



Universidad de Valladolid



PROGRAMA DE DOCTORADO EN INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA

TESIS DOCTORAL:

LA ATROFIA CEREBRAL COMO PREDICTOR DE REPERFUSIÓN ENDOVASCULAR FÚTIL EN EL INFARTO CEREBRAL AGUDO DE CIRCULACIÓN ANTERIOR

**Presentada por María Isabel Pedraza Hueso
para optar al grado de Doctora por
la Universidad de Valladolid**

**Dirigida por:
Juan Francisco Arenillas Lara**

VALLADOLID 2020

En este momento tan complicado en el que nos encontramos, alejados de muchas personas importantes en nuestra vida, me gustaría tener unas palabras de agradecimiento a quienes me han acompañado y ayudado a realizar este proyecto y a acabar la tesis.

En primer lugar quiero expresar mi agradecimiento al director de la tesis, el Dr. Juan Arenillas, sin su ayuda este trabajo no podría haberse llevado a cabo. Gracias por la confianza depositada en mi para realizar este proyecto así como el apoyo a lo largo del mismo. Gracias por enseñarnos cada día la importancia de la investigación para nuestra formación sin olvidarnos de su aplicación en el paciente.

Me gustaría agradecer a todo el servicio de Neurología, tanto adjuntos, residentes, así como personal de enfermería y auxiliares, tanto a los que estamos como los que estuvieron, nuestra labor no podría llevarse a cabo sin un trabajo en equipo. De una u otra manera, el resultado de este trabajo es fruto de este equipo.

En especial, me gustaría mencionar al Dr. Martínez Pías y a la Dra. Talavera de la Esperanza, gracias por vuestra especial participación.

A la unidad de Neurointervencionismo por su apoyo y colaboración, así como su cercanía en el trabajo diario, hacéis que el trabajo se vuelva más fácil.

Gracias a mi familia, a mis padres, por haberme enseñado a trabajar duro para alcanzar mis objetivos, gracias por vuestro apoyo incondicional. A mi hermano Miguel, gracias por tu ayuda desinteresada, conseguirás todo aquello que te propongas, eres un luchador. A Sergio, por tu optimismo, positividad y tus ánimos en los momentos duros. Gracias a todos por entender mis ausencias durante este tiempo.

GLOSARIO DE ACRÓNIMOS

ACM: arteria cerebral media

AHA: Stroke Council of the American Heart Association

ALSFRS-R: Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale

AMS: atrofia multisistema

ASA: American Stroke Association

ASPECTS: Alberta Stroke Programme Early CT

ATLANTIS: Alteplase Thrombolysis for Acute Noninterventional Therapy in

DAWN: DWI or CTP Assessment with Clinical Mismatch in the Triage of Wake-Up and Late Presenting Strokes Undergoing Neurointervention with Trevo

DCB: degeneración corticobasal

DCL: demencia por cuerpos de Lewy

DEFUSE-3: Endovascular Therapy Following Imaging Evaluation for Ischemic Stroke

DFT: Demencia frontotemporal

DVSc: demencia vascular subcortical

EA: enfermedad de Alzheimer

ECASS: European Cooperative Acute Stroke Study

EH: enfermedad de Huntington

ELA: esclerosis lateral amiotrófica

EM: esclerosis múltiple

EP: enfermedad de Parkinson

EPITHET: Echoplanar Imaging Thrombolytic Evaluation Trial

ESCAPE: Endovascular Treatment for Small Core and Anterior Circulation Proximal Occlusion with Emphasis on Minimizing CT to Recanalization Times

FLAIR: fluid attenuated inversion recovery

FSC: Flujo sanguíneo cerebral

GCA: atrofia cortical global

IMT: Interventional Management of Stroke

MELT: Middle Cerebral Artery Embolism Local Fibrinolytic Intervention Trial

MERCI: Mechanical Embolus Removal in Cerebral Ischemia

MR CLEAN: Multicenter Randomized Clinical Trial of Endovascular Treatment for Acute Ischaemic Stroke in the Netherlands

MR RESCUE: Mechanical Retrieval and Recanalization of Stroke Clots Using Embolectomy

mRS: escala de Rankin modificada

NEDA: no evidence of disease activity

NIHSS: National Institute of Health Stroke Scale

NINDS: National Institutes of Neurological Disorders and Stroke Onset

PH: hemorragia parenquimatosa

PROACT: Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism

PSP: parálisis supranuclear

REM: Rapid eye movement

REVASCAT: Randomized Trial of Revascularization with Solitaire FR Device versus Best Medical Therapy in the Treatment of Acute Stroke Due to Anterior Circulation Large Vessel Occlusion Presenting within Eight Hours of Symptom

RF: recanalización fútil

RM: resonancia magnética

SARIS: Stent-Assisted Recanalization in Acute Ischemic Stroke

SIST-MOST: Implementation of Thrombolysis in Stroke- Monitoring Study

SWIFT: Solitaire With the Intention For Thrombectomy

SWIFT-PRIME: Solitaire with the Intention for Thrombectomy as Primary Endovascular Treatment

SYNTHESIS: Systemic Thrombolysis for Acute Ischemic Stroke

TC: tomografía computarizada

TEV: terapia endovascular

TICA: arteria carótida interna intracraneal

TICI: Treatment in Cerebral Ischemia Score

TNK: tenecteplasa

TOAST: Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment

t-PA: Activador tisular del plasminógeno

TREVO: Thrombectomy RE vascularization of large Vessel Occlusions in acute ischemic stroke

VSC: Volumen sanguíneo cerebral

AGRADECIMIENTOS.....	I
GLOSARIO DE ACRÓNIMOS.....	II
ÍNDICE.....	III
1. INTRODUCCIÓN	1
1.1. DEFINICIÓN DE ICTUS Y TIPOS	3
1.2. DEFINICIÓN DE ICTUS ISQUÉMICO, EPIDEMIOLOGÍA E IMPACTO .	4
1.3. FISIOPATOLOGÍA DEL ICTUS ISQUÉMICO.....	7
1.4. TRATAMIENTO DEL ICTUS ISQUÉMICO. TERAPIAS DE REPERFUSIÓN CEREBRAL.....	8
1.4.1. Tratamiento de perfusión endovenoso: Trombólisis intravenosa.....	10
1.4.2. Terapia de perfusión endovascular	13
1.4.2.1. Trombólisis farmacológica intraarterial.....	13
1.4.2.2. Trombectomía mecánica.....	14
1.5. REPERFUSIÓN FÚTIL COMO PROBLEMA CLÍNICO	18
1.5.1. Mecanismos y factores que intervienen en la RF.....	19
1.6. RESERVA CEREBRAL	31
1.7. LA ATROFIA CEREBRAL Y PRONÓSTICO DE OTRAS ENFERMEDADES NEUROLÓGICAS	36
1.7.1. La atrofia cerebral en enfermedades neurológicas	38
1.7.1.1. Demencias.....	39
1.7.1.1.1. Enfermedad de Alzheimer.....	39
1.7.1.1.2. Demencia frontotemporal.....	41
1.7.1.1.3. Demencia por cuerpos de Lewy.....	42
1.7.1.1.4. Demencia vascular subcortical.....	43
1.7.1.2. Esclerosis múltiple	44
1.7.1.3. Esclerosis lateral amiotrófica.....	46

1.7.1.4. Epilepsia	47
1.7.1.5. Trastornos del movimiento	49
1.7.1.5.1. Enfermedad de Parkinson.....	49
1.7.1.5.2. Atrofia multisistema.....	50
1.7.1.5.3. Degeneración corticobasal	52
1.7.1.5.4. Parálisis supranuclear progresiva.....	53
1.7.1.5.5. Enfermedad de Huntington.....	54
1.7.1.6. Cefaleas.....	55
1.7.1.7. Atrofia cerebral en el ictus isquémico agudo	56
1.7.2. Escalas visuales de valoración de la atrofia cerebral	57
1.7.2.1. Escala de atrofia cortical global.....	57
1.7.2.2. Escala visual de atrofia del lóbulo temporal medial	59
1.7.2.3. Escala visual de atrofia parietal.....	61
1.8. JUSTIFICACIÓN DEL TRABAJO	63
2.HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....	65
3. MATERIAL Y MÉTODOS	69
3.1. DISEÑO DEL ESTUDIO	71
3.2. POBLACIÓN DE ESTUDIO	74
3.3. INTERVENCIONES.....	75
3.4. VARIABLES CLÍNICAS	75
3.5. VARIABLES DE NEUROIMAGEN.....	77
3.5.1. Valoración de la atrofia cerebral, la leucoaraiosis y el volumen del infarto.....	77
3.6. VALORACIÓN DE RECANALIZACIÓN FÚTIL	83
3.7. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	83
4. RESULTADOS.....	87
4.1. CARACTERÍSTICAS DE LA MUESTRA	89
4.2. CARACTERÍSTICAS DE LAS VARIABLES RADIOLÓGICAS	
BASALES	92

4.3. ASOCIACIÓN DE VARIABLES BASALES CON ATROFIA CEREBRAL	95
4.4. CARACTERÍSTICAS DE LAS VARIABLES PRONÓSTICAS INTERMEDIAS	97
4.5. ASOCIACIÓN DE VARIABLES INTERMEDIAS CON ATROFIA CEREBRAL	98
4.5.1. Asociación entre mejoría neurológica precoz y atrofia cerebral. .	98
4.5.2. Asociación entre transformación hemorrágica y atrofia cerebral	100
4.5.3. Asociación entre el volumen del infarto y la atrofia cerebral	101
4.6. FRECUENCIA OBSERVADA DE LA RF	103
4.7. VARIABLES PREDICTORAS DE RF	104
4.7.1. Variables basales asociadas con RF	104
4.7.2. Variables radiológicas basales asociadas con RF	106
4.7.3. Atrofia cerebral por regiones asociada con recanalización fútil ..	108
4.7.4. Análisis multivariado	110
4.8. ANÁLISIS DE INTERACCIÓN	112
4.8.1. Análisis de interacción entre atrofia cerebral, volumen de infarto y RF	112
4.8.2. Análisis de interacción entre atrofia cerebral, edad y RF	113
4.8.3. Curvas ROC: Volumen -reperusión fútil al tercer mes	114
5. DISCUSION	119
5.1. SÍNTESIS DE LOS RESULTADOS	121
5.2. CONSIDERACIONES GENERALES	122
5.3. ATROFIA CEREBRAL Y RF	124
5.4. INTERACCIÓN ENTRE ATROFIA CEREBRAL, EDAD Y RF	127
5.5. INTERACCIÓN ENTRE ATROFIA CEREBRAL, VOLUMEN DEL INFARTO Y RF	128
5.6. ASOCIACIÓN ENTRE VARIABLES INTERMEDIAS Y ATROFIA CEREBRAL	129
5.7. LIMITACIONES	129
6. CONCLUSIONES	131

7. BIBLIOGRAFIA	135
8. ANEXOS	163
ANEXO I. ESCALA DE ICTUS DEL NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH (NIHSS).....	165
ANEXO II. ESCALA DE RANKIN MODIFICADA (mRS).....	170
ANEXO III. REGISTRO DE REPERFUSIÓN DEL HCUV	171
ANEXO IV. CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA EL TRATAMIENTO DE REPERFUSIÓN CEREBRAL URGENTE DEL ICTUS ISQUÉMICO 	177
ANEXO V: ARTÍCULO: BRAIN ATROPHY AND THE RISK OF FUTILE ENDOVASCULAR REPERFUSION IN ACUTE ISCHEMIC STROKE. 	180
ANEXO VI. MODIFIED TREATMENT IN CEREBRAL ISCHEMIA SCORE (m TICl).....	187



1. INTRODUCCIÓN

1.1. DEFINICIÓN DE ICTUS Y TIPOS

En 1970, la Organización Mundial de la Salud, definió ictus como "un síndrome clínico de origen vascular caracterizado por signos de alteración focal o global de las funciones cerebrales, de rápida evolución y con una duración de más de 24 horas o que provoca la muerte" (1). Décadas más tarde, y debido al mejor conocimiento de su fisiopatología y de la naturaleza del ictus, el mejor reconocimiento de los síntomas junto con el avance de las técnicas de neuroimagen y las nuevas opciones terapéuticas han hecho que sea necesario la actualización del este concepto. En el año 2013, la *Stroke Council of the American Heart Association (AHA)/American Stroke Association (ASA)* llevó a cabo una actualización del concepto ictus basándose no solo en criterios clínicos sino también tisulares (2). Así, definen ictus como cualquier evidencia de muerte celular en el cerebro, médula espinal o en la retina de etiología vascular evidenciada bien en los hallazgos de anatomía patológica o en las pruebas de imagen con o sin síntomas clínicos asociados. El termino ictus habitualmente engloba tanto al ictus isquémico como al hemorrágico. Aproximadamente el 85% de todos los ictus, son isquémicos (3).

1.2. DEFINICIÓN DE ICTUS ISQUÉMICO, EPIDEMIOLOGÍA E IMPACTO

Ictus isquémico es una alteración transitoria o definitiva del funcionamiento de una o varias zonas del cerebro, médula espinal o de la retina debido a una interrupción del flujo sanguíneo.

La prevalencia global del ictus es estimada en más de 42 millones, mientras que la incidencia anual es 16 millones, siendo la segunda causa de mortalidad por detrás de las enfermedades cardiovasculares, con 6,3 millones de muertes al año (3). Entre los supervivientes produce una importante discapacidad ajustada por años de vida vividos, ya que hasta el 50% tienen una recuperación motora incompleta, un 19% sufren una afasia residual y en un 30% de los casos no son capaz de caminar de forma independiente (4).

En Estados Unidos, la prevalencia del ictus es de 2,7%, con una incidencia de 800.000 casos al año, produciendo la muerte a 140.000 personas al año (3).

La incidencia anual del ictus en España se estima entre 180 y 195 casos por cada 100.000 habitantes al año, siendo la incidencia mayor en varones (202 casos por cada 100.000) que en mujeres (173 casos por cada 100.000) (5). La prevalencia estimada es del 500 a 600 personas por cada 100.000 habitantes.

En España se diagnostican 150.000 casos cada año.

Según datos del Instituto Nacional de Estadística (www.ine.es) en el año 2018, 26.420 personas fallecieron a causa de las enfermedades cerebrovasculares, de las cuales 14.985 fueron mujeres. Las enfermedades cerebrovasculares son la primera causa de mortalidad en mujeres y la tercera en hombres (por detrás de la cardiopatía isquémica y del cáncer de pulmón).

El ictus ocupa el segundo lugar en cuanto a carga de enfermedad en Europa (4). Se estima que en la Unión Europea el coste anual de los tratamientos y cuidados de los pacientes con ictus es de 27 billones de euros, incluyendo costes directos e indirectos (5). Siendo el coste individual estimado por persona afectada durante el primero año tras el ictus de 20.000 a 30.000 euros (4).

A la importante discapacidad ajustada por años de vida vividos secundaria a las enfermedades cerebrovasculares, hay que añadir, la relación entre éstas y el deterioro cognitivo. Los pacientes que han sufrido un ictus tienen mayor riesgo de desarrollar deterioro cognitivo en los meses siguientes al evento (6). Así, las enfermedades cerebrovasculares son la segunda causa de demencia por detrás de la Enfermedad de Alzheimer.

Por lo tanto, tanto la carga clínica como económica secundaria al ictus hacen que éste sea un importante problema de salud pública.

Los factores de riesgo para presentar un ictus son comunes a los de otras enfermedades cardiovasculares, muchos de ellos modificables a través de los programas de prevención primaria. Entre ellos se encuentran la hipertensión arterial, la dislipemia, la diabetes mellitus, la fibrilación auricular, el tabaquismo,

el sedentarismo, la malnutrición, la enfermedad renal así como la predisposición genética o la historia familiar. Las mujeres, las minorías étnicas así como las clases sociales con menor nivel educativo se encuentran con más frecuencia afectadas por el ictus (3).

Los principales grupos de causas de ictus isquémico son las cardiopatías embolígenas (25-30%), la enfermedad aterotrombótica de grandes arterias cerebrales (30-35%), la enfermedad de pequeño vaso (15%), las causas inhabituales (5%) y la causa indeterminada (20-30%).

El mecanismo patogénico a través del cual esas causas producen isquemia cerebral son las siguientes (4):

- Trombosis: se refiere al proceso local que tiene lugar en la placa de aterosclerosis complicada, arteria disecada, etc, con formación de un trombo in situ.
- Embolismo: de material trombótico a distancia desde el corazón, aorta o arterias de gran vaso.
- Hemodinámica: por compromiso hemodinámico en zonas de estenosis.

Los ictus debidos a oclusión de gran vaso tienen lugar en el 46% de los casos, y son aquellos que tienen lugar como consecuencia de la oclusión de la arteria carótida interna intracraneal, de la arteria cerebral media (segmentos M1 o M2), de la arteria cerebral anterior (segmentos A1 o A2), de la arteria cerebral

posterior o de la arteria basilar. Asocian mayor dependencia funcional y mayor mortalidad (3).

1.3. FISIOPATOLOGÍA DEL ICTUS ISQUÉMICO

En el ictus isquémico la oclusión arterial produce un descenso del flujo sanguíneo cerebral (FSC) y un descenso de la presión de perfusión cerebral. Como consecuencia de ello, se pone en marcha un mecanismo de autorregulación cerebral para mantener constante el flujo sanguíneo y el requerimiento metabólico. Para conseguirlo, tiene lugar un aumento del volumen sanguíneo cerebral (VSC) a través de la dilatación de arterias y arteriolas y mediante un reclutamiento de las arterias colaterales. Si esta situación se mantiene en el tiempo, el mecanismo de autorregulación fracasa, disminuyendo el VSC y teniendo lugar la muerte de las células y el infarto isquémico (8).

El FSC normal oscila entre 60 y 100 ml/100g/min. La hipoperfusión cerebral se define con el descenso del FSC, en función de la gravedad de su descenso se puede diferenciar en oligemia, isquemia, penumbra y core (9–11).

- La oligemia se define como el descenso del FSC entre 60 ml/100g/min y 22 ml/100g/min, habitualmente es asintomática y su recuperación tiene lugar sin precisar de ningún tipo de intervención.

- La isquemia es el descenso del FSC por debajo de 22 ml/100g/min, es sintomática y dentro de ella se puede diferenciar la penumbra isquémica y el core.
- En la penumbra isquémica el descenso del FSC se encuentra entre 22ml/100g/min y 10ml/100g/min. Indica tejido cerebral con isquemia reversible. Este tejido puede ser rescatado por las terapias de reperfusión y así evitar su conversión a infarto en caso de persistir la oclusión arterial.
- El core indica el tejido cerebral con FSC inferior a 10ml/100g/min y por tanto con lesión isquémica irreversible, lo que equivale a tejido cerebral ya infartado.

1.4. TRATAMIENTO DEL ICTUS ISQUÉMICO. TERAPIAS DE REPERFUSIÓN CEREBRAL

Los pilares básicos del tratamiento del ictus isquémico en fase aguda son 4:

1. Medidas de cerebroprotección no farmacológica, destinadas a reducir el ritmo de conversión de tejido isquémico en infarto cerebral. Deben aplicarse desde el tiempo 0 de atención médica, incluyendo la fase extrahospitalaria. Incluyen: control de la temperatura, de las cifras de tensión arterial, de la glucemia, de la oxigenación y del equilibrio hidroelectrolítico. Un elemento esencial es la detección precoz y tratamiento de las complicaciones médicas

del ictus. Son básicas para que se obtenga todo el beneficio posible de las terapias de reperfusión.

2. Terapias de reperfusión cerebral: su objetivo esencial es restablecer a tiempo el flujo sanguíneo cerebral para evitar la conversión de tejido isquémico amenazado en infarto, disminuyendo así el volumen de tejido cerebral infartado, lo que se traducirá en menor mortalidad y secuelas. Se distinguen terapias de reperfusión endovenosas y endovasculares.

3. Detección precoz de la causa del ictus para evitar la recurrencia precoz. El estudio etiológico urgente y tratamiento precoz e individualizado en prevención secundaria.

4. Inicio precoz de la neurorrehabilitación y medidas para potenciar la plasticidad cerebral.

Las unidades de ictus son las áreas geográficas y funcionales destinadas al diagnóstico y tratamiento de los pacientes con ictus en fase aguda, donde se realizan de manera idónea y protocolizada todos estos aspectos del tratamiento. Se encuentran ubicadas dentro de los servicios de Neurología y están coordinadas por neurólogos. A continuación nos centraremos en revisar las terapias de reperfusión cerebral.

1.4.1. Tratamiento de reperfusión endovenoso: Trombólisis intravenosa

Alteplasa ha sido durante muchos años el único tratamiento fibrinolítico endovenoso aprobado para el tratamiento del ictus isquémico agudo. La alteplasa es una forma recombinante del activador tisular del plasminógeno (t-PA) que activa la conversión del plasminógeno en plasmina, ésta a su vez cataliza la degradación de la fibrina en fibrinógeno y la disolución por tanto del coágulo. En el año 1995, se publicaron los resultados del estudio del NINDS (12) que demostraba la eficacia de t-PA comparado con placebo en el tratamiento del ictus isquémico de menos de 3 horas de evolución. El grupo de pacientes que recibieron t-PA presentaba una menor discapacidad y una menor puntuación en la escala National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS) (ANEXO I) a los tres meses, a pesar de un aumento de las hemorragias intracraneales sintomáticas en dicho grupo de pacientes. Los resultados del registro europeo SIST-MOST (13) en el año 2007 corroboraron los resultados previos de eficacia y seguridad de t-PA en ictus de menos de 3 horas de evolución. Varios estudios como el ECASS (14), ECASS-II (15) o ATLANTIS (16) no fueron capaces de demostrar el beneficio de t-PA en el ictus isquémico de 6 horas de evolución. Sin embargo, en un pooling data de estos tres estudios se observó que la alteplasa era superior a placebo, y que existía una asociación entre una mejor respuesta al tratamiento y la precocidad de su administración. En este análisis también se sugirió que la ventana terapéutica de alteplasa podría alargarse hasta las cuatro horas y media desde el inicio de los síntomas, lo que dio pie al desarrollo de nuevos ensayos clínicos (17). En

esta línea, el estudio EPITHET (18) en 2008 evaluaba el efecto de t-PA en paciente con ictus isquémico entre 3 y 6 horas de evolución seleccionados mediante resonancia magnética (RM). Los pacientes candidatos a recibir tratamiento fibrinolítico tenían que presentar un mismatch entre secuencias de perfusión y difusión. En este estudio se observó que el grupo de pacientes que recibía tratamiento con t-PA presentaba más porcentaje de reperfusión, menor crecimiento del infarto, mayor mejoría neurológica y mejor resultado funcional. Posteriormente, el estudio ECASS-III (19) consiguió demostrar la eficacia y seguridad de t-PA entre las 3 y 4,5 horas, ampliándose la ventana terapéutica. En los últimos años, el resultado de diferentes estudios ha mostrado que la ventana terapéutica del t-PA podría ser mayor en pacientes seleccionados mediante estudios de neuroimagen avanzada, como son la tomografía computarizada (TC) de perfusión y la RM. En el estudio WAKE-UP (20) los pacientes candidatos a recibir t-PA eran seleccionados a partir de la existencia un mismatch entre la secuencia FLAIR y difusión de RM en pacientes con ictus isquémico de inicio desconocido. Este estudio demostró que el grupo de pacientes que recibió tratamiento fibrinolítico presentaba mejor resultado funcional a los 3 meses. En el año 2019, otro estudio ha mostrado que el tratamiento con t-PA entre las 4,5 y las 9 horas podría ser efectivo en pacientes con ictus isquémico en pacientes seleccionados mediante TC cerebral de perfusión o RM (21).

A pesar del resultado positivo de los estudios, el t-PA únicamente consigue la reperfusión en menos del 50% de los casos, ocurriendo una recanalización precoz en menos de dos horas en la mitad de estos casos. En los ictus

isquémicos debidos a oclusión de gran vaso, la recanalización tras la administración de t-PA varía en función de la localización de la oclusión. En la oclusión de arteria carótida interna intracraneal la recanalización tiene lugar en menos del 10%, en el caso de oclusiones de arteria cerebral media en segmentos proximales entorno al 25%, mientras que en las oclusiones distales la recanalización tras la administración de t-PA tiene lugar en el 40% de los casos (22,23).

Por ello, se han llevado a cabo ensayos clínicos con otros trombolíticos, como los realizados con desmoteplasa (24) que no consiguieron demostrar mayor eficacia que alteplasa. Otros estudios han sido realizados con tenecteplasa (TNK), forma modificada genéticamente del activador del plasminógeno que se une con mayor afinidad a la fibrina, convirtiendo el fibrinógeno en plasmina. Produce menor alteración de la hemostasia y tiene una vida media libre más larga permitiendo su administración en bolo intravenoso. El estudio EXTEND-IA (25) comparaba la eficacia de TNK respecto t-PA en paciente con ictus isquémico de menos de 4,5 horas de evolución que posteriormente iban a ser sometidos a trombectomía mecánica. El grupo de pacientes al que se administró TNK presentaban mayor porcentaje de recanalización con mayor independencia funcional a los 90 días. Basándose en estos resultados, las últimas recomendaciones recogidas en las guías de tratamiento del ictus isquémico del AHA/ASA (26) proponen el tratamiento con TNK como una alternativa al t-PA en ictus isquémicos de menos de 4,5 horas y sobre los que posteriormente se va a realizar trombectomía mecánica.

1.4.2. Terapia de reperfusión endovascular

1.4.2.1. Trombólisis farmacológica intraarterial

La seguridad y la efectividad del tratamiento intraarterial con prourokinasa recombinante ha sido demostrado en tres ensayos clínicos, PROACT I, PROACT II y MELT (27–29). En ellos fueron incluidos pacientes con ictus isquémicos agudos en territorio de arteria cerebral media de menos de 6 horas de evolución en los que se evidenciaba oclusión de la arteria cerebral media mediante angiografía. En ellos se evidenció mayor mejoría clínica e independencia funcional en el grupo de prourokinasa, respecto al grupo placebo que únicamente recibía heparina. La recanalización arterial tenía lugar en el 57% de los casos tratados con prourokinasa en el estudio PROACT I, mientras que en el PROACT II era del 66%. El grupo de tratamiento presentaba mayor porcentaje de hemorragias intracraneales sin llegar a ser significativas. Sin embargo, pese a contar con evidencia científica, la trombólisis intraarterial no se generalizó en la práctica clínica y su uso quedó restringido a centros seleccionados con desarrollo previo de programas de neurointervencionismo.

1.4.2.2. *Trombectomía mecánica*

La trombectomía mecánica tiene como objetivo la recanalización rápida de la arteria mediante la extracción del trombo con un menor porcentaje de transformación hemorrágica y con la posibilidad de extender la ventana terapéutica.

Los primeros estudios de trombectomía mecánica en el ictus isquémico fueron realizados con dispositivos de primera generación, MERCI (Stent no recuperable) y Penumbra (aspiración). En el estudio MERCI (30) se obtuvo una recanalización en el 48% de los pacientes, pero al comparar el resultado funcional a los tres meses con los pacientes que habían recibido urokinasa en el estudio PROACT-II, no hubo diferencias significativas y la mortalidad era mayor en el grupo de pacientes de trombectomía (44% VS 27%), esto probablemente fue debido a que en este grupo los ictus eran más graves. El estudio multi-MERCI (31), evaluó la eficacia y seguridad de la terapia combinada trombectomía junto con t-PA comparado con trombectomía mecánica obteniendo una recanalización del 70% en el grupo de terapia combinada. En el estudio Penumbra (32) se obtuvo un porcentaje de recanalización del 82%, aunque al comparar el resultado funcional al día 90 de estos pacientes con los del estudio PROACT-II no hubo diferencias significativas.

El estudio SARIS (33) fue el primero en colocar stent intracraneales para llevar a cabo la recanalización de arterias intracraneales, mediante este procedimiento tenían un porcentaje de recanalización cercana al 100%, pero

asociaba importantes complicaciones trombóticas y un aumento del porcentaje de transformación hemorrágica relacionada con las terapias antiplaquetarias.

El IMT-III (34) comparaba la eficacia del tratamiento endovenoso con t-PA seguido de trombectomía mecánica con empleo único de t-PA endovenoso, no mostró diferencias significativas en cuanto al resultado funcional a los 3 meses (Rankin 0-2: trombectomía 40,8% Vs 38,7% tratamiento t-PA endovenoso).

Otros estudios como el MR RESCUE (35) o el SYNTHESIS (36) no demostraron un beneficio significativo del tratamiento endovascular.

Con el avance técnico de los dispositivos de trombectomía y con el desarrollo de los stent recuperables que permiten navegar de una forma más fácil, con una recanalización arterial más rápida y con menor porcentaje de complicaciones, nuevos estudios intentaron comparar la eficacia de estos nuevos dispositivos con los de primera generación. Entre estos estudios se encuentran el TREVO-2 (37) y el SWIFT (38) en ambos los pacientes eran randomizados al grupo en el que se empleaba stent recuperable o al grupo en el que se empleaba stent de primera generación (MERCII) y en ambos estudios se demostró que con los stent recuperables se conseguía mayor porcentaje de recanalización y se obtenían mejores resultados funcionales al tercer mes.

En el año 2015 fue publicado el resultado de 5 ensayos clínicos pivotaes (MR CLEAN, SWIFT PRIME, EXTEND-IA, ESCAPE y REVASCAT) que permitieron demostrar la superioridad del tratamiento endovascular con stent recuperables sobre el tratamiento fibrinolítico con t-PA endovenoso en ictus isquémico de territorio anterior con oclusión de gran vaso, ampliando la ventana terapéutica de 4,5 horas del tratamiento trombolítico endovenoso (39–43). La

recanalización efectiva considerada como TICI 2b o 3 fue conseguida en el 58%-88% de los pacientes de estos estudios, consiguiendo una independencia funcional al tercer mes (mRS 0-2) (ANEXO II) en el 53% al 71% de los casos. No hubo diferencias significativas en el porcentaje de transformaciones hemorrágicas respecto al tratamiento con t-PA endovenoso solo.

Los resultados de los estudios DEFUSE-3 que incluía pacientes entre 6 y 16 horas desde el inicio de los síntomas y el DAWN de hasta 24 horas han permitido extender la ventana terapéutica de la trombectomía mecánica seleccionando a los pacientes mediante TC cerebral de perfusión o mediante RM. La recanalización en el estudio DAWN fue conseguida en el 77% de los casos, con una independencia función al día 90 en el 49% de los pacientes, sin que se produjese un aumento de la transformación hemorrágica (6%).

El resultado de estos estudios ha permitido que en el momento actual la trombectomía mecánica se encuentre indicada hasta las 24 horas desde el inicio de los síntomas con un nivel de evidencia IA para oclusiones proximales de circulación anterior (21).

	<u>MR CLEAN</u>	<u>SWIFT PRIME</u>	<u>EXTEND-IA</u>	<u>REVASCAT</u>
Tiempo	6 horas	6 horas	6 horas	8 horas
Edad inclusión	≥18 años	18-80 años	≥18 años	18-80 años
Edad (años)	65 (54-76)	65 ±12	68±12	65±11
Oclusión	Circulación anterior (TICA, ACM-M1 y M2, ACA-A1 y A2)	Circulación anterior (TICA, ACM-M1)	Circulación anterior (TICA, ACM-M1 y M2)	Circulación anterior (TICA, ACM-M1)
NIHSS, inclusión	≥ 2	8 –<30		≥ 6
NIHSS, mediana	17 (14-21)	17 (13-19)	17 (13-20)	17 (14-21)
TICI 2B,3	115 (58,7%)	73 (88%)	25 (86%)	67 (65,7%)
THS	18 (7,7%)	3 (3%)	2 (6%)	2 (1,9%)
mRS ≤ 2 al tercer mes	76 (32.6%)	59 (60%)	25 (71%)	45 (43,7%)
	<u>ESCAPE</u>	<u>DEFUSE 3</u>	<u>DAWN</u>	
Tiempo	12 horas	6-16 horas	6-24 horas	
Edad inclusión	≥18 años	18-90 años	≥18 años	
Edad (años)	71 (60-81)	70 (59-79)	69±14	
Oclusión	Circulación anterior (TICA, ACM- M1 y M2, ACA-A1 y A2)	Circulación anterior (TICA, ACM- M1)	Circulación anterior (TICA, ACM- M1)	
NIHSS, inclusión	≥ 5	≥ 6	≥ 10	
NIHSS, mediana	16 (13-20)	16 (10-20)	17 (16-21)	
TICI 2B,3	113 (72,4%)	69 (76%)	90 (84%)	
THS	6 (3,6%)	6 (7%)	6 (6%)	
mRS ≤2 al tercer mes	87 (53%)	41 (45%)	52 (49%)	

Tabla 1.1. Principales características de los ensayos clínicos sobre tratamiento endovascular.

1.5. REPERFUSIÓN FÚTIL COMO PROBLEMA CLÍNICO

La trombectomía mecánica consigue una completa recanalización arterial en la mayoría de los casos, que con frecuencia va asociada a una importante mejoría clínica. Sin embargo, en el 50 - 60% de los casos, ocurre una recanalización fútil (RF), es decir, a pesar de haber conseguido con éxito la recanalización arterial el paciente no presenta mejoría clínica y por tanto no hay un buen resultado funcional (Rankin \leq 2) a los 3 meses (44,45). La RF ha sido asociada con menor mejoría neurológica a las 24 horas y con ingresos más prolongados (46). En este sentido, el estudio de los mecanismos y factores implicados en el desarrollo de la RF es importante, tanto para mejorar la selección de los pacientes para tratamiento endovascular (TEV), como para identificar dianas terapéuticas que permitan mejorar los resultados del TEV.

El mecanismo por el que tiene lugar la RF no está claro. Se cree que es la interacción de diversas causas como son la afectación de la autorregulación cerebral, grandes volúmenes de tejido hipoperfundido, la circulación colateral, el compromiso microvascular y la reoclusión subaguda (44).

Diferentes factores son bien conocidos como predictores de RF, entre ellos se encuentran la edad avanzada, la hipertensión arterial, la gravedad del ictus, la presencia de una oclusión arterial, el tiempo desde el inicio de los síntomas, una puntuación en el TC simple entre 0 y 4 en la escala Alberta Stroke Programme Early CT Score (ASPECTS) o entre 0 y 5 en angioTC, la presencia de leucoaraiosis o la ausencia de colaterales (44–53). Otros en cambio, como

la atrofia cerebral han sido escasamente estudiados y a día de hoy se desconoce cual es su implicación sobre el resultado funcional tras el ictus isquémico y su influencia sobre la RF. No solo se desconoce su papel sobre la RF sino si podría asociarse con otros factores de RF y si la interacción con estos podría determinar un peor pronóstico funcional.

Reconocer los factores que intervienen en la RF es de gran importancia para llevar a cabo una mejor selección de los pacientes candidatos a terapias de reperfusión, con el objetivo de conseguir mejores resultados funcionales y disminuir costes, así como identificar factores modificables y dianas terapéuticas.

1.5.1. Mecanismos y factores que intervienen en la RF

Los principales mecanismos implicados en el fenómeno de la RF los agrupamos en los cuatro que aparecen recogidos en la **Figura 1.1**.

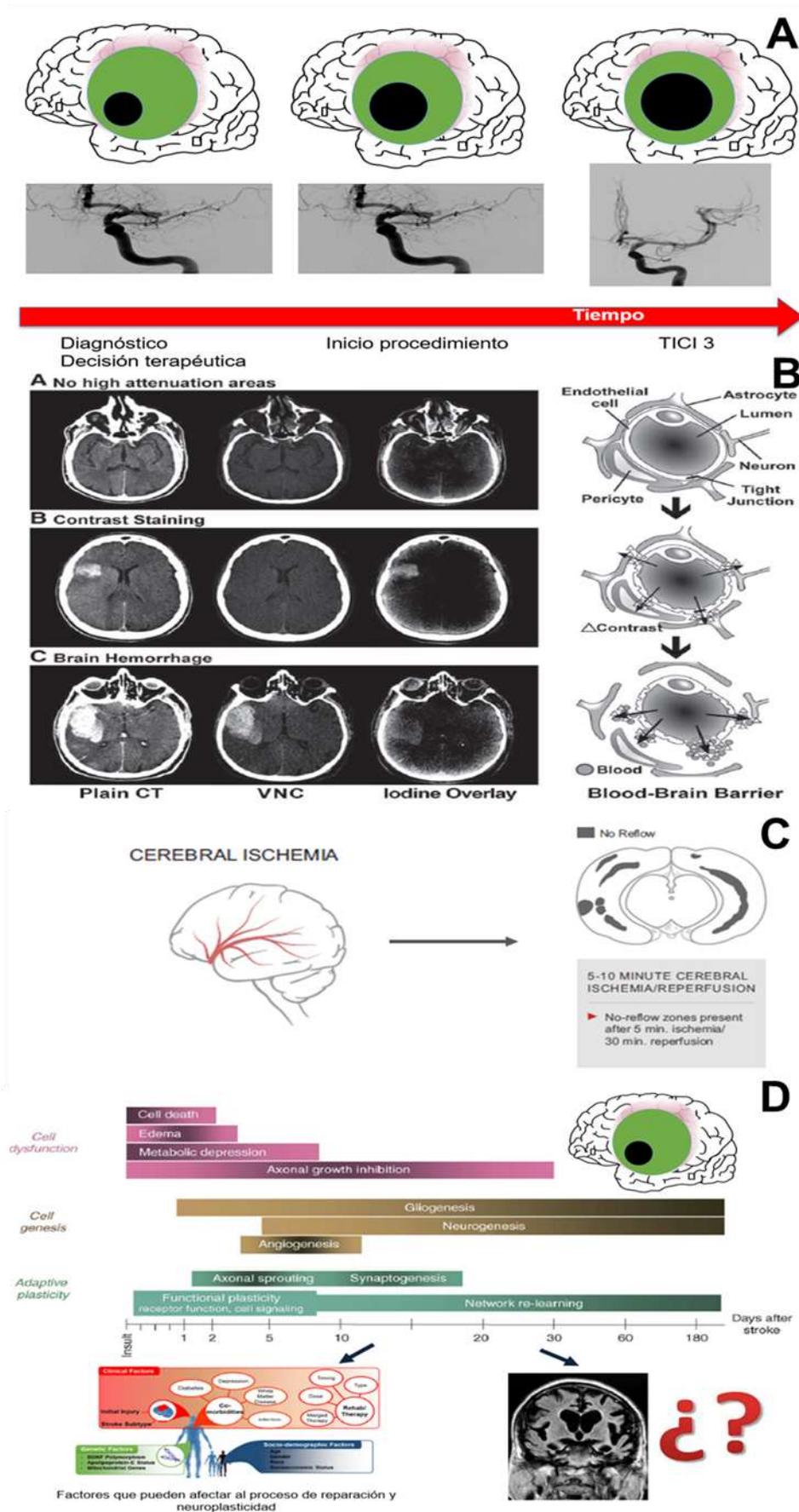


Figura 1.1. Mecanismos implicados en la RF.

A) Mecanismos asociados con un incremento del daño tisular hasta el momento en el que ocurre la reperfusión. B) El daño por reperfusión se traduce en la clínica en dos situaciones principalmente: la transformación hemorrágica y el edema post-reperfusión. Imagen procedente de Renu et al. (54). C) Mecanismos asociados con insuficiente reperfusión cerebral a pesar de la recanalización arterial: Fenómeno de no reflow y colapso de la micro-circulación que impide la nutrición tisular. Imagen procedente de Kloner et al. (55). 4) Mecanismos asociados a la capacidad cerebral de compensar el daño cerebral generado. ¿PUEDE SER LA ATROFIA UN MARCADOR DE INSUFICIENTE RESERVA CEREBRAL?. Imagen procedente de Wieloch et al. (56) y de Alawieh et al. (57).

A) Mecanismos asociados con un incremento del daño tisular hasta el momento en el que ocurre la reperfusión. La progresión de la lesión isquémica podría estar asociada a:

1. Grado de competencia de la circulación colateral.

Las arterias colaterales tienen un papel muy importante en la fisiopatología de la isquemia aguda ya que están relacionadas con el volumen final del core del infarto. La circulación colateral valorada en la imagen fuente del TC perfusión o del angio TC ha sido propuesta como marcador de RF (58). A menor colateralidad, mayor volumen de core final y peor resultado clínico.

Recordar que la circulación colateral permite el mantenimiento de la perfusión del tejido en penumbra y evita la conversión automática e inmediata de todo el tejido isquémico en infarto (36,37). Permite que tengamos una ventana de oportunidad terapéutica. El grado de discapacidad de las colaterales determina el ritmo o velocidad de conversión de tejido isquémico en infartado. La circulación colateral puede claudicar dando lugar a un mayor reclutamiento del esperado. Este mecanismo puede explicar el peor pronóstico en pacientes tratados bajo anestesia general, por el descenso brusco de la presión arterial.

2. Tiempo de retraso desde el inicio de los síntomas.

El retraso en el tiempo de diagnóstico desde el inicio de los síntomas se relaciona con peor pronóstico funcional, ya que esto se relaciona a su vez con mayor conversión de tejido en penumbra en infarto, mayor volumen de core y menor tejido en penumbra recuperable (44,46,47).

El tejido cerebral que se encuentra en penumbra isquémica es potencialmente recuperable. No obstante, podría existir una pérdida de neuronas en el tejido en penumbra rescatado. Pacientes con volúmenes hipoperfundidos mayores se relacionan con peor pronóstico (36,37). Durante el tiempo que transcurre entre la imagen y la recanalización parte de la penumbra puede haber claudicado y entonces resultar un volumen de infarto mayor al esperado.

La puntuación en la escala ASPECTS tanto en el TC cerebral simple como en la imagen fuente del angio TC ha sido propuesta como un marcador de RF. La puntuación en la escala ASPECTS está relacionada con la extensión del core isquémico, de modo que el valor ASPECTS de un paciente en un momento dado depende del tiempo transcurrido desde el inicio de la isquemia cerebral y de la competencia de la circulación colateral.

La escala ASPECTS, es una escala semicuantitativa que sirve para detectar los cambios isquémicos precoces en el TC cerebral simple. Se correlaciona inversamente con el volumen de tejido isquémico dañado de forma irreversible (core). Es decir, ASPECTS más bajos equivalen a un core más amplio, a mayor volumen de infarto de partida antes de aplicar la terapia de reperfusión. Una puntuación basal en la escala ASPECTS > 7 ha sido relacionada con mejor resultado funcional, menor mortalidad, menor riesgo de transformación hemorrágica y mayor independencia funcional al tercer mes. Tradicionalmente, pacientes con una puntuación en la escala ASPECTS < 7 eran excluidos de los tratamientos de reperfusión, pero estudios más recientes han demostrado que puntuaciones entre 5 y 7 podrían beneficiarse igualmente de dichos tratamientos. Puntuaciones en la escala ASPECTS ≤ 4 es propuesto como marcador de RF (59).

La puntuación de la escala ASPECTS obtenida a través de la imagen fuente del angio TC predice mejor la extensión del core final. Diferentes estudios han demostrado que dicha puntuación se correlaciona no solo con el volumen final del infarto sino también con la puntuación en la escala NIHSS a las 24 horas y con el resultado clínico a los 3 meses, esta

correlación es mejor que con el ASPECTS valorado en el TC simple. Puntuaciones en el ASPECTS de la imagen fuente del angio TC entre 0 y 5 es un fuerte predictor de RF y por tanto de mal pronóstico (60,61).

3. Gravedad del ictus.

A pesar del indudable beneficio de la terapia de reperfusión endovascular en pacientes con NIHSS basal alto, estos pacientes experimentan con más frecuencia RF. Esto es debido a que una puntuación mayor en la escala NIHSS se correlaciona con un mayor volumen de tejido cerebral hipoperfundido (44,46,48).

4. Fallo en la homeostasis cerebral.

La homeostasis es definida como el equilibrio del sistema biológico. En el ictus isquémico agudo tienen lugar reacciones metabólicas e inflamatorias, así como cambios hormonales que juegan un papel importante sobre la homeostasis (62). En la zona de penumbra estas alteraciones bioquímicas con diferentes efectos nocivos se van sucediendo para dar lugar a la cascada isquémica. La alteración de la homeostasis cerebral puede producir una mayor sensibilidad del tejido a la isquemia y por tanto, una mayor progresión del tejido en penumbra a core isquémico, y con él una destrucción y una muerte celular por necrosis (63).

La autorregulación del flujo sanguíneo cerebral es un mecanismo clave de protección cerebral en las enfermedades cerebrovasculares y sobre todo en

el ictus isquémico. Con el objetivo de mantener constante el flujo sanguíneo en el cerebro tiene lugar una modificación rápida de la resistencia cerebrovascular y fluctuaciones en la presión de perfusión cerebral (64).

La alteración en los mecanismos de autorregulación han sido correlacionados con un mayor volumen de infarto y con peores resultados clínicos tras un ictus isquémico (65). Por lo tanto, la alteración del mecanismo de autorregulación cerebral que se pone en marcha como mecanismo de compensación cuando tiene lugar una oclusión arterial podría ser uno de los mecanismos que interviniesen en la RF (44,45).

Principales factores implicados en la alteración de la homeostasis cerebral:

Presión arterial: las cifras de presión arterial muy bajas o altas están asociadas con mal pronóstico funcional. Cifras de presión arterial muy bajas previas a la revascularización podrían causar hipoperfusión cerebral. En cambio, cifras de presión arterial muy elevadas están relacionadas con daño cerebral por reperfusión, produciendo secundariamente hemorragia y edema cerebral. Encontrar el rango óptimo de la cifra de presión arterial es complicado y a la vez de gran importancia para mantener el mecanismo de autorregulación cerebral (45). Este rango podría estar influenciado por factores como la hipertensión arterial previa o la presencia de estenosis significativa u oclusión extracraneal asociada a la oclusión intracraneal. Estudios recientes, relacionan la hipertensión en las 24 horas después de la recanalización arterial como factor de mal pronóstico (66).

Hiperglucemia: las cifras elevadas de glucemia durante el ingreso se han relacionado con un peor resultado funcional tras un ictus isquémico. La hiperglucemia favorece tanto el edema como la hemorragia cerebral (45).

Temperatura: la fiebre produce un aumento de la liberación de glutamato, un aumento de la producción de radicales libres y una disrupción de la barrera hematoencefálica. Todo ello favorece tanto el edema cerebral como el aumento de la demanda de oxígeno en los tejidos al aumentar la demanda energética cerebral (45).

Saturación de oxígeno: durante la fase aguda es importante mantener una adecuada saturación de oxígeno en los tejidos con el objetivo de prevenir la hipoxia y el posible empeoramiento de la lesión neurológica (67).

5. Localización de la oclusión arterial y carga trombótica.

La carga trombótica podría ser un factor determinante para conseguir el éxito de la recanalización, no obstante, otros factores como el tamaño del trombo también han sido relacionados con la RF. Trombos de pequeño tamaño localizados en segmentos M2 de la arteria cerebral media han sido relacionados con mayor porcentaje de recanalización comparado con los del segmento M1(49,68).

B. La disrupción de la barrera hematoencefálica es la clave del daño por reperfusión que se traduce en la clínica en dos situaciones principalmente: la **transformación hemorrágica** y el **edema cerebral**.

1. Transformación hemorrágica y edema cerebral post-reperusión: Los pacientes que desarrollan una transformación hemorrágica sobre todo en los tipo PH-1 y PH-2 (69) y en aquellos que existe un edema cerebral post-reperusión (70) presentan mayor porcentaje de RF. En muchas ocasiones a pesar de no presentar un deterioro neurológico significativo, no presenta la mejoría clínica esperada.

2. Condiciones que aumentan el riesgo de sangrado:

Leucoaraiosis: es un marcador de daño crónico de la barrera hematoencefálica y por lo tanto de mayor riesgo de sangrado.

Fármacos previos al ictus: los fármacos antiagregantes y anticoagulantes se han asociado con mayor probabilidad RF. El tratamiento previo con estos fármacos, sobre todo con anticoagulantes se relaciona con un mayor porcentaje de transformación hemorrágica, y con ello mayor probabilidad de RF.

3. Factores relacionados con el procedimiento.

Estos factores en el momento actual son poco conocidos. Con la aparición de los nuevos dispositivos de trombectomía la RF ha disminuido, aunque en el momento actual continúa siendo alta (36,37). Otros factores que podrían influenciar sería la tortuosidad de los vasos que se relaciona con procedimientos más complejos y de mayor duración, así como la necesidad de emplear anestesia general (71,72) durante el procedimiento relacionada con mayor porcentaje de RF.

C. Mecanismos asociados con insuficiente reperfusión cerebral a pesar de la recanalización arterial.

1. Fenómeno de no reflow y colapso de la micro-circulación, que impide la nutrición tisular.

El compromiso microvascular podría influenciar en la perfusión del tejido a nivel capilar tras la recanalización de las arterias de gran calibre. Esto podría ser debido a que con la activación del endotelio tiene lugar una agregación de plaquetas y de leucocitos que afecta la microcirculación vascular (36,37). Es decir, la recanalización no se sigue de reperfusión en el tejido, ya que la microcirculación está bloqueada y no llega a nutrir al tejido a nivel celular.

2. Persistencia de oclusiones en ramas arteriales más distales, no visibles en la angiografía cerebral.

3. Localización estratégica de la lesión: un volumen reducido de lesión condiciona una importante discapacidad.

D. Mecanismos asociados con la capacidad cerebral de compensar el daño cerebral generado, es decir con la reserva cerebral. Ésta se relaciona con la capacidad de poner en marcha los mecanismos de neuroplasticidad que tienen lugar tras el ictus isquémico y por lo tanto, con la capacidad de recuperación (73). Entre los factores relacionados con la reserva cerebral se encuentra la atrofia cerebral cuyo papel sobre la plasticidad cerebral y la RF ha

sido escasamente estudiado en el momento actual (45). Por ello, nos planteamos si la atrofia cerebral podría ser un marcador de reserva cerebral insuficiente y por lo tanto, un predictor de RF tras el ictus isquémico tratado mediante TEV.

MECANISMOS Y FACTORES PREDICTORES DE RF	
Mayor progresión del infarto y mayor volumen del tejido infartado en el momento de la reperfusión	<ul style="list-style-type: none"> • Circulación colateral • Tiempo hasta la recanalización • Fallo en la homeostasis • Gravedad del ictus • Lugar de la oclusión y carga trombótica
Daño por reperfusión: Alteración de la Barrera hematoencefálica	<ul style="list-style-type: none"> • Transformación hemorrágica y edema cerebral • Factores propios del paciente: <ul style="list-style-type: none"> - Daño crónico de la barrera-hematoencefálica - Leucoaraiosis - Microangiopatía • Fármacos previos: <ul style="list-style-type: none"> - Anticoagulantes - Antiagregantes • Factores relacionados con el procedimiento
Insuficiente reperfusión cerebral a pesar de la recanalización arterial.	<ul style="list-style-type: none"> • No reflow y colapso de microcirculación • Persistencia de oclusión de ramas distales • Localización estratégica de las lesiones
Capacidad del cerebro de recuperación y reorganización para suplir el déficit causado por el infarto cerebral	<ul style="list-style-type: none"> • Edad • Comorbilidad previa • Leucoaraiosis • ¿Atrofia cerebral?

Tabla 1.2. Mecanismos y factores predictores de RF

1.6. RESERVA CEREBRAL

La reserva cerebral se define como la capacidad que tiene el cerebro de compensar un daño que ha tenido lugar sobre él, esto intervendría en la capacidad de recuperación (45). La reserva cerebral esta relacionada con los mecanismos de neuroplasticidad que tiene lugar tras el ictus isquémico y que interviene en la recuperación de la funcionalidad (73). Por todo ello, la reserva cerebral podría jugar un papel importante en la RF, pero actualmente no existe un parámetro que la valore directamente.

La disminución de la reserva funcional se ha relacionado con la edad avanzada y la discapacidad previa al ictus. También se ha relacionado con una pobre reserva cerebral las comorbilidades médicas como la hipertensión arterial crónica, la diabetes mellitus, la dislipemia, la estenosis carotídea asintomática y la enfermedad coronaria. Marcadores radiológicos como la leucoaraiosis y la atrofia cerebral también han sido relacionadas con una disminución de la reserva cerebral. Al contrario que la leucoaraiosis, la atrofia cerebral ha sido escasamente estudiada (45).

Factores relacionados con la reserva funcional:

1. Edad.

La prevalencia del ictus aumenta con la edad, un tercio de los casos tienen lugar en personas mayores. La edad es considerada como un factor de

riesgo para la RF, y por lo tanto de mal pronóstico, el ictus en mayores tiene el triple de mortalidad que en los pacientes jóvenes (74,75).

Además estudios han demostrado que el volumen de infarto tolerable para conseguir una buena recuperación clínica tras la trombectomía disminuye con la edad (76).

La efectividad de la trombectomía mecánica en mayores de 80 años no está bien establecida, ya que en la mayoría de los ensayos clínicos realizados se excluían a estos pacientes.

En la literatura se encuentran estudios con resultados contradictorios sobre el beneficio de la terapia endovascular en mayores. Por una parte, existen trabajos que reflejan que la terapia endovascular en este grupo de pacientes es mejor que el tratamiento médico (74,77). Por otra parte, se encuentran los trabajos que muestran que la trombectomía mecánica en mayores se relaciona con mayor morbilidad y mortalidad que en jóvenes (78–90) además de a procedimientos más prolongados y menor éxito en la recanalización debido a la tortuosidad de los vasos (48,91). Y por otra, están los que muestran que es igual de efectiva que en otros grupos de pacientes (75,92–98). Probablemente, la identificación de otros factores clínicos como la comorbilidad y radiológicos y no solamente la edad del paciente, puedan contribuir a una selección más exhaustiva de los pacientes mayores candidatos a terapias de reperusión y por lo tanto a tener un mejor resultado funcional.

2. Comorbilidades previas:

La fragilidad de los pacientes se relaciona con las comorbilidades previas al ictus. Estas podrían influir en la reserva cerebral que pondría en marcha los procesos de plasticidad y reparación tras el ictus. Por lo tanto, las comorbilidades al estar relacionadas con una menor reserva cerebral se encuentran asociadas a una menor probabilidad de recuperación funcional y a un mayor porcentaje de RF (45).

3. Leucoaraiosis.

Las lesiones de sustancia blanca han sido ampliamente estudiadas como factor relacionado con la RF (99–103). Se han empleado diferentes escalas para su valoración, la mayoría de ellas validadas inicialmente en estudios realizados en RM y posteriormente aplicadas sobre TC. Entre las más frecuentemente empleadas se encuentran la Escala de cambios de sustancia blanca relacionada con la edad, la escala de van Swieten, la escala de Scheltens, la escala de Manolio y la escala de Fazekas. Siendo ésta última la utilizada en la mayoría de los trabajos. La escala de Fazekas (104), valora por separado la región periventricular y la sustancia blanca profunda, puntuando entre 0 y 3 puntos cada región.

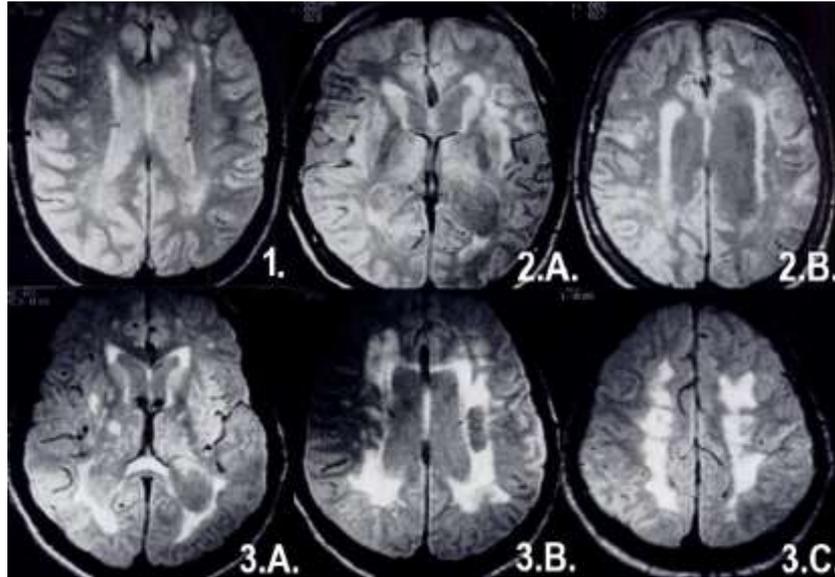


Figura 1.2. Escala de Fazekas. Grados de leucoaraiosis. 1) Leucoaraiosis leve periventricular y en sustancia blanca. 2.A. y 2.B.) Leucoaraiosis moderada en sustancia blanca y periventricular. 3.A., 3.B. y 3.C.) Leucoaraiosis grave periventricular y de sustancia blanca. Imagen procedente de Fazekas et al. (104)

Las lesiones de la sustancia blanca interfieren en la recuperación funcional tras el ictus ya que afectan a la plasticidad cerebral debido a que provocan una disrupción de la organización de los tractos fibrosos de la sustancia blanca y una alteración en la integridad de las redes neuronales (105).

La leucoaraiosis se ha relacionado con una mayor expansión de la lesión aguda y por tanto con un mayor volumen del core del infarto, además se ha relacionado con un mayor riesgo de transformación hemorrágica sintomática y con un mayor riesgo de recurrencia. Por todo ello, la leucoaraiosis moderada-grave se ha relacionado con RF, y por lo tanto con peor pronóstico funcional a los 3 meses (99,102,103).

4. Atrofia cerebral:

La influencia de la atrofia cerebral sobre la RF en el ictus isquémico tratado con TEV ha sido escasamente estudiada hasta el momento actual. Por ello, nosotros nos planteamos, si la atrofia cerebral podría ser un marcador de reserva cerebral insuficiente y por lo tanto, si la atrofia cerebral estaría asociada con un peor pronóstico funcional y con el fenómeno de RF tras el TEV.

La reserva cerebral:

- No dispone de un forma clara y reproducible de ser evaluada en la práctica clínica.
- Se desconoce su impacto real sobre el riesgo de RF
- La atrofia cerebral puede ser un componente esencial de la reserva cerebral tras el ictus, puede medirse de forma objetiva.
- Su papel en el TEV ha sido estudiado recientemente, pero no se ha estudiado su contribución a la RF (106).

La importancia de la atrofia cerebral, como componente de la reserva cerebral, ha sido más estudiada en otras enfermedades neurológicas, como pasamos a revisar a continuación.

1.7. LA ATROFIA CEREBRAL Y PRONÓSTICO DE OTRAS ENFERMEDADES NEUROLÓGICAS

La atrofia cerebral está relacionada parcialmente con la pérdida de neuronas, ésta varía menos del 10% entre los 20 y los 90 años, también se encuentra relacionada con la pérdida de mielina, que precede a la pérdida neuronal (107). Otros factores como son la pérdida del espacio intercelular, la reducción de agua o los cambios a nivel vascular podrían contribuir a la pérdida del volumen cerebral que tiene lugar durante el proceso de envejecimiento normal (108).

Existe consenso en la literatura sobre la pérdida de sustancia gris a lo largo de la vida. Esta pérdida se inicia en etapas tempranas de la vida, siendo la disminución del volumen de la sustancia gris en la corteza mayor que la pérdida de sustancia blanca (109).

La atrofia cerebral es observada tanto en el envejecimiento normal como en enfermedades neurodegenerativas. En los últimos años numerosos estudios han sido llevados a cabo con el objetivo de determinar los cambios del cerebro asociados a la edad o para investigar sus posibles causas o los efectos que pueden tener estos cambios.

Diferentes métodos de medida han sido propuestos para valorar la atrofia cerebral global. Entre ellos se encuentran escalas visuales fáciles de emplear y de implementar en la actividad clínica habitual, con la principal desventaja de la variabilidad interobservador precisando de entrenamiento y experiencia para minimizar el desacuerdo.

Con el empleo creciente del TC y de la RM ha aumentado el interés por determinar la relación entre la atrofia cerebral y el envejecimiento normal, para ello muchos estudios han sido realizados en los últimos años, la mayoría de ellos empleando métodos cuantitativos de volumetría sobre imágenes de RM con el objetivo en la mayoría de los casos de establecer unos valores de referencia que diferencien el envejecimiento normal del que tiene lugar en los procesos neurodegenerativos con el fin de realizar diagnósticos más precisos y las correspondientes adecuadas intervenciones.

La relación establecida hasta el momento actual entre edad y atrofia es ambigua y contradictoria.

El estudio Rotterdam fue publicado en el año 2018 (110), en él se analizó la trayectoria de los cambios que tienen lugar en el volumen cerebral tanto a nivel global, cortical, subcortical como a nivel lobar a lo largo de la vida. Mostró de forma similar a lo reportado previamente, que los cambios volumétricos en la sustancia gris de la corteza seguían una relación lineal con la edad, no siendo así los que se producen en la sustancia blanca. También observaron que los cambios tenían lugar antes en los hombres que en las mujeres y que éstos además asociaban más lesiones focales como son las lesiones de sustancia blanca y los microsangrados. Los cambios volumétricos ocurrían en primer lugar en el lóbulo frontal, seguido del temporal, parietal y por último del occipital. Este orden seguía la teoría de la llamada hipótesis de la “retrogénesis” es decir, la existencia de una vulnerabilidad evolutiva, las

regiones que han madurado de forma más tardía son más vulnerables a la edad, y por tanto siguen la hipótesis de un gradiente de anterior a posterior. El mecanismo biológico que explique porque tiene lugar este gradiente se desconoce actualmente.

Otros estudios como el de Liu et al. evidencian que la dilatación de los surcos no solo tiene relación con la edad, sino también con los cambios de volumen no solo de la sustancia gris sino también de la sustancia blanca, proponiendo la dilatación de surco como una medida de la atrofia cerebral (111).

Otros trabajos en cambios, reportaban que la edad apenas tenía influencia en la atrofia cerebral cortical modera-grave (112,113).

1.7.1. La atrofia cerebral en enfermedades neurológicas

Los estudios de neuroimagen proporcionan importantes datos sobre el curso temporal de los cambios neurobiológicos asociadas con las enfermedades neurodegenerativas (114), por lo tanto, la atrofia ha sido utilizada para monitorizar la progresión de enfermedad neurodegenerativas

1.7.1.1. Demencias

1.7.1.1.1. Enfermedad de Alzheimer

Las demencias son el grupo de enfermedades neurológicas en las que más ampliamente ha sido estudiada la atrofia, en concreto en la enfermedad de Alzheimer (EA), donde no solo ha sido propuesta como marcador útil en el diagnóstico de las diferentes variantes de la enfermedad sino también de ayuda en el diagnóstico diferencial de otros tipos de demencia. Además de marcador diagnóstico, la atrofia se ha propuesto como marcador de progresión y de respuesta a los tratamientos sobre todo en ensayos clínicos.

La atrofia del hipocampo es un marcador preciso y reproducible para monitorizar la progresión de la EA. El volumen del hipocampo se afecta de forma precoz y estudios realizados con controles sanos, han mostrado que en la EA el volumen del hipocampo es entre 15-40% menor que en controles sanos. Además de con la progresión de la enfermedad se ha relacionado con el déficit de memoria episódica en el deterioro cognitivo leve y en la EA. La atrofia hipocampal tiene baja especificidad ya que también se ha descrito en otras enfermedades como son la demencia vascular, en la enfermedad de Parkinson, en la degeneración lobar frontotemporal y en la demencia semántica (115).

En estadios iniciales de la enfermedad además se ha detectado marcada atrofia en la corteza temporal medial y en el cíngulo posterior, con afectación predominantemente mnésica. Con la progresión de la enfermedad se produce una afectación de corteza temporal lateral, parietal dorsal y frontal, que

clínicamente se correlaciona con la aparición de alteración del lenguaje y de las disfunciones visuoespaciales y ejecutivas. En las fases más avanzadas tiene lugar una atrofia de la corteza sensitivo-motora y visual (115).

Las variantes de la EA tienen una distribución de la atrofia cortical diferente a la referida en el apartado anterior (115):

- La variante cortical posterior desde su inicio presenta una atrofia cortical parieto-occipital bilateral.
- La variante logopélica, la atrofia predomina a nivel temporal izquierdo.

La atrofia de estructuras subcorticales también han sido estudiadas en la EA, como son la amígdala, el tálamo o los ganglios de la base (115).

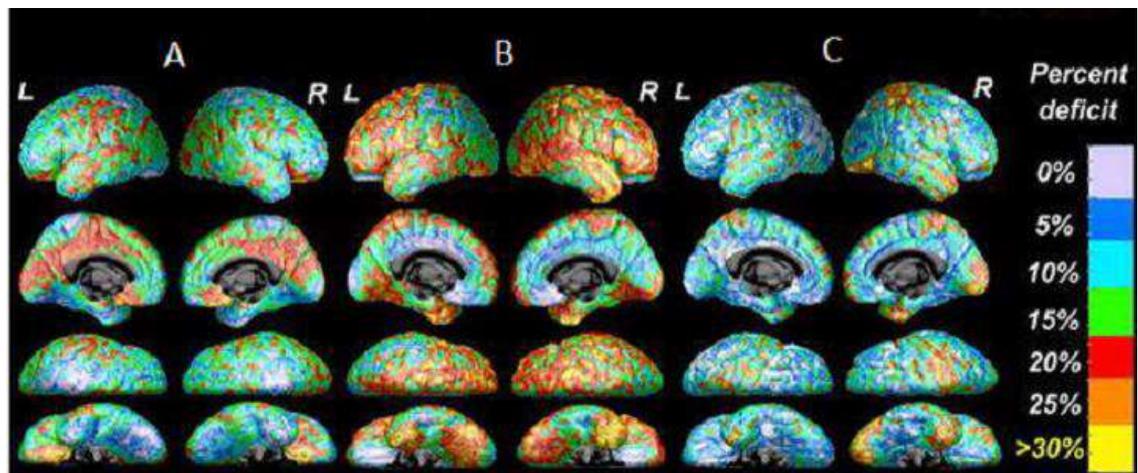


Figura 1.3. Patrones de incremento de atrofia desde la fase de deterioro cognitivo incipiente hasta EA avanzada. A) Pérdida de sustancia gris en EA incipiente: pérdida importante de sustancia gris temporal medial, cingular posterior y en corteza orbitofrontal. B) Pérdida de sustancia gris en EA leve: importante atrofia cortical fue encontrada en la región temporal lateral, C) Pérdida de sustancia gris en EA avanzada: importante atrofia cortical fue encontrada en la corteza parieto-occipital bilateral.

temporoparietal, parietal, y en corteza frontal. C) Pérdida de sustancia gris en EA moderada: la pérdida de sustancia gris cortical se limitaba a la corteza primaria sensitivo-motora y a la visual. Imagen procedente de Pini et al. (115)

1.7.1.1.2. Demencia frontotemporal

La demencia frontotemporal (DFT) es la segunda causa de demencia degenerativa por detrás de la EA. Principalmente se divide en dos variantes, la conductual y la afasia primaria progresiva. Esta última a su vez se clasifica en afasia no fluente y en demencia semántica.

La atrofia lobar frontal y/o temporal es la característica más consistente observada en estudios post-mortem en la DFT. La RM o el TC pueden ser poco sensibles para detectar estos cambios en fases tempranas ya que se corresponden con cambios a nivel subcortical únicamente visibles microscópicamente (116).

Los biomarcadores de imagen descritos en la DFT, tiene un rendimiento diagnóstico modesto. La atrofia del lóbulo frontal y temporal con relativa preservación de las regiones posteriores son los hallazgos de neuroimagen descritos con más frecuencia en la DFT (117).

En la variante conductual la atrofia predomina en la sustancia gris sobre todo a nivel del lóbulo frontal, de la ínsula y de la corteza cingular anterior. En cambio en la afasia primaria progresiva no fluente, la atrofia prevalece en el hemisferio izquierdo a nivel de la corteza frontal inferior y en la ínsula. En la variante semántica la atrofia es observada en el hemisferio izquierdo a nivel del lóbulo temporal antero-inferior y en el giro temporal (117,118).

VARIANTES	LOCALIZACIÓN DE LA ATROFIA
Semántica	Temporal antero-inferior y en el giro temporal
Afasia primaria progresiva no fluente	Atrofia frontal inferior e insular Prevalece en hemisferio izquierdo
Conductual	Frontal, ínsula y corteza cingular anterior

Tabla 1.3. Distribución de la atrofia en las principales variantes de DFT.

1.7.1.1.3. Demencia por cuerpos de Lewy

La demencia por cuerpos de Lewy (DCL) clínicamente es definida por un deterioro cognitivo con fluctuaciones, signos extrapiramidales, alucinaciones visuales y trastorno de la conducta del sueño REM. Actualmente, no existe un patrón específico de atrofia relacionado con la DCL. Estudios que comparan la atrofia cortical en la DCL comparado con el EA, han mostrado que la atrofia cortical es menos importante en la DCL, sobre todo a nivel temporal medial (119–121). En otros trabajos en los que se compara pacientes con DCL respecto a controles sanos se ha descrito en DCL atrofia a nivel de la corteza orbitofrontal, temporal, parietal, cingular, occipital, insular y en estructuras subcorticales pero sin describir un patrón de atrofia específico para la DCL (119). Atrofia predominantemente en la ínsula y con una afectación bilateral ha sido relacionada con una fase prodrómica de la DCL (122).

1.7.1.1.4. Demencia vascular subcortical

La demencia vascular subcortical (DVSc) es debida a la enfermedad de pequeño vaso, probablemente debida a una afectación de los circuitos frontales subcorticales o a una afectación de las vías colinérgica que discurren por la sustancia blanca subcortical, esta disrupción estaría representada en las pruebas de imagen por las lesiones de sustancia blanca. La afectación de estas vías justifica la sintomatología presente en este tipo de demencia como es una alteración conductual, disfunción ejecutiva y una afectación mnésica menor que en la EA.

Diferentes estudios han intentado comparar el patrón de atrofia característico de EA con el de la DVSc. En estos últimos, la pérdida cortical parece más marcada en todas las áreas frontales, sobre todo en la corteza prefrontal seguida de la corteza premotora y de la motora (123,124). Además se ha descrito atrofia en este tipo de demencia en el lóbulo temporal anterior, en el giro temporal superior, en la ínsula, en el giro lingual y en el cuneiforme (123,124). La atrofia del hipocampo también ha sido descrita en la DVSc aunque no está claro su mecanismo, podría ser la consecuencia de las lesiones vasculares presentes en la DVSc o porque en los estudios no se hayan incluido pacientes con DVSc pura sino combinada con EA (125,126).

1.7.1.2. Esclerosis múltiple

En la patogenia de la Esclerosis Múltiple (EM) intervienen distintos mecanismos cuya interacción causa tanto un daño focal como generalizado del sistema nervioso central. Esto tiene lugar debido a los procesos de inflamación, desmielinización y neurodegeneración (perdida axonal y neuronal). Este último fenómeno se encuentra relacionado con la atrofia cerebral (127). El interés por el estudio de la atrofia cerebral en la EM ha aumentado en los últimos años debido al creciente empleo de técnicas de medición del volumen cerebral sobre imagen de RM. La pérdida de volumen cerebral en la EM ocurre en todos los tipos de la enfermedad, teniendo lugar en mayor medida por pérdida de sustancia gris y estando relacionada con el grado de discapacidad.

En la EM remitente recurrente, se ha incluido la valoración de la atrofia cerebral entre los criterios que definen la “no evidencia de actividad de la enfermedad” (NEDA 4) (128,129). Ésta ha sido añadida a los criterios propuestos previamente (NEDA 3) (130) de no aumento de discapacidad, la no aparición de nuevos brotes y la ausencia de nuevas lesiones en la RM.

Los estudios realizados hasta el momento actual han relacionado la pérdida de volumen cerebral en los siguientes 9 meses tras el primer brote con la presencia de un nuevo brote en un corto período de tiempo. Otros han mostrado que la atrofia cerebral en el primer año se relaciona con la discapacidad a los 6 años de evolución de la enfermedad. Mientras que otros muestran como la pérdida de volumen cerebral se correlaciona con disfunción cognitiva demostrada en test neuropsicológicos (131).

Existe gran variedad de técnicas de medidas de atrofia, la mayoría de ellas no comparables entre sí que hacen que los resultados de los estudios sean muy variados y en ocasiones poco consistentes entre ellos.

Todos los estudios han demostrado que la atrofia cerebral es mayor en pacientes con EM que en controles sanos, sin embargo, no existen claros patrones de atrofia establecidos, siendo el papel de la atrofia cortical global el factor más importante (132).

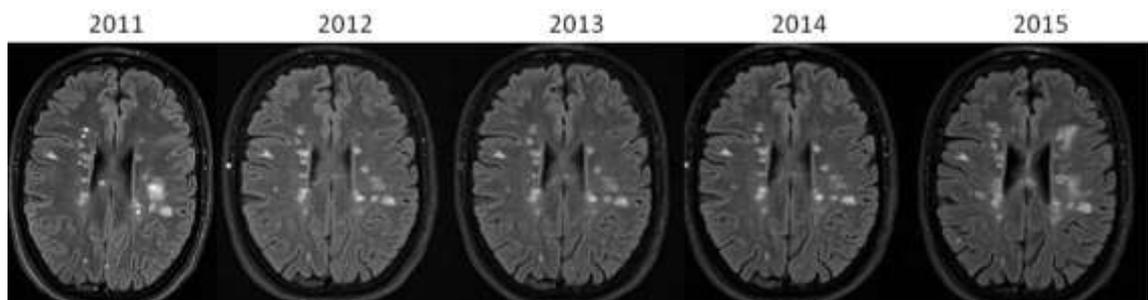


Figura 1.4. Progresión de la atrofia cortical global en EM.

Imagen procedente de Sastre-Sarriga et al. (131)

La atrofia de la sustancia gris tiene lugar de forma más rápida que la de la sustancia blanca tanto en fases iniciales como en tardías, correlacionándose mejor con el grado de discapacidad física y cognitiva. Su afectación inicialmente podría iniciarse en la zona más profunda para posteriormente extenderse a la más cortical (133).

Se ha intentado llevar a cabo patrones de atrofia regional que la correlacionen con el fenotipo clínico, entre ellos se encuentra los siguientes: importante atrofia temporal, frontal y parietal en casos de EM con deterioro cognitivo, en EM de larga evolución o con gran discapacidad se ha observado una atrofia

focal de la corteza motora y sensitiva primaria, la atrofia hipocampal también ha sido correlacionada con déficit cognitivo (133–135). Una atrofia temporal bilateral marcada ha sido relacionada con EM secundariamente progresiva (132).

La atrofia del tálamo ha sido fuertemente asociada con la afectación cognitiva en la EM, existiendo trabajos que sugieren el aumento de tamaño del tercer ventrículo como un marcador indirecto de atrofia del tálamo (136).

1.7.1.3. Esclerosis lateral amiotrófica

La esclerosis lateral amiotrófica (ELA) es una enfermedad neurodegenerativa en la que hay una afectación de las neuronas motoras superiores y de las inferiores.

La atrofia cerebral en la ELA se ha estudiado mayoritariamente a través de análisis volumétricos, con resultados en ocasiones contradictorios entre diferentes trabajos pudiéndose deber esto a las diferentes técnicas volumétricas empleadas, al tamaño de la muestra o al diferente tiempo de evolución entre los pacientes. Estos estudios han mostrado la existencia de pérdida de volumen tanto en la sustancia gris como en la blanca, especialmente en la corteza motora, en la región frontal y temporal, así como en el cuerpo calloso y en la amígdala, estos hallazgos sugieren que la ELA no es únicamente una enfermedad de neurona motora sino una enfermedad multisistémica (137). La afectación extra-motora ha sido relacionada con la discapacidad, progresión y duración de la enfermedad, mientras que la frontotemporal y parietal tendría que ver con la afectación cognitiva (138).

La atrofia del giro precentral, especialmente del derecho ha sido descrito como un marcador sensible, específico y reproducible de ELA en gran cantidad de trabajos (137), no siendo encontrada en otros (139).

La gravedad de la enfermedad valorada a través de la puntuación obtenida en la escala ALSFRS-R se ha relacionado con la atrofia en el polo temporal derecho que se extiende hasta el giro temporal superior, giro frontal inferior izquierdo, giro precentral derecho, polo temporal izquierdo y giro temporal superior (140).

En cambio, la duración de la enfermedad se ha relacionado con una mayor atrofia en el giro frontal inferior izquierda, giro precentral derecho que se extiende hacia el giro postcentral y el polo temporal derecho (140).

1.7.1.4. Epilepsia

La atrofia cerebral es un hallazgo común que aparece en un alto porcentaje de pacientes diagnosticados de epilepsia, en estos la pérdida de volumen cerebral sobre todo a nivel de la corteza es mucho mayor que en controles sanos. Esta atrofia es la traducción de la pérdida de neuronas y por lo tanto, podría ser un marcador de neurodegeneración. La progresión de la atrofia parece mayor en los primeros 5 años tras la primera crisis, por ello, es de gran importancia el diagnóstico precoz, así como el tratamiento adecuado. La atrofia se describe más marcada de forma ipsilateral al foco epiléptico, aunque en ocasiones se extiende hacia el hemisferio contralateral (141).

La mayoría de los trabajos reportados sobre la atrofia en la epilepsia se encuentran centrados en la epilepsia focal y dentro de ella, en la epilepsia focal del lóbulo temporal.

La atrofia temporal mesial es la forma más frecuente de epilepsia focal. Los hallazgos de neuroimagen más característicos de esta enfermedad son la atrofia del hipocampo y la alteración de la señal a este nivel. La pérdida de volumen cerebral parece no solo limitarse a la región hipocampal sino que se extiende hacia otras estructuras como son la región frontal, el cíngulo, el hipotálamo, la amígdala y el tálamo (142,143). La atrofia del tálamo tendría lugar por la afectación de las vías que le conectan con el sistema límbico (142,144).

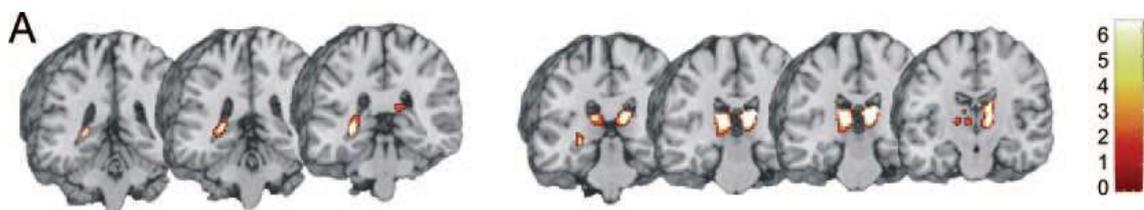


Figura 1.5. Pérdida de volumen de sustancia gris en región hipocampal y talámica bilateral. Imagen procedente de Labate et al. (142)

Existen diferentes teorías de los mecanismos implicados en la atrofia cerebral en la epilepsia: 1) la hiperactividad propagada hacia zonas conectadas causa atrofia, 2) la excitotoxicidad que tiene lugar en la zona de inicio de la crisis también es capaz de generar atrofia en dicho lugar, además de propagarse hacia regiones interconectadas (143).

1.7.1.5. Trastornos del movimiento

1.7.1.5.1. Enfermedad de Parkinson

En la enfermedad de Parkinson (EP) se ha descrito una pérdida de volumen cerebral tanto a nivel cortical como subcortical afectando tanto a la sustancia gris como a la sustancia blanca. Estos cambios parecen no ser iguales en diferentes estadios de la enfermedad y han sido relacionados con la duración, con los síntomas motores y no motores y con el desarrollo de deterioro cognitivo.

En la EP leve, la atrofia cortical se inicia a nivel de la corteza orbitofrontal, extendiéndose posteriormente a la corteza frontal, parietal y al cíngulo en fases moderadas de la enfermedad. A nivel subcortical, en estadios moderados de la EP se encuentra descrita atrofia a nivel del tálamo y del hipocampo (145–147). En fases avanzadas de la enfermedad se produce además atrofia a nivel temporal, occipital, en el núcleo caudado y en el putamen, además de en la amígdala (147,148).

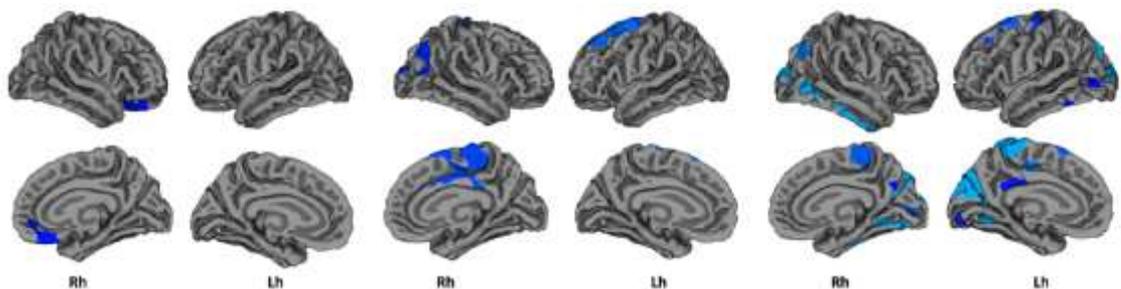


Figura 1.6. Atrofia cortical y subcortical en la EP. A) EP estadio leve. B) EP estadio moderado. C) EP estadio avanzado. Imagen procedente de Wilson et al. (147)

Los síntomas no motores en la EP son muy importantes ya que alteran de forma muy importante la calidad de vida de estos pacientes, atrofia a nivel cortical y subcortical ha sido relacionada con estos síntomas. Así los pacientes con EP y síntomas depresivos tienen una atrofia cortical más marcada en región orbitofrontal e insular que los pacientes con EP que no presentan trastorno del ánimo (149), mientras que la apatía ha sido relacionada con pérdida de volumen en el del núcleo accumbens (150). La atrofia del giro lingual y del lóbulo parietal superior ha sido reportada con más frecuencia en la EP con alucinaciones (151). Así el trastorno del sueño REM que aparece con frecuencia en la EP se ha descrito relacionado con atrofia en el tegmento ponto-mesencefálico, en la formación reticular medular, en el hipotálamo, en el tálamo, en el putamen, en la amígdala y en la corteza cingular anterior (152). Otros síntomas no motores como son la fatiga o la alteración gastrointestinal han sido relacionados con la atrofia del tálamo (153).

La atrofia en la EP ha sido estudiada como marcador pronóstico de la enfermedad, sobre todo en cuanto a la posibilidad de desarrollar deterioro cognitivo. Así la atrofia temporal basal podría orientar al desarrollo de un deterioro cognitivo ligero a los 18 meses siguientes, mientras que una atrofia frontal izquierda, insular, y en ambos caudados podría predecir la conversión de un deterioro cognitivo leve a EP-demencia (154–156).

1.7.1.5.2. Atrofia multisistema

La atrofia en el putamen, en el pedúnculo cerebeloso medio, en la protuberancia o en el cerebelo se encuentran dentro de las características

adicionales dentro de los actuales criterios diagnósticos de posible atrofia multisistema (AMS) (157).

La atrofia del putamen es el hallazgo más frecuente en pacientes con AMS-parkinsoniana (AMS-P) y en la forma cerebelosa (AMS-C), no obstante también ha sido descrita en otras entidades como la parálisis supranuclear.

La atrofia del tronco del encéfalo y del pedúnculo cerebeloso medio aparece típicamente en la AMS-C, y distinguiría esta entidad de otro tipo de ataxias.

El signo de la cruz en la protuberancia descrito como una hiperintensidad en la protuberancia en secuencias de RM ponderadas en T2 tiene lugar como consecuencia de la degeneración y atrofia de las fibras pontinas y pontocerebelosas con preservación del tracto corticoespinal y ha sido reportado como un hallazgo específico de la AMS, sobre todo de la forma AMS-C. Sin embargo no solo ha sido descrito en la AMS, sino también en las ataxias espinocerebelosas, en la variante del Creutzfeldt-Jakob, en infartos o en vasculitis (158,159).

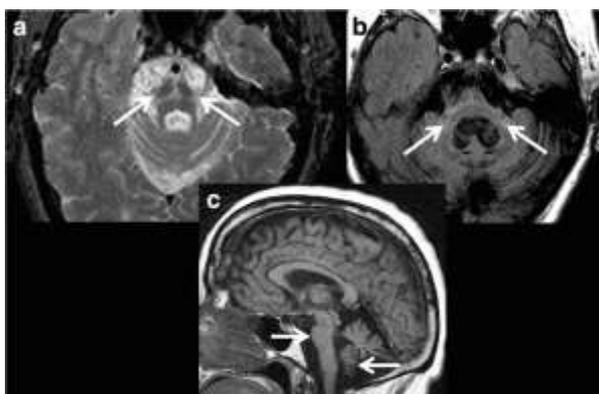


Figura 1.7. Atrofia en la AMS. A y B) Signo de la cruz. B) Atrofia del pedúnculo cerebeloso medio y atrofia cerebelosa. Imagen procedente de Saeed et al.

A los hallazgos clásicos descritos en la RM convencional hay que añadir los obtenidos con la realización de estudios volumétricos. En los que se ha observado que además en estos pacientes hay una atrofia en el caso de la AMS-P a nivel de la corteza frontal, temporal, parietal e insular además de en el putamen, pálido, tronco del encéfalo y cerebelo. Mientras que en la AMS-C la atrofia ha sido descrita a nivel de la corteza frontal, temporal e insular además de en el cerebelo, tronco del encéfalo y en ganglios de la base (158,159).

1.7.1.5.3. Degeneración corticobasal

La atrofia cortical en la degeneración corticobasal (DCB) ha sido descrita de forma llamativa tanto en el TC como en la RM, tanto en estudios que analizan la atrofia mediante escalas visuales como en los estudios volumétricos. La atrofia en la DCB se caracteriza por ser predominantemente asimétrica y contralateral al lado por el que se iniciaron los síntomas de forma más llamativa. La atrofia se localiza principalmente en la región cortical frontal y parietal, produciendo una dilatación asimétrica de ventrículos laterales, así como en la parte posterior del cuerpo caloso. La atrofia también han sido reportada en estructuras profundas como son los ganglios de la base (161–163).

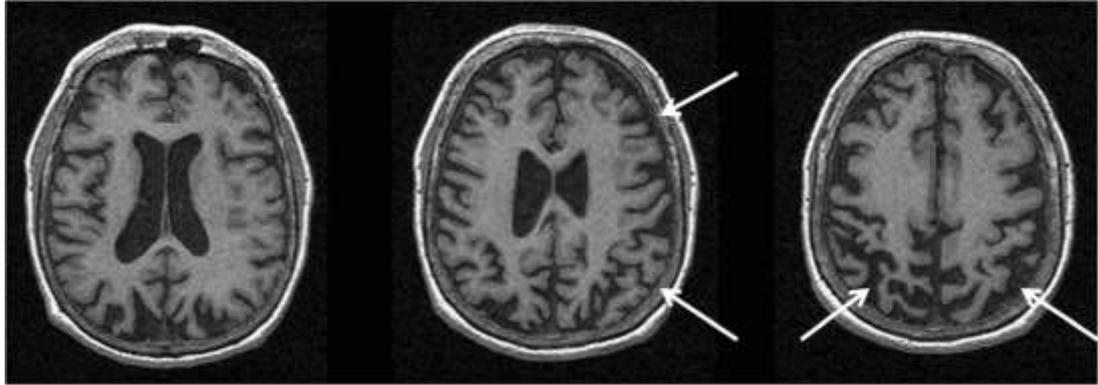


Figura 1.8. Atrofia en la DCB, atrofia de predominio frontoparietal izquierdo.

Imagen procedente de Saeed et al. (160)

1.7.1.5.4. Parálisis supranuclear progresiva

En la parálisis supranuclear progresiva (PSP) se han descritos hallazgos en la RM que son específicos de esta entidad y que ayudan a su diferenciación de otros parkinsonismos atípicos. La atrofia cerebral en la PSP tiene lugar de forma llamativa en el mesencéfalo asociando un aumento del tamaño del tercer ventrículo, en el pedúnculo cerebeloso superior, extendiéndose con frecuencia al tálamo, a los ganglios de la base, y a regiones corticales como la opercular frontal, la ínsula, el área motora suplementaria y la región prefrontal dorsolateral (160,164). La medida del área del mesencéfalo y el cálculo del ratio del área protuberancia/mesencéfalo medido en un corte sagital han sido empleados como marcador radiológico de progresión de la PSP, así a medida que la enfermedad progresa tiene lugar un descenso del área del mesencéfalo y un aumento del ratio protuberancia/mesencéfalo (165).

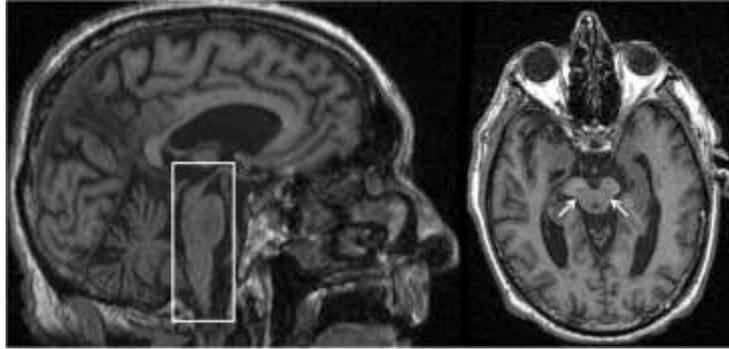


Figura 1.9. Atrofia en la PSP. Signo del colibrí.

Imagen procedente de Saeed et al. (160)

1.7.1.5.5. Enfermedad de Huntington

En la enfermedad de Huntington (EH) existe un menor volumen cerebral global, siendo el estriado la región que presenta atrofia de forma más precoz. En los estudios PREDICT y TRACK han reportado que antes de que tengan lugar las manifestaciones clínicas de la EH puede ser observada atrofia en estructuras corticales (frontal y parietal) y en estructuras de sustancia blanca como son el cuerpo calloso, los tractos posteriores y el estriado. El grado de atrofia del estriado y de la corteza han sido correlacionados con el número de repeticiones del triplete CAG (166,167).

Se ha correlacionado la atrofia de determinadas regiones con manifestaciones clínicas concretas. Así la pérdida de volumen de las estructuras del estriado se ha asociado a mayores puntuaciones en las escalas de corea, la atrofia del putamen con la presencia de déficit motor, la atrofia del caudado con deterioro cognitivo y la atrofia del tálamo con apatía (168–170).

1.7.1.6. Cefaleas

Los estudios que valoran la atrofia cerebral en las cefaleas primarias se encuentran principalmente centrados en la migraña y en la cefalea en racimos. En ambas entidades se han realizado estudios de volumetría mostrando resultados muy heterogéneos.

En la migraña, ha sido reportado atrofia en el cortex cingulado anterior, a nivel frontal (giro frontal inferior, giro precentral y giro frontal medio), temporal y occipital además de en el cerebelo (171–173). Otros trabajos, en cambio solo evidencian un menor volumen localizado a nivel de la ínsula y a nivel cingular (174), hallazgo que no han podido ser replicados en estudios posteriores en los que se evaluaban los cambios que tenían lugar en el cerebro migrañoso durante un período de 1 año (175). La atrofia del bulbo olfatorio ha sido reportada en migraña asociada o no a osmofobia aunque se desconoce cual es su papel en la patogénesis de la migraña (176).

En la cefalea en racimos los estudios de volumetría han mostrado resultados diferentes durante los episodios de dolor o entre ellos. Durante el episodio ictal ha sido reportado un descenso del volumen de la sustancia gris de estructuras relacionadas con el procesamiento del dolor como son el tálamo, el caudado, el giro precentral, la corteza cingulada posterior, el giro frontal medio, el giro temporal medio, el giro parietal inferior y la ínsula (177,178). Respecto a los cambios de volumen del hipotálamo existen resultados contradictorios, por una parte, ha sido reportado un aumento del volumen del mismo (179) durante los episodios de dolor, hallazgo que no ha podido replicarse en otros trabajos (177,178). En el período interictal, se ha evidenciado un descenso del volumen

en la corteza frontal, sobre todo en el giro frontal inferior y en el polo frontal, además de en la región postero-lateral de la corteza parietal. Estos cambios reflejan alteración en áreas encargadas de la modulación y regulación del dolor (180).

1.7.1.7. Atrofia cerebral en el ictus isquémico agudo

El impacto de la atrofia cerebral en la recuperación funcional tras un ictus isquémico ha sido escasamente estudiado. Inicialmente los estudios estuvieron centrados en demostrar el efecto protector de la atrofia cerebral en la prevención del infarto isquémico maligno. En alguno de estos trabajos ya se evidenció que a pesar de evitar un deterioro neurológico precoz, se producía una recuperación funcional menor en los casos de mayor atrofia. Escasos trabajos han sido realizados para determinar el papel de la atrofia cerebral sobre los tratamientos de reperfusión. Tschirret et al. no encontraron que la atrofia cerebral influyera en la recuperación tras un infarto isquémico grave (181). En cambio, en el trabajo reportado por los investigadores del ensayo clínico IST-3 en el que analizaban posibles predictores de respuesta al tratamiento fibrinolítico t-PA mostraron como la atrofia cerebral se relacionaba con peor pronóstico funcional y con mayor mortalidad a los 6 meses (182). Respecto a la influencia de la atrofia cerebral y el resultado funcional tras la trombectomía mecánica únicamente ha sido reportado un trabajo en el que se lleva a cabo la medida automática del volumen del líquido cefalorraquídeo como indicador de atrofia cerebral. En él muestran como un aumento del volumen del líquido cefalorraquídeo se asocia con un peor pronóstico funcional

tras la trombectomía mecánica (106). En dicho trabajo se lleva a cabo una valoración de la atrofia total y no de la posible influencia de las diferentes regiones.

La atrofia cerebral también se ha relacionado con la enfermedad de pequeño vaso (183) y con mayor riesgo de desarrollar deterioro cognitivo (184,185). Los pacientes con infarto isquémico que presentan enfermedad de pequeño vaso y una atrofia predominante en el lóbulo temporal medial presentan mayor riesgo de desarrollar deterioro cognitivo (184,185).

1.7.2. Escalas visuales de valoración de la atrofia cerebral

Desde el año 1992 cuando Scheltens propuso una escala visual para la valoración de la atrofia del lóbulo temporal medial, diferentes escalas visuales han sido propuestas, tanto para valorar la atrofia de forma global como focal. Estas escalas en su mayoría se encuentran orientadas a la valoración de forma cualitativa de la atrofia en enfermedades neurodegenerativas. Las escalas visuales empleadas con más frecuencia son las siguientes:

1.7.2.1. Escala de atrofia cortical global

En el año 1996, Pasquier (186) propuso la escala de atrofia cortical global (GCA) en la que se evaluaba el grado de atrofia en pacientes que habían sufrido un infarto isquémico y que posteriormente desarrollaban una demencia vascular. La escala proponía la valoración cualitativa de la atrofia en RM, empleando una secuencia axial. La escala consistía en la evaluación

sistemática de 13 regiones, la suma de la puntuación obtenida en cada región tenía un rango entre 0 y 39 puntos. Las 13 regiones a valorar son la dilatación de los surcos frontales, temporales y parieto-occipitales tanto derechos como izquierdos, así como la dilatación ventricular de las astas frontales, parieto-occipitales y temporales de cada hemisferio y la dilatación del tercer ventrículo. La puntuación de cada región se gradúa entre 0 y 3 puntos.

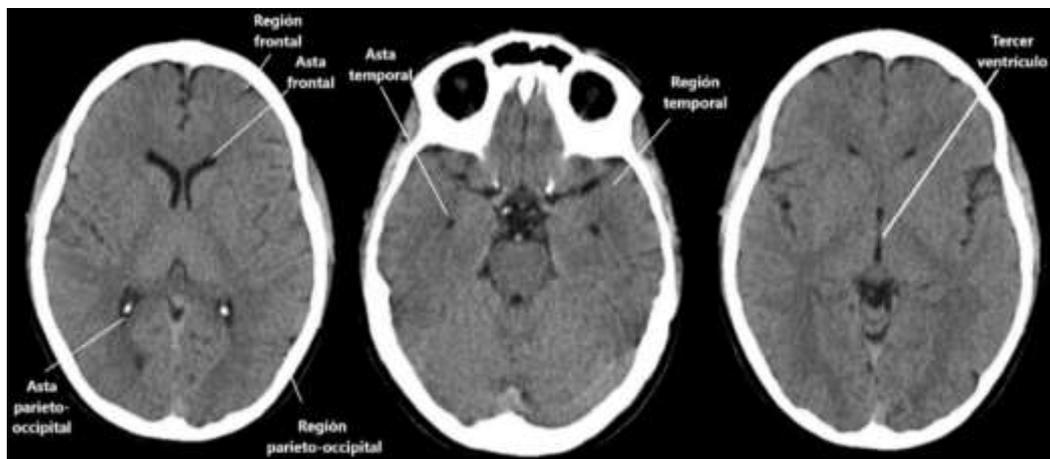


Figura 1.10. Escala de atrofia cortical global. Regiones. Imagen: elaboración propia.

La escala en el trabajo que valoraba la atrofia en estudios de RM de pacientes que habían presentado eventos isquémicos presentaba un acuerdo intraobservador entre bueno y excelente (κ :0.65), siendo el acuerdo interobservador moderado (κ entre 0.48 y 0.67) (186). Una de las regiones que presentaba peor acuerdo era la región temporal, ya que el valor de atrofia de esta región podría influenciarse por el grado de angulación de la imagen (186,187). En un estudio posterior que valoraba el grado de acuerdo de la escala GCA aplicado a demencias y a sanos, se encontró un grado de acuerdo

menor, siendo la reproductibilidad interobservador baja (Kappa entre 0.34-0.24) y la intraobservador entre moderada y buena (kappa: 0.58) (187).

Dilatación de surcos		Dilatación de ventrículos
0	Ausencia de atrofia	Ausencia de dilatación
1	Leve atrofia: apertura de surcos	Leve dilatación
2	Moderada atrofia: pérdida de volumen de giros	Moderada dilatación
3	Grave atrofia: atrofia tipo “ hoja de cuchillo”	Grave dilatación

Tabla 1.4. Escala atrofia cortical global. Puntuación en cada región

1.7.2.2. Escala visual de atrofia del lóbulo temporal medial

La escala de atrofia del lóbulo temporal medial, fue propuesta por Scheltens en el año 1992 (188), y fue orientada a valorar el grado atrofia cortical específicamente en el lóbulo temporal medial en RM. La escala fue aplicada sobre cortes coronales, oblicuos y paralelos al suelo del cuarto ventrículo.

La escala gradúa el grado de atrofia de 0 a 4 en base al análisis de 3 estructuras como son la amplitud de la fisura coroidea, la amplitud del asta temporal y la altura del hipocampo.

En el estudio inicial, esta escala presentaba una alta sensibilidad (81%) para detectar EA, con una menor especificidad (67%) (166).

	Amplitud de la fisura coroidea	Amplitud del asta temporal	Altura del hipocampo
0	Normal	Normal	Normal
1	Levemente ensanchada	Normal	Normal
2	Moderadamente ensanchada	Levemente ensanchada	Levemente reducida
3	Marcadamente ensanchada	Moderadamente ensanchada	Moderadamente reducida
4	Marcadamente ensanchada	Marcadamente ensanchada	Marcadamente reducida

Tabla 1.5. Escala visual de atrofia del lóbulo temporal medial.
Puntuación por regiones

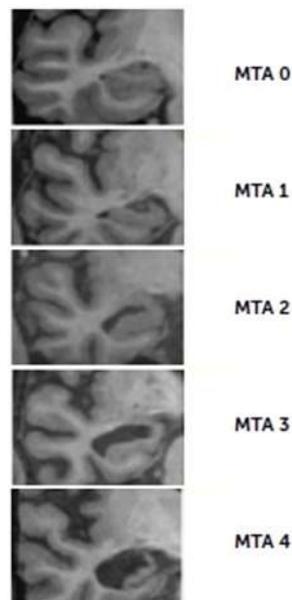


Figura 1.11. Escala visual de atrofia del lóbulo temporal medial.

Imagen procedente de Neuroimagen en demencias (189)

1.7.2.3. Escala visual de atrofia parietal

La escala de atrofia parietal propuesta por Koedam en el año 2011 fue diseñada para valorar la atrofia en variantes de EA en las que la atrofia del lóbulo temporal medial suele tener puntuaciones normales (190).

Esta escala valora la corteza cingulada posterior, el precúneo y las regiones parietales superiores en tres proyecciones: sagital, coronal y axial de RM. El grado de atrofia lo gradúa entre 0 y 3.

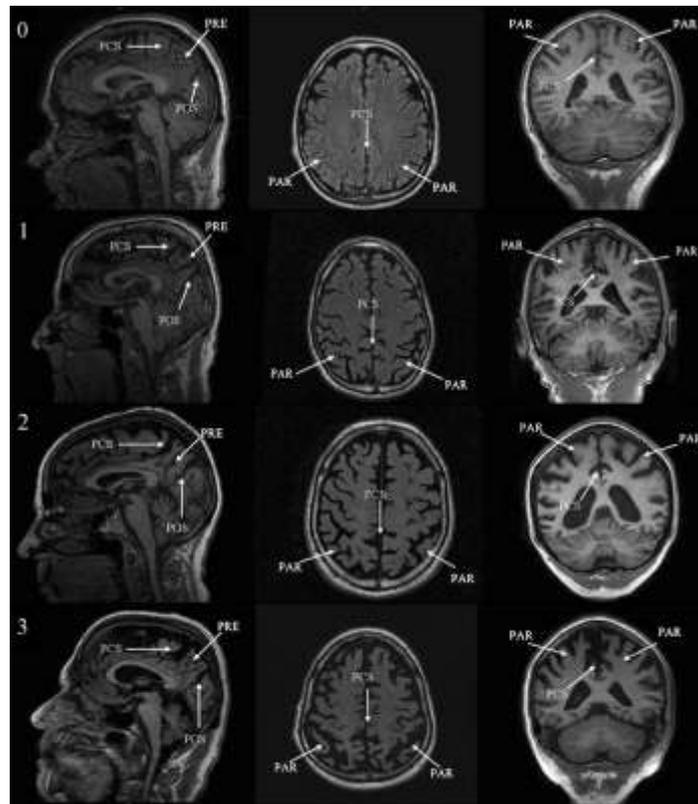


Figura 1.12. Escala visual de atrofia parietal.

Imagen procedente de Koedam et al. (171)

Esta escala presentaba un grado de acuerdo intraobservador excelente (kappa entre 0.93 y 0.95) mientras que el grado de acuerdo interobservador fue bueno (kappa:0.73) (190).

	SAGITAL	AXIAL	CORONAL
	Ancho del surco cingulado posterior y el surco parieto-occipital, atrofia precúneo	Amplitud del surco cingulado posterior y dilatación de surcos parietales	Amplitud del surco cingulado posterior y dilatación de surcos parietales
0	Normal	Normal	Normal
1	Levemente aumentado	Levemente aumentado	Levemente aumentado
2	Moderadamente aumentado	Moderadamente aumentado	Moderadamente aumentado
3	Marcadamente aumentado	Marcadamente aumentado	Marcadamente aumentado

Tabla 1.6. Escala visual de atrofia parietal. Puntuación por regiones

1.8. JUSTIFICACIÓN DEL TRABAJO

La RF constituye un problema clínico de gran importancia. A pesar de conseguir una recanalización arterial completa en la mayoría de los casos, el porcentaje de RF tras el tratamiento endovascular en el ictus isquémico agudo sigue siendo cercano al 50%. Es necesario avanzar en el conocimiento de los mecanismos implicados en RF, para mejorar la selección y para identificar dianas terapéuticas que permitan mejorar la respuesta a la recanalización arterial conseguida con el TEV. Entre los factores menos estudiados que podrían influir en la RF se encuentran las diferencias interindividuales en la reserva cerebral. La atrofia cerebral, pese a ser un determinante clave de la reserva cerebral, ha sido muy poco estudiada como factor pronóstico en el ictus isquémico en general, y casi nada en relación al problema que nos ocupa, la RF tras el TEV.

La atrofia cerebral tiene una importante relación con la edad biológica de las personas y con su reserva cerebral. Por ello, pensamos que la atrofia podría influir sobre la recuperación funcional tras la trombectomía mecánica. Además, la atrofia y la edad cronológica podrían influir de forma sinérgica sobre el pronóstico funcional en este grupo de pacientes.

Pensamos que su valoración mediante la aplicación de escalas visuales podría aplicarse de una forma sencilla y rápida en la fase aguda del ictus, sin necesidad de recursos tecnológicos diferentes de los habituales.

Estudios previos han mostrado que el volumen de infarto tolerable para obtener una buena respuesta clínica tras la TEV disminuye progresivamente con la edad (76). Hasta el momento se desconoce si esta relación se ve afectada por el grado de atrofia.

2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

Nuestra hipótesis es que la atrofia cerebral, al ser uno de los factores que determina la reserva cerebral, puede agravar el pronóstico de los pacientes con ictus isquémico agudo que reciben TEV a pesar de haber conseguido una correcta recanalización arterial. En consecuencia, la atrofia cerebral se asociará a un peor pronóstico funcional en estos pacientes, y emergerá como un factor que limita la eficacia terapéutica del tratamiento endovascular. Por otra parte, esperamos que exista una interacción positiva o sinérgica a la hora de determinar el riesgo de RF entre la atrofia y dos factores cuya importancia en la RF es bien conocida: edad y volumen de tejido infartado.

Por lo tanto, los **objetivos de esta tesis** son los siguientes:

Primarios:

1. Investigar el impacto pronóstico de la presencia de atrofia cerebral sobre el riesgo de RF en pacientes con ictus isquémico agudo tratados con tratamiento endovascular.
2. Investigar si existe interacción entre el grado de atrofia cerebral y el volumen del infarto en la determinación del riesgo de RF.
3. Investigar si existe interacción entre la atrofia cerebral y la edad en la determinación del riesgo de RF.

Secundarios:

1. Investigar si existe asociación entre la atrofia cerebral y variables pronósticas intermedias (intra-hospitalarias) tras el TEV: recuperación neurológica precoz, la transformación hemorrágica y el volumen de infarto cerebral.



3.

MATERIAL Y MÉTODOS

3.1. DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio observacional, retrospectivo y longitudinal que analiza una cohorte hospitalaria de pacientes con ictus isquémico agudo tratados con terapia endovascular que ingresaron en la Unidad de Ictus de un Hospital Universitario (Hospital Clínico Universitario de Valladolid) entre mayo de 2015 y noviembre de 2018 y que fueron recogidos en un registro realizado de forma prospectiva (ANEXO III). El período de seguimiento fue de 90 días e incluyó evaluaciones neurológicas y de neuroimagen, mediante la utilización de un protocolo preestablecido. Todos los pacientes o sus familiares firmaron un consentimiento informado (ANEXO IV) antes de acceder a la sala de arteriografía, mediante el cual autorizaban al registro prospectivo de los datos clínicos y radiológicos en la base de datos de reperfusión, de acuerdo a la Ley Española de Protección de Datos para su posterior análisis. El protocolo fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del centro donde se realizó el estudio.

Los criterios para la selección de los candidatos a recibir tratamiento de reperfusión con t-PA y TEV están basados en las guías internacionales y de acuerdo al protocolo de la Unidad de Ictus. En concreto, los criterios de selección para administrar TEV durante el periodo del estudio en nuestro centro se resumen en:

- Criterios clínicos:
 - A) Ictus isquémico que curse con déficit neurológico capaz de generar una discapacidad significativa a largo plazo al paciente.
 - B) No hay límite de edad. Los mayores de 80 años deberán tener una calidad de vida previa excelente (mRS 0-1).
 - C) Evolución clínica desde el tiempo de inicio de los síntomas inferior a 24 horas.
 - D) Ausencia de contraindicaciones clínicas y analíticas para esta modalidad de tratamiento.

- Criterios arteriales:
 - A) Oclusión arterial intracraneal de circulación anterior, asociada o no a estenosis grave u oclusión en tándem en la circulación extracraneal, de los segmentos arteriales siguientes: arteria carótida interna intracraneal, arteria cerebral media (segmento M1 y segmento M2 en caso de bifurcación precoz o en caso de comportamiento dominante de una rama de M2).
 - B) Oclusión aguda de la arteria basilar.
 - C) Pueden considerarse para TEV otras oclusiones arteriales intracraneales proximales con menor evidencia científica, como las de la arteria cerebral anterior (segmentos A1 y A2) y los segmentos P1 y P2 de la arteria cerebral posterior, en función de la gravedad clínica y de la accesibilidad del segmento ocluido.

D) Adecuada accesibilidad de la oclusión intracraneal para el intervencionismo, a juicio del neurorradiólogo responsable (tortuosidad, anatomía vascular, etc.).

- Criterios de neuroimagen:

A) Ausencia de hemorragia intracraneal (TC simple o T2* de RM).

B) Ausencia de infarto cerebral ya establecido en TC simple o secuencia FLAIR de RM.

C) Extensión reducida del core del infarto cerebral. En ausencia de A y B, criterio suficiente en isquemia de menos de 4,5 horas. Evaluable mediante:

I. TC simple, escala ASPECTS: suficiente si ASPECTS ≥ 6 (ASPECTS > 8 en mayor de 80 años). Si ASPECTS < 4 , contraindicado. Para ASPECTS límite, en función de grupo de edad, necesaria neuroimagen avanzada (II o III).

II. TC perfusión. Extensión del tejido con rCBF $< 30\%$. Si core $> 1/3$ del territorio hipoperfundido o 70 cc, contraindicado TEV. En mayores de 80 años, > 25 cc.

III. RM secuencia DWI: si core $> 1/3$ del territorio hipoperfundido o > 70 cc (25 cc en > 80 años), contraindicado TEV.

D) Presencia de tejido cerebral rescatable (*mismatch* entre tejido hipoperfundido y core). Criterio necesario en isquemia de más de 4,5 horas/inicio desconocido y ASPECTS límite (ASPECTS 4-6 hasta 80 años, ASPECTS 4-8 a partir de 80 años). El volumen de tejido hipoperfundido, definido en mapa de Tmax > 6 seg, debe ser significativo (> 15 cc) y la

diferencia de volumen (*mismatch*) entre el tejido hipoperfundido y el core debe tener una ratio superior a 1,8.

La parte principal de los resultados de esta tesis han sido publicados como trabajo original en Brain Atrophy and the Risk of Futile Endovascular Reperfusion in Acute Ischemic Stroke. *Stroke*. 2020 Mar 19;STROKEAHA119028511 (ANEXO V).

3.2. POBLACIÓN DE ESTUDIO

Se incluyeron en el estudio pacientes con ictus isquémico agudo que habían recibido tratamiento con trombectomía mecánica con o sin t-PA endovenoso.

Los candidatos iniciales tenían que cumplir además los siguientes criterios:

- 1) Independencia funcional previa al ictus definida por la puntuación en la escala de Rankin modificada (mRS) ≤ 2 .
- 2) Ausencia de deterioro cognitivo previo con repercusión sobre la calidad de vida.
- 3) Oclusión proximal de circulación anterior: arteria carótida interna intracraneal (TICA) o arteria cerebral media (ACM) segmento M1.
- 4) Recanalización exitosa conseguida mediante tratamiento endovascular, definido como una puntuación en la escala mTICI de 2B, 2C o 3.

ANEXO VI

3.3. INTERVENCIONES

Todos los pacientes fueron manejados de acuerdo al protocolo del centro en el que se realizó el estudio, el cual está basado en guías internacionales.

El tratamiento endovascular fue realizado en la medida de lo posible bajo sedación consciente. La indicación de anestesia general únicamente fue empleada cuando se precisó por razones clínicas o técnicas.

Respecto a la técnica endovascular empleada, ésta fue elegida por el neurorradiólogo que llevo a cabo el procedimiento, aspiración vs stent o la combinación de ambas.

Tras el tratamiento endovascular, la mayoría de los pacientes ingresaron directamente en la Unidad de Ictus bajo monitorización semi-intensiva y se les aplicaron los cuidados y tratamientos recomendados en el protocolo del centro.

3.4. VARIABLES CLÍNICAS

Se recogieron en todos los pacientes las siguientes variables: edad, sexo, estado funcional previo (mRS), factores de riesgo cardiovascular como tabaquismo, abuso de alcohol, hipertensión arterial, diabetes mellitus y dislipemia, historia de cardiopatía isquémica y fibrilación auricular así como el tratamiento previo con ácido acetil salicílico, clopidogrel, anticoagulantes y estatinas. Fueron recogidas las cifras basales de presión arterial sistólica,

diastólica, la glucemia, los leucocitos, las plaquetas y el subtipo etiológico del ictus según la clasificación TOAST, (*Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment*) ANEXO VII. Se registró la realización previa o no de tratamiento endovenoso con t-PA, la indicación de anestesia general así como una serie de tiempos: desde el inicio de los síntomas hasta su llegada al hospital, desde la puerta del hospital hasta la realización de la punción inguinal, desde la punción inguinal hasta la reperfusión arterial y desde el inicio de los síntomas hasta la reperfusión. La gravedad del ictus se cuantificó antes de iniciar el tratamiento mediante la escala NIHSS. Se registró la localización de la oclusión arterial y el grado final de recanalización (mTICI).

Durante el ingreso en la Unidad de Ictus, se monitorizó la situación clínica de los pacientes mediante la aplicación seriada de la escala NIHSS. La mejoría o recuperación neurológica precoz se calculó a partir de la diferencia entre la puntuación basal y a las 24 horas en la escala NIHSS. Se definió recuperación neurológica precoz como la reducción de 4 o más puntos entre la puntuación en la NIHSS basal y la de las 24 horas.

El deterioro neurológico precoz se definió como el incremento de 4 o más puntos entre la puntuación en la NIHSS basal y la de las 24 horas.

El pronóstico a largo plazo se evaluó mediante la escala mRS. Se definió mal pronóstico funcional como una puntuación en la escala mRS > 2 a los 90 días.

3.5. VARIABLES DE NEUROIMAGEN

Al ingreso, a todos los pacientes se les realizó TC cerebral simple y angio TC, además de TC perfusión en los casos en los que el inicio de los síntomas fue mayor de 4,5 horas o en los que la extensión del core era dudosa (puntuación ASPECT entre 5 y 7). El TC fue repetido 24 horas después del tratamiento endovascular o antes si tenía lugar un deterioro neurológico. Todos los estudios de neuroimagen fueron realizados empleando un GE Lightspeed de 64 hélices o mediante un Toshiba Aquilion de 32 hélices dependiendo de su disponibilidad. La valoración de la presencia de signos precoces de isquemia fue llevada a cabo en el TC basal mediante la escala ASPECTS.

3.5.1. Valoración de la atrofia cerebral, la leucoaraiosis y el volumen del infarto

La atrofia cerebral y la leucoaraiosis fueron evaluadas en el TC basal. El análisis se realizó offline y de forma anónima por un neurólogo (MP), ciego para el resto de datos clínicos y de neuroimagen. Con el fin de evaluar el acuerdo entre observadores, EM analizó una muestra aleatoria de 50 TC.

La atrofia cerebral fue estudiada empleando la escala de GCA (186). Esta escala evalúa de forma sistemática la atrofia cerebral en 13 regiones cerebrales. En primer lugar, la escala GCA a nivel cortical valora la dilatación de los surcos a nivel frontal, temporal y parieto-occipital en cada uno de los

hemisferios. En segundo lugar, esta escala evalúa la dilatación ventricular, tanto del asta frontal, temporal como parieto-occipital del ventrículo lateral en cada hemisferio cerebral así como la dilatación del tercer ventrículo. La puntuación de cada región es entre 0 y 3 en función de la gravedad de la atrofia. La ausencia de atrofia cortical es puntuada como 0, la atrofia leve (apertura de surcos) como 1 punto, la atrofia moderada (pérdida del volumen de los giros) como 2 puntos y la atrofia grave (“en hoja de cuchillo”) como 3 puntos. En cuanto a la puntuación referida a los ventrículos, ausencia de dilatación ventricular es puntuada como 0 puntos, la dilatación leve como 1 punto, la dilatación moderada como 2 puntos y la dilatación importante como 3 puntos.

La puntuación total de la escala GCA se encuentra entre 0 cuando hay ausencia de atrofia y 39, en los casos de máxima atrofia. Al subdividir la escala GCA en cortical y ventricular, la puntuación de la escala GCA aplicada en regiones corticales oscila entre 0 y 18 puntos, mientras que en los ventrículos entre 0 y 21 puntos.

El total de la puntuación en cada región fue clasificada en normal (ausencia de atrofia), atrofia leve (puntuación 1 y 2), y atrofia moderada-grave (puntuación de 3 a 6).

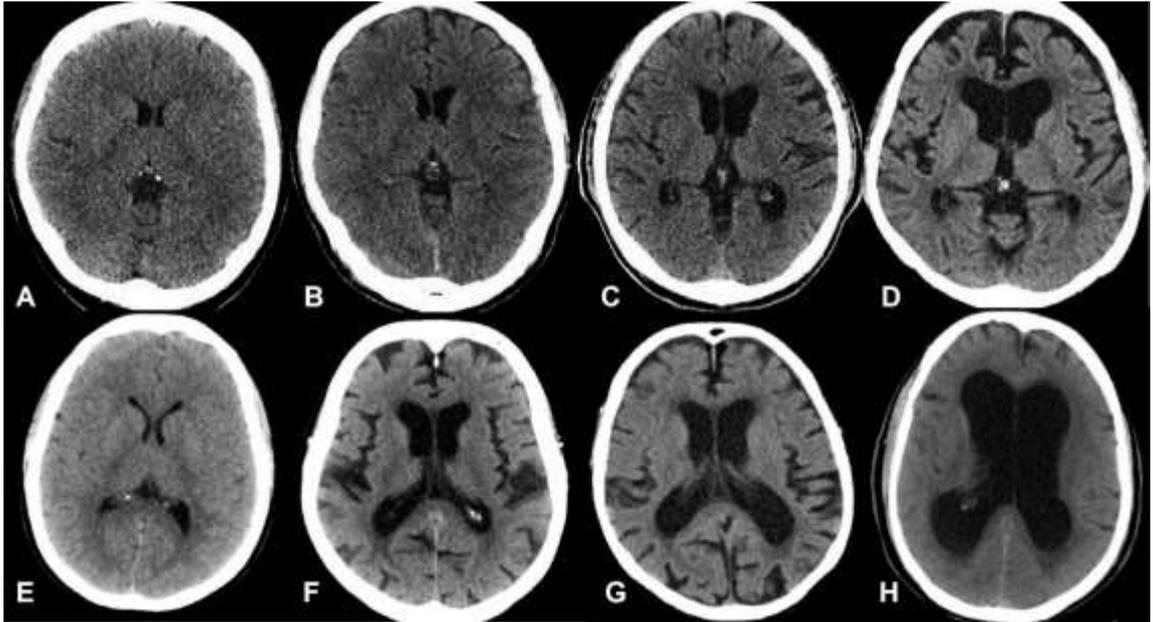


Figura 3.1. Escala de atrofia cortical Global (GCA). A) Ausencia de atrofia cortical (0 puntos). B) Atrofia cortical leve (1 punto). C) Atrofia cortical moderada (2 puntos). D) Atrofia cortical grave (3 puntos). E) Ausencia de dilatación ventricular (0 puntos). F) Dilatación ventricular leve (1 punto). G) Dilatación ventricular moderada (2 puntos). H) Dilatación ventricular grave (3 puntos). Imagen procedente de Wahlung et al. (191)

En todos los casos fue calculado el índice de Evans (192), siendo el cociente entre el tamaño de las astas frontales en el punto en que se encuentran más dilatadas (A) y el diámetro máximo entre ambas tablas internas (B), ambas mediciones fueron realizadas en el mismo corte del TC.

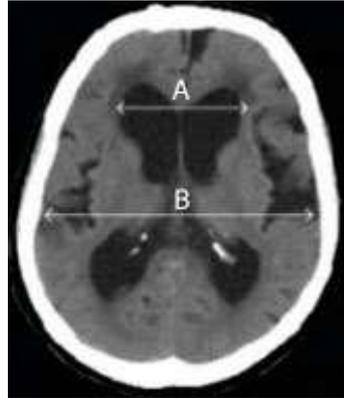


Figura 3.2. Índice de Evans. Cociente entre medida A y B (A/B). Imagen: elaboración propia

La gravedad de la leucoaraiosis fue evaluado mediante la escala de Fazekas (104) que fue aplicada tanto en la región periventricular como en la sustancia blanca subcortical. La puntuación en cada una de las regiones era entre 0 y 3. En la región periventricular, 0: ausencia de leucoaraiosis, 1: casquete periventricular, 2: fino halo periventricular, 3: hipodensidad periventricular irregular que se extiende hacia la sustancia blanca profunda. La puntuación en la sustancia blanca subcortical era: 0: ausencia de leucorariosis, 1: lesiones focales no confluyentes, 2: lesiones inicialmente confluyentes, 3: extensas áreas confluyente.

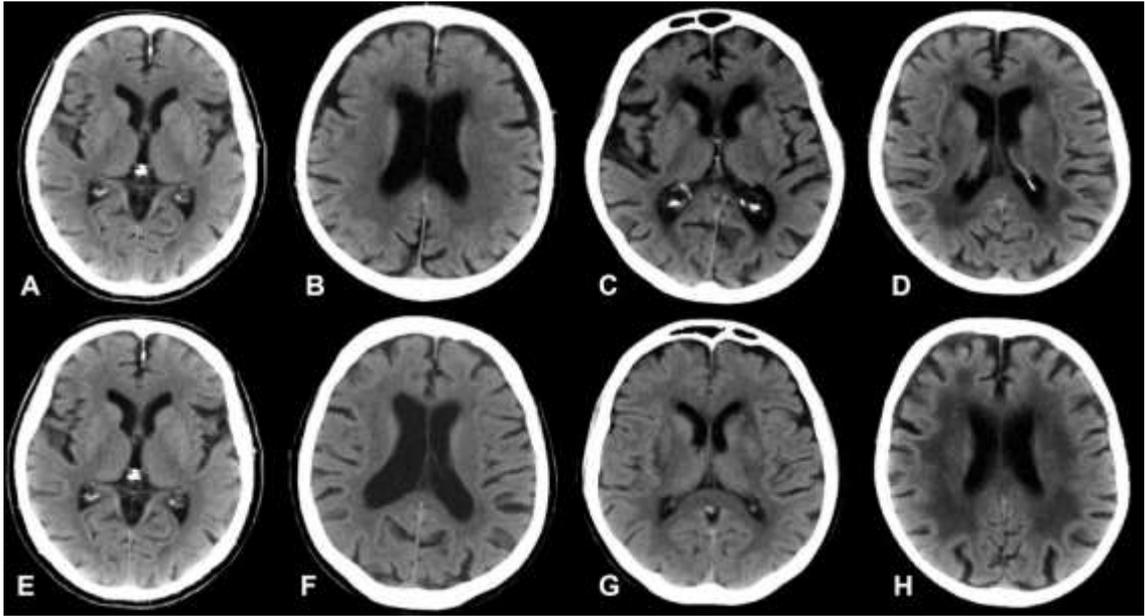


Figura 3.3. Escala de Fazekas. Periventricular: A) Grado 0: ausencia de leucoaraiosis, B) Grado 1: casquete periventricular, C) Grado 2: halo periventricular, D) Grado 3: hipodensidad periventricular irregular que se extiende hacia la sustancia blanca. Sustancia blanca subcortical: E) Grado 0: ausencia de leucoaraiosis, F) Grado 1: lesiones focales no confluentes, G) Grado 2: lesiones inicialmente confluyentes, H) grado 3: extensas áreas confluyentes. Imagen procedente de Wahlung et al. (172)

El volumen de infarto fue estimado a partir del cálculo del volumen de la hipodensidad radiológica establecida en la TC cerebral de control. El volumen de infarto se calculó mediante la siguiente fórmula $0.5 \times a \times b \times c$, en la que a y b son los mayores diámetros perpendiculares y c el grosor del corte. La clasificación hemorrágica se clasificó en infarto hemorrágico tipo 1 (IH1) y 2 (IH2) y en hemorragia parenquimatosa tipo 1 (HP1), 2 (HP2) y remota (HPr),

según los criterios ECASS II (15). La transformación hemorrágica sintomática es la asociada a deterioro neurológico precoz (ya definido).

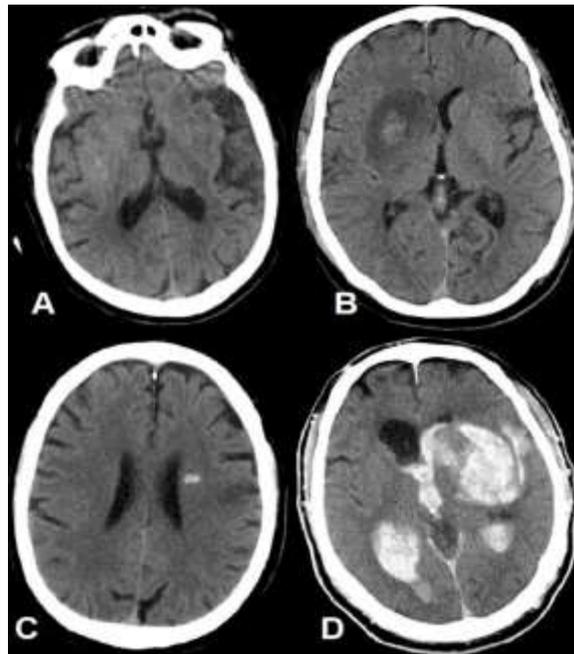


Figura 3.4. Tipos de transformación hemorrágica. A) Infarto hemorrágico tipo 1 (IH1): pequeñas petequias en la periferia del infarto. B) Infarto hemorrágico tipo 2 (IH2): petequias confluentes en el área del infarto sin efecto masa. C) Hemorragia parenquimatosa tipo 1 (PH1): sangre en < 30% del área de infarto; puede tener ligero efecto de masa. D) Hemorragia parenquimatosa tipo 2 (PH2): sangre en > 30% del área de infarto, efecto de masa evidente. Imagen: elaboración propia.

3.6. VALORACIÓN DE RECANALIZACIÓN FÚTIL

La recanalización fútil fue la principal variable del resultado, se define como la ausencia de independencia funcional a los meses a pesar de haber conseguido una recanalización arterial completa durante el tratamiento endovascular. El estado funcional fue evaluado a los 3 meses después del ictus mediante la escala mRS aplicada durante la visita ambulatoria o en los casos que no era posible mediante una llamada telefónica. La RF fue definida como un mRS > 2. Para cada paciente, la persona que evaluaba el rankin desconocía la puntuación que había sido obtenida en la escala de atrofia cerebral.

3.7. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El análisis estadístico se realizó utilizando el paquete estadístico SPSS (IBM SPSS Statistics for Windows, Versión 22.0. Armonk, NY: IBM Corp.). Inicialmente se realizó la estadística descriptiva (media, desviación estándar, mediana, intervalo, tablas de frecuencia) de las principales variables. Las variables continuas fueron reportadas como medias \pm desviación estándar (DS) o como mediana \pm rango intercuartílico (RIQ). Las variables categóricas fueron reportadas como números o proporciones.

Posteriormente se realizó un análisis bivariado para determinar las variables basales relacionadas con RF. La significación estadística para las diferencias

entre grupos fue evaluada mediante test χ^2 si la variable era categórica, mientras que si la variable era continua se empleó el test U Mann Whitney y el t Student. Todas las variables continuas excepto la puntuación en el NIHSS, la puntuación de la escala ASPECTS, los leucocitos y las plaquetas tenían una distribución normal.

La muestra de pacientes fue categorizada en terciles tanto la puntuación total obtenida en la GCA, como en las regiones corticales como la de los ventrículos y el índice de Evans para realizar un análisis bivariado.

En primer lugar, identificamos las variables basales asociadas con el grado de atrofia cerebral, posteriormente analizamos la asociación entre las variables basales principales y el grado de atrofia (escala GCA e índice de Evans). Posteriormente, estudiamos la asociación entre las diferentes categorías de atrofia cerebral en cada región evaluada y la RF. Mediante modelos de regresión logística cruda y ajustada evaluamos el impacto pronóstico de la GCA en el resultado clínico a largo plazo, para ello empleamos la RF como variable dependiente, mientras la GCA fue introducida en el modelo como variable continua.

Para las variables intermedias, inicialmente se realizó una estadística descriptiva y posteriormente se estudió su asociación con la atrofia cerebral. Empleándose un test de Spearman para correlacionar la recuperación neurológica precoz y los valores continuos de las escalas (GCA, Fazekas e índice de Evans), así como la recuperación neurológica y el volumen de

hipodensidad. Se exploró la asociación entre la atrofia cerebral y la transformación hemorrágica mediante test χ^2 .

Finalmente, se realizó un modelo de regresión logística ajustada para evaluar si existía interacción entre la atrofia cerebral y el volumen de infarto cerebral a las 24 horas, y entre la atrofia cerebral y la edad, para determinar el resultado funcional a largo plazo, introduciendo los términos atrofia*hipodensidad cerebral y atrofia*edad como variables independientes del modelo, mientras que la atrofia cerebral fue introducida como variable continua. Se calcularon curvas ROC para cada tercil de atrofia con el objetivo de determinar el mejor valor de corte del volumen de hipodensidad para discriminar entre buen pronóstico y reperfusión fútil. Cada modelo de regresión logística fue ajustado por aquellas variables que habían mostrado una $p < 0,1$ en el análisis bivariado y también por las potenciales variables de confusión asociadas con altos grados de atrofia en el primer análisis. Los resultados de los modelos de regresión son mostrados como odds ratios (OR) y su correspondiente intervalo de confianza (IC) al 95%. Los niveles de confianza fueron definidos como un valor de $p < 0,05$.

4. RESULTADOS

4.1. CARACTERÍSTICAS DE LA MUESTRA

Durante el período de estudio, 361 pacientes con ictus isquémico que presentaban oclusión intracraneal de arteria carótida interna o de arteria cerebral media en su segmento M1 recibieron tratamiento de reperfusión mediante trombectomía mecánica. De ellos, 302 cumplían los criterios de selección y fueron incluidos en el estudio. En todos ellos, se consiguió un patrón de recanalización completa, definido por un grado mTICI 2b-3, durante el procedimiento de reperfusión.

Los motivos por los que fueron excluidos los 59 pacientes fueron los siguientes: mala calidad del TC basal, con imposibilidad de valoración de la atrofia cerebral (n=2) e insuficiente grado de reperfusión tras la trombectomía (n=57).

La **Tabla 4.1.** muestra las características de las variables basales. La edad (media \pm DS) fue de 71,4 \pm 13,2 años, 84 pacientes (28,5%) fueron mayores de 80 años y la distribución según sexos fue 138 (46%) mujeres / 164 (54%) hombres. En cuanto a la calidad de vida previa, 246 (81,7%) presentaban una puntuación en la escala mRS de 0 al ingreso. El factor de riesgo más prevalente fue la hipertensión arterial (63,6%) seguido de la dislipemia (31,5%). Tenían antecedente de fibrilación auricular 74 pacientes (40%) y de cardiopatía isquémica 26 pacientes (14,1%). Cincuenta y tres pacientes (17,5%) habían recibido tratamiento previo con anticoagulantes orales y 70 (23,1%) con

antiagregantes plaquetarios. El 23,2% de los pacientes eran fumadores mientras que en el 7,9% había un abuso de alcohol.

La gravedad del ictus al ingreso valorada mediante la puntuación en la escala NIHSS (mediana (RIQ)) fue 18 (11-21), mientras que la puntuación en la escala ASPECTS (mediana (RIQ)) fue de 8 (7-10). La principal etiología del ictus según la escala TOAST fue la cardioembólica (49%), seguida de la indeterminada (29,5%) y de la aterotrombótica (18,5%). La oclusión arterial estaba localizada en la arteria cerebral media en 257 pacientes (85,1%) y en la arteria carótida interna intracraneal en 45 pacientes (14,9%).

Respecto a la modalidad del tratamiento de reperfusión, 139 pacientes (46%) recibieron el tratamiento en ventana extendida y en 115 pacientes (38,3%) se administró t-PA endovenoso previo al tratamiento endovascular. Dentro de los patrones de reperfusión cerebral exitosa, se trató de reperfusión completa (mTICI3) en 210 (70%) de los pacientes de la muestra. La realización del procedimiento bajo anestesia general fue necesaria en 105 pacientes (37%).

VARIABLES BASALES	TOTAL (N=302)
Edad, media \pm DS	71,4 \pm 13,2
Sexo, mujer, %	138 (45,7%)
mRS, %	
mRS 0, %	246 (81,7%)
mRS 1, %	32 (10,6%)
mRS 2, %	23 (7,6%)
Tabaquismo, %	70 (23,2%)
Alcoholismo, %	24 (7,9%)
Hipertensión arterial, %	192 (63,6%)
Diabetes Mellitus, %	59 (19,5%)
Dislipemia, %	95 (31,5%)
Enfermedad coronaria, %	26 (14,1%)
Fibrilación auricular, %	74 (40%)
Tratamiento previo con ácido acetil salicílico, %	53 (17,5%)
Tratamiento previo con clopidogrel, %	17 (5,6%)
Tratamiento previo con anticoagulantes, %	53 (17,5%)
Tratamiento previo con estatinas, %	50 (27 %)
Ventana extendida, %	139 (46%)
Intervalos	
Inicio de los síntomas - ingreso, mediana, RIQ, min	179,5 (70 -286)
Puerta-punción inguinal, mediana, RIQ, min	94 (77-115)
Punción inguinal-reperusión, mediana, RIQ, min	40 (25-61,5)
Inicio-reperusión, mediana, RIQ, min	357,5 (265-579)
NIHSS basal, mediana, RIQ	18 (11-21)
ASPECTS basal, mediana, RIQ	8 (7-10)
Localización de la oclusión	
Arteria cerebral media, M1, %	257 (85,1%)
Arteria carótida interna intracraneal, %	45 (14,9%)
Lateralidad, izquierda %	165 (54,6%)
Clasificación TOAST	
Cardioembólico	148 (49%)
Aterotrombótico	56 (18,5%)
Indeterminado	89 (29,5%)
Otros	9 (3%)
Reperusión final, mTICI 3, %	210 (69,5%)
Glucemia pre-tratamiento, mg/dl, media \pm DS	130 \pm 41
Presión sistólica basal, mmHG, media \pm DS	146 \pm 24
Presión diastólica basal, mmHG, media \pm DS	78 \pm 14
Leucocitos, media \pm DS	10804 \pm 12788
Plaquetas, media \pm DS	212889 \pm 85520
Tratamiento endovenoso, %	115 (38,3%)
Anestesia general, %	105 (37,1%)

Los resultados son expresados en media \pm DS, No (%), o media (rango intercuartílico-RIQ-), según sea apropiado. mRS, Escala de rankin modificada; NIHSS, National Institutes of Health Stroke Scales; ASPECTS, Alberta Stroke Program Early CT Score; min, minutos; TOAST, Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment y mTICI, modified Treatment in Cerebral Ischemia Scale

Tabla 4.1. Características de las variables basales de la muestra de estudio.

4.2. CARACTERÍSTICAS DE LAS VARIABLES RADIOLÓGICAS BASALES

El valor de Kappa para la puntuación GCA total fue moderado ($K=0.551$).

La **Tabla 4.2.** muestra las características de las variables radiológicas basales.

El grado de atrofia medido según la escala GCA tenía una puntuación (media \pm DS) de $9,7 \pm 6,1$ puntos. La gravedad (media \pm DS) de la leucoaraiosis fue de $2,2 \pm 1,8$ puntos en la escala de Fazekas. El índice de Evans (media \pm DS) fue de $0,3 \pm 0,04$.

Puntuación GCA, Fazekas e índice de Evans (media \pm desviación estándar (DS))	
GCA cortical, media \pm DS	$5,9 \pm 3,1$
GCA Ventriculos laterales, media \pm DS	$2,5 \pm 3,1$
GCA Ventriculos, media \pm DS	$3,8 \pm 3,7$
GCA total, media \pm DS	$9,7 \pm 6,1$
Escala Fazekas, media \pm DS	$2,2 \pm 1,8$
Índice Evans, media \pm DS	$0,3 \pm 0,04$

GCA, Atrofia cortical global

Tabla 4.2. Características de las variables radiológicas basales (relativas a atrofia y leucoaraiosis).

La **Tabla 4.3.** muestra el grado de atrofia en cada región así como el grado de leucoaraiosis. En la región frontal el grado de atrofia fue moderado en 176 pacientes (58,3%), mientras que en la región parieto-occipital tenía lugar en 17 pacientes (5,6%) y en la temporal en 68 pacientes (22,5%). En cuanto a la dilatación de los ventrículos fue moderada en las astas frontales en 21 pacientes (7%), en las astas parieto-occipitales en 28 pacientes (9,3%), en las astas temporales en 9 pacientes (3%), mientras que en el tercer ventrículo tuvo lugar en 106 pacientes (35,1%).

El grado leve de leucoaraiosis a nivel periventricular estuvo presente en 156 pacientes (51,7%), mientras que en sustancia blanca se observó en 86 pacientes (28,5%).

ESCALA DE ATROFIA CORTICAL GLOBAL (GCA)				
ATROFIA CORTICAL	Normal	Atrofia leve	Atrofia moderada	Atrofia grave
GCA Frontal, %	33 (10,9%)	90 (29,8%)	176 (58,3%)	3 (1%)
GCA parieto-occipital %	129 (42,7%)	156 (51,7%)	17 (5,6%)	0 (0%)
GCA temporal,%	83 (27,5%)	151 (50%)	68 (22,5%)	0 (0 %)
DILATACIÓN VENTRICULAR	Normal	Dilatación leve	Dilatación moderada	Dilatación grave
GCA astas frontales, %	163 (54%)	118 (39,1%)	21 (7%)	0 (0%)
GCA astas parieto-occipitales,%	174 (57,6%)	99 (32,8%)	28 (9,3%)	1 (0,3%)
GCA astas temporales, %	225 (74,5%)	67 (22,2%)	9 (3%)	1 (0,3%)
GCA tercer ventrículo, %	68 (22,5%)	113 (37,4%)	106 (35,1%)	15 (5%)
ESCALA FAZEKAS				
	Ausente	Leve	Moderado	Grave
Fazekas Periventricular	62 (20,5%)	156(51,7%)	52 (17,2%)	32 (10,6%)
Fazekas sustancia blanca	120(39,7%)	86 (28,5%)	64 (21,2%)	32 (10,6%)
Fazekas total	55 (18,2%)	138 (45,7%)	75 (24,8%)	34 (11,3%)

GCA, atrofia cortical global

Tabla 4.3. Grado de atrofia cerebral y de leucoaraiosis en cada región.

4.3. ASOCIACIÓN DE VARIABLES BASALES CON ATROFIA CEREBRAL

La **Tabla 4.4.** muestra la asociación entre las variables basales y la atrofia cerebral en cada una de las regiones. La principal variable basal asociada con atrofia en más regiones cerebrales fue la hipertensión arterial. La hipertensión arterial fue asociada con atrofia cortical más grave tanto a nivel frontal ($p=0,001$), como parieto-occipital ($p=0,003$), como temporal ($p<0,001$). Además, fue relacionada con mayor dilatación de las astas frontales ($p=0,024$) y del tercer ventrículo ($p=0,002$). Otras variables basales relacionadas con mayor atrofia fueron la dislipemia, la diabetes mellitus y la etiología cardioembólica.

El tabaquismo fue asociado con menor atrofia cortical tanto a nivel frontal ($p<0,001$), como a nivel parieto-occipital ($p=0,001$) como temporal ($p<0,001$). También se relacionó con menor dilatación de las astas frontales ($p<0,001$), parieto-occipitales ($p<0,001$) y temporales ($p=0,009$) así como del tercer ventrículo ($p<0,001$).

La calidad de vida al ingreso, mRS=0 se asoció con menor atrofia cortical a nivel temporal ($p<0,001$) y con una menor dilatación ventricular tanto a nivel de las astas frontales ($p=0,01$) parieto-occipitales ($p=0,003$), temporales ($p<0,001$) y del tercer ventrículo ($P=0,001$).

ATROFIA FRONTAL				
	NORMAL	LEVE	MOD-GRAVE	p
Tabaquismo	17 (51,5%)	16 (17,8%)	37 (20,7%)	<0,001
Hipertensión arterial	13 (39,4%)	52 (57,8%)	127 (70,9%)	0,001
Cardioembólico	9 (27,3%)	41 (45,6%)	98 (54,7%)	0,004
ATROFIA PARIETO-OCCIPITAL				
	NORMAL	LEVE	MOD-GRAVE	p
Tabaquismo	44 (34,1%)	23 (14,7%)	3 (17,6%)	0,001
Hipertensión arterial	68(52,7%)	112(71,8%)	12 (70,6%)	0,003
Diabetes Mellitus	18(14%)	35(22,4%)	6 (35,3%)	0,045
Dislipemia	32 (24,8%)	59 (37,8%)	4 (23,5%)	0,048
ATROFIA TEMPORAL				
	NORMAL	LEVE	MOD-GRAVE	p
mRS 0 previo	73 (88%)	130 (86,1%)	43 (64,2%)	<0,001
Tabaquismo	35 (42,2%)	27 (17,9%)	8 (11,8%)	<0,001
Hipertensión arterial	34(41%)	110(72,8%)	48 (67,6%)	<0,001
Diabetes Mellitus	7 (8,4%)	30 (19,9%)	22 (32,4%)	0,001
Dislipemia	10 (18,2%)	41 (46,6%)	23 (54,7%)	0,002
Fibrilación auricular	10 (18,2%)	41 (46,6%)	23 (54,7%)	0,002
Cardioembólico	28 (33,7%)	80 (53%)	40 (58,8%)	0,043
DILATACIÓN DE ASTAS FRONTALES				
	NORMAL	LEVE	MOD-GRAVE	p
mRS 0 previo	142 (87,1%)	92 (78,6%)	12 (57,1%)	0,01
Tabaquismo	58 (35,6 %)	9 (7,6%)	3 (14,3%)	<0,001
Hipertensión arterial	93(57,1%)	86(72,9%)	13 (61,9%)	0,024
DILATACIÓN DE ASTAS PARIETO-OCCIPITALES				
	NORMAL	LEVE	MOD-GRAVE	p
mRS 0 previo	148(85,1%)	82 (83,7%)	16(55,2%)	0,003
Tabaquismo	60 (35,5%)	8 (8,1%)	2 (6,9%)	<0,001
DILATACIÓN DE ASTAS TEMPORALES				
	NORMAL	LEVE	MOD-GRAVE	p
mRS 0 previo	192 (85,3%)	49 (74,2%)	5 (50%)	<0,001
Tabaquismo	62 (2,6%)	7 (10,4%)	1 (10%)	0,009
Diabetes Mellitus	36 (16%)	19 (28,4%)	4 (40%)	0,021
DILATACIÓN DEL TERCER VENTRÍCULO				
	NORMAL	LEVE	MOD-GRAVE	p
mRS 0 previo	61 (89,7%)	100 (88,5%)	85 (70,8%)	0,001
Tabaquismo	30 (44,1%)	24 (21,2%)	16 (13,2%)	<0,001
Hipertensión arterial	32(47,1%)	72(63,7%)	88 (72,7%)	0,002
Dislipemia	11 (16,2%)	40 (35,4%)	44 (36,4%)	0,009
Cardioembólico	24 (35,3%)	50 (49,6%)	68 (58,2%)	0,035

mRS, Escala de rankin modificada; mod-grave, moderado-grave

Tabla 4.4. Asociación entre variables basales y atrofia cerebral. En la tabla se muestran las variables basales que presentaron asociación significativa con la atrofia cerebral, valorada ésta por regiones.

4.4. CARACTERÍSTICAS DE LAS VARIABLES PRONÓSTICAS INTERMEDIAS

El NIHSS a las 24 horas (mediana (RIQ)) fue de 6 (2-15) puntos. La mejoría neurológica precoz (mediana (RIQ) fue de 7 (1-13) puntos en la escala NIHSS. El volumen de la hipodensidad cerebral (media \pm DS) a las 24 horas fue de $46,3 \pm 83,2$ cc. La transformación hemorrágica tuvo lugar en 71 pacientes (23,5%), siendo sintomática en el 7,8% de los pacientes como se muestra en la **Tabla 4.5.**

VARIABLES INTERMEDIAS	
NIHSS 24 horas, mediana (RIQ)	6 (2-15)
Recuperación neurológica precoz (Delta NIHSS basal - NIHSS 24 horas), mediana (RIQ)	7 (1-13)
Volumen de hipodensidad cerebral a las 24 horas (cc), media \pm DS	$46,3 \pm 83,2$
Infarto hemorrágico tipo 1 (IH1)	25 (8,3%)
Infarto hemorrágico tipo 2 (IH2)	14 (4,6%)
Hemorragia parenquimatosa tipo 1 (PH1)	55 (18,2%)
Hemorragia parenquimatosa tipo 2 (PH2)	16 (5,3%)
Transformación hemorrágica tipo PH, %	71 (23,5%)
Transformación hemorrágica sintomática, %	23 (7,8%)

NIHSS, National Institutes of Health Stroke Scales; cc, centímetros cúbicos; PH, hemorragia parenquimatosa

Tabla 4.5. Características de las variables intermedias

4.5. ASOCIACIÓN DE VARIABLES INTERMEDIAS CON ATROFIA CEREBRAL

4.5.1. Asociación entre mejoría neurológica precoz y atrofia cerebral.

La mejoría neurológica precoz no se correlacionó con la puntuación de la GCA total ($Rho=-0,095$), así como tampoco con la GCA cortical ($Rho=-0,12$) ni con la GCA de los ventrículos ($Rho=-0,06$). De la misma manera no se correlacionó con la puntuación de la escala Fazekas ($Rho=-0,08$) ni con el índice de Evans ($Rho=-0,019$) como se aprecia en la **Tabla 4.6**.

	Mejoría neurológica precoz (Rho de Spearman)	p
GCA total	-0,095	0,104
GCA corteza	-0,12	0,049
GCA ventrículos	-0,06	0,298
Fazekas	-0,08	0,194
Índice de Evans	-0,02	0,74

GCA, atrofia cortical global

Tabla 4.6. Correlación entre la variable recuperación neurológica precoz y las distintas puntuaciones de escalas de atrofia cerebral.

Tampoco se observó asociación entre probabilidad de recuperación neurológica precoz, expresada como variable dicotómica (4 o más puntos de mejoría en la escala NIHSS) y la atrofia cerebral, como se muestra en la **Tabla 4.7.**

Recuperación neurológica precoz			
	SI	NO	p
GCA total (media ± DS)	9,31 ± 5,8	10,6 ± 6,5	0,125
GCA corteza (media ± DS)	5,8 ± 3,1	6,42 ± 3,1	0,082
GCA ventrículos (media ± DS)	3,5 ± 3,5	4,2 ± 4	0,209
Fazekas (media ± DS)	2,1 ± 1,7	2,4 ± 1,9	0,153
Índice de Evans (media ± DS)	0,28 ± 0,04	0,28 ± 0,05	0,89

GCA, atrofia cortical global

Tabla 4.7. Análisis bivariado entre recuperación neurológica precoz, expresada como variable dicotómica, y la puntuación en las distintas escalas de atrofia cerebral.

Del mismo modo, al realizar un análisis multivariable mediante un modelo de regresión logística, en el que se incluyeron las puntuaciones totales de las escalas (GCA total, GCA cortical, GCA ventrículos, índice de Evans y Fazekas), éstas no se comportaron como predictores independientes de mejoría neurológica precoz (resultados no mostrados).

4.5.2. Asociación entre transformación hemorrágica y atrofia cerebral

En el modelo bivariado, únicamente la transformación hemorrágica tipo PH fue asociada con el índice de Evans ($p=0,04$), como se aprecia en la **Tabla 4.8**.

Transformación hemorrágica tipo PH			
	SI	NO	p
GCA total (media \pm DS)	10,7 \pm 6	9,4 \pm 6,13	0,094
GCA corteza (media \pm DS)	6,5 \pm 3	5,8 \pm 3,2	0,075
GCA ventrículos (media \pm DS)	4,2 \pm 3,9	3,6 \pm 3,6	0,175
Fazekas (media \pm DS)	2,5 \pm 1,7	2,1 \pm 1,8	0,073
Índice de Evans (media \pm DS)	0,28 \pm 0,04	0,28 \pm 0,04	0,04

PH, hemorragia parenquimatosas; GCA, atrofia cortical global

Tabla 4.8. Análisis bivariado entre la transformación hemorrágica tipo PH y la atrofia cerebral.

En la regresión logística en la que se incluyeron las puntuaciones totales de las escalas (GCA total, GCA cortical, GCA ventrículos, índice de Evans y Fazekas), éstas no se comportaron como predictores independientes de transformación hemorrágica.

4.5.3. Asociación entre el volumen del infarto y la atrofia cerebral

No existió correlación entre el volumen del infarto y la puntuación GCA total, ($Rho=-0,06$) así como tampoco con la GCA cortical ($Rho=-0,04$) y la GCA de los ventrículos ($Rho=-0,05$). El volumen del infarto tampoco se correlacionó con la escala de Fazekas ($Rho=-0,05$) ni con el índice de Evans ($Rho=-0,08$) como se muestra en la en **la tabla 4.9**.

	Volumen de hipodensidad (Rho)	p
GCA total	-0,06	0,271
GCA corteza	-0,04	0,465
GCA ventrículos	-0,05	0,394
Fazekas	-0,05	0,417
Índice de Evans	-0,08	0,157

GCA, atrofia cortical global

Tabla 4.9. Correlación entre el volumen de la hipodensidad y la atrofia cerebral

No se observó asociación entre el volumen de la hipodensidad en el TC de control y la atrofia global dividida por terciles ($p=0,478$), como se aprecia en la **Figura 4.1**.

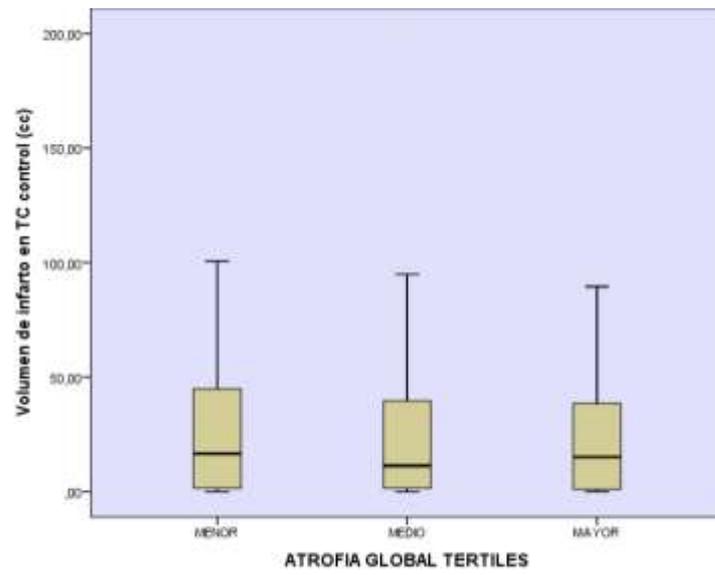


Figura 4.1. Asociación entre el volumen de infarto y la atrofia dividida por terciles.

4.6. FRECUENCIA OBSERVADA DE LA RF

Al tercer mes, el seguimiento fue posible en 295 de los 302 pacientes. Los 7 pacientes restantes, fueron trasladados a sus hospitales de referencia y no fue posible su seguimiento. La RF fue observada en 144 pacientes (48,8%), como se describe en la **Figura 4.2.**

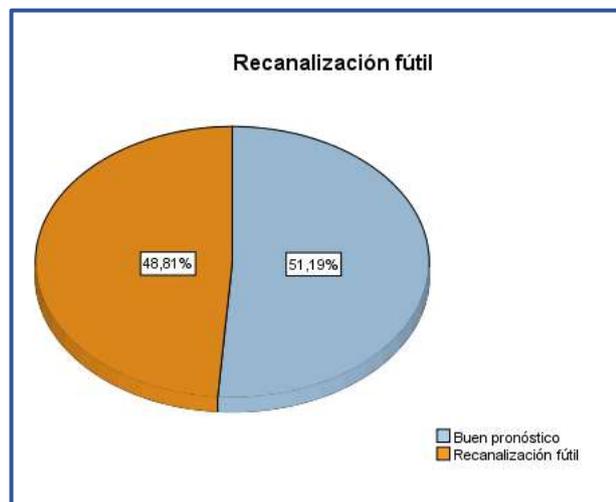


Figura 4.2. Recanalización fútil

4.7. VARIABLES PREDICTORAS DE RF

4.7.1. Variables basales asociadas con RF

Las variables basales asociadas a RF en el análisis bivariado se encuentran recogidas en la **Tabla 4.10**. El pronóstico funcional fue asociado con el mRS previo ($p=0,05$), con el tabaquismo ($p=0,001$), con la hipertensión arterial ($p=0,002$), con la diabetes mellitus ($p=0,011$), con el tratamiento previo con anticoagulantes ($p=0,029$), con el NIHSS basal ($p<0,001$), con la puntuación del ASPECTS basal ($p=0,005$), y con un mayor grado de reperfusión (TICI 3) tras la trombectomía mecánica ($p=0,02$).

	Buen pronóstico (n=151)	Recanalización fútil (n=144)	p
Edad, media \pm DS	68,4 \pm 13,2	74,4 \pm 12,7	0,076
Sexo, mujer, %	66 (43,7%)	71 (49,3%)	0,335
mRS 0, %	130 (86,1%)	109 (76,2%)	0,059
mRS 1, %	14 (9,3%)	18 (12,6%)	
mRS 2, %	7 (4,6%)	16 (11,2%)	
Tabaquismo, %	47 (31,1%)	22 (15,3%)	0,001
Alcoholismo, %	15 (9,9%)	8 (5,6%)	0,161
Hipertensión arterial, %	83 (55%)	104 (72,2%)	0,002
Diabetes Mellitus, %	21 (13,9%)	37 (25,7%)	0,011
Dislipemia, %	49 (32,5%)	44 (30,6%)	0,726
Enfermedad coronaria, %	15 (16,3%)	11 (12,5%)	0,468
Fibrilación auricular, %	34 (37%)	40 (45,5%)	0,160
Tratamiento previo con ácido acetil salicílico, %	25 (16,6%)	26 (18,1%)	0,734
Tratamiento previo con clopidogrel, %	10 (6,6%)	6 (4,2%)	0,352
Tratamiento previo con anticoagulantes, %	19 (12,6%)	32 (22,2%)	0,029
Tratamiento previo estatinas, %	23 (25%)	26 (29,5%)	0,493
Ventana extendida, %	61 (33,1%)	72 (50%)	0,258
Intervalos, mediana, RIQ, min			
Inicio de los síntomas - ingreso	151,5 (60,7-255,5)	179,5 (70,2- 286,7)	0,518
Puerta-punción inguinal	93 (76,2-110)	95 (79-119)	0,616
Punción inguinal- reperusión	35,5 (22,7-5)	45 (25-75)	0,813
Inicio-reperusión	330 (211,7-562,5)	390 (291-592)	0,220
NIHSS basal, mediana, RIQ	13 (9-19)	19 (15-22)	< 0,001
ASPECTS basal, mediana, RIQ	9 (8-10)	8 (7-9)	0,005
Localización de la oclusión			
Arteria cerebral media, M1, %	133 (88,1%)	119 (82,6%)	0,186
Arteria carótida interna intracraneal, %	18 (11,9%)	25 (17,4%)	
Lateralidad, izquierda %	80 (53%)	83 (57,6%)	0,470
Clasificación TOAST			
Cardioembólico	74 (49%)	72 (50%)	0,970
Atherotrombótico	28 (18,5%)	25 (17,4%)	
Indeterminado	45 (29,8%)	42 (29,2%)	
Otros	4 (2,6%)	5 (3,5%)	
Reperusión final, TICI 3, %	115 (76,2%)	90 (62,5%)	0,025

Glucemia pre-tratamiento, mg/dl, media \pm DS	124,5 \pm 40,3	136,2 \pm 40,9	0,382
Presión sistólica basal, mmHG, media \pm DS	144,4 \pm 24,5	147,5 \pm 23,6	0,6
Presión diastólica basal, mmHG, media \pm DS	77,6 \pm 12,6	79,2 \pm 15,2	0,23
Leucocitos, media \pmDS	9494,1 \pm 5908,5	12307,8 \pm 17369,2	0,295
Plaquetas, media \pm DS	219420 \pm 95061,7	208053,9 \pm 75590,1	0,786
Tratamiento endovenoso, %	66 (43,7%)	48 (33,8%)	0,082
Anestesia general, %	43 (31%)	58 (42,3%)	0,135

Los resultados son expresados en media \pm DS, No (%), o media (rango intercuartílico-RIQ-), según sea apropiado. mRS, Escala de rankin modificada; NIHSS, National Institutes of Health Stroke Scales; ASPECTS, Alberta Stroke Program Early CT Score; min, minutos; TOAST, Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment y mTICI, modified Treatment in Cerebral Ischemia Scale

Tabla 4.10. Variables basales en el grupo de buen pronóstico clínico
y en el de RF

4.7.2. Variables radiológicas basales asociadas con RF

Respecto a las variables basales radiológicas asociadas a RF en el análisis bivariado, se muestran en la **Tabla 4.11**. Una puntuación mayor en la escala GCA total ($p < 0,001$) así como en la GCA cortical ($p < 0,001$) y en la GCA ventricular ($p < 0,001$) se asoció con una mayor probabilidad de recanalización fútil. De la misma manera que una mayor puntuación en la escala de Fazekas ($p = 0,016$) se asoció también con la RF.

	Buen pronóstico (n=151)	Recanalización fútil (n=144)	p
GCA cortical, mediana (RIQ)	6 (3-8)	7 (4-9)	<0,001
GCA ventrículos, mediana (RIQ)	2 (1-5)	4 (1-8)	<0,001
GCA total, mediana (RIQ)	7 (4-13)	10 (7-16)	<0,001
Escala Fazekas, mediana (RIQ)	2 (1-3)	2 (1-4)	0,016
Índice de Evans, media ± DS	0,3 ± 0,04	0,3 ± 0,04	0,196

GCA, atrofia cortical global

Tabla 4.11. Variables radiológicas basales asociadas con RF.

La **Tabla 4.12.** muestra la asociación entre la atrofia cerebral categorizada en terciles y la RF. El porcentaje de pacientes que presentó mayor porcentaje de RF se encontraba en el tercil 3. Esto ocurría tanto para el tercil 3 de la GCA total ($p=0,002$), como de la subescala cortical ($p<0,001$) y ventricular ($p=0,005$).

		Buen pronóstico	Recanalización fútil	p
GCA corteza	1	60 (39,7%)	39 (27,1%)	
terciles, n (%)	2	52 (34,4%)	35 (24,3%)	<0,001
	3	39 (25,8%)	70 (48,6%)	
GCA	1	73 (48,3%)	48 (33,3%)	
ventrículos	2	43 (28,5%)	39 (27,1%)	0,005
terciles, n (%)	3	35 (23,2%)	57 (39,6%)	
GCA total	1	62 (41,1%)	33 (22,9%)	
terciles, n (%)	2	51 (33,8%)	55 (38,2%)	0,002
	3	38(25,2%)	56 (38,9%)	
Evans Index	1	51 (33,8%)	37 (25,7%)	
terciles, n (%)	2	61(40,4%)	60 (41,7%)	0,245
	3	39 (25,8%)	47 (32,6%)	

GCA, atrofia cortical global

Tabla 4.12. Asociación entre atrofia cerebral (terciles) y RF

4.7.3. Atrofia cerebral por regiones asociada con RF

La **Tabla 4.13.** muestra la asociación entre RF y la puntuación de la atrofia cerebral en cada región. La RF fue asociada con una mayor puntuación en la escala GCA tanto en la región cortical parieto-occipital ($p=0,006$) como en la temporal ($p<0,001$), así como en las astas parieto-occipitales ($p=0,001$) y en las temporales ($p=0,004$).

		Buen pronóstico	Reperusión fútil	p
GCA cortical frontal	Normal	16 (10,6%)	16 (11,1%)	0,069
	Leve	54 (35,8%)	34 (23,6%)	
	Moderado-grave	81 (53,6%)	94 (65,3%)	
GCA cortical parieto-occipital	Normal	78 (51,7%)	50 (34,7%)	0,006
	Leve	68 (45%)	82 (56,9%)	
	Moderado-grave	5 (3,3%)	12 (8,3%)	
GCA cortical temporal	Normal	53 (35,1%)	29 (20,1%)	< 0,001
	Leve	76 (50,3%)	69 (47,9%)	
	Moderado-grave	22(14,6%)	46 (31,9%)	
GCA astas frontal	Normal	92 (60,9%)	67 (46,5%)	0,04
	Leve	51 (33,8%)	64 (44,4%)	
	Moderado-grave	8 (5,3%)	13 (9%)	
GCA astas parieto-occipitales	Normal	103 (68,2%)	69 (47,9%)	0,001
	Leve	40 (26,5%)	54 (37,5%)	
	Moderado-grave	8 (5,3%)	21 (14,6%)	
GCA astas temporales	Normal	125 (82,8%)	96 (66,7%)	0,004
	Leve	24 (15,9%)	40 (27,8%)	
	Moderado-grave	2 (1,3%)	8 (5,6%)	
GCA tercer ventrículo	Normal	40 (26,5%)	26 (18,1%)	0,036
	Leve	61 (40,4%)	50 (34,7%)	
	Moderado-grave	50 (33,1%)	68 (47,2%)	

GCA, atrofia cortical global

Tabla 4.13. Puntuación de la atrofia cerebral por regiones asociada a RF

4.7.4. Análisis multivariado

En la regresión logística en la que se incluyeron las puntuaciones totales de las escalas (GCA total, índice de Evans) ajustada por edad, mRS, tabaco, hipertensión arterial, diabetes mellitus, dislipemia, tratamiento previo con anticoagulantes, la gravedad del ictus (NIHSS basal), ASPECTS basal, TICI final, tratamiento endovenoso con t-PA previo, la puntuación GCA total (OR: 1,155, 95%CI, 1,085-1,229, $p < 0,001$) y el índice de Evans (OR: 0,001, 95%CI, 0-0,541, $p = 0,035$) se comportaron como predictores independientes de RF, como se aprecia en la **Tabla 4.14**.

VARIABLES EN EL MODELO	OR	IC	p
NIHSS basal	1,145	1,089-1,204	<0,001
ASPECTS	0,758	1,002-4,418	0,002
mTICI 3	0,442	0,254-0,769	0,004
Tratamiento con anticoagulantes	2,1	0,638-0,901	0,049
GCA total	1,155	1,085-1,229	<0,001
Índice de Evans	0,001	0-0,541	0,035

OR, Odds ratio; IC, interval de confianza; NIHSS, National Institutes of Health Stroke Scales; ASPECTS, Alberta Stroke Program Early CT Score; mTICI, modified Treatment in Cerebral Ischemia Scale y GCA, atrofia cortical global

Tabla 4.14. Odds ratios ajustados de las variables predictoras de RF

En la regresión logística en la que se incluyó la atrofia por regiones (categorías) ajustada por edad, mRS, tabaco, hipertensión arterial, diabetes mellitus, dislipemia, tratamiento previo con anticoagulantes, la gravedad del ictus (NIHSS basal), ASPECTS basal, TICI final, tratamiento endovenoso con t-PA

previo, la dilatación de las astas parieto-occipitales (OR: 1,839, 95%CI, 1,153-2,932, $p=0,01$) se comportó como predictor independiente de RF.

4.8. ANÁLISIS DE INTERACCIÓN

4.8.1. Análisis de interacción entre atrofia cerebral, volumen de infarto y RF

Existió interacción significativa entre la puntuación en la escala GCA y el volumen de infarto (OR 1,003, 95%CI, 1,002-1,004, $p < 0,001$), en la determinación del riesgo de RF. El significado de esta interacción se muestra en la **Figura 4.3**: a mayor atrofia cerebral, mayor impacto negativo del volumen de tejido infartado sobre el pronóstico.

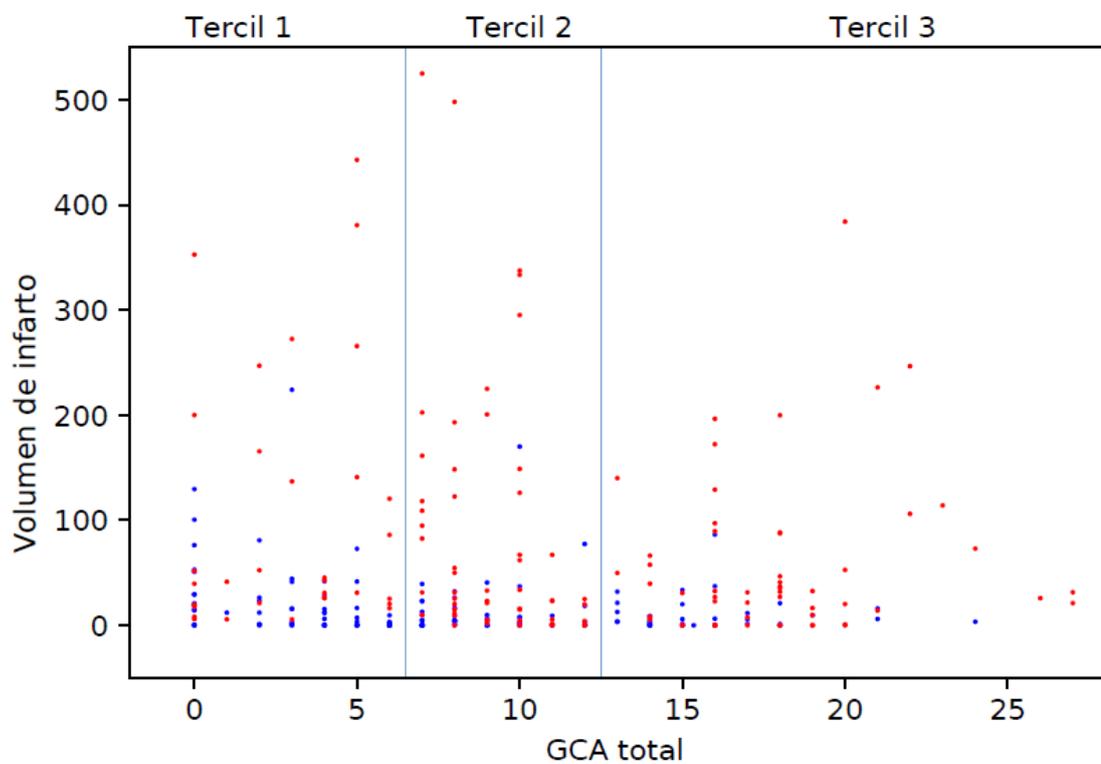


Figura 4.3. Interacción entre el volumen de infarto y escala GCA. Los puntos rojos muestran los pacientes con RF y los puntos azules el buen pronóstico funcional. Los pacientes incluidos en el tercil 2 y 3 con mayor puntuación en la escala GCA precisan de un volumen de infarto menor para conseguir buen resultado clínico.

4.8.2. Análisis de interacción entre atrofia cerebral, edad y RF

Del mismo modo, se observó la existencia de una interacción significativa entre la puntuación en la escala GCA y la edad (OR 1,001, 95%CI, 1,001-1,002, $p < 0,001$) en la determinación del riesgo de RF, como se ilustra en la

Figura 4.4.

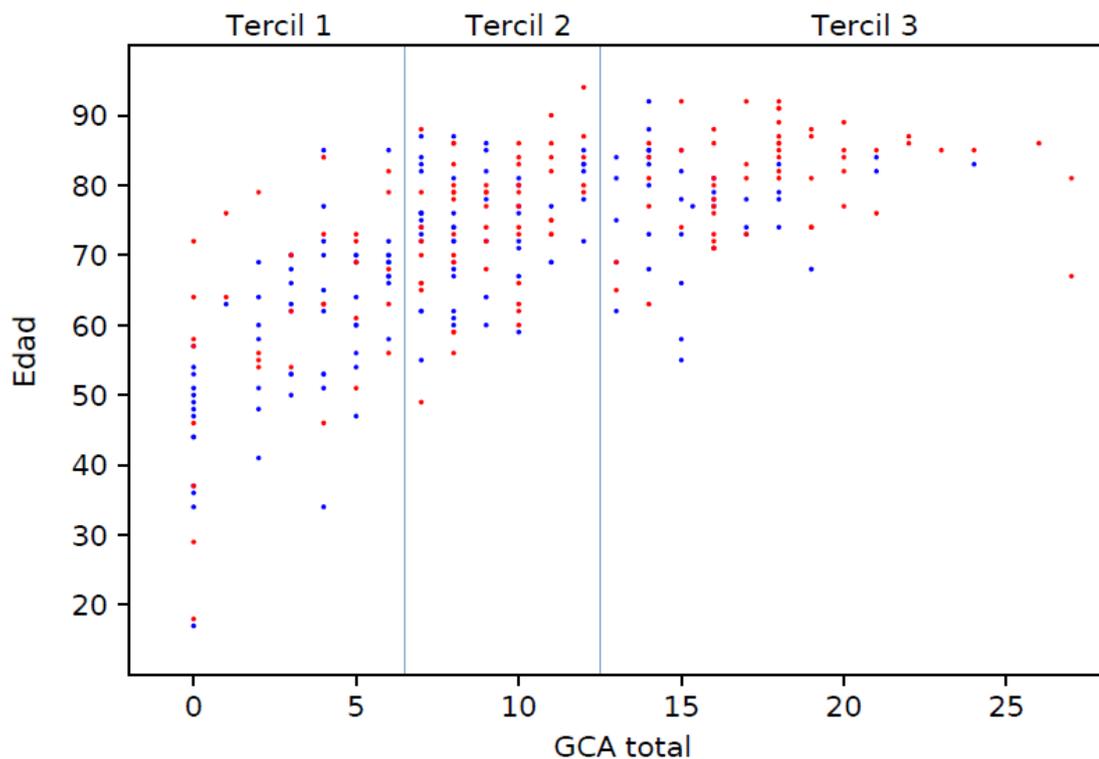


Figura 4.4. Interacción entre puntuación en la escala GCA y la edad. Los puntos rojos muestran los pacientes con RF y los puntos azules el buen pronóstico funcional. La edad y la puntuación en la escala GCA interactúan de forma significativa en la determinación del riesgo de RF. Puede observarse cómo la mayoría de los pacientes de edad avanzada que obtienen buen pronóstico tienen una puntuación menor en la escala de atrofia.

4.8.3. Curvas ROC: Volumen -reperusión fútil al tercer mes

Otra manera de evaluar la interacción entre volumen y atrofia para determinar el riesgo de RF fue realizar curvas ROC buscando el punto de corte de volumen de infarto con mayor poder discriminativo, y describir la variación de los puntos de corte en los distintos terciles de atrofia cerebral. Para el tercil 1

de la GCA total el volumen de hipodensidad que mejor discriminaba la reperfusión fútil del buen pronóstico al tercer mes fue de 24,25 cc con un AUC de 0,818 (IC95% 0,735-0,902), $p < 0,001$, Sensibilidad:72%, Especificidad: 74%.

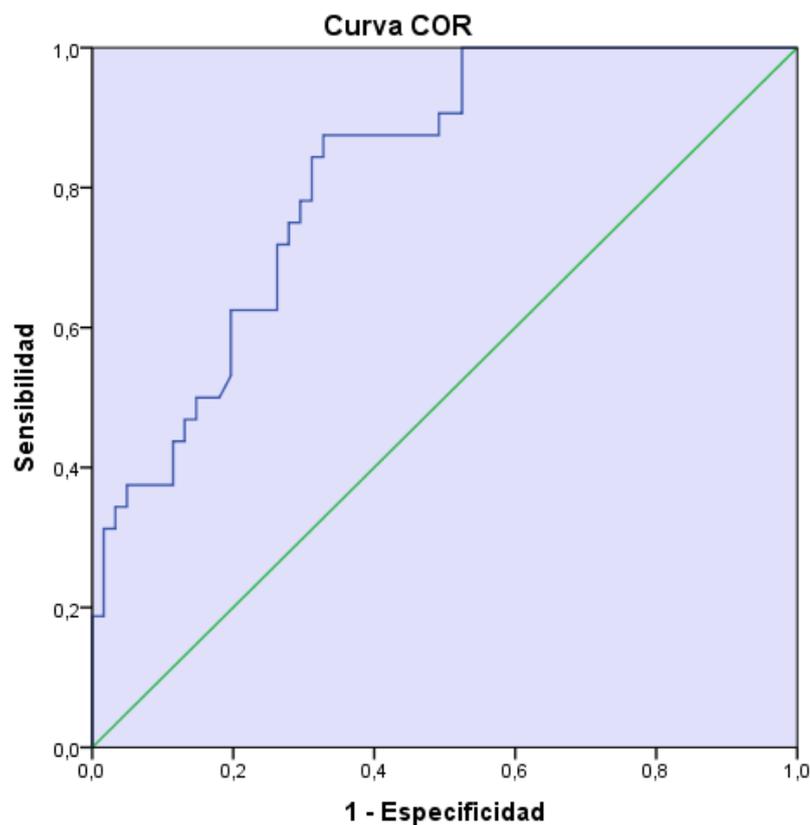


Figura 4.5. Curva ROC para predecir el volumen de hipodensidad en el tercil 1 de atrofia cerebral según la GCA total.

Para el tercil 2 de la GCA total el volumen de hipodensidad que mejor discriminaba la RF del buen pronóstico al tercer mes fue de 10,6 cc con un AUC de 0,775 (IC95% 0,686-0,865), $p < 0,001$, Sensibilidad:72%, Especificidad: 74%.

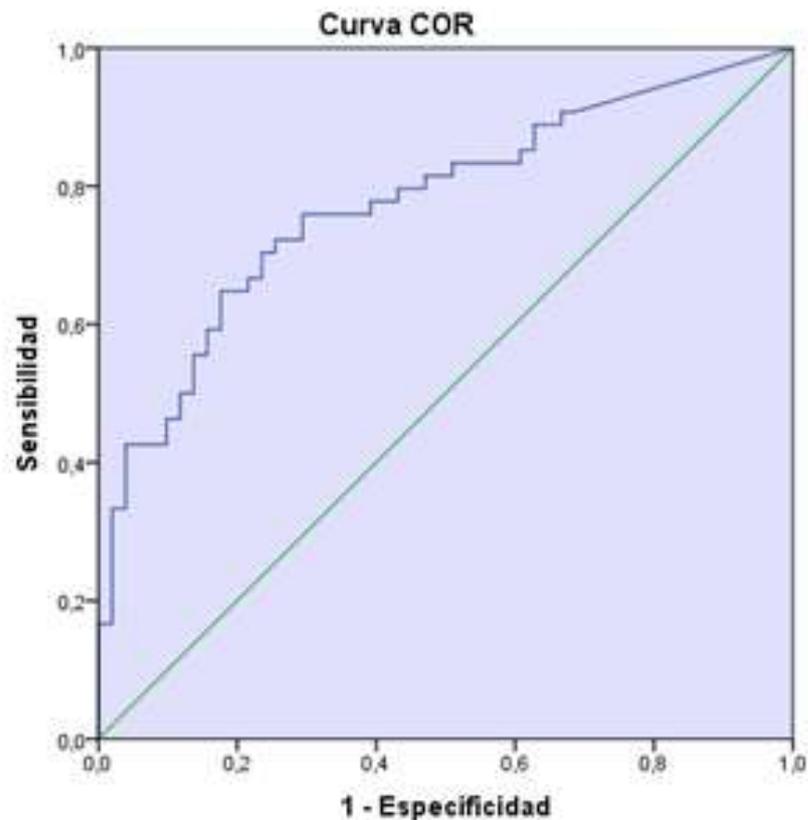


Figura 4.6. Curva ROC para predecir el volumen de hipodensidad en el tercil 2 GCA total.

Para el tercil 3 de la GCA total el volumen de hipodensidad que mejor discriminaba la RF del buen pronóstico al tercer mes fue de 9,5 cc con un AUC de 0,750 (IC95% 0,649-0,851), $p < 0,001$, Sensibilidad: 72%, Especificidad: 74%. Es decir, se observó un descenso progresivo del umbral de volumen de infarto para determinar RF con el grado de atrofia cerebral, pasando de 25 cc en el tercil inferior de atrofia (menor atrofia) a alrededor de 10 cc en los terciles medio y superior de atrofia, con valores similares de especificidad y sensibilidad. A mayor grado de atrofia, el volumen de infarto tolerable para obtener un buen pronóstico es cada vez menor explicación en **Figura 4.8**.

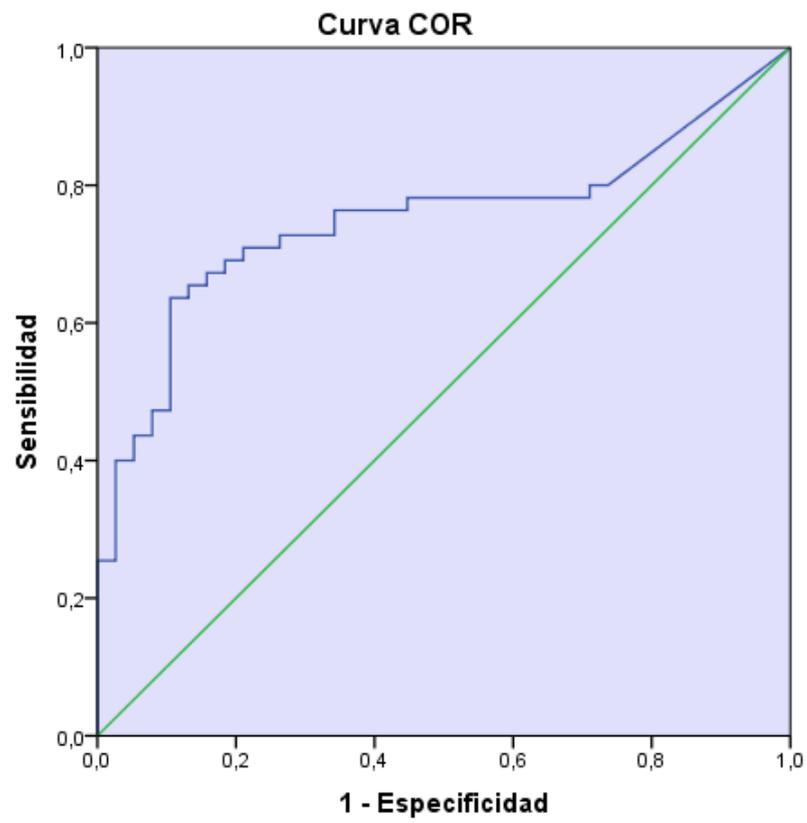


Figura 4.7. Curva ROC para predecir el volumen de hipodensidad en el tercil 3 GCA total.

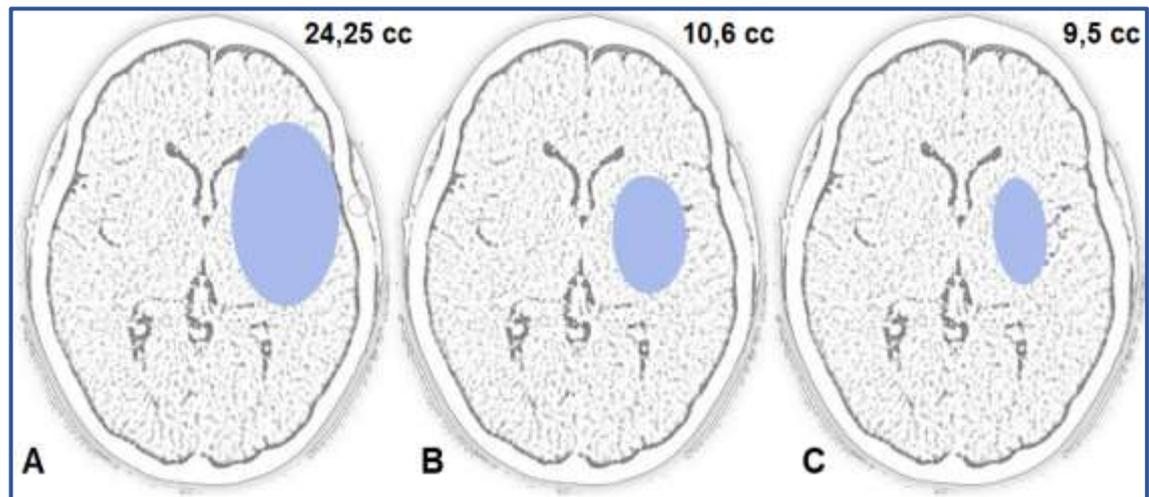


Figura 4.8. Comparación entre el volumen de hipodensidad que discrimina la RF al tercer mes para cada tercil de atrofia, siendo A el tercil inferior y C el tercil superior de atrofia. A) Volumen de hipodensidad en tercil 1 (24,25 cc). B) Volumen de hipodensidad en tercil 2 (10,6 cc). C) Volumen de hipodensidad en tercil 3 (9,5 cc).

5. DISCUSIÓN

5.1. SÍNTESIS DE LOS RESULTADOS

Nuestro trabajo muestra que la atrofia cerebral es un predictor independiente de RF en el ictus isquémico agudo tras una TEV exitosa. Observamos cómo la probabilidad de alcanzar un buen resultado funcional tras haber recanalizado la oclusión arterial intracraneal aguda, decrece gradualmente a medida que aumenta el grado de atrofia cerebral.

Se observó una interacción significativa entre el grado de atrofia y el volumen de infarto, por un lado, y entre la atrofia y la edad, por otro, para determinar la probabilidad de desarrollar RF. La primera interacción se traduce en que el volumen de infarto cerebral que es tolerado por los pacientes para poder lograr un buen pronóstico es significativamente menor según aumenta el grado de atrofia. La interacción significativa entre atrofia y edad implica que los pacientes más añosos con un mayor grado de atrofia tendrían mayor probabilidad de sufrir una RF tras un TEV exitoso.

Ninguna de las variables intermedias de nuestro estudio (recuperación neurológica precoz, transformación hemorrágica y volumen del infarto) se asociaron con la atrofia cerebral. Es decir, la asociación entre la atrofia y el pronóstico probablemente no se debe a que los pacientes con mayor grado de atrofia desarrollen infartos de mayor volumen o tengan con más frecuencia complicaciones hemorrágicas graves. Esto sugiere que la atrofia cerebral

condiciona un peor pronóstico no por asociarse a un mayor daño cerebral causado por el ictus, sino por determinar una menor capacidad de compensación del daño cerebral causado, es decir, por ser marcador de una menor reserva cerebral del paciente.

5.2. CONSIDERACIONES GENERALES

Los resultados principales del presente trabajo confirman nuestra hipótesis sobre la influencia de la atrofia cerebral sobre el pronóstico funcional de los pacientes con ictus isquémico agudo que reciben tratamiento de reperfusión mediante trombectomía mecánica, en quienes se consigue la recanalización arterial. La atrofia cerebral emergió como un predictor independiente de RF asociada a peor pronóstico funcional tras el tratamiento endovascular en ictus de territorio anterior. Se encontró una interacción significativa entre la atrofia global y el volumen de la hipodensidad así como entre la atrofia global y la edad.

Las fortalezas de este estudio están en que los resultados se obtienen a partir de una muestra recogida en un registro prospectivo de pacientes con ictus atendidos en un centro terciario de ictus, en el que el porcentaje de RF (48,8%) era comparable al reportado en los ensayos clínicos que demostraron la superioridad del tratamiento de reperfusión endovascular mediante stent recuperable respecto al tratamiento fibrinolítico con t-PA endovenoso (39–43).

La influencia de la atrofia cerebral sobre la RF tras un ictus isquémico ha sido poco estudiada. Nuestro trabajo es el primero que evalúa el impacto de la atrofia cerebral en la RF tras la trombectomía mecánica mediante el empleo de escalas visuales de atrofia. Nuestros hallazgos están en línea con los resultados de un estudio previo, que evaluó esta asociación mediante la medición automática del volumen del líquido cefalorraquídeo como indicador de atrofia cerebral (106), reportando una relación entre la atrofia cuantificada mediante el software y un peor pronóstico funcional tras la trombectomía. Sin embargo, en dicho estudio no se analizó el impacto regional (cortical o subcortical) de la atrofia sobre el pronóstico, ni se consideró específicamente el problema clínico de la RF.

El resto de predictores independientes de RF tras un ictus isquémico obtenidos en este trabajo fueron comunes a los observados por otros autores. Estos fueron la gravedad del ictus valorada por la puntuación escala NIHSS al ingreso, la puntuación ASPECTS, el resultado mTICI 3 tras la reperusión y el tratamiento previo con anticoagulantes.

5.3. ATROFIA CEREBRAL Y RF

La principal aportación de nuestro trabajo fue mostrar la asociación independiente de la atrofia cerebral con un peor pronóstico funcional tras la terapia de reperfusión y en concreto con la RF. La escala visual empleada para la valoración de la atrofia cerebral fue la propuesta por Pasquier et al. (186) en el año 1996, ésta permite valorar por separado la atrofia cortical y la subcortical, así como la obtención de un valor global de atrofia cerebral. La atrofia subcortical en nuestro trabajo también fue valorada mediante el cálculo del índice de Evans, fácil y rápido de calcular en el TC basal, además de ser factible su reproducción. Tanto la atrofia global, como la atrofia cortical y subcortical de forma separada, fueron asociadas con mayor recanalización fútil. Mayor atrofia en región cortical temporal así como la dilatación de astas parieto-occipitales del ventrículo lateral fueron asociadas con mayor RF.

El papel de la atrofia en el pronóstico funcional tras el ictus isquémico ha sido escasamente estudiado. En el estudio IST-III (182) se valoraron predictores de respuesta al tratamiento endovenoso con t-PA. En él se mostró asociación entre la atrofia cerebral y un peor pronóstico funcional, así como con mayor riesgo de muerte a los 6 meses tras el ictus isquémico. Más recientemente, otro estudio evaluó la asociación entre la atrofia cerebral y el resultado funcional tras la trombectomía mecánica (106).

La reserva cerebral juega un papel muy importante en la recuperación funcional tras un evento isquémico, ya que probablemente tenga influencia sobre el mecanismo de neuroplasticidad que tiene lugar tras una lesión cerebral. Es decir, sobre los mecanismos de compensación que hacen posible la recuperación funcional (39,73). La atrofia cerebral es uno de los componentes de la reserva cerebral y por lo tanto esto explicaría su influencia en la RF tras un ictus con una recanalización arterial adecuada. Otros de los componentes de la reserva cerebral junto con la atrofia son la edad, las comorbilidades, la leucoaraiosis y las lesiones isquémicas crónicas.

En nuestro trabajo no ha sido estudiado el papel de todos los componentes que determinan la reserva cerebral. No fue estudiada la relación de las lesiones isquémicas crónicas así como tampoco el papel de las comorbilidades. Respecto a estas últimas nuestro trabajo únicamente se centró en los factores de riesgo cardiovascular y en enfermedades cardíacas. La hipertensión arterial y la diabetes mellitus se asociaron con una mayor atrofia cerebral, en cambio ni la fibrilación auricular ni la enfermedad coronaria tuvieron asociación con la atrofia. Aunque sin una clara explicación para ello, el tabaquismo se asoció con una menor atrofia cerebral.

La leucoaraiosis ha sido ampliamente estudiada y reportada como predictor de RF (79–83). Nuestro resultado es contradictorio a lo reportado en la literatura, ya que la asociación observada en el análisis bivariado entre leucoaraiosis y RF, no demostró ser independiente en el análisis multivariado.

Probablemente esto sea debido a que el impacto de la atrofia cerebral sobre la RF sea superior al que ejerce la leucoaraiosis. Son necesarios futuros estudios para determinar si la influencia de la atrofia sobre la reserva cerebral sería mayor que el efecto que produce la leucoaraiosis o las lesiones isquémicas crónicas. También sería interesante desarrollar una variable combinada de reserva cerebral, que recoja tanto la atrofia como la carga lesional isquémica crónica.

En definitiva, nuestros resultados apoyan la idea de que la evaluación de la reserva cerebral en los pacientes con ictus isquémico, puede tener una importancia creciente en la práctica clínica. Por un lado, permitiendo individualizar y optimizar la selección de los pacientes para los tratamientos de reperfusión cerebral. Y por otro, el concepto de reserva cerebral pone el énfasis en la capacidad del cerebro para compensar funcionalmente el daño tisular sufrido por el ictus, lo que abre la puerta a la necesidad de tener en cuenta la reserva cerebral a la hora de diseñar las estrategias más eficaces para potenciar la neuro-reparación tras el ictus.

5.4. INTERACCIÓN ENTRE ATROFIA CEREBRAL, EDAD Y RF

Este estudio demuestra una fuerte interacción entre la atrofia cerebral, la edad y la probabilidad de desarrollar RF en el ictus tras la trombectomía mecánica. Actualmente, existen resultados contradictorios sobre el beneficio de la trombectomía mecánica en mayores de 80 años. Inicialmente este grupo de pacientes fue excluido en algunos ensayos clínicos, y posteriormente los resultados de los trabajos reportados sobre este aspecto han sido contradictorios. Por una parte, se encuentran los trabajos que han descrito que los pacientes mayores se benefician del tratamiento de reperfusión mediante trombectomía mecánica si se compara ésta con el manejo médico (48,51). Por otra parte, se encuentran los que reportan que este grupo de pacientes se benefician de igual manera que los pacientes más jóvenes, siendo igual de efectiva y presentando el mismo resultado funcional a los tres meses y el mismo porcentaje de complicaciones (75,92–98). Mientras que otros muestran resultados contradictorios, ya que la trombectomía en mayores se asoció con peor pronóstico funcional, mayor mortalidad, mayores estancias hospitalarias así como con mayor porcentaje de complicaciones neurológicas (transformación hemorrágica) y sistémicas (78–90). En este grupo de pacientes es necesaria una estricta e individualizada selección de los candidatos a recibir terapias de reperfusión endovascular. La interacción demostrada entre la atrofia, la edad y la RF podría ser de ayuda para la

selección de candidatos a recibir tratamiento endovascular, sobre todo en el grupo de pacientes con mayor edad. Como muestra nuestro trabajo, ante pacientes de edad avanzada, la probabilidad de obtener un buen pronóstico funcional depende de que no tengan mucha atrofia cerebral.

5.5. INTERACCIÓN ENTRE ATROFIA CEREBRAL, VOLUMEN DEL INFARTO Y RF

Este trabajo demostró la existencia de una interacción significativa entre la atrofia cerebral, el volumen del infarto y la RF. Los pacientes con más atrofia, es decir los pertenecientes al tercil 2 y 3 de la escala GCA total, toleraban un volumen de infarto cerebral progresivamente menor para conseguir un buen pronóstico funcional a los 3 meses. Esta interacción entre atrofia, volumen de infarto y RF podría ser de ayuda para la selección de candidatos a recibir tratamiento endovascular cuya indicación se encuentre en el límite por presentar importantes signos precoces de isquemia en el TC basal. En este sentido, sería ideal haber realizado la interacción entre la atrofia y el volumen del core determinado pre-tratamiento en el TC perfusión, pero no tenemos perfusión cerebral en todos los casos. Con la metodología disponible en nuestro estudio, el equivalente a un core de gran volumen en el TC basal es un ASPECTS bajo, que también fue predictor de RF, hallazgo reportado previamente en la literatura (59). Tal y como se empleó en el ensayo clínico DAWN, probablemente el core límite para tratar a un paciente debería variar en

función no solo de la edad, sino también de la atrofia. Nuestros resultados apoyan una individualización del core límite para seleccionar a los pacientes en función de esta variable.

5.6. ASOCIACIÓN ENTRE VARIABLES INTERMEDIAS Y ATROFIA CEREBRAL

Nuestro trabajo no ha demostrado una asociación entre la atrofia cerebral y las variables pronósticas intermedias incluidas en nuestro estudio (recuperación neurológica precoz, transformación hemorrágica y volumen de la hipodensidad en el TC de 24 horas). Este resultado negativo apoyaría nuestra hipótesis de que la asociación entre la atrofia cerebral y la RF no se encontraría influenciada por el efecto de variables intermedias, sino que la atrofia cerebral como componente fundamental de la reserva cerebral influiría de una forma notable sobre la recuperación funcional.

5.7. LIMITACIONES

Este trabajo de investigación presenta algunas limitaciones asociadas a la propia práctica y no susceptibles de corregirse por un diseño metodológico diferente. En primer lugar, dado que el diseño del estudio es retrospectivo aunque basado en un registro prospectivo, nuestros resultados necesitan ser

confirmados en estudios prospectivos. En segundo lugar, la escala GCA fue descrita para valorar la atrofia cerebral en RM. Nosotros creemos que podría ser aplicada en TC y por lo tanto podría ser aplicada en el ictus agudo con un acuerdo interobservador moderado-buena. En este contexto, el efecto del edema isquémico podría infraestimar la atrofia cortical en el hemisferio afecto. Tercero, nuestro visor de imágenes únicamente permite la visualización de cortes axiales, los cortes coronales permitirían una visualización más óptima de la atrofia en la región temporal. Cuarto, enfocado a la toma de decisiones clínicas, habría sido ideal valorar la interacción entre la atrofia y el volumen de core medido en el TC de perfusión en vez de la hipodensidad en el TC de control de 24 horas, pero el TC de perfusión no estaba disponible en todos los casos, sino solo en los indicados. Quinto, habría sido de interés conocer el impacto de la atrofia sobre el riesgo de deterioro cognitivo post-ictus incluso en aquellos pacientes que llegan a la independencia funcional, de cualquier edad. En este sentido, es una limitación del estudio no haber realizado test neuropsicológicos a los pacientes. Y finalmente, únicamente hemos valorado la puntuación mRS previa, los factores de riesgo cardiovascular y la comorbilidad cardíaca, en cambio, otras comorbilidades que podrían ejercer influencia sobre la fragilidad del paciente no fueron evaluadas.

6. CONCLUSIONES

1. Tanto la atrofia cerebral global, como la atrofia evaluada en las regiones cortical y subcortical por separado, emergieron como predictores de recanalización fútil en pacientes con ictus isquémico de territorio anterior en quienes se consiguió una recanalización arterial cerebral completa con trombectomía mecánica. Un mayor grado de atrofia cerebral comporta un mayor riesgo de reperfusión cerebral fútil.
2. Existe una interacción positiva entre el grado de atrofia cerebral y la edad del paciente a la hora de determinar el riesgo de recanalización fútil tras la trombectomía mecánica. A mayor edad, la probabilidad de obtener buena respuesta tras la recanalización exitosa depende del grado de atrofia, decayendo a medida que el grado de atrofia es mayor.
3. El impacto de la atrofia cerebral sobre el riesgo de reperfusión fútil tras el tratamiento endovascular se encuentra amplificado por el volumen del infarto cerebral. A medida que el grado de atrofia es mayor, el volumen de infarto tolerado por el cerebro para alcanzar buen pronóstico a largo plazo va siendo progresivamente menor.
4. El grado de atrofia cerebral no se asocia ni a una menor probabilidad de recuperación neurológica precoz, ni a un mayor riesgo de transformación hemorrágica, ni a un mayor volumen de infarto cerebral tras el tratamiento endovascular.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Cerebrovascular diseases: prevention, treatment, and rehabilitation. Report of a WHO meeting. *World Health Organ Tech Rep Ser.* 1971;469:1–57.
2. Sacco RL, Kasner SE, Broderick JP, Caplan LR, Connors JJB, Culebras A, et al. An updated definition of stroke for the 21st century: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2013;44:2064–89.
3. Rennert RC, Wali AR, Steinberg JA, Santiago-Dieppa DR, Olson SE, Pannell JS, et al. Epidemiology, Natural History, and Clinical Presentation of Large Vessel Ischemic Stroke. *Neurosurgery.* 2019;85:S4–8.
4. Ekman M. Economic evidence in stroke: a review. *Eur J Health Econ.* 2004;Suppl 1:S74-83.
5. Rajsic S, Gothe H, Borba HH, Sroczynski G, Vujcic J, Toell T, et al. Economic burden of stroke: a systematic review on post-stroke care. *Eur J Health Econ.* 2019;20:107–34.
6. Kalaria RN, Akinyemi R, Ihara M. Stroke injury, cognitive impairment and vascular dementia. *Biochim Biophys Acta.* 2016;1862:915–25.
7. Caplan LR. Basic pathology, anatomy, and pathophysiology of stroke. In: Caplan's Stroke: A Clinical Approach. 4th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2009.
8. Lin MP, Liebeskind DS. Imaging of Ischemic Stroke. *Contin Minneap Minn.* 2016;22:1399–423.
9. Wu L, Wu W, Tali ET, Yuh WT. Oligemia, Penumbra, Infarction: Understanding Hypoperfusion with Neuroimaging. *Neuroimaging Clin N Am.* 2018;28:599–609.

10. Thirugnanachandran T, Ma H, Singhal S, Slater L-A, Davis SM, Donnan GA, et al. Refining the ischemic penumbra with topography. *Int J Stroke*. 2018;13:277–84.
11. Leigh R, Knutsson L, Zhou J, van Zijl PC. Imaging the physiological evolution of the ischemic penumbra in acute ischemic stroke. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2018;38:1500–16.
12. National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 1995 14;333:1581–7.
13. Wahlgren N, Ahmed N, Dávalos A, Ford GA, Grond M, Hacke W, et al. Thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke in the Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study (SITS-MOST): an observational study. *Lancet*. 2007;369:275–82.
14. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, Toni D, Lesaffre E, von Kummer R, et al. Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke. The European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS). *JAMA*. 1995;274:1017–25.
15. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, von Kummer R, Davalos A, Meier D, et al. Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS II). Second European-Australasian Acute Stroke Study Investigators. *Lancet*. 1998 ;352:1245–51.
16. Clark WM, Wissman S, Albers GW, Jhamandas JH, Madden KP, Hamilton S. Recombinant tissue-type plasminogen activator (Alteplase) for ischemic stroke 3 to 5 hours after symptom onset. The ATLANTIS Study: a randomized controlled trial. Alteplase Thrombolysis for Acute Noninterventional Therapy in Ischemic Stroke. *JAMA*. 1999;282:2019–26.

17. Hacke W, Donnan G, Fieschi C, Kaste M, von Kummer R, Broderick JP, et al. Association of outcome with early stroke treatment: pooled analysis of ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-PA stroke trials. *Lancet*.2004;363:768–74.
18. Davis SM, Donnan GA, Parsons MW, Levi C, Butcher KS, Peeters A, et al. Effects of alteplase beyond 3 h after stroke in the Echoplanar Imaging Thrombolytic Evaluation Trial (EPITHET): a placebo-controlled randomised trial. *Lancet*. 2008;7:299–309.
19. Lansberg MG, Bluhmki E, Thijs VN. Efficacy and safety of tissue plasminogen activator 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke: a metaanalysis. *Stroke*. 2009;40:2438–41.
20. Thomalla G, Simonsen CZ, Boutitie F, Andersen G, Berthezene Y, Cheng B, et al. MRI-Guided Thrombolysis for Stroke with Unknown Time of Onset. *N Engl J Med*. 2018;37:611–22.
21. Ma H, Campbell BCV, Parsons MW, Churilov L, Levi CR, Hsu C, et al. Thrombolysis Guided by Perfusion Imaging up to 9 Hours after Onset of Stroke. *N Engl J Med*. 2019;380:1795–803.
22. del Zoppo GJ, Poeck K, Pessin MS, Wolpert SM, Furlan AJ, Ferbert A, et al. Recombinant tissue plasminogen activator in acute thrombotic and embolic stroke. *Ann Neurol*. 1992;32:78–86.
23. Tsivgoulis G, Saqqur M, Sharma VK, Lao AY, Hoover SL, Alexandrov AV, et al. Association of pretreatment ASPECTS scores with tPA-induced arterial recanalization in acute middle cerebral artery occlusion. *J Neuroimaging*. 2008;18:56–61.
24. Von Kummer R, Mori E, Truelsen T, Jensen J-KS, Grønning BA, Fiebich JB, et al. Desmoteplase 3 to 9 Hours After Major Artery Occlusion Stroke: The DIAS-4 Trial (Efficacy

- and Safety Study of Desmoteplase to Treat Acute Ischemic Stroke). *Stroke*. 2016;47:2880–7.
25. Campbell BCV, Mitchell PJ, Churilov L, Yassi N, Kleinig TJ, Dowling RJ, et al. Tenecteplase versus Alteplase before Thrombectomy for Ischemic Stroke. *N Engl J Med*. 2018;378:1573–82.
26. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, Becker K, et al. Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: 2019 Update to the 2018 Guidelines for the Early Management of Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2019;50:e344–418.
27. Del Zoppo GJ, Higashida RT, Furlan AJ, Pessin MS, Rowley HA, Gent M. PROACT: a phase II randomized trial of recombinant pro-urokinase by direct arterial delivery in acute middle cerebral artery stroke. PROACT Investigators. Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism. *Stroke*. 1998;29:4–11.
28. Furlan A, Higashida R, Wechsler L, Gent M, Rowley H, Kase C, et al. Intra-arterial prourokinase for acute ischemic stroke. The PROACT II study: a randomized controlled trial. Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism. *JAMA*. 1999;282:2003–11.
29. Ogawa A, Mori E, Minematsu K, Taki W, Takahashi A, Nemoto S, et al. Randomized trial of intraarterial infusion of urokinase within 6 hours of middle cerebral artery stroke: the middle cerebral artery embolism local fibrinolytic intervention trial (MELT) Japan. *Stroke*. 2007;38:2633–9.

30. Smith WS, Sung G, Starkman S, Saver JL, Kidwell CS, Gobin YP, et al. Safety and efficacy of mechanical embolectomy in acute ischemic stroke: results of the MERCI trial. *Stroke*. 2005;36:1432–8.
31. Smith WS, Sung G, Saver J, Budzik R, Duckwiler G, Liebeskind DS, et al. Mechanical thrombectomy for acute ischemic stroke: final results of the Multi MERCI trial. *Stroke*. 2008 ;39:1205–12.
32. Bose A, Henkes H, Alfke K, Reith W, Mayer TE, Berlis A, et al. The Penumbra System: a mechanical device for the treatment of acute stroke due to thromboembolism. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2008;29:1409–13.
33. Levy EI, Siddiqui AH, Crumlish A, Snyder KV, Hauck EF, Fiorella DJ, et al. First Food and Drug Administration-approved prospective trial of primary intracranial stenting for acute stroke: SARIS (stent-assisted recanalization in acute ischemic stroke). *Stroke*. 2009;40:3552–6.
34. Broderick JP, Palesch YY, Demchuk AM, Yeatts SD, Khatri P, Hill MD, et al. Endovascular therapy after intravenous t-PA versus t-PA alone for stroke. *N Engl J Med*. 2013;368:893–903.
35. Kidwell CS, Jahan R, Gornbein J, Alger JR, Nenov V, Ajani Z, et al. A trial of imaging selection and endovascular treatment for ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2013;368:914–23.
36. Ciccone A, Valvassori L, Nichelatti M, Sgoifo A, Ponzio M, Sterzi R, et al. Endovascular treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2013;368:904–13.

37. Nogueira RG, Lutsep HL, Gupta R, Jovin TG, Albers GW, Walker GA, et al. Trevo versus Merci retrievers for thrombectomy revascularisation of large vessel occlusions in acute ischaemic stroke (TREVO 2): a randomised trial. *Lancet*. 2012;380:1231–40.
38. Saver JL, Jahan R, Levy EI, Jovin TG, Baxter B, Nogueira RG, et al. Solitaire flow restoration device versus the Merci Retriever in patients with acute ischaemic stroke (SWIFT): a randomised, parallel-group, non-inferiority trial. *Lancet*. 2012;380:1241–9.
39. Berkhemer OA, Fransen PSS, Beumer D, van den Berg LA, Lingsma HF, Yoo AJ, et al. A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2015 ;372:11–20.
40. Saver JL, Goyal M, Bonafe A, Diener H-C, Levy EI, Pereira VM, et al. Stent-retriever thrombectomy after intravenous t-PA vs. t-PA alone in stroke. *N Engl J Med*. 2015;372:2285–95.
41. Jovin TG, Chamorro A, Cobo E, de Miquel MA, Molina CA, Rovira A, et al. Thrombectomy within 8 hours after symptom onset in ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2015;372:2296–306.
42. Campbell BCV, Mitchell PJ, Kleinig TJ, Dewey HM, Churilov L, Yassi N, et al. Endovascular therapy for ischemic stroke with perfusion-imaging selection. *N Engl J Med*. 2015;372:1009–18.
43. Goyal M, Demchuk AM, Menon BK, Eesa M, Rempel JL, Thornton J, et al. Randomized assessment of rapid endovascular treatment of ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2015 ;372:1019–30.

44. Nie X, Pu Y, Zhang Z, Liu X, Duan W, Liu L. Futile Recanalization after Endovascular Therapy in Acute Ischemic Stroke. *BioMed Res Int.* 2018;2018:5879548. doi: 10.1155/2018/5879548.
45. Rabinstein AA, Albers GW, Brinjikji W, Koch S. Factors that may contribute to poor outcome despite good reperfusion after acute endovascular stroke therapy. *Int J Stroke.* 2019;14:23–31.
46. Hussein HM, Saleem MA, Qureshi AI. Rates and predictors of futile recanalization in patients undergoing endovascular treatment in a multicenter clinical trial. *Neuroradiology.* 2018;60:557–63.
47. Hussein HM, Georgiadis AL, Vazquez G, Miley JT, Memon MZ, Mohammad YM, et al. Occurrence and predictors of futile recanalization following endovascular treatment among patients with acute ischemic stroke: a multicenter study. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2010 ;31:454–8.
48. Singer OC, Haring H-P, Trenkler J, Nolte CH, Bohner G, Reich A, et al. Age dependency of successful recanalization in anterior circulation stroke: the ENDOSTROKE study. *Cerebrovasc Dis.* 2013;36:437–45.
49. Molina CA. Futile recanalization in mechanical embolectomy trials: a call to improve selection of patients for revascularization. *Stroke.* 2010;41:842–3.
50. Espinosa de Rueda M, Parrilla G, Manzano-Fernández S, García-Villalba B, Zamarro J, Hernández-Fernández F, et al. Combined Multimodal Computed Tomography Score Correlates With Futile Recanalization After Thrombectomy in Patients With Acute Stroke. *Stroke.* 2015 ;46:2517–22.

51. Cho T-H, Nighoghossian N, Mikkelsen IK, Derex L, Hermier M, Pedraza S, et al. Reperfusion within 6 hours outperforms recanalization in predicting penumbra salvage, lesion growth, final infarct, and clinical outcome. *Stroke*. 2015;46:1582–9.
52. Saver JL, Goyal M, van der Lugt A, Menon BK, Majoie CBLM, Dippel DW, et al. Time to Treatment With Endovascular Thrombectomy and Outcomes From Ischemic Stroke: A Meta-analysis. *JAMA*. 2016;316:1279–88.
53. Consoli A, Rosi A, Coskun O, Nappini S, Di Maria F, Renieri L, et al. Thrombectomy for M1-Middle Cerebral Artery Occlusion: Angiographic Aspect of the Arterial Occlusion and Recanalization: A Preliminary Observation. *Stroke*. 2018;49:1286–9.
54. Renú A, Amaro S, Laredo C, Román LS, Llull L, Lopez A, et al. Relevance of blood-brain barrier disruption after endovascular treatment of ischemic stroke: dual-energy computed tomographic study. *Stroke*. 2015;46:673–9.
55. Kloner RA, King KS, Harrington MG. No-reflow phenomenon in the heart and brain. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2018;315:H550–62.
56. Wieloch T, Nikolich K. Mechanisms of neural plasticity following brain injury. *Curr Opin Neurobiol*. 2006;16:258–64.
57. Alawieh A, Zhao J, Feng W. Factors affecting post-stroke motor recovery: Implications on neurotherapy after brain injury. *Behav Brain Res*. 2018;340:94–101.
58. Tong E, Patrie J, Tong S, Evans A, Michel P, Eskandari A, et al. Time-resolved CT assessment of collaterals as imaging biomarkers to predict clinical outcomes in acute ischemic stroke. *Neuroradiology*. 2017;59:1101–9.

59. Yoo AJ, Zaidat OO, Chaudhry ZA, Berkhemer OA, González RG, Goyal M, et al. Impact of pretreatment noncontrast CT Alberta Stroke Program Early CT Score on clinical outcome after intra-arterial stroke therapy. *Stroke*. 2014;45:746–51.
60. Bhatia R, Bal SS, Shobha N, Menon BK, Tymchuk S, Puetz V, et al. CT angiographic source images predict outcome and final infarct volume better than noncontrast CT in proximal vascular occlusions. *Stroke*. 2011;42:1575–80.
61. Kawiorski MM, Martínez-Sánchez P, García-Pastor A, Calleja P, Fuentes B, Sanz-Cuesta BE, et al. Alberta Stroke Program Early CT Score applied to CT angiography source images is a strong predictor of futile recanalization in acute ischemic stroke. *Neuroradiology*. 2016;58:487–93.
62. Díez-Tejedor E, Fuentes B. Homeostasis as basis of acute stroke treatment: stroke units are the key. *Cerebrovasc Dis*. 2005;20 Suppl 2:129–34.
63. Pulsinelli W. Pathophysiology of acute ischaemic stroke. *Lancet*. 1992;339:533–6.
64. Castro P, Azevedo E, Sorond F. Cerebral Autoregulation in Stroke. *Curr Atheroscler Rep*. 2018;20:37.
65. Reinhard M, Rutsch S, Lambeck J, Wihler C, Czosnyka M, Weiller C, et al. Dynamic cerebral autoregulation associates with infarct size and outcome after ischemic stroke. *Acta Neurol Scand*. 2012;125:156–62.
66. Goyal N, Tsivgoulis G, Pandhi A, Chang JJ, Dillard K, Ishfaq MF, et al. Blood pressure levels post mechanical thrombectomy and outcomes in large vessel occlusion strokes. *Neurology*. 2017; 89:540–7.

67. Leira R, Blanco M, Rodríguez-Yáñez M, Flores J, García-García J. Non-pharmacological neuroprotection: role of emergency stroke management. *Cerebrovasc Dis*. 2006;21 Suppl 2:89–98.
68. Shi Z-S, Loh Y, Walker G, Duckwiler GR, MERCI and Multi-MERCI Investigators. Clinical outcomes in middle cerebral artery trunk occlusions versus secondary division occlusions after mechanical thrombectomy: pooled analysis of the Mechanical Embolus Removal in Cerebral Ischemia (MERCI) and Multi MERCI trials. *Stroke*. 2010;41:953–60.
69. Piccardi B, Arba F, Nesi M, Palumbo V, Nencini P, Giusti B, et al. Reperfusion Injury after ischemic Stroke Study (RISKS): single-centre (Florence, Italy), prospective observational protocol study. *BMJ Open*. 2018;8:e021183.
70. Nawabi J, Flottmann F, Hanning U, Bechstein M, Schön G, Kemmling A, et al. Futile Recanalization With Poor Clinical Outcome Is Associated With Increased Edema Volume After Ischemic Stroke. *Invest Radiol*. 2019;54:282–7.
71. Schönenberger S, Möhlenbruch M, Pfaff J, Mundiyanapurath S, Kieser M, Bendszus M, et al. Sedation vs. Intubation for Endovascular Stroke Treatment (SIESTA) - a randomized monocentric trial. *Int J Stroke*. 2015;10:969–78.
72. Brinjikji W, Pasternak J, Murad MH, Cloft HJ, Welch TL, Kallmes DF, et al. Anesthesia-Related Outcomes for Endovascular Stroke Revascularization: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke*. 2017;48:2784–91.
73. Dąbrowski J, Czajka A, Zielińska-Turek J, Jaroszyński J, Furtak-Niczyporuk M, Mela A, et al. Brain Functional Reserve in the Context of Neuroplasticity after Stroke. *Neural Plast*. 2019;2019:9708905. doi: 10.1155/2019/9708905

74. Hwang K, Hwang G, Kwon O-K, Kim CH, Ban SP, Han M-K, et al. Endovascular Treatment for Acute Ischemic Stroke Patients over 80 Years of Age. *J Cerebrovasc Endovasc Neurosurg.* 2015 ;17:173–9.
75. Azkune Calle I, Bocos Portillo J, Anton-Ladislao A, Gil Garcia A, Gonzalez Diaz E, Gomez-Beldarrain M, et al. Clinical Outcome of Mechanical Thrombectomy for Stroke in the Elderly. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2017;26:582–8.
76. Ribo M, Tomasello A, Lemus M, Rubiera M, Vert C, Flores A, et al. Maximal Admission Core Lesion Compatible With Favorable Outcome in Acute Stroke Patients Undergoing Endovascular Procedures. *Stroke.* 2015;46:2849–52.
77. Sharobeam A, Cordato DJ, Manning N, Cheung A, Wenderoth J, Cappelen-Smith C. Functional Outcomes at 90 Days in Octogenarians Undergoing Thrombectomy for Acute Ischemic Stroke: A Prospective Cohort Study and Meta-Analysis. *Front Neurol.* 2019;10:254.
78. Malhotra A, Wu X, Payabvash S, Matouk CC, Forman HP, Gandhi D, et al. Comparative Effectiveness of Endovascular Thrombectomy in Elderly Stroke Patients. *Stroke.* 2019;50:963–9.
79. Karhi S, Nerg O, Miettinen T, Mäkipaakkanen E, Taina M, Manninen H, et al. Mechanical Thrombectomy of Large Artery Occlusion Is Beneficial in Octogenarians. *In Vivo.* 2018;32:1223–30.
80. Chandra RV, Leslie-Mazwi TM, Oh DC, Chaudhry ZA, Mehta BP, Rost NS, et al. Elderly patients are at higher risk for poor outcomes after intra-arterial therapy. *Stroke.* 2012;43:2356–61.

81. Khan MA, Baird GL, Miller D, Patel A, Tsekhan S, Yaghi S, et al. Endovascular treatment of acute ischemic stroke in nonagenarians compared with younger patients in a multicenter cohort. *J Neurointerventional Surg.* 2017;9:727–31.
82. Broussalis E, Weymayr F, Hitzl W, Unterrainer AF, Trinkka E, Killer M. Endovascular mechanical recanalization of acute ischaemic stroke in octogenarians. *Eur Radiol.* 2016;26:1742–50.
83. Son S, Kang D-H, Hwang Y-H, Kim Y-S, Kim Y-W. Efficacy, safety, and clinical outcome of modern mechanical thrombectomy in elderly patients with acute ischemic stroke. *Acta Neurochir (Wien).* 2017;159:1663–9.
84. Duffis EJ, He W, Prestigiacomo CJ, Gandhi CD. Endovascular treatment for acute ischemic stroke in octogenarians compared with younger patients: a meta-analysis. *Int J Stroke.* 2014;9:308–12.
85. Arkadir D, Eichel R, Gomori JM, Ben Hur T, Cohen JE, Leker RR. Multimodal reperfusion therapy for large hemispheric infarcts in octogenarians: is good outcome a realistic goal? *AJNR Am J Neuroradiol.* 2012;33:1167–9.
86. Parrilla G, Carreón E, Zamarro J, Espinosa de Rueda M, García-Villalba B, Marín F, et al. Recanalization and mortality rates of thrombectomy with stent-retrievers in octogenarian patients with acute ischemic stroke. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2015;38:288–94.
87. Qureshi AI, Suri MFK, Georgiadis AL, Vazquez G, Janjua NA. Intra-arterial recanalization techniques for patients 80 years or older with acute ischemic stroke: pooled analysis from 4 prospective studies. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2009;30:1184–9.

88. Zeevi N, Kuchel GA, Lee NS, Staff I, McCullough LD. Interventional stroke therapies in the elderly: are we helping? *AJNR Am J Neuroradiol*. 2012;33:638–42.
89. Alawieh A, Zaraket F, Alawieh MB, Chatterjee AR, Spiotta A. Using machine learning to optimize selection of elderly patients for endovascular thrombectomy. *J Neurointerventional Surg*. 2019;11:847–51.
90. Alawieh A, Starke RM, Chatterjee AR, Turk A, De Leacy R, Rai AT, et al. Outcomes of endovascular thrombectomy in the elderly: a “real-world” multicenter study. *J Neurointerventional Surg*. 2019;11:545–53.
91. Kim DH, Kim SU, Sung JH, Lee DH, Yi HJ, Lee SW. Significances and Outcomes of Mechanical Thrombectomy for Acute Infarction in Very Elderly Patients: A Single Center Experience. *J Korean Neurosurg Soc*. 2017;60:654–60.
92. Jeon JP, Kim S-E, Kim CH. Endovascular treatment of acute ischemic stroke in octogenarians: A meta-analysis of observational studies. *Clin Neurol Neurosurg*. 2017;161:70–7.
93. Andrews CE, Mouchtouris N, Fitchett EM, Al Saiegh F, Lang MJ, Romo VM, et al. Revascularization and functional outcomes after mechanical thrombectomy for acute ischemic stroke in elderly patients. *J Neurosurg*. 2019 29;1–8.
94. Kuntze Söderqvist Å, Andersson T, Wahlgren N, Kaijser M. Mechanical Thrombectomy in Acute Ischemic Stroke-Patients with Wake-Up Stroke and the Elderly May Benefit as Well. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2016;25:2276–83.

95. Rezai MK, Advani R, Dalen I, Fjetland L, Kurz KD, Kurz MW. Endovascular Thrombectomy in the Elderly: Do Radiological and Clinical Outcomes Differ from Those in Younger Patients? A Prospective Single-Center Experience. *Cerebrovasc Dis.* 2019;47:65–71.
96. Imahori T, Tanaka K, Arai A, Shiomi R, Fujiwara D, Mori T, et al. Mechanical Thrombectomy for Acute Ischemic Stroke Patients Aged 80 Years or Older. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2017;26:2793–9.
97. Jayaraman MV, McTaggart RA. Endovascular Treatment of Anterior Circulation Large Vessel Occlusion in the Elderly. *Front Neurol.* 2017;8:713.
98. Alawieh A, Chatterjee A, Feng W, Porto G, Vargas J, Kellogg R, et al. Thrombectomy for acute ischemic stroke in the elderly: a “real world” experience. *J Neurointerventional Surg.* 2018;10:1209–17.
99. Fierini F, Poggesi A, Pantoni L. Leukoaraiosis as an outcome predictor in the acute and subacute phases of stroke. *Expert Rev Neurother.* 2017;17:963–75.
100. Tateishi Y, Wisco D, Aoki J, George P, Katzan I, Toth G, et al. Large deep white matter lesions may predict futile recanalization in endovascular therapy for acute ischemic stroke. *Interv Neurol.* 2015;3:48–55.
101. Gilberti N, Gamba M, Premi E, Costa A, Vergani V, Delrio I, et al. Leukoaraiosis is a predictor of futile recanalization in acute ischemic stroke. *J Neurol.* 2017;264:448–52.
102. Liu Y, Gong P, Sun H, Zhang S, Zhou J, Zhang Y. Leukoaraiosis is associated with poor outcomes after successful recanalization for large vessel occlusion stroke. *Neurol Sci.* 2019;40:585–91.

103. Henninger N, Lin E, Baker SP, Wakhloo AK, Takhtani D, Moonis M. Leukoaraiosis predicts poor 90-day outcome after acute large cerebral artery occlusion. *Cerebrovasc Dis.* 2012;33:525–31.
104. Fazekas F, Chawluk JB, Alavi A, Hurtig HI, Zimmerman RA. MR signal abnormalities at 1.5 T in Alzheimer's dementia and normal aging. *AJR Am J Roentgenol.* 1987;149:351–6.
105. Giralt-Steinhauer E, Medrano S, Soriano-Tárraga C, Mola-Caminal M, Rasal R, Cuadrado-Godia E, et al. Brainstem leukoaraiosis independently predicts poor outcome after ischemic stroke. *Eur J Neurol.* 2018;25:1086–92.
106. Diprose WK, Diprose JP, Wang MTM, Tarr GP, McFetridge A, Barber PA. Automated Measurement of Cerebral Atrophy and Outcome in Endovascular Thrombectomy. *Stroke.* 2019;50(12):3636-363
107. Pakkenberg B, Pelvig D, Marner L, Bundgaard MJ, Gundersen HJG, Nyengaard JR, et al. Aging and the human neocortex. *Exp Gerontol.* 2003;38:95–9.
108. Rodrigues MAS, Rodrigues TP, Zatz M, Lebrão ML, Duarte YA, Naslavsky MS, et al. Quantitative evaluation of brain volume among elderly individuals in São Paulo, Brazil: a population-based study. *Radiol Bras.* 2019;52:293–8.
109. Walhovd KB, Fjell AM, Reinvang I, Lundervold A, Dale AM, Eilertsen DE, et al. Effects of age on volumes of cortex, white matter and subcortical structures. *Neurobiol Aging.* 2005;26:1261–70.
110. Vinke EJ, de Groot M, Venkatraghavan V, Klein S, Niessen WJ, Ikram MA, et al. Trajectories of imaging markers in brain aging: the Rotterdam Study. *Neurobiol Aging.* 2018;71:32–40.

111. Liu T, Sachdev PS, Lipnicki DM, Jiang J, Geng G, Zhu W, et al. Limited relationships between two-year changes in sulcal morphology and other common neuroimaging indices in the elderly. *NeuroImage*. 2013;83:12–7.
112. Fjell AM, Walhovd KB, Fennema-Notestine C, McEvoy LK, Hagler DJ, Holland D, et al. One-year brain atrophy evident in healthy aging. *J Neurosci*. 2009;29:15223–31.
113. Scahill RI, Frost C, Jenkins R, Whitwell JL, Rossor MN, Fox NC. A longitudinal study of brain volume changes in normal aging using serial registered magnetic resonance imaging. *Arch Neurol*. 2003;60:989–94.
114. Masdeu JC. Future Directions in Imaging Neurodegeneration. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2017;17:9.
115. Pini L, Pievani M, Bocchetta M, Altomare D, Bosco P, Cavedo E, et al. Brain atrophy in Alzheimer's Disease and aging. *Ageing Res Rev*. 2016;30:25–48.
116. Davies RR, Kipps CM. Lobar atrophy in frontotemporal dementia: diagnostic and prognostic implications. *Curr Alzheimer Res*. 2011;8:261–5.
117. Bruun M, Koikkalainen J, Rhodius-Meester HFM, Baroni M, Gjerum L, van Gils M, et al. Detecting frontotemporal dementia syndromes using MRI biomarkers. *NeuroImage Clin*. 2019;22:101711. doi: 10.1016/j.nicl.2019.101711
118. Risacher SL, Saykin AJ. Neuroimaging in aging and neurologic diseases. *Handb Clin Neurol*. 2019;167:191–227.
119. Watson R, O'Brien JT, Barber R, Blamire AM. Patterns of gray matter atrophy in dementia with Lewy bodies: a voxel-based morphometry study. *Int Psychogeriatr*. 2012;24:532–40.

120. Burton EJ, Barber R, Mukaetova-Ladinska EB, Robson J, Perry RH, Jaros E, et al. Medial temporal lobe atrophy on MRI differentiates Alzheimer's disease from dementia with Lewy bodies and vascular cognitive impairment: a prospective study with pathological verification of diagnosis. *Brain J Neurol.* 2009;132:195–203.
121. Van der Zande JJ, Steenwijk MD, Ten Kate M, Wattjes MP, Scheltens P, Lemstra AW. Gray matter atrophy in dementia with Lewy bodies with and without concomitant Alzheimer's disease pathology. *Neurobiol Aging.* 2018;71:171–8.
122. Roquet D, Noblet V, Anthony P, Philippi N, Demuynck C, Cretin B, et al. Insular atrophy at the prodromal stage of dementia with Lewy bodies: a VBM DARTEL study. *Sci Rep.* 2017;7:9437.
123. Seo SW, Ahn J, Yoon U, Im K, Lee J-M, Tae Kim S, et al. Cortical thinning in vascular mild cognitive impairment and vascular dementia of subcortical type. *J Neuroimaging.* 2010;20:37–45.
124. Jung W-B, Mun C-W, Kim Y-H, Park JM, Lee BD, Lee YM, et al. Cortical atrophy, reduced integrity of white matter and cognitive impairment in subcortical vascular dementia of Binswanger type. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2014;68:821–32.
125. Kim GH, Lee JH, Seo SW, Kim JH, Seong J-K, Ye BS, et al. Hippocampal volume and shape in pure subcortical vascular dementia. *Neurobiol Aging.* 2015;36:485–91.
126. Van de Pol L, Gertz H-J, Scheltens P, Wolf H. Hippocampal atrophy in subcortical vascular dementia. *Neurodegener Dis.* 2011;8:465–9.

127. Cortese R, Collorone S, Ciccarelli O, Toosy AT. Advances in brain imaging in multiple sclerosis. *Ther Adv Neurol Disord.* 2019;12:1756286419859722. doi: 10.1177/1756286419859722.
128. Giovannoni G, Cook S, Rammohan K, Rieckmann P, Sørensen PS, Vermersch P, et al. Sustained disease-activity-free status in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis treated with cladribine tablets in the CLARITY study: a post-hoc and subgroup analysis. *Lancet Neurol.* 2011;10:329–37.
- 129 Kappos L, De Stefano N, Freedman MS, Cree BA, Radue E-W, Sprenger T, et al. Inclusion of brain volume loss in a revised measure of “no evidence of disease activity” (NEDA-4) in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2016;22:1297–305.
130. Havrdova E, Galetta S, Hutchinson M, Stefoski D, Bates D, Polman CH, et al. Effect of natalizumab on clinical and radiological disease activity in multiple sclerosis: a retrospective analysis of the Natalizumab Safety and Efficacy in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (AFFIRM) study. *Lancet Neurol.* 2009;8:254–60.
131. Sastre-Garriga J, Pareto D, Rovira À. Brain Atrophy in Multiple Sclerosis: Clinical Relevance and Technical Aspects. *Neuroimaging Clin N Am.* 2017;27:289–300.
132. Steenwijk MD, Geurts JGG, Daams M, Tijms BM, Wink AM, Balk LJ, et al. Cortical atrophy patterns in multiple sclerosis are non-random and clinically relevant. *Brain.* 2016;139:115–26.
133. Rocca MA, Battaglini M, Benedict RHB, De Stefano N, Geurts JGG, Henry RG, et al. Brain MRI atrophy quantification in MS: From methods to clinical application. *Neurology.* 2017;88:403–13.

134. Marciniewicz E, Podgórski P, Szaśiadek M, Bladowska J. The role of MR volumetry in brain atrophy assessment in multiple sclerosis: A review of the literature. *Adv Clin Exp Med*. 2019;28:989–99.
135. Fujimori J, Fujihara K, Ogawa R, Baba T, Wattjes M, Nakashima I. Patterns of regional brain volume loss in multiple sclerosis: a cluster analysis. *J Neurol*. 2020;267:395–405.
136. Lutz T, Bellenberg B, Schneider R, Weiler F, Köster O, Lukas C. Central Atrophy Early in Multiple Sclerosis: Third Ventricle Volumetry versus Planimetry. *J Neuroimaging*. 2017;27:348–54.
137. Chen Z, Ma L. Grey matter volume changes over the whole brain in amyotrophic lateral sclerosis: A voxel-wise meta-analysis of voxel based morphometry studies. *Amyotroph Lateral Scler*. 2010;11:549–54.
138. Mazón M, Vázquez Costa JF, Ten-Esteve A, Martí-Bonmatí L. Imaging Biomarkers for the Diagnosis and Prognosis of Neurodegenerative Diseases. The Example of Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Front Neurosci*. 2018;12:784.
139. Raaphorst J, van Tol MJ, de Visser M, van der Kooi AJ, Majoie CB, van den Berg LH, et al. Prose memory impairment in amyotrophic lateral sclerosis patients is related to hippocampus volume. *Eur J Neurol*. 2015;22:547–54.
140. Sheng L, Ma H, Zhong J, Shang H, Shi H, Pan P. Motor and extra-motor gray matter atrophy in amyotrophic lateral sclerosis: quantitative meta-analyses of voxel-based morphometry studies. *Neurobiol Aging*. 2015;36:3288–99.
141. Galovic M, van Dooren VQH, Postma T, Vos SB, Caciagli L, Borzì G, et al. Progressive Cortical Thinning in Patients With Focal Epilepsy. *JAMA Neurol*. 2019;76:1230-9.

142. Labate A, Cerasa A, Gambardella A, Aguglia U, Quattrone A. Hippocampal and thalamic atrophy in mild temporal lobe epilepsy: a VBM study. *Neurology*. 2008;71:1094–101.
143. Abdelnour F, Mueller S, Raj A. Relating Cortical Atrophy in Temporal Lobe Epilepsy with Graph Diffusion-Based Network Models. *PLoS Comput Biol*. 2015;11:e1004564.
144. Park KM, Kim TH, Mun CW, Shin KJ, Ha SY, Park J, et al. Reduction of ipsilateral thalamic volume
145. Lyoo CH, Ryu YH, Lee MS. Topographical distribution of cerebral cortical thinning in patients with mild Parkinson's disease without dementia. *Mov Disord*. 2010;25:496–9.
146. Pagonabarraga J, Corcuera-Solano I, Vives-Gilabert Y, Llebaria G, García-Sánchez C, Pascual-Sedano B, et al. Pattern of regional cortical thinning associated with cognitive deterioration in Parkinson's disease. *PloS One*. 2013;8:e54980.
147. Wilson H, Niccolini F, Pellicano C, Politis M. Cortical thinning across Parkinson's disease stages and clinical correlates. *J Neurol Sci*. 2019;398:31–8.
148. Huang P, Lou Y, Xuan M, Gu Q, Guan X, Xu X, et al. Cortical abnormalities in Parkinson's disease patients and relationship to depression: A surface-based morphometry study. *Psychiatry Res Neuroimaging*. 2016;250:24–8.
149. Zarei M, Ibarretxe-Bilbao N, Compta Y, Hough M, Junque C, Bargallo N, et al. Cortical thinning is associated with disease stages and dementia in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013;84:875–81.
150. Carriere N, Besson P, Dujardin K, Duhamel A, Defebvre L, Delmaire C, et al. Apathy in Parkinson's disease is associated with nucleus accumbens atrophy: a magnetic resonance

- imaging shape analysis. *Mov Disord*. 2014;29:897–903. 151. Ramírez-Ruiz B, Martí M-J, Tolosa E, Giménez M, Bargalló N, Valldeoriola F, et al. Cerebral atrophy in Parkinson's disease patients with visual hallucinations. *Eur J Neurol*. 2007 Jul;14(7):750–6.
151. Ramírez-Ruiz B, Martí M-J, Tolosa E, Giménez M, Bargalló N, Valldeoriola F, et al. Cerebral atrophy in Parkinson's disease patients with visual hallucinations. *Eur J Neurol*. 2007;14:750–6.
152. Boucetta S, Salimi A, Dadar M, Jones BE, Collins DL, Dang-Vu TT. Structural Brain Alterations Associated with Rapid Eye Movement Sleep Behavior Disorder in Parkinson's Disease. *Sci Rep*. 2016;6:26782. doi: 10.1038/srep26782.
153. Niccolini F, Wilson H, Giordano B, Diamantopoulos K, Pagano G, Chaudhuri KR, et al. Sleep disturbances and gastrointestinal dysfunction are associated with thalamic atrophy in Parkinson's disease. *BMC Neurosci*. 2019;20:55.
154. Chung SJ, Yoo HS, Lee YH, Lee HS, Ye BS, Sohn YH, et al. Frontal atrophy as a marker for dementia conversion in Parkinson's disease with mild cognitive impairment. *Hum Brain Mapp*. 2019;40:3784–94.
155. Zhou C, Guan X-J, Guo T, Zeng Q-L, Gao T, Huang P-Y, et al. Progressive brain atrophy in Parkinson's disease patients who convert to mild cognitive impairment. *CNS Neurosci Ther*. 2020;26:117–25.
156. Prange S, Metereau E, Thobois S. Structural Imaging in Parkinson's Disease: New Developments. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2019;19:50. doi: 10.1007/s11910-019-0964-5.
157. Fanciulli A, Wenning GK. Multiple-system atrophy. *N Engl J Med*. 2015;372:249–63.

158. Kim H-J, Jeon B, Fung VSC. Role of Magnetic Resonance Imaging in the Diagnosis of Multiple System Atrophy. *Mov Disord Clin Pract.* 2017;4:12–20.
159. Chelban V, Bocchetta M, Hassanein S, Haridy NA, Houlden H, Rohrer JD. An update on advances in magnetic resonance imaging of multiple system atrophy. *J Neurol.* 2019;266:1036–45.
160. Saeed U, Compagnone J, Aviv RI, Strafella AP, Black SE, Lang AE, et al. Imaging biomarkers in Parkinson's disease and Parkinsonian syndromes: current and emerging concepts. *Transl Neurodegener.* 2017;6:8. doi: 10.1186/s40035-017-0076-6.
161. Taki M, Ishii K, Fukuda T, Kojima Y, Mori E. Evaluation of cortical atrophy between progressive supranuclear palsy and corticobasal degeneration by hemispheric surface display of MR images. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2004;25:1709–14.
162. Kitagaki H, Hirono N, Ishii K, Mori E. Corticobasal degeneration: evaluation of cortical atrophy by means of hemispheric surface display generated with MR images. *Radiology.* 2000;216:31–8.
163. Boxer AL, Geschwind MD, Belfor N, Gorno-Tempini ML, Schauer GF, Miller BL, et al. Patterns of brain atrophy that differentiate corticobasal degeneration syndrome from progressive supranuclear palsy. *Arch Neurol.* 2006;63:81–6.
164. Brown JA, Hua AY, Trujillo A, Attygalle S, Binney RJ, Spina S, et al. Advancing functional dysconnectivity and atrophy in progressive supranuclear palsy. *NeuroImage Clin.* 2017;16:564–74.

165. Ahn JH, Kim M, Kim JS, Youn J, Jang W, Oh E, et al. Midbrain atrophy in patients with presymptomatic progressive supranuclear palsy-Richardson's syndrome. *Parkinsonism Relat Disord.* 2019;66:80–6.
166. Johnson EB, Gregory S. Huntington's disease: Brain imaging in Huntington's disease. *Prog Mol Biol Transl Sci.* 2019;165:321–69.
167. Fazio P, Paucar M, Svenningsson P, Varrone A. Novel Imaging Biomarkers for Huntington's Disease and Other Hereditary Chorea. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2018;18:85. doi: 10.1007/s11910-018-0890-y.
168. Valdés Hernández MDC, Abu-Hussain J, Qiu X, Priller J, Parra Rodríguez M, Pino M, et al. Structural neuroimaging differentiates vulnerability from disease manifestation in colombian families with Huntington's disease. *Brain Behav.* 2019;9:e01343.
169. Aylward EH, Harrington DL, Mills JA, Nopoulos PC, Ross CA, Long JD, et al. Regional atrophy associated with cognitive and motor function in prodromal Huntington disease. *J Huntingt Dis.* 2013;2:477–89.
170. Baake V, Coppin EM, van Duijn E, Dumas EM, van den Bogaard SJA, Scahill RI, et al. Apathy and atrophy of subcortical brain structures in Huntington's disease: A two-year follow-up study. *NeuroImage Clin.* 2018;19:66–70.
171. Hougaard A, Amin FM, Ashina M. Migraine and structural abnormalities in the brain. *Curr Opin Neurol.* 2014;27:309–14.
172. Colombo B, Messina R, Rocca MA, Filippi M. Imaging the migrainous brain: the present and the future. *Neurol Sci.* 2019;40:49–54.

173. Jia Z, Yu S. Grey matter alterations in migraine: A systematic review and meta-analysis. *NeuroImage Clin.* 2017;14:130–40.
174. Valfrè W, Rainero I, Bergui M, Pinessi L. Voxel-based morphometry reveals gray matter abnormalities in migraine. *Headache.* 2008;48:109–17.
175. Liu J, Lan L, Li G, Yan X, Nan J, Xiong S, et al. Migraine-related gray matter and white matter changes at a 1-year follow-up evaluation. *J Pain.* 2013;14:1703–8.
176. Aktürk T, Tanık N, Serin Hİ, Saçmacı H, İnan LE. Olfactory bulb atrophy in migraine patients. *Neurol Sci.* 2019;40:127–32.
177. Absinta M, Rocca MA, Colombo B, Falini A, Comi G, Filippi M. Selective decreased grey matter volume of the pain-matrix network in cluster headache. *Cephalalgia.* 2012;32:109–15.
178. Yang F-C, Chou K-H, Kuo C-Y, Lin Y-Y, Lin C-P, Wang S-J. The pathophysiology of episodic cluster headache: Insights from recent neuroimaging research. *Cephalalgia.* 2018;38:970–83.
179. May A, Ashburner J, Büchel C, McGonigle DJ, Friston KJ, Frackowiak RS, et al. Correlation between structural and functional changes in brain in an idiopathic headache syndrome. *Nat Med.* 1999;5:836–8.
180. Giorgio A, Lupi C, Zhang J, De Cesaris F, Alessandri M, Mortilla M, et al. Changes in grey matter volume and functional connectivity in cluster headache versus migraine. *Brain Imaging Behav.* 2019 Feb 14. doi: 10.1007/s11682-019-00046-2.

181. Tschirret O, Moreno Legast G, Mansuy A, Mewton N, Buisson M, Hannoun S, et al. Impact of Brain Atrophy on Early Neurological Deterioration and Outcome in Severe Ischemic Stroke Treated by Intravenous Thrombolysis. *Eur Neurol.* 2018;79:240–6.
182. IST-3 collaborative group. Association between brain imaging signs, early and late outcomes, and response to intravenous alteplase after acute ischaemic stroke in the third International Stroke Trial (IST-3): secondary analysis of a randomised controlled trial. *Lancet Neurol.* 2015;14:485–96.
183. Marek M, Horyniecki M, Karpe J, Adamczyk-Sowa M, Walecki J, Kluczevska E. Relationship between stroke severity, extensity of leukoaraiosis, and brain atrophy in patients with ischaemic stroke. *Pol J Radiol.* 2019;84:e80–5.
184. Arba F, Quinn T, Hankey GJ, Ali M, Lees KR, Inzitari D, et al. Cerebral small vessel disease, medial temporal lobe atrophy and cognitive status in patients with ischaemic stroke and transient ischaemic attack. *Eur J Neurol.* 2017;24:276–82.
185. Qu J-F, Chen Y-K, Zhong H-H, Li W, Lu Z-H. Preexisting Cerebral Abnormalities and Functional Outcomes After Acute Ischemic Stroke. *J Geriatr Psychiatry Neurol.* 2019;32:327–35.
186. Pasquier F, Leys D, Weerts JG, Mounier-Vehier F, Barkhof F, Scheltens P. Inter- and intraobserver reproducibility of cerebral atrophy assessment on MRI scans with hemispheric infarcts. *Eur Neurol.* 1996;36:268–72.
187. Scheltens P, Pasquier F, Weerts JG, Barkhof F, Leys D. Qualitative assessment of cerebral atrophy on MRI: inter- and intra-observer reproducibility in dementia and normal aging. *Eur Neurol.* 1997;37:95–9.

188. Scheltens P, Leys D, Barkhof F, Huglo D, Weinstein HC, Vermersch P, et al. Atrophy of medial temporal lobes on MRI in “probable” Alzheimer’s disease and normal ageing: diagnostic value and neuropsychological correlates. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1992;55:967–72.
189. Gonzalo C, Ladrón de Guevara D, Jaimovich R, Brunetti E, Faure E, Gálvez M. Neuroimagen en demencias. *Rev med clin condés*. 2016; 27:338-356.
190. Koedam ELGE, Lehmann M, van der Flier WM, Scheltens P, Pijnenburg YAL, Fox N, et al. Visual assessment of posterior atrophy development of a MRI rating scale. *Eur Radiol*. 2011;21:2618–25.
191. Wahlund L-O, Westman E, van Westen D, Wallin A, Shams S, Cavallin L, et al. Imaging biomarkers of dementia: recommended visual rating scales with teaching cases. *Insights Imaging*. 2017;8:79–90.
192. Evans W. An encephalographic ratio for estimating ventricular enlargement and cerebral atrophy. *Arch Neurol Psychiatry*. 1942;47:931–7.

8. ANEXOS

ANEXO I. ESCALA DE ICTUS DEL NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH (NIHSS)

ESCALA NIHSS	
<p>1a. Nivel de consciencia</p>	<p>0= Alerta, respuestas normales. 1= No alerta, pero responde a mínimos estímulos verbales para obedecer o responder. 2 = No alerta. Requiere estímulos repetidos o dolorosos para realizar movimientos (no estereotipados o reflejos). 3 = Solo respuestas reflejas o falta total de respuestas.</p>
<p>1b. Nivel de consciencia. Preguntas orales Preguntar:</p> <ul style="list-style-type: none"> · ¿En qué mes estamos? y · ¿Qué edad tiene? <p>Puntuar solo la primera respuesta (aproximaciones o rectificaciones deben puntuarse como incorrecto, no ayudar ni dar pistas).</p> <p>Si el paciente no puede emitir sonidos y no está afásico (intubado, mudo, muy disártrico-anártrico, barrera idiomática), puntuar «1». Si el paciente está afásico o estuporoso, puntuar «2»</p>	<p>0 = Ambas respuestas son correctas. 1 = Una respuesta correcta. 2 = Ninguna respuesta correcta.</p>
<p>1c. Nivel de consciencia. Órdenes motoras Ordenar :</p> <ul style="list-style-type: none"> · «Cierre los ojos» y «Ahora abra los ojos», y con el lado no parético · «Cierre la mano haciendo un puño 	<p>0 = Ambas órdenes son correctas. 1 = Una orden correcta. 2 = Ninguna orden correcta.</p>

<p>y luego abra la mano».</p> <p>Si no hay respuesta, hacer el gesto para que el paciente lo imite y posteriormente puntuar. Solo puntuar la primera acción. Si existe algún impedimento físico para realizar estas órdenes, escoger otra orden motora simple.</p>	
<p>2. Mirada conjugada Solo valorar la mirada horizontal de manera voluntaria o con los reflejos oculocefálicos (no permitidos los calóricos).</p> <p>Si el paciente tiene la mirada desviada, pero esta se corrige de manera voluntaria, por contacto visual o de manera refleja, puntuar «1». Si el paciente tiene una paresia periférica de un nervio oculomotor (III, IV o VI), puntuar «1».</p>	<p>0 = Normal. 1 = Paresia parcial de la mirada. Ausencia de paresia total o desviación forzada. 2 = Paresia total o desviación forzada de la mirada conjugada.</p>
<p>3. Visual Explorar los campos visuales por confrontación, cuadrantes superiores e inferiores.</p> <p>Si ceguera unilateral, explorar solo el ojo no ciego. Si ceguera bilateral de cualquier causa, puntuar «3». Si solo existe extinción visual, puntuar «1».</p>	<p>0 = No alteración visual. 1 = Hemianopsia parcial. 2 = Hemianopsia completa. 3 = Ceguera total.</p>
<p>4. Paresia facial Ordenar enseñar los dientes, sonreír o hacer mímica para que el paciente lo imite.</p> <p>Si el paciente está afásico o poco reactivo, dar un estímulo doloroso para observar la mueca.</p>	<p>0 = Movimiento normal y simétrico. 1 = Borramiento del surco nasogeniano o mínima asimetría al sonreír. 2 = Parálisis total o casi total de la zona inferior de la hemicara. 3 = Parálisis completa con ausencia de movimiento en la zona superior e inferior de la hemicara o bilateral</p>

<p>5. Paresia del brazo Explorar el lado no parético en primer lugar.</p> <p>Ordenar levantar y extender el brazo. No valorar la fuerza de la mano.</p> <p>Si el paciente está en decúbito, la posición del brazo extendido es de 45°. Si el paciente está sentado, la posición del brazo extendido es de 90°.</p> <p>En segundo lugar se explora el lado parético.</p>	<p>Lado derecho 0 = Mantiene la posición durante 10 segundos. 1 = Claudicación en menos de 10 segundos, aunque la extremidad no llega a contactar con la cama. 2 = Puede levantar la extremidad, pero esta contacta con la cama en menos de 10 segundos. 3 = Existe movimiento de la extremidad, pero no la levanta contra gravedad o cae inmediatamente. 4 = Ausencia total de movimiento. 9 = Extremidad amputada a nivel proximal o inmovilizada. No sumar en la puntuación global.</p> <p>Lado izquierdo 0 = Mantiene la posición durante 10 segundos. 1 = Claudicación en menos de 10 segundos, aunque la extremidad no llega a contactar con la cama. 2 = Puede levantar la extremidad, pero esta contacta con la cama en menos de 10 segundos. 3 = Existe movimiento de la extremidad, pero no la levanta contra gravedad o cae inmediatamente. 4 = Ausencia total de movimiento. 9 = Extremidad amputada a nivel proximal o inmovilizada. No sumar en la puntuación global.</p>
<p>6. Paresia de la pierna Ordenar levantar la pierna extendida y mantenerla a 30°.</p> <p>Explorar la pierna no parética en primer lugar, y posteriormente el lado parético.</p>	<p>Lado derecho 0 = Mantiene la posición durante 5 segundos. 1 = Claudicación en menos de 5 segundos, aunque la extremidad no llega a contactar con la cama. 2 = Puede levantar la extremidad, pero esta contacta con la cama en menos de 5 segundos. 3 = Existe movimiento de la extremidad, pero no la levanta contra gravedad o cae inmediatamente. 4 = Ausencia total de movimiento. 9 = Extremidad amputada a nivel proximal o inmovilizada. No sumar en la puntuación global.</p>

	<p>Lado izquierdo</p> <p>0 = Mantiene la posición durante 5 segundos.</p> <p>1 = Claudicación en menos de 5 segundos, aunque la extremidad no llega a contactar con la cama.</p> <p>2 = Puede levantar la extremidad, pero esta contacta con la cama en menos de 5 segundos.</p> <p>3 = Existe movimiento de la extremidad, pero no la levanta contra gravedad o cae inmediatamente.</p> <p>4 = Ausencia total de movimiento.</p> <p>9 = Extremidad amputada a nivel proximal o inmovilizada. No sumar en la puntuación global.</p>
<p>7. Dismetría Explorar dedo-nariz y talón-rodilla con los ojos abiertos.</p> <p>En caso de existir un déficit motor que impida valorar la disimetría, puntuar como ausente «0».</p>	<p>0 = Ausente.</p> <p>1 = Presente en una extremidad.</p> <p>2 = Presente en dos extremidades.</p> <p>Si presente, detallar (pero no sumar en la puntuación global).</p> <p>Brazo derecho: a = Sí; b = No; 9 = Extremidad amputada a nivel proximal o inmovilizada.</p> <p>Brazo izquierdo: a = Sí; b = No; 9 = Extremidad amputada a nivel proximal o inmovilizada.</p> <p>Pierna derecha: a = Sí; b = No; 9 = Extremidad amputada a nivel proximal o inmovilizada.</p> <p>Pierna izquierda: a = Sí; b = No; 9 = Extremidad amputada a nivel proximal o inmovilizada.</p>
<p>8. Sensibilidad Con aguja, o ver la retirada ante estímulo doloroso en el paciente obnubilado.</p> <p>Explorar cara, brazos, tronco, abdomen y piernas (no tener en cuenta manos o pies). Solo valorar hipoestesia relacionada con el ictus (no hipoestesia por neuropatía, etc.).</p> <p>Si alteración bilateral o en coma,</p>	<p>0 = Normal.</p> <p>1 = Leve o moderada hipoestesia (posible anestesia algésica, pero el paciente nota que se le toca).</p> <p>2 = Anestesia grave o total (no nota que se le toca)</p>

puntuar «2».	
<p>9. Lenguaje En la evaluación del lenguaje se tienen en cuenta las respuestas a los ítems previos realizados hasta el momento (grado de comprensión y expresión).</p> <p>Solicitar que describa lo que sucede en el dibujo, denominar las figuras dibujadas, leer la lista de palabras y frases.</p> <p>Si intubación traqueal o mudo, hacer escribir.</p> <p>Si en coma, puntuar «3».</p>	<p>0 = Normal, no afasia. 1 = Afasia leve o moderada. 2 = Afasia grave (imposible entenderse con el interlocutor). 3 = Mudo con comprensión nula.</p>
<p>10. Disartria A pesar de la afasia, valorar solo la articulación.</p> <p>Si afasia = 3 (mudo), valorar como Disartria = 0.</p>	<p>0 = Normal. 1 = Leve o moderada, puede ser entendido, aunque con dificultad. 2 = Grave, ininteligible o mudo/anártrico (con independencia de la presencia de afasia). 9 = Intubado u otras barreras físicas. No sumar en la puntuación global.</p>
<p>11. Extinción-Negligencia-Inatención Ya explorada la extinción visual y la extinción sensitiva.</p> <p>Valorar la anosognosia (falta de reconocimiento de la presencia del déficit) o negligencia visoespacial (con la lectura de palabras largas o durante la descripción del dibujo).</p> <p>En pacientes en coma, puntuar «2».</p>	<p>0 = Sin alteraciones. 1 = Inatención o extinción en una de las modalidades visual, táctil, espacial o corporal. 2 = Hemi-inatención o negligencia grave, o a más de una modalidad. No reconoce su propia mano (asomatognosia) o solo reconoce una parte del espacio</p>

ANEXO II. ESCALA DE RANKIN MODIFICADA (mRS)

ESCALA DE RANKIN MODIFICADA (mRS)		
Nivel	Grado de discapacidad	
0	Asintomático	
1	Sin incapacidad importante	Capaz de realizar sus actividades y obligaciones habituales.
2	Leve	Incapacidad de realizar algunas actividades previas, pero capaz de velar por sus intereses y asuntos sin ayuda.
3	Moderada	Síntomas que restringen significativamente su estilo de vida o impiden su subsistencia totalmente autónoma.
4	Moderadamente grave	Síntomas que impiden claramente su subsistencia independiente, aunque sin necesidad de atención continua.
5	Grave	Totalmente dependiente, necesita asistencia constante día y noche.
6	Muerte	

ANEXO III. REGISTRO DE REPERFUSIÓN DEL HCUV

REGISTRO TERAPIAS DE REPERFUSIÓN CENTRO TERCIARIO DE ICTUS HCUV. Red de Ictus

❖ Fecha de tratamiento:

Activación Código Ictus		Procedencia	
Intrahospitalario		Valladolid Este	
112		Valladolid Oeste	
HRH		Palencia	
HRC		Medina del Campo	
HMC		Zamora	
Salamanca		Salamanca	
Ávila		Segovia	
Segovia		Ávila	
Zamora		Otros	

❖ Antecedentes personales

○ Edad:

○ Sexo :

○ Rankin previo:

Fumador (activo o ex fumador < 5 años)		
Alcohol (> 40 g al día)		
HTA		
Diabetes Mellitus		
Dislipemia		
Fibrilación Auricular	Previa al Ingreso	
	Diagnosticada durante el Ingreso.	
Cardiopatía Isquémica		
Ictus previo		
AIT previo	< 24 horas	
	>24 horas	

○ Tratamiento previo.

AAS	
Clopidogrel	
Estatinas	
AVK	
Rivaroxabán	
Dabigatrán	
Apixabán	
Edoxabán	
Heparinas	

◆ **Inicio de Síntomas:**
 Inicio conocido Inicio desconocido Despertar

◆ **NIHSS basal :**

◆ **Lateralidad:** Izquierda Derecha Vertebrobasilar

◆ **Ventana terapéutica (para el tratamiento en HCUV)**
 < 4,5 horas > 4,5 horas +Tc perfusión.

◆ **Atención en Hospital intermedio :** Si No

◆ **Variables relacionadas con el hospital intermedio:**

Hora de llegada:

ASPECTS:

<input type="checkbox"/> Fibrinolisis <input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No	Teletctus: <input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No
---	--

Hora Bolo:

Hora Salida hospital intermedio:

◆ **Tiempos de actuación:**

- Hora inicio síntomas/LSN:
Si inicio desconocido poner última vez que se vio asintomático (LSN)

- Hora llegada HCUV:

- Hora TC simple HCUV:

- Hora bolo tPA HCUV:

- Hora Ingle:

- Hora primer pase:

- Hora TICI3/última serie angiográfica:

◆ **Tiempos muestras:**

-Basal:

-15 min tras tPA:

-Antes de Ingle:

-30 minutos tras TICI 3/fin:

-24 horas:

❖ Variables relacionadas con la reperfusión:

○ ESTRATEGIA DE REPERFUSIÓN:

- Fibrinólisis intravenosa
- Fibrinólisis iv + Trombectomía
- Trombectomía Primaria.

○ FIBRINOLÍTICO EMPLEADO

- Alteplasa Dosis:
- Tenecteplase Dosis:

○ N° PASES:

○ ANGIOPLASTIA:

- Sí proximal distal ambas
- No

○ STENTING IMPLANTADO

- Sí proximal distal ambas
- No

○ MODALIDAD TRATAMIENTO ENDOVASCULAR

- Trombectomía SR
- Aspiración proximal
- Trombectomía+ aspiración distal

○ TIPO DE ANESTESIA

- Anestesia general+Intubación orotraqueal
- Sedación
- Intubación de rescate

○ DISPOSITIVO UTILIZADO

- Trevo
- Solitaire.
- Otros

○ DESTINO TRAS TRATAMIENTO ENDOVASCULAR:

○ TICI Inicial:

- Unidad de ictus

○ TICI Final:

- REA
- UVI.

<p>❖ <u>Causas para realizar trombectomía primaria</u></p> <p><input type="checkbox"/> Ventana temporal > 4.5 horas.</p> <p><input type="checkbox"/> Anticoagulado</p> <p><input type="checkbox"/> Otras contraindicaciones para tPA</p>	<p>❖ <u>Complicaciones Procedimiento</u></p> <p><input type="checkbox"/> Ruptura arterial</p> <p><input type="checkbox"/> Disección arterial</p> <p><input type="checkbox"/> Vasoespasmos que requiera tratamiento</p> <p><input type="checkbox"/> Reoclusión</p> <p><input type="checkbox"/> Rotura dispositivo</p> <p><input type="checkbox"/> Complicaciones locales (pseudoaneurisma, fistula..)</p> <p><input type="checkbox"/> Complicaciones Anestesia</p>																
<p>❖ <u>Constantes a la llegada</u></p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <thead> <tr> <th style="width: 25%;">TAS</th> <th style="width: 25%;">TAD</th> <th style="width: 25%;">Tª</th> <th style="width: 25%;">Glucemia</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="height: 20px;"></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>		TAS	TAD	Tª	Glucemia												
TAS	TAD	Tª	Glucemia														
<p>❖ <u>Variables analíticas</u></p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <thead> <tr> <th style="width: 12.5%;">Leucocitos</th> <th style="width: 12.5%;">plaquetas</th> <th style="width: 12.5%;">Hematocrito</th> <th style="width: 12.5%;">HbA1c</th> <th style="width: 12.5%;">TG</th> <th style="width: 12.5%;">Colesterol total</th> <th style="width: 12.5%;">HDL</th> <th style="width: 12.5%;">LDL</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="height: 20px;"></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>		Leucocitos	plaquetas	Hematocrito	HbA1c	TG	Colesterol total	HDL	LDL								
Leucocitos	plaquetas	Hematocrito	HbA1c	TG	Colesterol total	HDL	LDL										
<p>❖ <u>Evolución clínico-radiológica.</u></p> <table style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 50%; vertical-align: top;"> <p><input type="radio"/> Reoclusión.</p> <p><input type="checkbox"/> No</p> <p><input type="checkbox"/> Precoz (< 24 horas)</p> <p><input type="checkbox"/> Diferida.</p> <p><input type="radio"/> Transformación hemorrágica Sintomática:</p> <p><input type="checkbox"/> SI</p> <p><input type="checkbox"/> No</p> <p><input type="radio"/> Evolución Clínica:</p> <p style="padding-left: 20px;">NIHSS 24 horas:</p> <p style="padding-left: 20px;">NIHSS al alta:</p> <p><input type="radio"/> Escala RANKIN</p> <p style="padding-left: 20px;">Al alta:</p> <p style="padding-left: 20px;">Al tercer mes:</p> </td> <td style="width: 50%; vertical-align: top;"> <p><input type="radio"/> Volumen de Infarto en Tc 24 horas (cc): (AXBXC/2)</p> <p><input type="radio"/> Clasificación de la transformación hemorrágica radiológica</p> <p><input type="checkbox"/> No</p> <p><input type="checkbox"/> IH1</p> <p><input type="checkbox"/> IH2</p> <p><input type="checkbox"/> PH1</p> <p><input type="checkbox"/> PH2</p> <p><input type="checkbox"/> rPH</p> <p><input type="radio"/> Edema:</p> <p><input type="checkbox"/> Colapso Ventricular sin desplazamiento de línea media</p> <p><input type="checkbox"/> Desplazamiento de menos de 5mm</p> <p><input type="checkbox"/> Desplazamiento de más de 5mm</p> <p><input type="checkbox"/> Craniectomía descompresiva</p> </td> </tr> </table>		<p><input type="radio"/> Reoclusión.</p> <p><input type="checkbox"/> No</p> <p><input type="checkbox"/> Precoz (< 24 horas)</p> <p><input type="checkbox"/> Diferida.</p> <p><input type="radio"/> Transformación hemorrágica Sintomática:</p> <p><input type="checkbox"/> SI</p> <p><input type="checkbox"/> No</p> <p><input type="radio"/> Evolución Clínica:</p> <p style="padding-left: 20px;">NIHSS 24 horas:</p> <p style="padding-left: 20px;">NIHSS al alta:</p> <p><input type="radio"/> Escala RANKIN</p> <p style="padding-left: 20px;">Al alta:</p> <p style="padding-left: 20px;">Al tercer mes:</p>	<p><input type="radio"/> Volumen de Infarto en Tc 24 horas (cc): (AXBXC/2)</p> <p><input type="radio"/> Clasificación de la transformación hemorrágica radiológica</p> <p><input type="checkbox"/> No</p> <p><input type="checkbox"/> IH1</p> <p><input type="checkbox"/> IH2</p> <p><input type="checkbox"/> PH1</p> <p><input type="checkbox"/> PH2</p> <p><input type="checkbox"/> rPH</p> <p><input type="radio"/> Edema:</p> <p><input type="checkbox"/> Colapso Ventricular sin desplazamiento de línea media</p> <p><input type="checkbox"/> Desplazamiento de menos de 5mm</p> <p><input type="checkbox"/> Desplazamiento de más de 5mm</p> <p><input type="checkbox"/> Craniectomía descompresiva</p>														
<p><input type="radio"/> Reoclusión.</p> <p><input type="checkbox"/> No</p> <p><input type="checkbox"/> Precoz (< 24 horas)</p> <p><input type="checkbox"/> Diferida.</p> <p><input type="radio"/> Transformación hemorrágica Sintomática:</p> <p><input type="checkbox"/> SI</p> <p><input type="checkbox"/> No</p> <p><input type="radio"/> Evolución Clínica:</p> <p style="padding-left: 20px;">NIHSS 24 horas:</p> <p style="padding-left: 20px;">NIHSS al alta:</p> <p><input type="radio"/> Escala RANKIN</p> <p style="padding-left: 20px;">Al alta:</p> <p style="padding-left: 20px;">Al tercer mes:</p>	<p><input type="radio"/> Volumen de Infarto en Tc 24 horas (cc): (AXBXC/2)</p> <p><input type="radio"/> Clasificación de la transformación hemorrágica radiológica</p> <p><input type="checkbox"/> No</p> <p><input type="checkbox"/> IH1</p> <p><input type="checkbox"/> IH2</p> <p><input type="checkbox"/> PH1</p> <p><input type="checkbox"/> PH2</p> <p><input type="checkbox"/> rPH</p> <p><input type="radio"/> Edema:</p> <p><input type="checkbox"/> Colapso Ventricular sin desplazamiento de línea media</p> <p><input type="checkbox"/> Desplazamiento de menos de 5mm</p> <p><input type="checkbox"/> Desplazamiento de más de 5mm</p> <p><input type="checkbox"/> Craniectomía descompresiva</p>																

✦ Complicaciones Sistémicas (señalar más de uno al procede)

- No
- Infección respiratoria
- Infección tracto urinario
- Broncoespasmo
- Insuficiencia respiratoria
- Reagudización ICC
- Otras complicaciones cardiovasculares.
- Embolismo periférico.

✦ Complicaciones Neurológicas.

- No
- Reoclusión.
- Hemorragia Intracraneal sintomática.
- Infarto maligno.
- Crisis Epiépticas
- Síndrome de hiperperfusión.

✦ Clasificación TOAST al alta

- Cardioembólico
- Aterotrombótico
- Lacunar
- Indeterminado
- Otros

✦ Clasificación TOAST al tercer mes.

- Cardioembólico
- Aterotrombótico
- Lacunar
- Indeterminado
- Otros

**ANEXO IV. CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA EL
TRATAMIENTO DE REPERFUSIÓN CEREBRAL
URGENTE DEL ICTUS ISQUÉMICO**

HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSITARIO DE VALLADOLID
SERVICIO DE NEUROLOGÍA – UNIDAD DE ICTUS

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PACIENTE Y SUS FAMILIARES
Tratamiento de reperusión cerebral urgente del ictus isquémico

El/la paciente:

Etiqueta

Num. Hist.:

Apellidos, Nombre:

Nº SS:..... Sexo:

Fecha nac.:..... Edad:.....

DNI num.:

O en su lugar:

D/Dª :
(Nombre y dos apellidos)

Con DNI nº:

Con domicilio en:.....

Provincia:

Como representante:.....del paciente
(Legal o familiar)

En mi caso el tratamiento indicado es (señalar con una x):

- Tratamiento de reperusión endovenosa
- Tratamiento de reperusión endovascular
- Terapia de reperusión combinada

He recibido y leído la hoja de información que se me ha entregado.

He podido hacer preguntas sobre el tratamiento del infarto cerebral mediante procedimientos de neurointervencionismo.

He recibido suficiente información sobre el tratamiento, los beneficios esperados y las posibles complicaciones.

Que recibo copia de este documento.

He sido informado por:

(Nombre y apellidos del neurólogo responsable)

También comprendo que en cualquier momento y sin necesidad de dar explicación, puedo revocar el consentimiento que ahora presto.

Y en tales condiciones:

NO CONSIENTO **CONSIENTO** recibir los tratamientos según el procedimiento que se me ha explicado.

NO CONSIENTO **CONSIENTO** extraer, procesar, almacenar anónimamente y analizar muestras sanguíneas venosas y/o arteriales, así como material trombotico, con fines únicamente científico obtenidos durante la fase aguda del ictus, incluido material para estudios genéticos.

NO CONSIENTO **CONSIENTO** que se usen mis datos clínicos obtenidos como consecuencia de la realización de este tratamiento y durante el resto del ingreso en nuestro Hospital, de manera anónima y respetando la Ley de Protección de Datos de Carácter Personal.

En Valladolid a.....

Fdo: El/la médico

Fdo: El/la paciente

Fdo: El representante legal, familiar.

Ejemplar para el investigador

HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSITARIO DE VALLADOLID
SERVICIO DE NEUROLOGÍA – UNIDAD DE ICTUS

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PACIENTE Y SUS FAMILIARES
Tratamiento de reperusión cerebral urgente del ictus isquémico

El/la paciente:

O en su lugar:

Etiqueta

Num. Hist.:

Apellidos, Nombre:

Nº SS.: Sexo:

Fecha nac.: Edad:

DNI num.:

D/Dª :

(Nombre y dos apellidos)

Con DNI nº:

Con domicilio en:

Provincia:

Como representante:del paciente

(Legal o familiar)

En mi caso el tratamiento indicado es (señalar con una x):

- Tratamiento de reperusión endovenos
- Tratamiento de reperusión endovascular
- Terapia de reperusión combinada

RENUNCIA DEL PACIENTE A RECIBIR INFORMACIÓN

Cuando el facultativo responsable de mi prueba me propuso explicarme sus características, riesgos para la vida así como sus complicaciones, renuncié a recibir dicha información. Y en tales condiciones de las que soy responsable.

NO CONSIENTO **CONSIENTO** recibir los tratamientos según el procedimiento que se me ha explicado.

En Valladolid a.....

Fdo: El/la médico

Fdo: El/la paciente

Fdo: El representante legal, familiar

**ANEXO V: ARTÍCULO: BRAIN ATROPHY AND THE
RISK OF FUTILE ENDOVASCULAR
REPERFUSION IN ACUTE ISCHEMIC STROKE.**

Stroke. 2020 Mar 19:STROKEAHA119028511.

Brain Atrophy and the Risk of Futile Endovascular Reperfusion in Acute Ischemic Stroke

María I. Pedraza¹, MD; Mercedes de Lera, MD;
Daniel Bos, MD, PhD; Ana I. Calleja, MD, PhD; Elisa Cortijo, MD, PhD;
Beatriz Gómez-Vicente, RN; Javier Reyes, RN; María Begoña Coco-Martín, PhD;
Teodoro Calonge, PhD; Jesús Agulla, PhD; Enrique Martínez-Pías, MD; Blanca Talavera, MD;
Santiago Pérez-Fernández, MD; Miguel Schüller, MD; Jorge Galván, MD, PhD;
Miguel Castaño, MD; Mario Martínez-Galdámez, MD; Juan F. Arenillas, MD, PhD

Background and Purpose—We aimed to evaluate the impact of brain atrophy on long-term clinical outcome in patients with acute ischemic stroke treated with endovascular therapy, and more specifically, to test whether there are interactions between the degree of atrophy and infarct volume, and between atrophy and age, in determining the risk of futile reperfusion.

Methods—We studied consecutive patients with acute ischemic stroke with proximal anterior circulation intracranial arterial occlusions treated with endovascular therapy achieving successful arterial recanalization. Brain atrophy was evaluated on baseline computed tomography with the global cortical atrophy scale, and Evans index was calculated to assess subcortical atrophy. Infarct volume was assessed on control computed tomography at 24 hours using the formula for irregular volumes ($A \times B \times C/2$). Main outcome variable was futile recanalization, defined by functional dependence (modified Rankin Scale score >2) at 3 months. The predefined interactions of atrophy with age and infarct volume were studied in regression models.

Results—From 361 consecutive patients with anterior circulation acute ischemic stroke treated with endovascular therapy, 295 met all inclusion criteria. Futile reperfusion was observed in 144 out of 295 (48.8%) patients. Cortical atrophy affecting parieto-occipital and temporal regions was associated with futile recanalization. Total global cortical atrophy score and Evans index were independently associated with futile recanalization in an adjusted logistic regression. Multivariable adjusted regression models disclosed significant interactions between global cortical atrophy score and infarct volume (odds ratio, 1.003 [95% CI, 1.002–1.004], $P < 0.001$) and between global cortical atrophy score and age (odds ratio, 1.001 [95% CI, 1.001–1.002], $P < 0.001$) in determining the risk of futile reperfusion.

Conclusions—A higher degree of cortical and subcortical brain atrophy is associated with futile endovascular reperfusion in anterior circulation acute ischemic stroke. The impact of brain atrophy on insufficient clinical recovery after endovascular reperfusion appears to be independently amplified by age and by infarct volume. (*Stroke*. 2020;51:00-00. DOI: 10.1161/STROKEAHA.119.028511.)

Key Words: angiography ■ atrophy ■ brain ■ carotid arteries ■ outcome ■ reperfusion ■ stroke, acute

Stroke is a leading cause of death and disability worldwide.¹ Endovascular therapy (EVT) has emerged as the standard of care for large vessel occlusion acute ischemic stroke (AIS).²⁻⁷ Unfortunately, regardless of the great advance that EVT provides in acute stroke care, up to 50% of patients with large vessel occlusion AIS do not show sufficient clinical improvement despite a technically successful recanalization through EVT.^{8,9} Thus, futile recanalization is a major clinical problem for patients with AIS treated with EVT.

Different determinants of futile recanalization have been identified, including old age, hypertension, stroke severity, and the absence of collaterals.⁸⁻¹² Understanding the determinants and mechanisms underlying futile reperfusion may help identify new therapeutic targets and allow a more personalized patient selection for EVT.^{13,14} In this regard, an important determinant may be brain reserve,¹⁵ that is to say, the capacity of the brain to recover after AIS. In particular, brain atrophy may be a good indicator of brain reserve,¹⁰ although its influence on

Received November 21, 2019; final revision received February 14, 2020; accepted February 26, 2020.

From the Stroke Program, Department of Neurology, Hospital Clínico Universitario, Valladolid, Spain (M.I.P., M.d.L., A.I.C., E.C., B.G.-V., J.R., M.B.C.-M., E.M.-P., B.T., J.F.A.); Department of Radiology and Nuclear Medicine and Department of Epidemiology, Erasmus MC—University Medical Center Rotterdam, the Netherlands (D.B.); Department of Epidemiology, Harvard T.H. Chan School of Public Health, Boston, MA (D.B.); Neurovascular Research Laboratory, Instituto de Biología y Genética Molecular, Universidad de Valladolid—Consejo Superior de Investigaciones Científicas, Madrid, Spain (B.G.-V., J.A., J.F.A.); Department of Informatics, University of Valladolid, Spain (T.C.); and Neuroradiology Unit, Department of Radiology, Hospital Clínico Universitario, Valladolid, Spain (S.P.-F., M.S., J.G., M.C., M.M.G.).

Correspondence to María I. Pedraza, MD, Av. Ramón y Cajal, 47003. Valladolid, Spain. Email mariapedhue@gmail.com

© 2020 American Heart Association, Inc.

Stroke is available at <https://www.ahajournals.org/journal/str>

DOI: 10.1161/STROKEAHA.119.028511

functional recovery after EVT for AIS has been little studied.¹⁶ Given the strong link between brain atrophy and brain's biological age, we hypothesized that its effect on the clinical response to EVT could be synergistically amplified by chronological age. Moreover, previous studies had shown that the maximum infarct volume tolerable to achieve a good clinical outcome after EVT diminishes progressively with age,¹⁷ but whether this relationship is affected by the degree of brain atrophy remains unknown.

We aimed to evaluate the prognostic impact of brain atrophy on the risk of futile reperfusion in patients with AIS treated with EVT, and more specifically, to test whether there are interactions between the degree of atrophy and infarct volume, and between atrophy and age, in determining the risk of futile reperfusion after EVT.

Methods

Study Design and Patient Selection

We performed a retrospective long-term follow-up observational study, analyzing a prospectively collected brain reperfusion registry at our Regional Stroke Center (Hospital Clínico Universitario Valladolid, Castilla y León, Spain) from May 2015 to November 2018. All patients fulfilled criteria to receive mechanical thrombectomy therapy with or without previous use of intravenous thrombolysis with tPA (tissue-type plasminogen activator). At our Institution, there is no upper age limit to receive EVT, and we follow radiological selection criteria based on International Guidelines. Initial candidates had to fulfill the following additional criteria to enter this study: pre-morbid functional status defined by the modified Rankin Scale score ≤ 2 , (2) intracranial large-artery occlusion affecting internal carotid artery or middle cerebral artery M1 segment, and (3) successful recanalization achieved with EVT, as defined by a modified Treatment in Cerebral Ischemia Scale score 2B, 2C, or 3. The degree of brain atrophy was not assessed before therapy and could not be used as a selection criterion to receive EVT. This study was approved by our Institutional Clinical Research Ethics Committee. Written informed consent was obtained from all patients or their relatives upon admission to the angio-suite, by which they gave allowance to enter their clinical and radiological information into our Reperfusion Registry and to use the data for scientific purposes, in accordance with the Spanish Personal Data Protection law. The database and the original sources of data, including computed tomography (CT) images, are at the disposal of all interested researchers upon reasonable request.

Clinical Data and Baseline Variables

All patients included were clinically managed according to our Institutional protocol, which is based on updated international guidelines. EVT was performed under continuous sedation whenever possible, leaving the indication of general anesthesia for clinical or technical reasons. The front-line endovascular strategy used was left at the discretion of the neuroradiologist in charge. After the procedure, the majority of our patients were admitted directly to our Stroke Unit, where they received subsequent neurological medical management, according to our Institutional protocol. Our Reperfusion Registry includes data pertaining to the following baseline variables: age, sex, pre-morbid functional status defined by the modified Rankin Scale, vascular risk factors (hypertension, diabetes mellitus, alcohol abuse, smoking), history of coronary disease and atrial fibrillation, pretreatment with anticoagulants, time window, and different time intervals. We collected the baseline clinical severity (National Institutes of Health Stroke Scale) and location of arterial occlusion. We obtained pretreatment previous use of tPA, type of anesthesia, and final TICI grade.

Neuroimaging Protocol

On admission, all patients underwent a noncontrast CT, CT angiography, and perfusion CT when indicated (>4.5 hours from onset or

with baseline Alberta Stroke Program Early CT Score 5–7). CT was repeated 24 hours after EVT or earlier if neurological deterioration occurred. All CT imaging was performed using either a 64-slice GE Lightspeed scanner or a 32-slice Toshiba Aquilion, depending on availability. Pretreatment Alberta Stroke Program Early CT Score was assessed on the baseline noncontrast CT by the treating team and recorded in the Registry.

Assessment of Brain Atrophy, Leukoaraiosis, and Infarct Volume

We used the baseline noncontrast CT to assess brain atrophy and leukoaraiosis. Anonymized offline analysis of baseline CTs was performed by a neurologist with expertise in brain imaging (Dr Pedraza) who remained blind to all other clinical and imaging data. To evaluate the interobserver agreement, a random sample of 50 CTs was also analyzed by Dr Martínez-Pías.

Brain atrophy was evaluated using the global cortical atrophy (GCA) scale.¹⁸ This scale systematically evaluates brain atrophy in 13 regions. First, cortical GCA assesses cortical sulci dilatation at frontal, parieto-occipital, and temporal areas. Second, ventricle GCA score is obtained evaluating ventricular dilatation of the frontal, parieto-occipital, temporal, and third ventricles in each hemisphere. For each evaluated region, a score from 0 to 3 is given. No cortical atrophy equals a GCA grade 0, mild atrophy (opening of sulci), a GCA grade 1, moderate atrophy (volume loss of gyri), a GCA grade 2, and severe atrophy knife blade atrophy, a GCA grade 3.¹⁸ Total GCA score ranks from 0 (absence of atrophy) to 39 (maximal atrophy), subdivided into cortical GCA score (rank 0–18) and ventricular GCA (rank 0–21). To study the contribution of brain atrophy in different areas, atrophy scores obtained at frontal, parieto-occipital, temporal, and ventricular regions of both hemispheres were summed. Total score in each region was categorized in normal (absence), mild (scores 1–2), and moderate-severe.^{3–6} Additionally, the Evans index was obtained measuring the ratio of the maximal width of the frontal horns to internal width of cranium. Both diameters were measured in the same CT slice.¹⁹ Leukoaraiosis severity was assessed with Fazekas Scale.²⁰

A control CT was performed in all patients at 24 hours and analyzed by the stroke team to assess the extent of hemorrhagic transformation and brain hypodensity volume as a proxy to infarct volume. Brain hypodensity volume was calculated using the formula for irregular volumes ($A \times B \times C / 2$), where A is the hypodensity's largest diameter; B, the perpendicular diameter; and C, the coronal diameter. Hemorrhagic transformation was classified according to the radiological classification used in the ECASS study (European Cooperative Acute Stroke Study).²¹ In patients showing hemorrhagic transformation, infarct volume was calculated, including the hemorrhage within the hypodensity limits.

Assessment of Futile Reperfusion

Main outcome variable was futile reperfusion, defined as the lack of functional independence at 3 months, despite successful arterial recanalization after EVT. Functional status was assessed 3 months after stroke with the modified Rankin Scale score, which was administered by certified stroke neurologists during a physical visit at our stroke outpatients clinic, whenever possible, or telephonically in the remaining cases. Futile recanalization was defined by a modified Rankin Scale score > 2 . For every patient, the person adjudicating Rankin Scale score was unaware of the scores obtained in brain atrophy scales.

Statistical Analysis

Statistical analyses were performed with SPSS statistical package (IBM SPSS Statistics for Windows, Version 22.0; IBM Corp, Armonk, NY). Continuous variables are reported as mean \pm SD or as median \pm interquartile range. Categorical variables are reported as numbers and proportions. Statistical significance for intergroup differences was assessed by the χ^2 test for categorical variables, Mann-Whitney *U* test, and Student *t* test for continuous variables. All continuous variables, except National Institutes of Health Stroke Scale score, noncontrast CT–Alberta Stroke Program Early CT Score, leukocyte, and platelet count, were normally distributed. The patient

sample was categorized into tertiles for global GCA, cortical GCA, ventricular GCA, and Evans index for some bivariate analyses. First, we attempted to identify baseline variables associated with the degree of brain atrophy, by analyzing the association between main baseline variables and the degree of GCA and Evans index, using crude and adjusted logistic regression models. Second, we studied the association between categories of brain atrophy at every assessed brain region and futile reperfusion. Then, we performed crude and adjusted logistic regression models to evaluate the prognostic impact of GCA and Evans index on long-term clinical outcome, using futile reperfusion as dependent variable, where GCA and Evans index were entered as a continuous variables into the model. And finally, we performed additional adjusted logistic regression models to test whether there were interactions between atrophy and 24-hour brain hypodensity, and between atrophy and age, to determine long-term clinical outcome, entering the terms atrophy \times brain hypodensity and atrophy \times age as independent variables of the models, where brain atrophy was entered as a continuous variable. In every logistic regression model, adjustment was performed by all variables showing a $P < 0.1$ on the respective bivariate analyses, and also by potential confounding baseline variables associated with a higher degree of atrophy in the first analysis. Results of logistic regression models are

shown as odds ratios (ORs) and their correspondent 95% CI. Level of significance was defined as a $P < 0.05$.

Results

Descriptive Analysis

During the study period, 361 consecutive patients with stroke with intracranial internal carotid artery or M1-middle cerebral artery occlusion who received thrombectomy were screened. In 302 patients, it was achieved modified Treatment in Cerebral Ischemia Scale 2b or 3 and 3-month follow-up was available in 295. Reasons for exclusion of the 59 remaining patients were: poor CT imaging quality to rate brain atrophy ($n=2$) and insufficient reperfusion grade after thrombectomy ($n=57$).

The distribution of baseline variables is shown in Table 1. One hundred thirty-eight (46%) were women, mean age was 71 years, 84 patients (28.47%) were older than 80 years, and median National Institutes of Health Stroke Scale score was

Table 1. Demographic and Baseline Variables in the Whole Study Sample and Across the Group of Patients With Good Clinical Outcome and Futile Recanalization

	Total (n=295)	Good Clinical Outcome (n=151)	Futile Recanalization (n=144)	P Value
Age, y, mean \pm SD	71.29 \pm 13.27	68.36 \pm 13.172	74.37 \pm 12.705	0.076
Sex (women), %	137 (46.4%)	66 (43.7%)	71 (49.3%)	0.335
Prior mRS 0, %	239 (81.3%)	130 (86.1%)	109 (76.2%)	0.059
Smoking, %	69 (23.4%)	47 (31.1%)	22 (15.3%)	0.001
Alcohol abuse, %	23 (7.8%)	15 (9.9%)	8 (5.6%)	0.161
Hypertension, %	187 (63.4%)	83 (55%)	104 (72.2%)	0.002
Diabetes mellitus, %	58 (19.7%)	21 (13.9%)	37 (25.7%)	0.011
Hypercholesterolemia, %	93 (31.5%)	49 (32.5%)	44 (30.6%)	0.726
Atrial fibrillation, %	74 (41.1%)	34 (37%)	40 (45.5%)	0.160
On anticoagulants, %	51 (17.3%)	19 (12.6%)	32 (22.2%)	0.029
Extended time window, %	133 (45.1%)	61 (33.1%)	72 (50%)	0.258
Time intervals, median (IQR), min				
Symptom onset to admission	177(70–285)	151 (60–255)	179 (70–286)	0.518
Door to groin	94 (77–115)	93 (76–110)	95(79–119)	0.616
Groin puncture to reperfusion	40 (25–63)	35(22–55)	45 (25–75)	0.813
Onset to reperfusion	350(263–572)	330 (211–62)	390 (291–592)	0.220
Baseline NIHSS, median (IQR)	18 (11–21)	13 (9–19)	19 (15–22)	<0.001
Baseline ASPECTS, median (IQR)	8 (7–10)	9 (8–10)	8 (7–9)	0.005
MCA M1 occlusion, %	252 (85.4%)	133 (88.1%)	119 (82.6%)	0.186
Cardioembolic origin	146 (49.5%)	74 (49%)	72 (50%)	0.970
TICI 3 final reperfusion, %	205(69.5%)	115 (76.2%)	90 (62.5%)	0.025
IV tPA before thrombectomy, %	114 (38.9%)	66 (43.7%)	48 (33.8%)	0.082
General anesthesia, %	101 (36.6%)	43 (31%)	58 (42.3%)	0.135
Symptomatic hemorrhagic transformation, %	23 (7.8%)	2 (8.7%)	21 (91.3%)	<0.001
Total GCA, median (IQR)	9 (5–14)	7 (4–13)	10 (7–16)	<0.001

Results are expressed as mean \pm SD, N (%), or median (IQRs), as appropriate. ASPECTS indicates Alberta Stroke Program Early CT Score; GCA, global cortical atrophy; IQR, interquartile range; IV tPA, intravenous tissue-type plasminogen activator; MCA, middle cerebral artery; mRS, modified Rankin Scale; NIHSS, National Institutes of Health Stroke Scale; and TICI, Treatment in Cerebral Ischemia Scale.

Table 2. Baseline Variables Associated With Atrophy in Each Region

Frontal Cortical Atrophy	Normal	Mild	Moderate-Severe	P Value
Smoking	17 (51.5%)	16 (17.8%)	37 (20.7%)	<0.001
Hypertension	13 (39.4%)	52 (57.8%)	127 (70.9%)	0.001
Cardioembolic origin	9 (27.3%)	41 (45.6%)	98 (54.7%)	0.004
Parieto-occipital cortical atrophy				
Smoking	44 (34.1%)	23 (14.7%)	3 (17.6%)	0.001
Hypertension	68(52.7%)	112(71.8%)	12 (70.6%)	0.003
Diabetes mellitus	18(14%)	35(22.4%)	6 (35.3%)	0.045
Hypercholesterolemia	32 (24.8%)	59 (37.8%)	4 (23.5%)	0.048
Temporal cortical atrophy				
Smoking	35 (42.2%)	27 (17.9%)	8 (11.8%)	<0.001
Hypertension	34 (41%)	110 (72.8%)	48 (67.6%)	<0.001
Diabetes mellitus	7 (8.4%)	30 (19.9%)	22 (32.4%)	0.001
Hypercholesterolemia	18 (21.7%)	57 (37.7%)	20 (29.4%)	0.037
Atrial fibrillation	10 (18.2%)	41 (46.6%)	23 (54.7%)	0.002
Cardioembolic origin	28 (33.7%)	80 (53%)	40 (58.8%)	0.043
Lateral ventricle frontal horn dilatation				
Smoking	58 (35.6 %)	9 (7.6%)	3 (14.3%)	<0.001
Hypertension	93(57.1%)	86(72.9%)	13 (61.9%)	0.024
Lateral ventricle parieto-occipital horn dilatation				
Smoking	60 (35.5%)	8 (8.1%)	2 (6.9%)	<0.001
Lateral ventricle temporal horn dilatation				
Smoking	62 (27.6%)	7 (10.4%)	1 (10%)	0.009
Diabetes mellitus	36 (16%)	19 (28.4%)	4 (40%)	0.021
Third ventricle				
Smoking	30 (44.1%)	24 (21.2%)	16 (13.2%)	<0.001
Hypertension	32(47.1%)	72(63.7%)	88 (72.7%)	0.002
Hypercholesterolemia	11 (16.2%)	40 (35.4%)	44 (36.4%)	0.009
Cardioembolic origin	24 (35.3%)	50 (49.6%)	68 (58.2%)	0.035

18. There were no patients diagnosed previously with dementia or cognitive impairment. Regarding EVT modality, 139 received treatment in an extended time window, and 115 received tPA before EVT. A TICI 3 score was obtained in 210 patients (70%), and general anesthesia was necessary for 105 (37%) patients.

Baseline variables associated with atrophy in each region are shown in Table 2. Hypertension was associated with more severe cortical atrophy and more dilated ventricles in most of the regions. However, smoking was associated with less cortical atrophy and less dilated ventricle in the majority of brain areas.

Brain Atrophy and Futile Recanalization

Third-month follow-up was available in 295 out of 302 patients. The remaining seven patients were transferred to remote hospitals and were lost to follow-up. Futile recanalization was observed in 144 (48.8%) patients. Baseline variables

potentially associated with futile recanalization in bivariate analyses are shown in Tables 1 and 3. The Kappa value for GCA scale was moderate ($\kappa=0.551$). Regarding regional atrophy scores (Table 4), futile recanalization was significantly associated with higher atrophy scores in parieto-occipital regions ($P=0.006$), temporal regions ($P<0.001$), parieto-occipital ventricles ($P=0.001$), and temporal ventricles ($P=0.004$). With respect to scale scores, futile reperfusion was associated with higher scores in cortical GCA scale ($P<0.001$), ventricle GCA scale ($P<0.001$), total GCA scale ($P<0.001$), and Fazekas scale ($P=0.016$). The percentage of patients with good long-term clinical outcome was higher in the lower tertile of cortical GCA scale ($P<0.001$), ventricle GCA scale ($P=0.005$), and total GCA scale ($P=0.002$). The multivariate-adjusted logistic regression model is shown on Table 5; total GCA scale score (OR, 1.155 [95% CI, 1.085–1.229], $P<0.001$) and Evans index (OR, 0.001 [95% CI, 0–0.541], $P=0.035$) were found to be independent predictors of futile recanalization. To assess

Table 3. Bivariate Analysis of Radiological Variables Associated With Futile Recanalization

	Good Clinical Outcome (n=151)	Futile Recanalization (n=144)	P Value
Cortical GCA, median (IQR)	6 (3–8)	7 (4–9)	<0.001
Ventricle GCA, median (IQR)	2 (1–5)	4 (1–8)	<0.001
Total GCA, median (IQR)	7 (4–13)	10 (7–16)	<0.001
Fazekas scale, median (IQR)	2 (1–3)	2 (1–4)	0.016
Evans index, mean±SD	0.28±0.043	0.28±0.042	0.196
Cortical GCA, tertile 3, n (%)	39 (25.8%)	70 (48.6%)	<0.001
Ventricle GCA, tertile 3, n (%)	35 (23.2%)	57 (39.6%)	0.005
Total GCA, tertile 3, n (%)	38(25.2%)	56 (38.9%)	0.002
Evans index, tertile 3, n (%)	39 (25.8%)	47 (32.6%)	0.245

GCA indicates global cortical atrophy; and IQR, interquartile range.

the influence of symptomatic hemorrhagic transformation on these associations, a secondary analysis was performed, excluding the patients with symptomatic hemorrhagic transformation, which showed similar results.

Interaction Between Atrophy, Age and Infarct Volume

Multivariate-adjusted regression models disclosed significant interactions between GCA score and brain infarct volume (OR, 1.003 [95% CI, 1.002–1.004] $P<0.001$) and between GCA score and age (OR, 1.001 [95% CI, 1.001–1.002], $P<0.001$) in determining the risk of futile reperfusion. The Figure illustrates the interactions between brain hypodensity volume and GCA, and between GCA score and age, in determining the risk of futile reperfusion.

Discussion

In this observational study based on a prospective reperfusion registry, brain atrophy emerged as an independent predictor of futile cerebral reperfusion after EVT for anterior circulation AIS. Moreover, it was not only the global cerebral atrophy scale that was independently associated with a worse clinical outcome despite complete reperfusion but also cortical atrophy and subcortical atrophy were predictors of futile reperfusion independently of each other. In addition, significant interactions were found between global brain atrophy and age and between global brain atrophy and infarct volume to determine the risk of futile reperfusion. Taken together, these findings support the notion that brain atrophy plays a crucial role in determining the risk of futile reperfusion after EVT and that the impact of brain atrophy on the response to endovascular reperfusion is synergistically amplified by the patient's chronological age and by acute cerebral infarct volume.

Our main finding is in line with a recent study showing that brain atrophy was independently associated with a worse clinical outcome after EVT, although our study was focused specifically on futile reperfusion.¹⁶ Moreover, in that study, global brain atrophy was automatically quantified using computer software, whereas, in our study, we used the GCA scale. This is a validated visual scale proposed by Pasquier et al¹⁸ in 1996

Table 4. Bivariate Analysis of Cortical and Ventricle Region Associated With Futile Recanalization

	Good Clinical Outcome	Futile Recanalization	P Value
Frontal cortical GCA			
Normal	16 (10.6%)	16 (11.1%)	0.069
Mild	54 (35.8%)	34 (23.6%)	0.069
Mod-severe	81 (53.6%)	94 (65.3%)	0.069
Parieto-occipital cortical GCA			
Normal	78 (51.7%)	50 (34.7%)	0.006
Mild	68 (45%)	82 (56.9%)	0.006
Mod-severe	5 (3.3%)	12 (8.3%)	0.006
Temporal cortical GCA			
Normal	53 (35.1%)	29 (20.1%)	<0.001
Mild	76 (50.3%)	69 (47.9%)	<0.001
Mod-severe	22 (14.6%)	46 (31.9%)	<0.001
Frontal ventricle GCA			
Normal	92 (60.9%)	67 (46.5%)	0.040
Mild	51 (33.8%)	64 (44.4%)	0.040
Mod-severe	8 (5.3%)	13 (9%)	0.040
Parieto-occipital ventricle GCA			
Normal	103 (68.2%)	69 (47.9%)	0.001
Mild	40 (26.5%)	54 (37.5%)	0.001
Mod-severe	8 (5.3%)	21 (14.6%)	0.001
Temporal ventricle GCA			
Normal	125 (82.8%)	96 (66.7%)	0.004
Mild	24 (15.9%)	40 (27.8%)	0.004
Mod-severe	2 (1.3%)	8 (5.6%)	0.004
Third ventricle			
Normal	40 (26.5%)	26 (18.1%)	0.036
Mild	61 (40.4%)	50 (34.7%)	0.036
Mod-severe	50 (33.1%)	68 (47.2%)	0.036

GCA indicates global cortical atrophy; and mod-severe, moderate-severe.

that allowed us to analyze the impact of brain atrophy affecting specific regions and also to study cortical versus subcortical components of brain atrophy. With this regard, temporal lobe and parieto-occipital lateral ventricles were the regions where atrophy seemed to have a greater impact on futile recanalization. In addition, the Evans index, an indicator of subcortical atrophy that can be rapidly calculated by performing simple measures on baseline CT, was also an independent predictor of futile reperfusion. Apart from this study and ours, the role of brain atrophy on the process of clinical recovery after endovascular reperfusion had deserved little attention. Regarding intravenous thrombolysis, brain atrophy was reported to be a predictor of poor outcome in patients with AIS treated with alteplase within the IST-3 (Third International Stroke Trial).²²

Our results suggest that brain atrophy may be a reliable indicator of brain reserve, the expected capacity of the brain

- and clinical outcomes differ from those in younger patients? A prospective single-center experience. *Cerebrovasc Dis*. 2019;47:65–71. doi: 10.1159/000497315
2. Berkhemer OA, Fransen PS, Beumer D, van den Berg LA, Lingsma HF, Yoo AJ, et al; MR CLEAN Investigators. A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2015;372:11–20. doi: 10.1056/NEJMoa1411587
 3. Goyal M, Demchuk AM, Menon BK, Eesa M, Rempel JL, Thornton J, et al; ESCAPE Trial Investigators. Randomized assessment of rapid endovascular treatment of ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2015;372:1019–1030. doi: 10.1056/NEJMoa1414905
 4. Jovin TG, Chamorro A, Cobo E, de Miquel MA, Molina CA, Rovira A, et al; REVASCAT Trial Investigators. Thrombectomy within 8 hours after symptom onset in ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2015;372:2296–2306. doi: 10.1056/NEJMoa1503780
 5. Saver JL, Goyal M, Bonafe A, Diener HC, Levy EI, Pereira VM, et al; SWIFT PRIME Investigators. Stent-retriever thrombectomy after intravenous t-PA vs. t-PA alone in stroke. *N Engl J Med*. 2015;372:2285–2295. doi: 10.1056/NEJMoa1415061
 6. Campbell BC, Mitchell PJ, Kleinig TJ, Dewey HM, Churilov L, Yassi N, et al; EXTEND-IA Investigators. Endovascular therapy for ischemic stroke with perfusion-imaging selection. *N Engl J Med*. 2015;372:1009–1018. doi: 10.1056/NEJMoa1414792
 7. Saver JL, Goyal M, van der Lugt A, Menon BK, Majoie CB, Dippel DW, et al; HERMES Collaborators. Time to treatment with endovascular thrombectomy and outcomes from ischemic stroke: a meta-analysis. *JAMA*. 2016;316:1279–1288. doi: 10.1001/jama.2016.13647
 8. Nie X, Pu Y, Zhang Z, Liu X, Duan W, Liu L. Futile recanalization after endovascular therapy in acute ischemic stroke. *Biomed Res Int*. 2018;2018:5879548. doi: 10.1155/2018/5879548
 9. Molina CA. Futile recanalization in mechanical embolectomy trials: a call to improve selection of patients for revascularization. *Stroke*. 2010;41:842–843. doi: 10.1161/STROKEAHA.110.580266
 10. Rabinstein AA, Albers GW, Brinjikji W, Koch S. Factors that may contribute to poor outcome despite good reperfusion after acute endovascular stroke therapy. *Int J Stroke*. 2019;14:23–31. doi: 10.1177/1747493018799979
 11. Singer OC, Haring HP, Trenkler J, Nolte CH, Bohner G, Reich A, et al. Age dependency of successful recanalization in anterior circulation stroke: the ENDOSTROKE study. *Cerebrovasc Dis*. 2013;36:437–445. doi: 10.1159/000356213
 12. Hussein HM, Georgiadis AL, Vazquez G, Miley JT, Memon MZ, Mohammad YM, et al. Occurrence and predictors of futile recanalization following endovascular treatment among patients with acute ischemic stroke: a multicenter study. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2010;31:454–458. doi: 10.3174/ajnr.A2006
 13. Chandra RV, Leslie-Mazwi TM, Oh DC, Chaudhry ZA, Mehta BP, Rost NS, et al. Elderly patients are at higher risk for poor outcomes after intra-arterial therapy. *Stroke*. 2012;43:2356–2361. doi: 10.1161/STROKEAHA.112.650713
 14. Malhotra A, Wu X, Payabvash S, Matouk CC, Forman HP, Gandhi D, et al. Comparative effectiveness of endovascular thrombectomy in elderly stroke patients. *Stroke*. 2019;50:963–969. doi: 10.1161/STROKEAHA.119.025031
 15. Dąbrowski J, Czajka A, Zielińska-Turek J, Jaroszyński J, Furtak-Niczyporuk M, Mela A, et al. Brain functional reserve in the context of neuroplasticity after stroke. *Neural Plast*. 2019;2019:9708905. doi: 10.1155/2019/9708905
 16. Diprose WK, Diprose JP, Wang MTM, Tarr GP, McFetridge A, Barber PA. Automated measurement of cerebral atrophy and outcome in endovascular thrombectomy. *Stroke*. 2019;50:3636–3638. doi: 10.1161/STROKEAHA.119.027120
 17. Ribo M, Tomasello A, Lemus M, Rubiera M, Vert C, Flores A, et al. Maximal admission core lesion compatible with favorable outcome in acute stroke patients undergoing endovascular procedures. *Stroke*. 2015;46:2849–2852. doi: 10.1161/STROKEAHA.115.010707
 18. Pasquier F, Leys D, Weerts JG, Mounier-Vehier F, Barkhof F, Scheltens P. Inter- and intraobserver reproducibility of cerebral atrophy assessment on MRI scans with hemispheric infarcts. *Eur Neurol*. 1996;36:268–272. doi: 10.1159/000117270
 19. Evans W. An encephalographic ratio for estimating ventricular enlargement and cerebral atrophy. *Arch Neurol Psychiatry*. 1942;47:931–937.
 20. Fazekas F, Chawluk JB, Alavi A, Hurtig HL, Zimmerman RA. MR signal abnormalities at 1.5 T in Alzheimer's dementia and normal aging. *AJR Am J Roentgenol*. 1987;149:351–356. doi: 10.2214/ajr.149.2.351
 21. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, Toni D, Lesaffre E, von Kummer R, et al. Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke. The European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS). *JAMA*. 1995;274:1017–1025.
 22. IST-3 Collaborative Group. Association between brain imaging signs, early and late outcomes, and response to intravenous alteplase after acute ischaemic stroke in the third International Stroke Trial (IST-3): secondary analysis of a randomised controlled trial. *Lancet Neurol*. 2015;14:485–496. doi: 10.1016/S1474-4422(15)00012-5
 23. Jayaraman MV, McTaggart RA. Endovascular treatment of anterior circulation large vessel occlusion in the elderly. *Front Neurol*. 2017;8:713. doi: 10.3389/fneur.2017.00713
 24. Andrews CE, Mouchtouris N, Fitchett EM, Al Saiegh F, Lang MJ, Romo VM, et al. Revascularization and functional outcomes after mechanical thrombectomy for acute ischemic stroke in elderly patients. *J Neurosurg*. 2019;1–8. doi: 10.3171/2018.12.JNS182399
 25. Alawieh A, Chatterjee A, Feng W, Porto G, Vargas J, Kellogg R, et al. Thrombectomy for acute ischemic stroke in the elderly: a “real world” experience. *J Neurointerventional Surg*. 2018;10:1209–1217. doi: 10.1136/neurintsurg-2018-013787
 26. Broussalis E, Weymayr F, Hitzl W, Unterrainer AF, Trinka E, Killer M. Endovascular mechanical recanalization of acute ischemic stroke in octogenarians. *Eur Radiol*. 2016;26:1742–1750. doi: 10.1007/s00330-015-3969-8
 27. Hwang K, Hwang G, Kwon OK, Kim CH, Ban SP, Han MK, et al. Endovascular treatment for acute ischemic stroke patients over 80 years of age. *J Cerebrovasc Endovasc Neurosurg*. 2015;17:173–179. doi: 10.7461/jcen.2015.17.3.173
 28. Sharobeam A, Cordato DJ, Manning N, Cheung A, Wenderoth J, Cappelen-Smith C. Functional outcomes at 90 days in octogenarians undergoing thrombectomy for acute ischemic stroke: a prospective cohort study and meta-analysis. *Front Neurol*. 2019;10:254. doi: 10.3389/fneur.2019.00254
 29. Hussein HM, Saleem MA, Qureshi AI. Rates and predictors of futile recanalization in patients undergoing endovascular treatment in a multicenter clinical trial. *Neuroradiology*. 2018;60:557–563. doi: 10.1007/s00234-018-2016-2
 30. Fierini F, Poggesi A, Pantoni L. Leukoaraiosis as an outcome predictor in the acute and subacute phases of stroke. *Expert Rev Neurother*. 2017;17:963–975. doi: 10.1080/14737175.2017.1371013
 31. Gilberti N, Gamba M, Premi E, Costa A, Vergani V, Delrio I, et al. Leukoaraiosis is a predictor of futile recanalization in acute ischemic stroke. *J Neurol*. 2017;264:448–452. doi: 10.1007/s00415-016-8366-y

ANEXO VI. MODIFIED TREATMENT IN CEREBRAL ISCHEMIA SCORE (m TICI)

MODIFIED TREATMENT IN CEREBRAL ISCHEMIA SCORE (mTICI)		
GRADO		
0		No perfusión.
1		Perfusión anterógrada después de la oclusión inicial, pero limitada a relleno de ramas con escasa o ausente perfusión distal.
2	a	Reperfusión anterógrada de menos del 50% del territorio de la arteria inicialmente ocluida.
	b	Reperfusión anterógrada de más del 50% del territorio de la arteria inicialmente ocluida.
	c	Reperfusión anterógrada de más del 90% del territorio de la arteria inicialmente ocluida.
3		Reperfusión completa anterógrada, sin visualizarse oclusión en ninguna rama distal.

ANEXO VII. CLASIFICACIÓN ETIOLÓGICA TOAST

(Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment)

CLASIFICACIÓN ETIOLÓGICA TOAST

Arterioesclerosis de gran vaso: oclusión o estenosis < 50% de una arteria principal o de una rama cortical, presumiblemente debido a arterioesclerosis. Se acompañara de hallazgos clínicos como afectación cortical, de tronco o cerebelosa. Antecedentes de claudicación intermitente, AITs en el mismo territorio, soplo carotídeo, o pulsos disminuidos apoyaran el diagnóstico. En los hallazgos de imagen, serán característicos los infartos corticales, cerebelosos, de tronco, o subcorticales mayores de 1.5 cm. Se deberá excluir la causa cardioembólica.

Cardioembolismo: divididas en causas de elevado riesgo (probable) y de riesgo medio (posible). Se debe detectar al menos una causa cardiaca para definir como posible o probable ictus cardioembólico. Los hallazgos clínicos y de imagen son similares al aterotrombótico, aunque los AIT suelen ser en más de un territorio.

Oclusión de pequeño vaso (lacunar). Síndrome lacunar, sin disfunción cortical, con o sin evidencia de lesión isquémica menor de 1.5 cm en tronco del encéfalo o sustancia blanca subcortical. Historia de diabetes mellitus e hipertensión arterial apoyan el diagnóstico.

Ictus de otra etiología: causas poco frecuentes, como vasculopatías, trastornos hematológicos, estados de hipercoagulabilidad, etc..

Ictus de etiología indeterminada: 2 o más causas, desconocido (evaluación negativa), evaluación incompleta

