintomática?

Recomendaciones

*En ventana de **6 horas la imagen avanzada no es necesaria** para la selección de los pacientes.
Calidad de la evidencia: Moderada +++
Fortaleza de la recomendación. Débil.

*Mas allá de las **6 horas la imagen avanzada es necesaria**
Calidad de la evidencia: moderada
Fortaleza de la recomendación. Fuerte

ESO & ESMINT

Guidelines on mechanical Thrombectomy

- PICO (Population, Intervention, Comparator, Outcome) Questions
- For each question: Systematic review (3 major Database)
- Total 15 Questions
- Q10: La TM realizada en un centro integral de Ictus comparada con la TM realizada en un centro no integral : (a) mejora el resultado funcional? (b) reduce el tiempo de reperfusión? (c) reduce el porcentaje de hemorragia sintomática cerebral?

Recomendación

Se recomienda el tratamiento en un Centro integral

Calidad de la evidencia: Muy Baja +
Fortaleza de la recomendación: Fuerte

ESO & ESMINT

Guidelines on mechanical Thrombectomy

- PICO (Population, Intervention, Comparator, Outcome) Questions
- For each question: Systematic review (3 major Database)
- Total 15 Questions
- Q11: La reperusión TICI grado 3 comparada con la reperfusion TICI grade 2b mejora el resultado funcional?

Recomendación

Se recomienda que los intervencionistas deben de intentar el TICI grado 3 , si es posible con razonable seguridad.

Calidad de la evidencia : Baja ++
Fortaleza de la recomendación:
Fuerte

ESO & ESMINT

Guidelines on mechanical Thrombectomy

- PICO (Population, Intervention, Comparator, Outcome) Questions
- For each question: Systematic review (3 major Database)
- Total 15 Questions
- Q12: El uso de la aspiración directa comparada con el stent retriever (a) mejora el resultado funcional? (b) incrementa el % de la recanalización?

Recomendación

- No hay evidencia de que la aspiración sola mejore el resultado funcional.
- No hay evidencia de que aumente el porcentaje de reperfusión.
- Se sugiere el uso del stent retriever sobre la aspiración.
- Calidad de evidencia: Muy baja
- Fortaleza de recomendación Débil.

Opinión de los expertos

- (9/11) creen que el ADAP puede ser utilizado como primera línea standar de tratamiento.
- (8/11) creen que cualquier procedimiento de TN debe ser utilizado en conjunción con Catéter proximal de balón

COMPASS – Lancet, 2019



Aspiration thrombectomy versus stent retriever thrombectomy as first-line approach for large vessel occlusion (COMPASS): a multicentre, randomised, open label, blinded outcome, non-inferiority trial

Aqil Abbas Turkli, Adnan Siddiqui, Johanna T Fifi, Reade A De Leacy, David J Fiorella, Eugene Gu, Elad Il Evy, Kenneth V Snyder, Ricardo A Hanel, Amin Aghaie, B Keith Woodward, Harry R Hasson, Mohammad J Chaudry, Aljandri M Spiotto, Anisat R Rai, Donald Fret, Jasser E Delgado Almandar, Mike Kelly, Adam Arthur, Blaise Baxter, Joey English, Italo Linfante, Kyle M Fargen, J Mocco

Summary

Background Stent retriever thrombectomy of large-vessel occlusion results in better outcomes than medical therapy alone. Alternative thrombectomy strategies, particularly a direct aspiration as first pass technique, while promising, have not been rigorously assessed for clinical efficacy in randomised trials. We designed COMPASS to assess whether patients treated with aspiration as first pass have non-inferior functional outcomes to those treated with a stent retriever as first line.

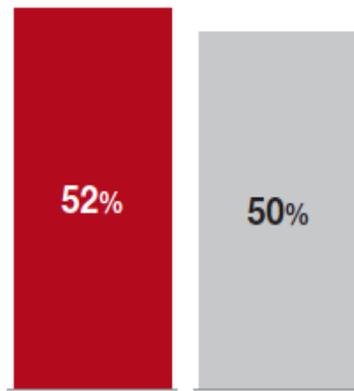
Methods We did a multicentre, randomised, open label, blinded outcome, core lab adjudicated non-inferiority trial at 15 sites (ten hospitals and four specialty clinics in the USA and one hospital in Canada). Eligible participants were patients presenting with acute ischaemic stroke from anterior circulation large-vessel occlusion within 6 h of onset and an Alberta Stroke Program Early CT Score of greater than 6. We randomly assigned participants (1:1) via a central web-based system without stratification to either direct aspiration first pass or stent retriever first line thrombectomy. Those assessing primary outcomes via clinical examinations were masked to group assignment as they were not involved in the procedures. Physicians were allowed to use adjunctive technology as was consistent with their standard of care. The null hypothesis for this study was that patients treated with aspiration as first pass achieve inferior outcomes compared with those treated with a stent retriever first line approach. The primary outcome was non-inferiority of clinical functional outcome at 90 days as measured by the percentage of patients achieving a modified Rankin Scale score of 0–2, analysed by intent to treat; non-inferiority was established with a margin of 0–15. All randomly assigned patients were included in the safety analyses. This trial is registered at ClinicalTrials.gov, number: NCT02466893.

- **Prospective, randomized**, international, multi-center, blinded assessment **concurrent controlled trial**
- **Compared ADAPT technique vs. SRFL** (stent retriever frontline)
- Blinded core lab adjudication, mRS and NIHSS assessment
- 15 centers activated
- 270 patients enrolled
- Supported by research grant from Penumbra

COMPASS

High Revascularization Rates

Favorable Non-Inferior Clinical Outcome



ADAPT

SR

p = .0014

mRS ≤ 2 at 90 days

92%

89%

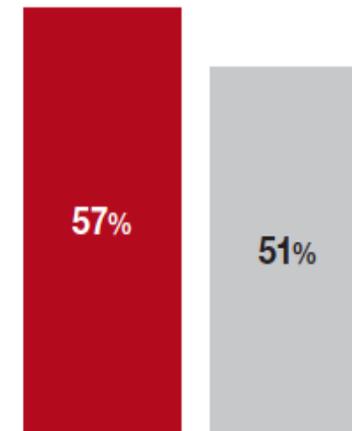
ADAPT
(122/133)

SR
(121/136)

p = .54

TICI 2b/3
(final)

First Pass Success



ADAPT
(75/131)

SR
(65/129)

p = .32

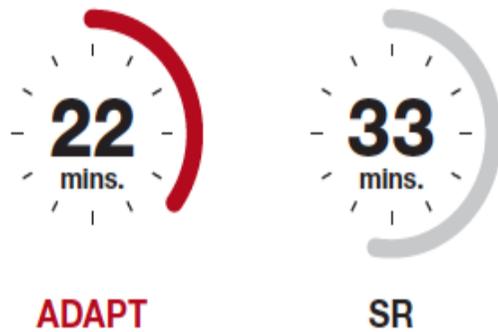
TICI 2b/3

COMPASS

Safety

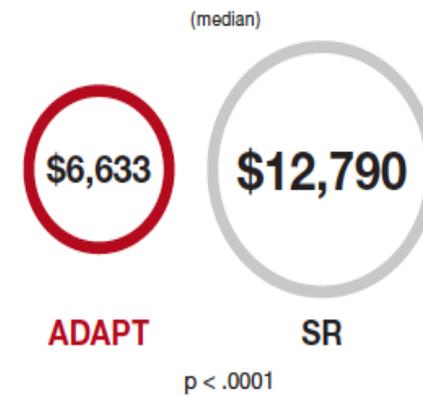
	ADAPT	SR	OR (95% CI)
Mortality at 90 days	22.0%	22.0%	1.02 (.57, 1.81)
sICH (all ICH with NIHSS \geq 4 worsening)	6%	6%	1.01 (.37, 2.77)

Time to TICI \geq 2b



p = .0194

Total Procedure Cost*



*Per analysis using aggregate supply chain data as primary source and list price as secondary source

ESO & ESMINT

Guidelines on mechanical Thrombectomy

- PICO (Population, Intervention, Comparator, Outcome) Questions
- For each question: Systematic review (3 major Database)
- Total 15 Questions
- Q13: En la TM, la sedación consciente comparada con la anestesia general mejora el resultado funcional?

SIESTA, ANSTROKE, GOLIATH

Recomendaciones

No se puede recomendar el uso de la sedación o de la anestesia general en la TM, debido a la baja calidad de la evidencia y al conflicto de resultados entre los tres estudios . Por tanto se recomienda la inclusión de pacientes en un estudio multicéntrico randomizado.
Calidad de la evidencia muy baja +
Fortaleza de la recomendación: -

Opinión de los expertos

Se sugiere la realización de estudios multicéntrico. Sin embargo si esto no es posible , 11/11 expertos sugieren la utilización anestesia local o la sedación siempre que sea posible. La decisión de anestesia general debe de ser tomada, lo mas rápido posible, y debe de ser realizada por un neuroanestesiologo.

ESO & ESMINT

Guidelines on mechanical Thrombectomy

- PICO (Population, Intervention, Comparator, Outcome) Questions
- For each question: Systematic review (3 major Database)
- Total 15 Questions
- Q14: En la TM el mantenimiento de un determinado nivel de la presión sanguínea mejora el resultado funcional?

Recomendaciones

*Se sugiere el mantenimiento de la presión arterial por debajo de 180/105 mmHg durante y 24hrs después de le TM. No se recomienda ninguna droga específica para bajar la tensión. Calidad de evidencia: muy baja Fortaleza de la recomendación: fuerte

Opinión de los expertos

11/11 expertos piensan que el grado de reperfusión debe de ser tenido en cuenta en la elección del nivel de la TA, con un objetivo de TA mas bajo en casos de completa reperfusión

ESO & ESMINT

Guidelines on mechanical Thrombectomy

- PICO (Population, Intervention, Comparator, Outcome) Questions
- For each question: Systematic review (3 major Database)
- Total 15 Questions
- Q15: En pacientes con oclusión de gran vaso y alto grado de estenosis carotídea extracerebral ipsilateral, el Stenting cervical en adición a la TM mejora el resultado funcional comparado con la trombectomía sin Stenting?

Recomendaciones

No se puede proporcionar ninguna recomendación de acuerdo a cual es la mejor modalidad de tratamiento. Se recomienda la inclusión de este tipo de pacientes en un estudio randomizado
Calidad de la evidencia : Muy bajo +
Fortaleza de la recomendación: -

Opinión de los expertos

9/11 sugieren que si la inclusión de este tipo de pacientes en un estudio randomizado no es posible , los pacientes con alto grado de oclusión o estenosis pueden ser tratados con Stenting intraprocedimiento si es inevitablemente necesario

Resumen: Tiempo de inicio de los síntomas

Para la circulación anterior la TM esta indicada en pacientes seleccionados hasta **16 horas** del inicio de los síntomas o al despertar **[class I, level A]**,

Esta indicada en pacientes seleccionados hasta las **24 horas** **[class IIa, level B]**.

Resumen: Imagen

- En pacientes con **menos de 6 horas** con CT MR **Aspects ≥ 6** , con moderado o bueno estado de colaterales, (**>50%** del territorio de la ACM) y con pequeño volumen del núcleo del infarto (**<50-70 ml**) y/o penumbra significativa esta **la TM indicada** [class I, level A].
- En pacientes con obstrucción de la intracraneal CI y/o M1 entre las 6 y las 24 horas que cumplen los criterios de imagen avanzada del DAWN y DEFUSE 3 la TM **está indicada**. [class I, level B].
- La TM puede estar indicada en pacientes que no cumplen los criterios del DAWN y DEFUSE 3 cuando tienen un CT MR **Aspects 6-10**, moderadas o buenas colaterales y pequeño núcleo de infarto (**<50-70 ml**)

Resumen: Localización obstrucción

- La TM esta indicada en pacientes con oclusión de la CI (incluyendo segmento intracraneal, extracraneal, lesiones en tándem) M1 y M2 [class I, level A].
- Los beneficios de la TM en segmentos mas distales (M3, ACA) es incierto. La TM en estos pacientes puede ser razonable en algunos casos y debe de ser considerada caso por caso [class IIb, level B-NR].

Resumen: Severidad del infarto

- La TM esta indicada en pacientes con oclusión de la circulación anterior NIHSS ≥ 6 [class I, level A].
- La TM puede ser considerada en pacientes con NIHSS < 6 cuando se asocian a síntomas incapacitantes [class IIa, level B-NR].

Resumen: Edad y funcionalidad

- La edad(>80) no debe de ser usada como contraindicación para la TM. [class IIa, level A].
- El beneficio de la TM en pacientes con mRS > 1 es desconocido.