

TRABAJO DE FIN DE GRADO

GRADO DE HIPODENSIDAD DEL CORE Y TRANSFORMACIÓN HEMORRÁGICA DEL INFARTO CEREBRAL TRAS TROMBECTOMÍA PRIMARIA EN VENTANA EXTENDIDA (>4.5 HORAS)

Facultad de Medicina. Universidad de Valladolid
Curso 2018-2019



Universidad de Valladolid

Facultad de Medicina

Autora: Bárbara Yugueros Baena
Director: Juan Francisco Arenillas Lara
Hospital Clínico Universitario de Valladolid
Servicio de Neurología

ÍNDICE

1. RESUMEN	2
2. INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS	3
3. MATERIAL Y MÉTODOS	4
3.1. Diseño del estudio	4
3.2. Selección de pacientes	5
3.3. Protocolo clínico	6
3.4. Protocolo radiológico	7
3.4.1. Protocolo de neuroimagen urgente y variables radiológicas basales	7
3.4.2. Procesamiento del TC simple para evaluar la densidad radiológica del CORE	7
3.4.3. Estimación del grado de transformación hemorrágica	8
3.5. Variables basales clínicas y radiológicas	8
3. 6. Variable pronóstica principal	9
3.7. Variables pronósticas secundarias	9
3.8. Análisis estadístico	10
4. RESULTADOS	10
4.1. Análisis descriptivo de las variables basales	11
4.2. Análisis de las variables pronósticas principal y secundarias	11
5. DISCUSIÓN	12
6. CONCLUSIONES	14
7. TABLAS Y FIGURAS	15
8. BIBLIOGRAFÍA	22
9. ANEXOS	24

1. RESUMEN

Objetivos: Conocer la relación entre el grado de hipodensidad de la zona de core isquémico y el riesgo de transformación hemorrágica (TH) en pacientes tratados con terapia endovascular (TEV) en ventana extendida.

Métodos: Análisis retrospectivo de un registro prospectivo de reperfusión cerebral. Se incluyeron pacientes consecutivos con oclusión proximal de circulación anterior de >4,5 horas de evolución tratados con TEV primario guiado por TC perfusión. Además de las variables del registro, se cuantificó el grado hipodensidad de la zona del core utilizando un software de imagen. Las regiones de interés (ROI) se delimitaron manualmente en TC simple, obteniéndose valor medio y mínimo de Unidades Hounsfield (HU) de las ROI y de sus especulares en hemisferio sano. Endpoint principal: TH tipo hematoma parenquimatoso (PH) y secundario independencia funcional al tercer mes.

Resultados: Se incluyeron 107 pacientes, 48 (44.9%) mujeres, NIHSS basal 16. Desarrollaron PH 33 (31%) pacientes. El ratio de hipodensidad del core ($p = <0,001$) y la mínima HU del core ($p = 0,008$) se asociaron a un mayor riesgo de PH. En la regresión logística, el ratio de hipodensidad [OR <0.001 ($<0.001-0.116$)] fue predictor de PH junto con ASPECTS, grado de reperfusión y anestesia general. La mínima HU [29,4 \pm 4,6] se comportó como variable asociada a mal pronóstico funcional en análisis bivariado pero no tras aplicar modelo de regresión logística.

Conclusiones: Un mayor grado de hipodensidad del core en la TC simple predice un mayor riesgo de TH tipo PH en pacientes con ictus isquémico por oclusión proximal tratados con TEV primario en ventana extendida.

2. INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS

El ictus se define como un déficit neurológico focal y agudo, que ocurre como consecuencia de un trastorno de la circulación sanguínea del sistema nervioso central. Aproximadamente el 80-85% de los ictus son isquémicos, siendo el 15-20% restante de origen hemorrágico(1). Las enfermedades cerebrovasculares suponen una importante causa de morbimortalidad. Según datos del Instituto Nacional de Estadística, en el año 2016 fueron la segunda causa de muerte en ambos sexos, suponiendo la tercera causa de muerte en varones y la primera en mujeres(2).

El tratamiento del ictus isquémico está en continua evolución y ha experimentado un gran avance en los últimos años. El tratamiento de reperfusión incluye la administración de activador tisular del plasminógeno (rt-PA) vía intravenosa en las 4.5 primeras horas tras el inicio de los síntomas y, más recientemente, la terapia endovascular mediante trombectomía mecánica asociada o no a rt-PA iv(3). Una de las complicaciones más graves tras el tratamiento de reperfusión del ictus isquémico es la transformación hemorrágica (TH). Diversos estudios han demostrado que la aparición de hemorragia parenquimatosa (PH) o de hemorragia intracraneal sintomática (ICH) se asocia a un peor pronóstico funcional y a un aumento de la mortalidad (4–6), por lo que mucha de la investigación más reciente va orientada a la búsqueda de predictores de TH, tanto con el tratamiento fibrinolítico como con el endovascular.

Tras los primeros ensayos clínicos pivotaes quedó demostrado el beneficio clínico del tratamiento endovascular en las oclusiones proximales de la circulación anterior cuando este se realiza en las 6 primeras horas del inicio de los síntomas(7). Sin embargo, nuevos ensayos clínicos alargan esta ventana hasta las 24 horas en aquellos pacientes con tejido cerebral potencialmente rescatable(8,9). Esta nueva indicación de realizar tratamiento endovascular en pacientes con mayor tiempo de evolución de los síntomas implica que, aunque exista suficiente tejido cerebral rescatable (zona de penumbra), también hay una mayor probabilidad de encontrarnos un core (el núcleo del infarto, con daño celular irreversible) más evolucionado, que se traducirá radiológicamente como un mayor grado de hipodensidad en la TC simple. Este es uno de los motivos por los que la ventana terapéutica supone una limitación para el tratamiento de los pacientes con ictus isquémico. La presencia de un core evolucionado es un criterio para descartar la fibrinólisis con rt-PA por el mayor riesgo de TH. Sin embargo, no existe evidencia suficiente para afirmar que esto ocurra también para el tratamiento endovascular primario, en el que no se asocia un fibrinolítico que pueda aumentar el riesgo hemorrágico.

Los factores de riesgo para TH en pacientes tratados con rt-PA en ventana precoz se establecieron desde los ensayos ECASS I y ECASS II e incluyen la edad avanzada, mayor déficit neurológico medido como una puntuación NIHSS (National Institute of Health Stroke Score) basal más alta, hipertensión arterial, diabetes mellitus, fibrilación auricular, tratamiento previo con antiagregantes plaquetarios y la presencia de cambios isquémicos precoces o de mayor grado de hipodensidad en la TC inicial (10,11). Es bien conocido que la mayor extensión de los signos precoces de isquemia, evaluados generalmente mediante la escala de ASPECTS (Alberta Stroke Programme Early CT Score), supone un mayor riesgo de TH y un menor beneficio de los tratamientos de reperfusión ya sea mediante fibrinólisis o mediante trombectomía(4,10,12). También se sabe que un mayor grado de hipodensidad observado en la TC simple es un factor de riesgo para TH en los pacientes tratados con rt-PA. Sin embargo, es desconocida esta relación en los pacientes tratados con tratamiento endovascular en ventana tardía (hasta 24 horas del inicio de los síntomas o ictus del despertar).

Por ello, nos planteamos realizar este estudio cuyo objetivo principal es analizar la relación entre el grado de hipodensidad del core isquémico en la TC simple de admisión con la presencia de transformación hemorrágica tras el tratamiento endovascular aislado en pacientes con ictus isquémico de más de 4.5 horas de evolución tras el inicio de los síntomas. Como objetivo secundario nos planteamos analizar la relación entre el grado de hipodensidad radiológica en la TC inicial y el pronóstico funcional de estos pacientes a los 90 días.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

3.1. Diseño del estudio.

Se trata de un estudio unicéntrico, observacional, retrospectivo sobre una base de datos recogida prospectivamente (Registro de Reperfusion cerebral HCUV), longitudinal de seguimiento durante 3 meses de pacientes consecutivos con ictus isquémico tratados con tratamiento endovascular primario en ventana temporal prolongada (más de 4.5 horas).

En el Registro de Reperfusion HCUV se incluyen de forma prospectiva desde enero de 2008 todos los pacientes con ictus isquémico sometidos a terapias de reperfusion cerebral urgente, bien trombólisis endovenosa, bien tratamiento de reperfusion endovascular. El ANEXO 1 muestra las hojas de recogida de variables incluidas en el registro. Sobre la base de datos del registro se añadieron las variables de neuroimagen específicas necesarias para llevar a cabo el presente estudio.

Este estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del HCUV. Se obtuvo consentimiento informado de todos los pacientes incluidos (ANEXO 2). El consentimiento

informado para los tratamientos de reperfusión en HCUV incluye un apartado de consentimiento para el empleo anonimizado de los datos clínicos, de imagen y biológicos, y su inclusión en el registro de reperfusión, siempre respetando lo dispuesto en la Ley de Protección de Datos de Carácter Personal (Ley 15/1999). Esta investigación se diseñó respetando los principios éticos que deben cumplir las investigaciones clínicas con pacientes según la Declaración de Helsinki y el Convenio de Oviedo.

3.2. Selección de los pacientes.

Se estudiaron pacientes ingresados de forma consecutiva en el Hospital Clínico Universitario de Valladolid (HCUV) por ictus isquémico, que recibieron tratamiento endovascular entre mayo de 2015 y noviembre de 2018 y que cumplían los siguientes criterios:

- 1) Duración de los síntomas mayor de 4.5 horas desde el último momento en el que el paciente fue visto sin síntomas, incluyendo los ictus de inicio al despertar o de inicio desconocido.
- 2) Grado de discapacidad previa evaluado mediante la Escala Modificada de Rankin de 0-2 (pacientes independientes funcionalmente previamente al ictus).
- 3) Ser candidato/a a tratamiento endovascular primario del infarto cerebral en ventana extendida, en base al algoritmo diagnóstico de reperfusión cerebral en HCUV (ANEXO 3), según los siguientes criterios de neuroimagen urgente:
 - a. Tomografía craneal simple: ausencia de hemorragia intracraneal, ausencia de signos precoces de infarto cerebral extensos (puntuación igual o mayor a 4 en escala de ASPECTS). No existe contraindicación específica en nuestros protocolos para la realización de tratamiento endovascular en presencia de áreas de hipodensidad evolucionada dentro del área isquémica, sino que lo que excluye es la extensión del core.
 - b. Angio-TC cerebral: evidencia de oclusión intracraneal de gran vaso de circulación anterior, accesible al tratamiento de reperfusión endovascular (oclusión de la arteria carótida interna intracraneal o del segmento proximal M1 de la arteria cerebral media).
 - c. TC perfusión procesado cuantitativamente (software MiStar): Presencia de un patrón target-mismatch (relación entre el área hipoperfundida y el área infartada favorable para la reperfusión), entendido como:
 - Core \geq 1 ml y $<$ 70 ml.
 - Penumbra $>$ 15 ml.
 - Ratio penumbra/core $>$ 1.8.
- 4) Ausencia de tratamiento fibrinolítico previo.
- 5) Ausencia de antecedente de ictus isquémico o hemorrágico previo.

- 6) Obtención de consentimiento informado para terapia de reperfusión cerebral e inclusión en el registro de reperfusión cerebral.

3.3. Protocolo clínico.

La atención a los pacientes incluidos se llevó a cabo según los protocolos del HCUV, que se han desarrollado siguiendo las recomendaciones de las guías clínicas internacionales para el diagnóstico y tratamiento del ictus (3) (<http://icscyl.com/ictus/>). Comienza con la activación extra o intrahospitalaria del llamado “código ictus”, cuyo objetivo es la detección precoz de signos y síntomas sugerentes de ictus isquémico para llevar a cabo las actuaciones adecuadas y el tratamiento del paciente en un centro especializado. Una vez llega el paciente a urgencias se realiza una valoración clínica inmediata por parte de neurología. El grado de afectación neurológica inicial se evalúa mediante la escala NIHSS (ANEXO 4), y el grado de dependencia basal mediante la escala modificada de Rankin (ANEXO 5).

En este estudio, dado que solo se ha incluido a pacientes con más de 4.5 horas de evolución de los síntomas y con oclusión demostrada de la circulación anterior, se realizó tratamiento endovascular primario mediante stents recuperables. Siempre que fue posible, el procedimiento se realizó bajo sedación consciente, optando por la anestesia general en los casos de gran agitación y gravedad que requerían asegurar de la vía aérea. En este último escenario, la recuperación del paciente se realizó en la Unidad de Reanimación durante el mínimo tiempo posible, tras el cual pasaba a la Unidad de Ictus; mientras que cuando se empleó la sedación consciente, el paciente quedaba ingresado en la Unidad de Ictus. Durante el ingreso en la Unidad de Ictus, se siguieron los protocolos de manejo médico y de enfermería de la Unidad de Ictus.

El pronóstico funcional a los 90 días se evaluó mediante la escala modificada de Rankin, considerándose una puntuación de 0-2 como buen pronóstico. Siempre que fue posible, la escala de Rankin se aplicó de forma presencial por un neurólogo vascular certificado para pasar dicha escala en la visita del tercer mes a las consultas de Neurología Vascular del Servicio de Neurología. De no ser posible, se efectuó mediante llamada telefónica al paciente y/o a su familia. En todos los casos, los neurólogos/as evaluadores permanecieron ciegos a la información radiológica basal objeto del estudio.

3.4. Protocolo radiológico.

3.4.1. Protocolo de neuroimagen urgente y variables radiológicas basales

Como parte del protocolo del código ictus se realizó de forma precoz estudio de neuroimagen que incluía: TC simple, angioTC para confirmar la oclusión proximal de la circulación anterior y TC de perfusión. Estos exámenes TC se realizaron en todos los casos utilizando un equipo TC de 64 coronas General Electric Lightspeed. Para determinar si los pacientes tenían patrón target mismatch en la secuencia de perfusión, las imágenes fuente de TC perfusión fueron enviadas online al servidor del software de perfusión MiStar, que de forma automática proporciona una cuantificación de los mapas de perfusión cerebral, determinando el volumen de tejido en core y el volumen de tejido en penumbra isquémica. El patrón target mismatch viene definido por un core inferior a 70 ml y un ratio penumbra/core > 1.8.

Como variables radiológicas basales evaluadas mediante esta exploración de neuroimagen urgente, se registraron:

- Extensión de los signos precoces de infarto cerebral: se evaluaron mediante la puntuación en la escala ASPECTS.
- Lugar de oclusión arterial intracraneal: arteria carótida interna intracraneal o M1.

El grado de reperfusión logrado tras la trombectomía mecánica se valoró de forma angiográfica mediante la escala TICl (Thrombolysis in Cerebral Infarction)(13) (ANEXO 6).

3.4.2. Procesamiento del TC simple para evaluar la densidad radiológica del core.

Las imágenes de la TC simple urgente basal pre-tratamiento fueron analizadas para evaluar el grado de hipodensidad del core del infarto cerebral. Este análisis fue realizado offline empleando el software Horos para iMac, en el laboratorio de la unidad de ictus del centro. Las imágenes a estudiar fueron extraídas, almacenadas y procesadas por un equipo de investigadores (BYB, ACM), de forma ciega al resto de variables clínicas y radiológicas. Para cada paciente, se disponía de la imagen de TC cerebral simple y de la imagen de TC perfusión con los mapas procesados. En un primer momento se realizó la inspección visual de TC simple y TC perfusión, para tener una aproximación a la distribución de las áreas de tejido cerebral isquémico. Sin embargo, la definición de tejido cerebral en core se basó únicamente en las imágenes de TC simple, debido a la cobertura parcial de perfusión cerebral que proporciona el equipo de TC empleado en este estudio. Como core de infarto se definieron aquellas zonas de tejido cerebral que mostraron signos precoces en la TC simple, de forma similar a cuando se evalúan los signos precoces al aplicar la escala ASPECTS. Como signos precoces de isquemia evaluables se consideraron: borramiento o hipodensidad de estructuras córtico-subcorticales, pérdida de diferenciación entre sustancia gris y blanca, y zonas de edematización de surcos corticales (que pueden aparecer como

espontáneamente hiperdensas). Una vez identificadas las áreas de tejido cerebral con cambios precoces en el hemisferio afecto, en cada sección axial se delimitaron de forma manual dichas zonas como regiones de interés (ROI) y, de forma especular, se copiaron y trasladaron las ROI a la parte simétrica del hemisferio contralateral. Los límites de las ROIs fueron definidos por consenso entre las dos investigadoras implicadas en esta fase del proyecto (BYB, ACM). En todos los casos se intentó evitar que el ROI contuviera regiones con líquido cefalorraquídeo o isquemia crónica. Se identificó de forma específica aquellas ROIs con signo precoz en forma de edema de surcos corticales. De cada ROI el software cuantificó la densidad radiológica en forma de Unidades Hounsfield (HU), registrándose la HU media de cada ROI (ANEXO 7). Este procedimiento se repitió para todos los cortes de la TC simple en los que se detectaban zonas con signos precoces de isquemia. Una vez identificadas y cuantificadas las ROIs, se definieron los siguientes parámetros de interés para estudiar el grado global de hipodensidad del core:

- Puntuación mínima de HU del core: mínimo valor de HU obtenido en alguna ROI del core.
- Puntuación media de HU del core: cociente entre el sumatorio de HU de los ROIs isquémicos partido por el número de ROIs.
- Ratio de hipodensidad del core: cociente entre el sumatorio de HU de todas las ROI del hemisferio isquémico y el sumatorio de HU de todas las ROI especulares del hemisferio contralateral.

Cuando en la TC simple no se apreciaron signos precoces de infarto en el lado isquémico (puntuaciones ASPECTS = 10), por consenso se decidió analizar un ROI situado en la región M1 correspondiente a las zonas de la escala ASPECTS, y su correspondiente ROI simétrico en el lado sano.

3.4.3. Estimación del grado de transformación hemorrágica.

Se realizó una nueva TC cerebral de control a las 24 horas o antes en caso de que se produjera deterioro neurológico. En esta TC se valoró la presencia y grado de transformación hemorrágica, definiéndola según la clasificación ECASS, en infartos hemorrágicos (HI) tipos 1 y 2 y en hematomas parenquimatosos tipos 1 y 2 (ANEXO 8).

3.5. Variables basales.

Clínicas. Se registraron las siguientes variables de los sujetos a estudio: demográficas (sexo, edad), factores de riesgo cardiovascular (hipertensión arterial, diabetes, dislipemia, tabaquismo, enolismo), tratamientos previos (antiagregación, anticoagulación), gravedad clínica (determinada mediante la escala NIHSS, inicio conocido del ictus, constantes vitales

al ingreso (presión arterial sistólica y diastólica) y datos analíticos (plaquetas, cifras de glucemia pretratamiento).

Etiológicas. La etiología del ictus se clasificó como cardioembólica, aterotrombótica, indeterminada u otros siguiendo la clasificación TOAST(14).

Terapéuticas. Se clasificó a los pacientes en función de la utilización o no de anestesia general en el procedimiento y el número de pases del dispositivo de reperfusión durante el procedimiento.

Temporales. Se evaluaron los tiempos de actuación en cuatro aspectos: tiempo inicio-puerta (desde que se detecta la clínica hasta que el paciente llega al servicio de urgencias del HCUV), tiempo puerta-neuroimagen (desde que llega al servicio de urgencias del HCUV hasta que se realiza la TC de urgencias), tiempo puerta-ingle (tiempo desde que ingresa en urgencias hasta que se inicia el procedimiento de reperfusión endovascular en la sala de neurointervencionismo); y tiempo ingle-última serie (duración del procedimiento intervencionista hasta que se recanaliza la arteria ocluida).

Radiológicas. Se incluyen la extensión de los signos precoces de isquemia cerebral mediante la escala ASPECTS, el lugar de la oclusión arterial y la presencia o no de oclusión en tándem, el grado de reperfusión final mediante la escala TICl (estableciendo como criterio de reperfusión completa una puntuación 2b-3), la hipodensidad media tanto en el lado enfermo como en el lado sano (medido en HU), la máxima hipodensidad detectada (medida como el valor mínimo de HU), el ratio de hipodensidad entre el lado afecto / lado sano y la presencia o no de edema.

3.6. Variable pronóstica principal.

Se consideró como variable pronóstica principal la presencia en la TC de 24 horas de transformación hemorrágica tipo PH tipos 1 o 2.

3.7. Variables pronósticas secundarias.

Independencia funcional al tercer mes: se tomó como variable secundaria de buen pronóstico la presencia de independencia funcional a los 90 días evaluada mediante la escala modificada de Rankin, considerándose esta como una puntuación de 0-2.

Esta evaluación se realizó en modo de visita presencial y si no fue posible, mediante llamada telefónica (pacientes de fuera del área sanitaria de HCUV).

Transformación hemorrágica sintomática del infarto cerebral: definida como transformación hemorrágica asociada a un empeoramiento neurológico precoz, de 4 o más puntos en la escala NIHSS durante las primeras 48 horas.

3.8. Análisis estadístico.

El análisis estadístico se realizó mediante el programa IBM SPSS Inc (Chicago, Illinois, USA) versión 24. En el análisis descriptivo de las variables basales se calculó la media, mediana, desviación estándar y rangos, de manera que las variables continuas se expresaron como media \pm desviación estándar o como mediana y rango intercuartílico, según procediera en función de si presentaban o no distribución normal. Las variables discretas se expresaron como número de casos (n) y su porcentaje. Para evaluar la normalidad de la distribución de las variables se empleó el test de Kolmogorov-Smirnov.

Posteriormente se realizó un análisis bivariado con todas las variables basales para evaluar su asociación con la variable pronóstica principal (transformación hemorrágica tipo PH) y con las secundarias. Estos análisis bivariados se realizaron empleando el test chi cuadrado para variables cualitativas, el t-student para variables cuantitativas con distribución normal y la U de Mann Whitney para variables cuantitativas no normales. Las variables relacionadas con el grado de hipodensidad se analizaron por un lado como variables continuas y por otro fueron categorizadas en terciles. Posteriormente, se realizaron modelos de regresión logística multivariante ajustados, que incluyeron como variables independientes a la hipodensidad del core y al resto de variables que mostraron una asociación con $p < 0.1$ en el modelo bivariado. Los resultados de los modelos de regresión logística multivariante se expresaron como razón de probabilidades (odds ratio, OR) con sus correspondientes intervalos de confianza (IC) al 95%. Finalmente, en caso de observarse asociación independiente de la variable de hipodensidad con las variables pronósticas en los modelos de regresión ajustados, se realizaron curvas Receiver Operating Characteristic (ROC) en búsqueda del punto de corte más discriminativo para incluir la variable dicotomizada en un nuevo modelo de regresión. Definimos significancia estadística como un p valor < 0.05 .

4. RESULTADOS

Desde el 1-05-2015 hasta el 18-10-2018, 648 pacientes con ictus isquémico fueron sometidos a tratamiento de reperusión en el HCUV, de los cuales 242 presentaban una ventana terapéutica mayor de 4.5 h, incluyendo inicio desconocido (30) y del despertar (39). De estos 242 pacientes, 117 presentaban oclusiones del segmento M1 de la ACM o TICA y fueron tratados con tratamiento endovascular primario. De estos 117 pacientes, 10 fueron excluidos por no disponer de TC basal adecuado para su análisis, quedando una muestra final de $n = 107$. Dos de estos pacientes no presentaban TC de control a las 24 horas.

4.1. Análisis descriptivo de las variables basales.

La distribución de la edad en el grupo de sujetos a estudio fue de 73.4 ± 11.5 años, con un 44.9% (48) de mujeres. La puntuación mediana de la escala NIHSS basal fue de 16 (rango intercuartílico 10-20).

La distribución del resto de variables basales aparece en la TABLA 1. Entre ellas destaca un 50.5% (54) de ictus de etiología cardioembólica y una mediana de tiempo inicio-puerta (en minutos) de 490 (rango intercuartílico 327-690).

4.2. Análisis de las variables pronósticas principal y secundarias.

Variable pronóstica principal.

En el análisis bivariado (TABLA 2) se halló asociación estadísticamente significativa entre la transformación hemorrágica tipo PH y la hipodensidad media en el hemisferio enfermo ($p=0.018$), el valor mínimo de hipodensidad ($p=0.008$) y el ratio de hipodensidad lado afecto / sano ($p<0.001$). El resto de variables asociadas con la transformación hemorrágica tipo PH aparecen en dicha tabla (TABLA 2).

Al categorizar en terciles las variables Ratio de hipodensidad afecto / sano y Valor mínimo de hipodensidad encontramos asociación significativa entre la distribución por terciles del ratio de hipodensidad ($p=0.027$) y la presencia de PH y entre los terciles de la mínima hipodensidad y la presencia de PH ($p=0.008$). Para ambas variables, a mayor hipodensidad, mayor porcentaje de PH.

En el modelo de regresión logística multivariable ajustado emergieron como predictores pronósticos independientes (TABLA 5) la puntuación ASPECTS basal [OR 0.713 (0.519-0.979) $p=0.037$], la reperusión completa [OR 0.153 (0.031-0.749) $p=0.021$], la necesidad de anestesia general durante el procedimiento [OR 4.397 (1.543-12.531) $p=0.006$] y el ratio de hipodensidad afecto / sano [OR <0.001 (<0.001 -0.116) $p=0.016$].

Una vez observados los resultados del modelo de regresión logística se realizó una curva ROC entre el ratio de hipodensidad y la transformación hemorrágica tipo PH, que se muestra en la FIGURA 5. A pesar de observarse un área bajo la curva significativa (AUC 0.729, $p<0.001$), no se pudo identificar un punto de corte con la suficiente sensibilidad y especificidad para dicotomizar la variable de interés.

Variables pronósticas secundarias.

Transformación hemorrágica sintomática (THS) del infarto cerebral: hubo 9 casos de THS. No se encontró asociación significativa entre las variables radiológicas y la presencia de THS (TABLA 3). Como predictor independiente de THS se encontró la presencia de reperusión completa tras el tratamiento endovascular [OR 0.142 (0.025 – 0.820) $p=0.029$].

Pronóstico al tercer mes: en el análisis bivariado (TABLA 4) se halló asociación estadísticamente significativa entre el buen pronóstico al tercer mes y la hipodensidad media en el hemisferio enfermo ($p=0.04$) y el valor mínimo de hipodensidad ($p=0.05$). Sin embargo, las variables relacionadas con la densidad radiológica no se identificaron como predictores independientes de mal pronóstico a largo plazo en el correspondiente modelo de regresión logística. Como predictores pronósticos independientes en dicha regresión logística surgieron: reperfusión completa, necesidad de anestesia general, tabaquismo activo, puntuación NIHSS basal y glucemia pre-tratamiento. Los resultados se muestran en la TABLA 6.

5. DISCUSIÓN

Hemos realizado este estudio en pacientes con ictus isquémico de circulación anterior de más de 4.5 horas de evolución tratados mediante trombectomía mecánica primaria para tratar de determinar si una mayor hipodensidad radiológica en la TC cerebral inicial supone un factor de riesgo de transformación hemorrágica tipo PH. La principal novedad metodológica del estudio es que el core del infarto cerebral no se analiza solo por la extensión o volumen de los signos precoces, como en la mayoría de estudios precedentes, sino principalmente por el grado de hipodensidad global evaluado mediante las Unidades Hounsfield de densidad radiológica. El resultado principal del estudio es que el ratio de hipodensidad del lado afecto respecto al lado sano es un factor de riesgo independiente para PH en este tipo de pacientes. Este hallazgo puede ser relevante clínicamente, ya que se ha descrito una asociación entre la transformación tipo PH y reperfusión fútil tras el tratamiento endovascular, aunque la hemorragia no se asocia a deterioro neurológico precoz(12). Sin embargo, en nuestro estudio el grado de hipodensidad radiológica no llegó a mostrarse como un predictor de peor pronóstico funcional a largo plazo, probablemente por un tamaño muestral insuficiente. En consecuencia, nuestros resultados no permiten identificar un subgrupo de pacientes en ventana extendida que no obtengan beneficio clínico de la trombectomía primaria.

Nuestro resultado está en línea con observaciones previas, en las que se identifica una mayor extensión de los signos precoces de isquemia en la TC cerebral inicial, tanto en volumen como en ASPECTS, como factor de riesgo para transformación hemorrágica(4,5,10). Sin embargo, en nuestra revisión de la literatura no hemos encontrado estudios con este subgrupo de pacientes ni en los que se realice una evaluación del grado de hipodensidad radiológica con un método de análisis de imagen igual o análogo al nuestro.

Como posible explicación fisiopatológica de la relación entre la mayor hipodensidad del core y el mayor riesgo de PH, hipotetizamos que una mayor hipodensidad radiológica traduciría un proceso de necrosis y edema citotóxico más evolucionado en el tejido cerebral, como sugiere el resultado de estudios que muestran una correlación entre las Unidades Hounsfield de las áreas cerebrales con signos precoces de isquemia en la TC simple con lesiones más hiperintensas en las secuencias FLAIR de la Resonancia Magnética cerebral(15). El daño vascular, endotelial y de barrera hematoencefálica producido por la isquemia avanzada, asociado a mecanismos celulares inflamatorios básicos como podría ser el estrés oxidativo, estrés nitrosativo o excitotoxicidad, implicaría mayor riesgo de hemorragia con la reperfusión(16,17). Otra hipótesis adicional que merecería ser testada sería que la respuesta neuroinflamatoria post-isquémica en el momento de producirse la reperfusión endovascular podría estar más expresada teniendo en cuenta su perfil temporal, con la consiguiente mayor expresión de moléculas que incrementan la apoptosis neuronal y glial y el daño de la barrera hematoencefálica, como las nucleasas o las metaloproteinasas de la matriz, entre otras(16,18). Si fuese cierto que los pacientes con lesiones más hipodensas tienen una respuesta neuroinflamatoria más intensa, estos pacientes podrían beneficiarse de una estrategia de neuroprotección combinada asociada a la terapia de reperfusión endovascular (fármacos antioxidantes, antiinflamatorios, neuroprotección multimodal), como la que se está evaluando en algunos ensayos clínicos recientes, como el ensayo URICO-ICTUS(19–21). Por otra parte, también cabría considerar si estos pacientes con lesiones más evolucionadas podrían beneficiarse de estrategias de reperfusión vascular asociadas a un menor riesgo de causar daño endotelial peri-procedimiento, como podría ser la tromboaspiración frente a la trombectomía con stent-retriever(22), que es la modalidad usada en la mayoría de pacientes de nuestra serie.

En este estudio, surgieron otras variables pronósticas independientes para la transformación hemorrágica tipo PH: ASPECTS basal bajo, ausencia de reperfusión completa y necesidad de anestesia general durante el procedimiento. La asociación de una puntuación basal baja en la escala de ASPECTS y la ausencia de reperfusión completa con la transformación hemorrágica ya había sido descrita en otros estudios (5,23,24). Por otra parte, llama la atención la asociación de la anestesia general con un mayor riesgo de PH y con un peor pronóstico, aunque este resultado también está en línea con estudios previos(25). La mayor incidencia de transformación hemorrágica en estos pacientes podría deberse a que la anestesia general se indica de entrada a aquellos pacientes con un peor estado general de base y en los que se prevén mayores dificultades técnicas durante el tratamiento de reperfusión. También podría influir la mayor dificultad con la anestesia general frente a la sedación consciente para mantener una estabilidad hemodinámica durante el procedimiento,

lo que podría tener efectos deletéreos sobre la perfusión cerebral(26). Por último, cabría plantearse si la administración durante la anestesia general de altas concentraciones de oxígeno a tejidos previamente hipóxicos podría tener relación con un mayor daño por reperfusión, al ponerse en marcha reacciones de hipoxia-reoxigenación que llevarían de nuevo a la liberación de radicales libres de oxígeno y al daño celular, de manera análoga a lo que ocurre con la reanimación neonatal con altas concentraciones de oxígeno(27,28). Además del posible sesgo de selección, serían necesarios más estudios para conocer qué otros factores podrían estar implicados en el mayor riesgo de transformación hemorrágica y peor pronóstico funcional en los pacientes tratados con anestesia general.

Nuestro estudio tiene algunas limitaciones. Hemos empleado una muestra ampliamente seleccionada y homogénea de oclusiones proximales de más de 4.5 horas de evolución, por lo que el resultado no es generalizable a pacientes tratados con trombólisis endovenosa previa o con una duración de los síntomas menor de 4.5 horas. Por ello, nuestros resultados deben interpretarse con cautela y requieren ser validados en una muestra de pacientes preferiblemente mayor y replicarse para otro tipo de pacientes. Otra de las limitaciones de este estudio es el método de análisis empleado para valorar la hipodensidad, que consistió en la delimitación manual de ROI en las áreas con signos precoces de isquemia, y que podría mejorarse con el desarrollo de un software que automatizara este proceso y lo hiciera más reproducible. Por último, el significado clínico de este resultado queda limitado por la ausencia de un punto claro de corte de hipodensidad en la curva ROC con suficiente valor predictivo positivo y negativo como para poder ser aplicado a la práctica clínica.

6. CONCLUSIONES

El mayor grado de hipodensidad del tejido en core en la TC simple inicial se comportó como un predictor de mayor riesgo de transformación hemorrágica tipo PH en pacientes con ictus isquémico de circulación anterior de más de 4.5 horas de evolución tratados con trombectomía mecánica. Al no asociarse la hipodensidad radiológica con un peor pronóstico funcional a largo plazo, estos pacientes se seguirían beneficiando de los mismos esquemas terapéuticos que se han empleado hasta ahora. Son necesarios más estudios prospectivos y con un mayor número de pacientes para replicar los hallazgos e incrementar su aplicabilidad clínica.

Sugerimos que la hipodensidad radiológica del core de infarto sea analizada a partir de ahora, con este u otros métodos más sofisticados, en los ensayos clínicos y estudios multicéntricos con tratamiento endovascular para conocer su valor real y su posible aplicación en la práctica clínica.

7. TABLAS Y FIGURAS

Tabla 1. Distribución de las variables demográficas, clínicas y radiológicas en la muestra global (n=107)

Edad	73.4 ± 11.5
Sexo (femenino)	48 (44.9%)
Tabaquismo	20 (18.7%)
Enolismo	10 (9.3%)
Hipertensión arterial	74 (69.2%)
Diabetes mellitus	28 (26.2%)
Dislipemia	36 (33.6%)
Antiagregación	25 (23.4%)
Anticoagulación	24 (22.4%)
NIHSS basal	16 (10-20)
Inicio conocido	73 (68.2%)
Glucemia pre-tratamiento	130.3 ± 33.8
TAS a la llegada	146.8 ± 23.9
TAD a la llegada	78.2 ± 13.2
Plaquetas a la llegada	208845.3 ± 82217.4
Clasificación TOAST:	
- Cardioembólico	54 (50.5%)
- Aterotrombótico	19 (17.8%)
- Indeterminado	30 (28.0%)
- Otros	4 (3.7%)
Tiempo inicio-puerta	490 (327-690)
Tiempo puerta-TAC	22 (15-35)
Tiempo puerta-ingle	97 (78-113)
Tiempo ingle-última serie	40 (25-75)
Número de pases	1 (1-2)
Anestesia con sedación consciente	69 (64.5%)
ASPECTS basal	8 (7-9)
Localización de la oclusión en ACM (M1)	87 (81.3%)
Oclusión en tándem	19 (17.8%)
Reperusión completa (TICI 2b-3)	92 (86.0%)
Media HU en hemisferio enfermo	29.5 ± 3.6
Media HU en hemisferio sano	32.6 ± 2.8
Mínima HU	28.5 ± 4.1
Ratio HU en lado enfermo/sano	0.89 (0.85-0.94)
Presencia de edema	33 (33.8%)

Distribución de las variables demográficas, clínicas y radiológicas en la muestra global. Las variables continuas se expresan como media ± desviación estándar o como mediana y rango intercuartílico, según proceda. Las variables discretas se expresan como número de casos (n) y su porcentaje. NIHSS: National Institute of Health Stroke Scale. TAS: Tensión Arterial Sistólica. TAD: Tensión Arterial Diastólica. TOAST: Trial of Org 10172 in Acute Stroke Registry. TAC: Tomografía Axial Computarizada. ASPECTS: Alberta Stroke Programme Early CT Score. ACM: Arteria Cerebral Media. TICI: Thrombolysis In Cerebral Infarction. HU: Hounsfield Units.

Tabla 2. Análisis bivariado entre las variables basales y la transformación hemorrágica tipo PH.

Variable	No PH (n=72)	Sí PH (n=33)	P valor
Edad	73.1 ± 11.8	73.7 ± 11.3	0.81
Sexo (femenino)	35 (48.6%)	12 (36.4%)	0.24
Tabaquismo	14 (19.4%)	5 (15.2%)	0.60
Enolismo	5 (6.9%)	4 (12.1%)	0.38
Hipertensión arterial	51 (70.8%)	21 (63.6%)	0.46
Diabetes mellitus	17 (23.6%)	10 (30.3%)	0.47
Dislipemia	22 (30.6%)	12 (36.4%)	0.56
Antiagregación	16 (22.2%)	8 (24.2%)	0.82
Anticoagulación	13 (18.1%)	9 (27.3%)	0.28
NIHSS basal	15 (9-19)	19 (15-22)	0.012
Inicio conocido	51 (70.8%)	20 (60.6%)	0.30
Glucemia pre-tratamiento	130.13 ± 34.36	130.41 ± 33.50	0.97
TAS a la llegada	144.5 ± 23.9	152.2 ± 23.9	0.13
TAD a la llegada	77.5 ± 13.5	80.1 ± 12.3	0.35
Plaquetas a la llegada	210288.7 ± 7320	208366.7 ± 1016	0.91
Etiología cardioembólica	33 (45.8%)	19 (57.6%)	0.44
Tiempo inicio-puerta	463 (323.5-688.3)	655 (374.5-740.0)	0.17
Tiempo puerta-TAC	22 (15.5-34.8)	22 (15.0-37.5)	0.77
Tiempo puerta-ingle	98 (79.3-114.8)	94 (74.5-110.5)	0.67
Tiempo ingle-última serie	40 (25-60)	35 (17.5-87.5)	0.74
Número de pases	1 (1-2)	1 (1-2)	0.64
Anestesia general	54 (75%)	15 (45.5%)	0.003
ASPECTS basal	9 (8-10)	7 (6-8)	<0.001
Localización de la oclusión en ACM (M1)	58 (80.6%)	28 (84.8%)	0.60
Oclusión en tándem	13 (18.1%)	6 (18.2%)	0.99
Reperusión completa (TICI 2/3)	66 (93%)	26 (78.8%)	0.04
Media HU en hemisferio enfermo	30.1 ± 3.7	28.3 ± 3.0	0.018
Media HU en hemisferio sano	32.6 ± 3.0	32.7 ± 2.1	0.94
Mínima HU	29.2 ± 4.1	26.9 ± 3.7	0.008
Ratio HU en lado enfermo/sano	0.91 (0.86-0.97)	0.85 (0.82-0.89)	<0.001

Análisis bivariado entre las variables basales y la transformación hemorrágica tipo PH. Las variables continuas se expresan como media ± desviación estándar o como mediana y rango intercuartílico, según proceda. Las variables discretas se expresan como número de casos (n) y su porcentaje. Se define como estadísticamente significativo un p valor <0.05.

Tabla 3. Análisis bivariado entre las variables basales y la transformación hemorrágica tipo THS.

Variable	No THS (n=96)	Sí THS (n=9)	P valor
Edad	72.9 ± 11.9	77.2 ± 6.9	0.29
Sexo (femenino)	43 (44.8%)	4 (44.4%)	0.98
Tabaquismo	19 (19.8%)	0 (0.0%)	0.14
Enolismo	9 (9.4%)	0 (0.0%)	0.34
Hipertensión arterial	67 (69.8%)	5 (55.6%)	0.38
Diabetes mellitus	25 (26.0%)	2 (22.2%)	0.80
Dislipemia	32 (33.3%)	2 (22.2%)	0.50
Antiagregación	22 (22.9%)	2 (22.2%)	0.96
Anticoagulación	20 (20.8%)	2 (22.2%)	0.92
NIHSS basal	16 (10-20)	15 (11-21)	0.89
Inicio conocido	66 (68.8%)	5 (55.6%)	0.42
Glucemia pre-tratamiento	128.84 ± 33.74	146.37 ± 34.04	0.16
TAS a la llegada	146.6 ± 24.0	149.6 ± 25.1	0.74
TAD a la llegada	78.6 ± 13.4	75.0 ± 8.7	0.46
Plaquetas a la llegada	215359.0 ± 8108	149722.2 ± 8076	0.022
Etiología cardioembólica	48 (50.0%)	4 (44.4%)	0.61
Tiempo inicio-puerta	533.0 (341.3-696)	390.0 (304.0-757)	0.62
Tiempo puerta-TAC	22.0 (15.5-36.5)	18 (13.0-29.5)	0.27
Tiempo puerta-ingle	97.0 (75.8-114.8)	89 (78.5-105.5)	0.66
Tiempo ingle-última serie	39.0 (25.0-62.3)	55 (17.5-121.5)	0.52
Número de pases	1 (1-2)	1 (1-2)	0.81
Anestesia general	30 (31.3%)	6 (66.7%)	0.03
ASPECTS basal	8 (7-10)	7 (6-9)	0.17
Localización de la oclusión en ACM (M1)	80 (83.3%)	6 (66.7%)	0.21
Oclusión en tándem	16 (16.7%)	3 (33.3%)	0.21
Reperusión completa (TICI 2/3)	86 (90.5%)	6 (66.7%)	0.03
Media HU en hemisferio enfermo	29.7 ± 3.6	27.8 ± 2.7	0.14
Media HU en hemisferio sano	32.7 ± 2.8	32.1 ± 2.7	0.53
Mínima HU	28.7 ± 4.2	26.4 ± 3.3	0.10
Ratio HU en lado enfermo/sar	0.89 (0.85-0.95)	0.89 (0.83-0.91)	0.37

Análisis bivariado entre las variables basales y la transformación hemorrágica tipo THS. Las variables continuas se expresan como media ± desviación estándar o como mediana y rango intercuartílico, según proceda. Las variables discretas se expresan como número de casos (n) y su porcentaje. Se define como estadísticamente significativo un p valor <0.05.

Tabla 4. Análisis bivariado entre las variables basales y pronóstico a los 3 meses.

Variable	Mal pronóstico (n=63)	Buen pronóstico (n=40)	P valor
Edad	75.7 ± 10.9	69.6 ± 12.0	0.009
Sexo (femenino)	31 (49.2%)	17 (42.5%)	0.51
Tabaquismo	6 (9.5%)	14 (35.0%)	0.001
Enolismo	5 (7.9%)	4 (10.0%)	0.72
Hipertensión arterial	47 (74.6%)	24 (60.0%)	0.12
Diabetes mellitus	20 (31.7%)	7 (17.5%)	0.11
Dislipemia	22 (34.9%)	13 (32.5%)	0.80
Antiagregación	16 (25.4%)	8 (20.0%)	0.53
Anticoagulación	15 (23.8%)	8 (20.0%)	0.65
NIHSS basal	19 (14-22)	10 (8-16)	<0.001
Inicio conocido	42 (66.7%)	29 (72.5%)	0.53
Glucemia pre-tratamiento	138.05 ± 35.07	117.64 ± 25.39	0.002
TAS a la llegada	148.3 ± 22.3	141.3 ± 25.0	0.15
TAD a la llegada	79.4 ± 14.0	75.6 ± 11.9	0.16
Plaquetas a la llegada	205687.1 ± 9159	217900.0 ± 6894	0.47
Etiología cardioembólica	34 (54.0%)	18 (45.0%)	0.59
Tiempo inicio-puerta	569.0 (325.0-685)	543.0 (324.0-698)	0.76
Tiempo puerta-TAC	22.0 (15.0-40.0)	21 (17.3-25.8)	0.44
Tiempo puerta-ingle	98.0 (75.0-119.0)	95.5 (75.8-106.5)	0.49
Tiempo ingle-última serie	45.0 (27.0-98.0)	32.5 (20.0-52.8)	0.04
Número de pases	1 (1-2)	1 (1-2)	0.36
Anestesia general	30 (47.6%)	6 (15%)	0.001
ASPECTS basal	8 (7-9)	9 (7-10)	0.13
Localización de la oclusión en el ACM (M1)	50 (79.4%)	34 (85.0%)	0.47
Oclusión en tándem	14 (22.2%)	5 (12.5%)	0.22
Reperusión completa (TICI 2-3)	50 (79.4%)	38 (97.4%)	0.01
Media HU en hemisferio enfermo	28.8 ± 3.1	30.3 ± 4.0	0.04
Media HU en hemisferio sano	32.2 ± 2.5	33.1 ± 3.0	0.08
Mínima HU	27.7 ± 3.7	29.4 ± 4.6	0.05
Ratio HU en lado enfermo/sano	0.88 (0.85-0.93)	0.90 (0.86-0.96)	0.12

Análisis bivariado entre las variables basales y el pronóstico al tercer mes. Las variables continuas se expresan como media ± desviación estándar o como mediana y rango intercuartílico, según proceda. Las variables discretas se expresan como número de casos (n) y su porcentaje. Se define como estadísticamente significativo un p valor <0.05.

Tabla 5. Regresión logística: transformación hemorrágica tipo PH.

Variable	OR (95% IC)	p Valor
ASPECTS basal	0.713 (0.519-0.979)	0.037
Reperusión completa	0.153 (0.031-0.749)	0.021
Anestesia general	4.397 (1.543-12.531)	0.006
Ratio de hipodensidad afecto/sano	<0.001 (<0.001-0.116)	0.016

Regresión logística: transformación hemorrágica tipo PH. Solo se incluyen las variables que se identificaron como predictores independientes de PH.

Tabla 6. Regresión logística: buen pronóstico al tercer mes.

Variable	OR (95% IC)	p Valor
Reperusión completa	52.090 (2.614-1037.872)	0.010
Anestesia general	0.092 (0.018-0.471)	0.004
Tabaquismo activo	17.468 (2.897-105.309)	0.002
NIHSS basal	0.904 (0.823 – 0.993)	0.035
Glucemia pretratamiento	0.980 (0.961 – 0.999)	0.038

Regresión logística: buen pronóstico al tercer mes. Solo se incluyen las variables que se identificaron como predictores independientes de buen pronóstico.

Figura 1. Impacto del ratio de hipodensidad lado afecto / lado sano sobre la transformación hemorrágica tipo PH.

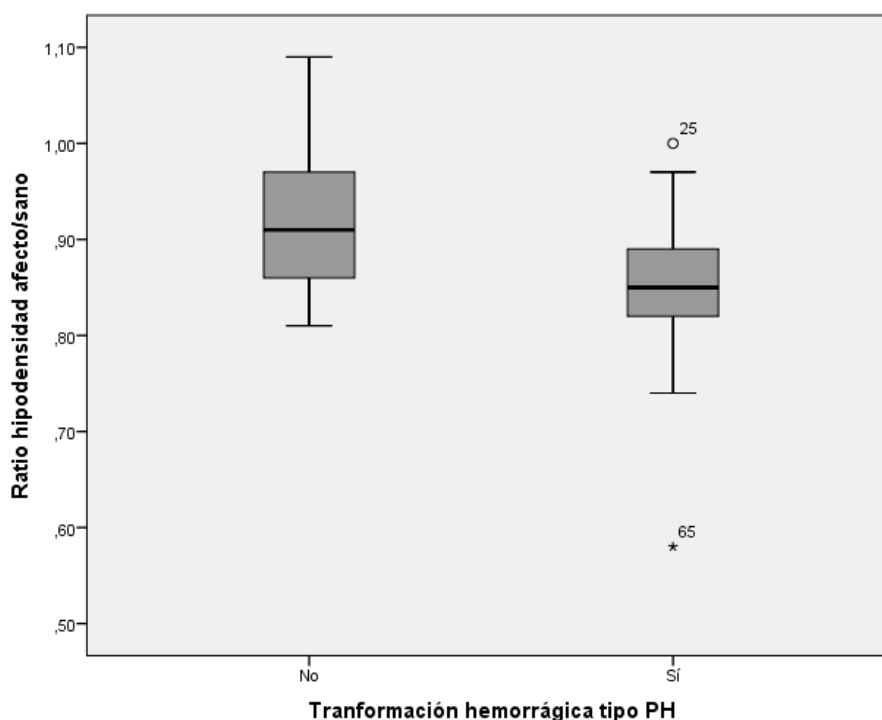


Diagrama de cajas representando el ratio de hipodensidad en función de la presencia o no de transformación hemorrágica. Explicación del diagrama de cajas: línea horizontal superior de la caja, percentil 75; línea horizontal inferior de la caja, percentil 25; línea horizontal dentro de la caja, mediana; línea horizontal superior fuera de la caja, percentil 90; línea horizontal inferior fuera de la caja, percentil 10; círculos fuera de la caja, *outliers*; asteriscos fuera de la caja, *outliers extremos*. $p < 0.001$

Figura 2: Impacto del mínimo valor Hounsfield sobre la transformación hemorrágica tipo PH.

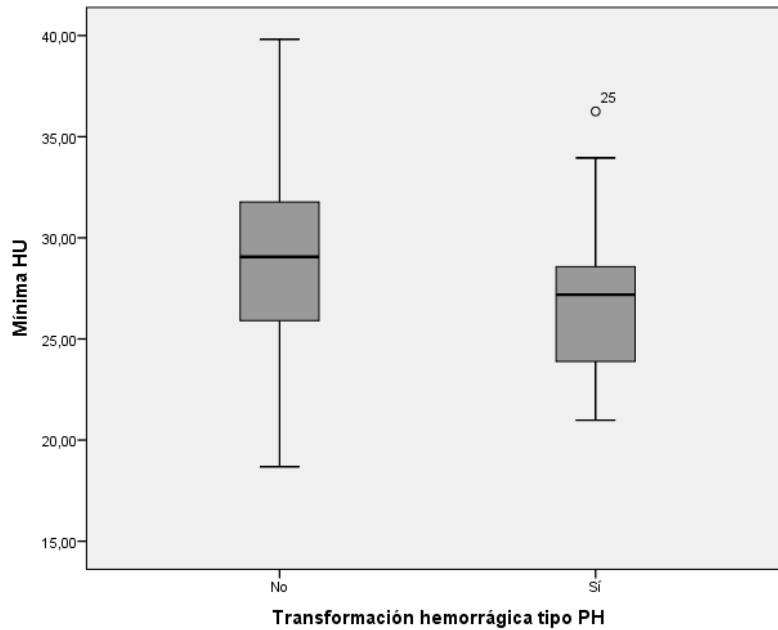


Diagrama de cajas representando el mínimo valor de hipodensidad (medido en HU) en función de la presencia o no de transformación hemorrágica. Explicación del diagrama de cajas: línea horizontal superior de la caja, percentil 75; línea horizontal inferior de la caja, percentil 25; línea horizontal dentro de la caja, mediana; línea horizontal superior fuera de la caja, percentil 90; línea horizontal inferior fuera de la caja, percentil 10; círculos fuera de la caja, *outliers*. $p = 0.008$

Figura 3: Impacto del ratio de hipodensidad lado afecto / lado sano categorizado en terciles sobre la transformación hemorrágica tipo PH.

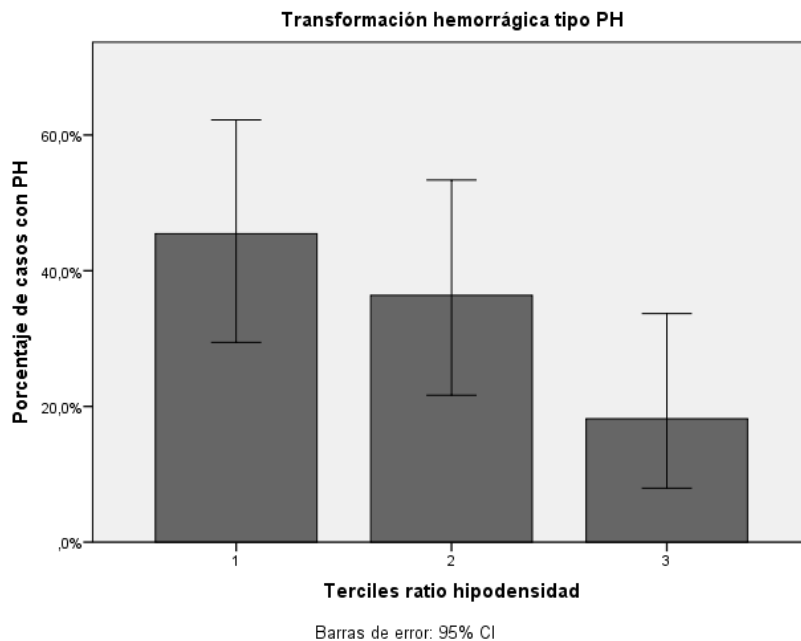


Diagrama de barras representando el porcentaje de pacientes con transformación hemorrágica tipo PH en función del ratio de hipodensidad categorizado en terciles. Barras de error: 95% CI. Tercil 1: 0.58 – 0.86; Tercil 2: 0.87 – 0.92; Tercil 3: 0.93 -1. $p = 0.027$

Figura 4: Impacto del mínimo valor Hounsfield categorizado en terciles sobre la transformación hemorrágica tipo PH.

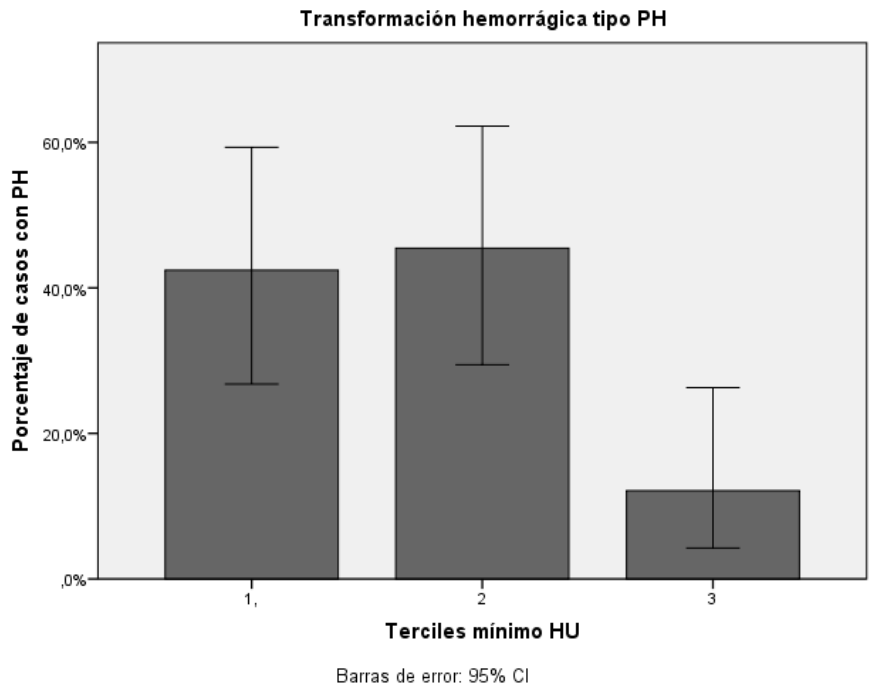
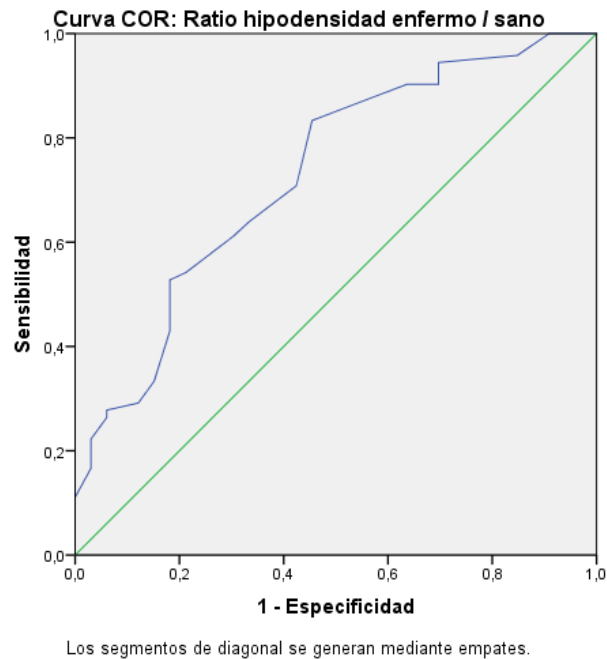


Diagrama de barras representando el porcentaje de pacientes con transformación hemorrágica tipo PH en función del mínimo valor HU categorizado en terciles. Barras de error: 95% CI. Tercil 1: 18.68 – 26.35; Tercil 2: 26.36 – 30.05; Tercil 3: 30.06 – 39.81. $p = 0.008$

Figura 5: curva COR ratio hipodensidad lado afecto / lado sano frente a PH.



Curva COR para el ratio de hipodensidad, variable dependiente PH. Área bajo la curva 0.729; $p < 0.001$

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Sociedad Española de Neurología, Grupo de Estudio de la Epilepsia. Guía oficial para el diagnóstico y tratamiento de la epilepsia, 2004. Barcelona: J.R. Prous; 2004.
2. Instituto Nacional de Estadística. (National Statistics Institute) [Internet]. [cited 2018 Nov 30]. Available from: <https://www.ine.es/dynt3/inebase/index.htm?padre=1171&capsel=1174&L=0>
3. Powers William J., Rabinstein Alejandro A., Ackerson Teri, Adeoye Opeolu M., Bambakidis Nicholas C., Becker Kyra, et al. 2018 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2018 Mar 1;49(3):e46–99.
4. Nogueira RG, Gupta R, Jovin TG, Levy EI, Liebeskind DS, Zaidat OO, et al. Predictors and clinical relevance of hemorrhagic transformation after endovascular therapy for anterior circulation large vessel occlusion strokes: a multicenter retrospective analysis of 1122 patients. *J Neurointerv Surg*. 2015 Jan;7(1):16–21.
5. Kaesmacher J, Kaesmacher M, Maegerlein C, Zimmer C, Gersing AS, Wunderlich S, et al. Hemorrhagic Transformations after Thrombectomy: Risk Factors and Clinical Relevance. *CED*. 2017;43(5–6):294–304.
6. Lee YB, Yoon W, Lee YY, Kim SK, Baek BH, Kim J-T, et al. Predictors and impact of hemorrhagic transformations after endovascular thrombectomy in patients with acute large vessel occlusions. *Journal of NeuroInterventional Surgery*. 2019 May 1;11(5):469–73.
7. Goyal M, Menon BK, Zwam WH van, Dippel DWJ, Mitchell PJ, Demchuk AM, et al. Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from five randomised trials. *The Lancet*. 2016 Apr 23;387(10029):1723–31.
8. Nogueira RG, Jadhav AP, Haussen DC, Bonafe A, Budzik RF, Bhuva P, et al. Thrombectomy 6 to 24 Hours after Stroke with a Mismatch between Deficit and Infarct. *New England Journal of Medicine*. 2018 Jan 4;378(1):11–21.
9. Albers GW, Marks MP, Kemp S, Christensen S, Tsai JP, Ortega-Gutierrez S, et al. Thrombectomy for Stroke at 6 to 16 Hours with Selection by Perfusion Imaging. *New England Journal of Medicine*. 2018 Feb 22;378(8):708–18.
10. Dzialowski I, Hill MD, Coutts SB, Demchuk AM, Kent DM, Wunderlich O, et al. Extent of early ischemic changes on computed tomography (CT) before thrombolysis: prognostic value of the Alberta Stroke Program Early CT Score in ECASS II. *Stroke*. 2006 Apr;37(4):973–8.
11. Whiteley William N., Slot Karsten Bruins, Fernandes Peter, Sandercock Peter, Wardlaw Joanna. Risk Factors for Intracranial Hemorrhage in Acute Ischemic Stroke Patients Treated With Recombinant Tissue Plasminogen Activator. *Stroke*. 2012 Nov 1;43(11):2904–9.
12. Román LS, Menon BK, Blasco J, Hernández-Pérez M, Dávalos A, Majoie CBLM, et al. Imaging features and safety and efficacy of endovascular stroke treatment: a meta-analysis of individual patient-level data. *Lancet Neurol*. 2018 Oct;17(10):895–904.
13. Goyal M, Fargen KM, Turk AS, Mocco J, Liebeskind DS, Frei D, et al. 2C or not 2C: defining an improved revascularization grading scale and the need for standardization of angiography outcomes in stroke trials. *J Neurointerv Surg*. 2014 Mar;6(2):83–6.
14. Adams Harold P., Biller José. Classification of Subtypes of Ischemic Stroke. *Stroke*. 2015 May 1;46(5):e114–7.
15. Mokin M, Primiani CT, Siddiqui AH, Turk AS. ASPECTS (Alberta Stroke Program Early CT Score) Measurement Using Hounsfield Unit Values When Selecting Patients for Stroke Thrombectomy. *Stroke*. 2017;48(6):1574–9.

16. Li P, Stetler RA, Leak RK, Shi Y, Li Y, Yu W, et al. Oxidative stress and DNA damage after cerebral ischemia: Potential therapeutic targets to repair the genome and improve stroke recovery. *Neuropharmacology*. 2018 May 15;134:208–17.
17. Leigh R, Christensen S, Campbell BCV, Marks MP, Albers GW, Lansberg MG. Pretreatment blood–brain barrier disruption and post-endovascular intracranial hemorrhage. *Neurology*. 2016 Jul 19;87(3):263–9.
18. Montaner Joan, Alvarez-Sabín José, Molina Carlos, Anglés Ana, Abilleira Sonia, Arenillas Juan, et al. Matrix Metalloproteinase Expression After Human Cardioembolic Stroke. *Stroke*. 2001 Aug 1;32(8):1759–66.
19. Chamorro Á, Amaro S, Castellanos M, Segura T, Arenillas J, Martí-Fábregas J, et al. Safety and efficacy of uric acid in patients with acute stroke (URICO-ICTUS): a randomised, double-blind phase 2b/3 trial. *The Lancet Neurology*. 2014 May 1;13(5):453–60.
20. Chamorro Á, Dirnagl U, Urra X, Planas AM. Neuroprotection in acute stroke: targeting excitotoxicity, oxidative and nitrosative stress, and inflammation. *The Lancet Neurology*. 2016 Jul 1;15(8):869–81.
21. Chamorro Á. Neuroprotectants in the Era of Reperfusion Therapy. *J Stroke*. 2018 May;20(2):197–207.
22. Maegerlein C, Prothmann S, Lucia KE, Zimmer C, Friedrich B, Kaesmacher J. Intraprocedural Thrombus Fragmentation During Interventional Stroke Treatment: A Comparison of Direct Thrombus Aspiration and Stent Retriever Thrombectomy. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2017 Jul 1;40(7):987–93.
23. García Jurado PB, Roldán Romero E, Pérez Montilla ME, Valverde Moyano R, Bravo Rey IM, Delgado Acosta F, et al. Incidencia, pronóstico y predicción de la transformación hemorrágica tras el tratamiento revascularizador del ictus. *Neurología*. 2018 Jun;S0213485318301440.
24. Wang DT, Churilov L, Dowling R, Mitchell P, Yan B. Successful recanalization post endovascular therapy is associated with a decreased risk of intracranial haemorrhage: a retrospective study. *BMC Neurology*. 2015 Oct 7;15(1):185.
25. Campbell BCV, Zwam WH van, Goyal M, Menon BK, Dippel DWJ, Demchuk AM, et al. Effect of general anaesthesia on functional outcome in patients with anterior circulation ischaemic stroke having endovascular thrombectomy versus standard care: a meta-analysis of individual patient data. *The Lancet Neurology*. 2018 Jan 1;17(1):47–53.
26. Rabinstein AA, Albers GW, Brinjikji W, Koch S. Factors that may contribute to poor outcome despite good reperfusion after acute endovascular stroke therapy. *International Journal of Stroke*. 2019 Jan 1;14(1):23–31.
27. Bashinsky AL. Retinopathy of Prematurity. *North Carolina Medical Journal*. 2017 Jan 3;78(2):124–8.
28. 10. Oxígeno en el periodo neonatal: consecuencias patológicas en edades posteriores de la vida [Internet]. [cited 2019 May 16]. Available from: https://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:KsMxav_-IU4J:https://www.analesranf.com/index.php/mono/article/download/617/634+&cd=2&hl=es&ct=clnk&gl=es

9. ANEXOS

9.1. Hojas de recogida de variables incluidas en el registro.

**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 (<i>activo o ex fumador < 5 años</i>)	
Alcohol (<i>> 40 g al día</i>)	
HTA	
Diabetes Mellitus	
Dislipemia	
Fibrilación Auricular	<input type="checkbox"/> Previa al ingreso <input type="checkbox"/> Diagnosticada durante el ingreso.
Cardiopatía Isquémica	
Ictus previo	
AIT previo	<input type="checkbox"/> < 24 horas <input type="checkbox"/> >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:

o Hora de llegada:

o ASPECTS:

o Fibrinolisis

Si

No

Teleictus:

Si

No

o Hora Bolo:

o 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 TIC13/última serie angiográfica:

❖ Tiempos muestras:

-Basal:

-15 min tras tPA:

-Antes de ingle:

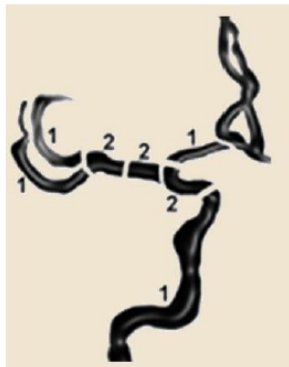
-30 minutos tras TIC1 3/fin:

-24 horas:

❖ **Variables Radiológicas (HCUV):**

○ MODALIDAD ESTUDIO NEUROIMAGEN URGENTE:

- TC Perfusión
- Angio TC
- RM
- Eco doppler TSA y/o DTC



Clot burden score

○ ASPECTS :

○ ACM HIPERDENSEA

- Si
- No

○ ESCALA DE COLATERALES (Tan): 0 1 2 3
 Ausente < 50% 50-100% 100%

○ CLOT BURDEN SCORE (Tan):

○ NIVEL OCLUSIÓN:

- ACM-M1 Basilar
- ACM-M2 ACP
- ACM-M3 ACA
- ACI intracraneal
- No oclusión en angioTC

○ PATRÓN TIBI EN DTC:
 (Si angiotc normal)

○ OCLUSIÓN ARTERIAL MÚLTIPLE (TÁNDEM)

- Si →
- No

Si oclusión múltiple:

○ OCLUSIÓN 1 (PROXIMAL)

- ACI
- ACI intracraneal
- Arteria Vertebral
- Basilar
- ACM-M1

○ OCLUSIÓN 2 (DISTAL)

- ACM-M1 Basilar
- ACM-M2 ACP
- ACM-M3 ACA
- ACI intracraneal

❖ **Variables relacionadas con la reperusión:**

○ ESTRATEGIA DE REPERFUSIÓN:

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

○ FIBRINOLÍTICO EMPLEADO

- Alteplasa Dosis:
- Tenecteplase Dosis:

○ N° PASES:

○ ANGIOPLASTIA:

- Si proximal distal ambas
- No

○ STENTING IMPLANTADO

- Si 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.

❖ **Causas para realizar trombectomía primaria**

- Ventana temporal > 4.5 horas.
- Anticoagulado
- Otras contraindicaciones para tPA

❖ **Complicaciones Procedimiento**

- Ruptura arterial
- Disección arterial
- Vasoespasmo que requiera tratamiento
- Reoclusión
- Rotura dispositivo
- Complicaciones locales (pseudoaneurisma, fístula..)
- Complicaciones Anestesia

❖ **Constantes a la llegada**

TAS	TAD	Tª	Glucemia

❖ **Variables analíticas**

Leucocitos	plaquetas	Hematocrito	HbA1c	TG	Colesterol total	HDL	LDL

❖ **Evolución clínico-radiológica.**

- Reoclusión.
 - No
 - Precoz (< 24 horas)
 - Diferida.
- Transformación hemorrágica Sintomática:
 - Si
 - No
- Evolución Clínica:
 - NIHSS 24 horas:
 - NIHSS al alta:
- Escala RANKIN
 - Al alta:
 - Al tercer mes:
- Volumen de infarto en Tc 24 horas (cc): (AXBXC/2)
- Clasificación de la transformación hemorrágica radiológica
 - No
 - IH1
 - IH2
 - PH1
 - PH2
 - rPH
- Edema:
 - Colapso Ventricular sin desplazamiento de línea media
 - Desplazamiento de menos de 5mm
 - Desplazamiento de más de 5mm
 - Craniectomía descompresiva

❖ **Complicaciones Sistémicas (señalar más de uno si procede)**

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

❖ **Complicaciones Neurológicas.**

- No
- Reclusión.
- Hemorragia intracraneal sintomática.
- Infarto maligno.
- Crisis Epilépticas
- Síndrome de hiperperfusión.

❖ **Clasificación TOAST al alta**

- Cardioembólico
- Aterotrombótico
- Lacunar
- Indeterminado
- Otros

❖ **Clasificación TOAST al tercer mes.**

- Cardioembólico
- Aterotrombótico
- Lacunar
- Indeterminado
- Otros

9.2. Consentimiento informado aportado a los pacientes.

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

INFORMACIÓN PARA LOS PACIENTES Y SUS FAMILIARES

Tratamiento de reperusión cerebral urgente del ictus isquémico

El neurólogo acaba de comunicarle que Usted (o su familiar) está sufriendo un **ictus isquémico** o **infarto cerebral**. Esta enfermedad se produce por la oclusión (o taponamiento) de una arteria cerebral (vaso sanguíneo que lleva la sangre a las diferentes zonas del cerebro para su nutrición) de forma brusca. La mayoría de las veces la arteria intracraneal se tapona por un trombo o coágulo proveniente de otras partes del aparato circulatorio (corazón, arterias carótidas) que obstruye completamente el flujo sanguíneo. Como consecuencia de dicha obstrucción, una parte del cerebro deja de recibir el aporte de oxígeno y glucosa que necesita para su correcto funcionamiento. Los síntomas que presenta Usted (o su familiar) se deben a que las partes del cerebro afectadas por la falta de riego han dejado de funcionar. El cerebro es muy sensible a la falta de oxígeno y glucosa, de manera que si no se restablece pronto el flujo sanguíneo, la parte del cerebro afectada no sólo no funcionará, sino que sus células nerviosas comenzarán a morirse o a **infartarse**, causando secuelas irreparables.

El objetivo de los tratamientos de reperusión cerebral es intentar disolver o extraer los trombos o coágulos que están obstruyendo la circulación cerebral lo antes posible, para minimizar al máximo la extensión del infarto cerebral, y así reducir al máximo las secuelas que puedan quedarle. Cuando se produce una oclusión de una arteria cerebral, en la mayoría de las ocasiones existe una parte de tejido cerebral que resiste durante unas horas, y que puede rescatarse o salvarse del infarto cerebral si la arteria ocluida vuelve a abrirse.

Existen varias modalidades de tratamiento de reperusión cerebral:

1. Terapia de reperusión endovenosa: Trombólisis farmacológica

En la actualidad, en la Unión Europea, como único tratamiento trombolítico del ictus isquémico, está aceptado el activador tisular de plasminógeno (rt-PA) por vía sistémica a la dosis de 0,9 mg/kg durante las cuatro horas y media siguientes al

inicio de la sintomatología. Sin embargo, su uso está limitado a las primeras 4.5 horas desde el inicio de los síntomas. Más allá de 4,5 horas, en pacientes seleccionados por TC craneal simple, el tratamiento trombolítico por vía sistémica se asocia con incremento de la mortalidad y una mayor tendencia a desarrollar transformación hemorrágica sintomática. Por otro lado la trombólisis endovenosa farmacológica está contraindicada por el riesgo de hemorragias, como tras una intervención quirúrgica o en personas que toman anticoagulantes.

Mayores de 80 años:

Si usted o su representado legal es mayor de 80 años, debe conocer que la ficha técnica de este medicamento (alteplase) no recoge autorización para su uso en personas de esa edad. Sin embargo, el empleo de la trombólisis endovenosa en mayores de 80 años es generalizado en todo el mundo, ya que se sabe que no se asocia a un mayor riesgo de complicaciones. Como sucede en casi todas las patologías, con la edad disminuye la probabilidad de obtener una buena respuesta terapéutica, y las expectativas de recuperación son menores, pero existe beneficio neto comparado con el placebo y por tanto no existe un motivo sólido para excluir a los mayores de 80 años de este tratamiento. En nuestra Unidad de Ictus tratamos a los pacientes mayores de 80 años siempre que tengan buena calidad de vida previa y no padezcan demencia.

2. Terapia de reperusión endovascular:

El objetivo del tratamiento endovascular es extraer los trombos o coágulos que están obstruyendo la circulación cerebral lo antes posible, para minimizar al máximo la extensión del infarto cerebral. En la actualidad se utilizan dispositivos como el stent-retrievers y otros dispositivos de nueva generación. Para realizar este tratamiento es necesario realizar un cateterismo de las arterias cerebrales en la sala de Neuroradiología intervencionista. Este tratamiento es el estándar para pacientes con ictus isquémico debido a oclusión arterial proximal de la circulación anterior. También reciben este tratamiento en nuestro centro los pacientes con cualquier oclusión de arteria cerebral que sea accesible mediante cateterismo, por ejemplo ante oclusión de arteria basilar.

En función de si el paciente tiene además indicada la trombólisis endovenosa, distinguimos dos tipos de tratamiento de reperusión endovascular:

- a) **Terapia de reperusión endovascular primaria:** Consiste en la realización del tratamiento endovascular sin trombólisis endovenosa asociada. Se realiza cuando el paciente no tiene indicada la trombólisis endovenosa por llevar más

de 4,5 horas desde el inicio de los síntomas o existir otras contraindicaciones para dicho tratamiento.

- b) **Terapia de reperusión combinada:** Consiste en el empleo combinado y secuencial de ambas técnicas. En estos casos, se inicia tratamiento trombolítico endovenoso lo antes posible y se complementa con tratamiento de reperusión endovascular a continuación. Está indicada en pacientes con oclusión arterial proximal accesible a tratamiento endovascular que se presenten durante las primeras 4,5 horas de evolución y en los que no exista contraindicación para tratamiento trombolítico endovenoso.

En el documento de consentimiento informado que le entregaremos a continuación, se indica la modalidad de terapia de reperusión que se va a indicar en su caso.

Procedimiento del tratamiento reperusión endovenoso:

Usted va a recibir toda la medicación que se está administrando habitualmente en los pacientes con un infarto cerebral, dentro de los protocolos de tratamiento del ictus isquémico de nuestra Unidad de Ictus. Adicionalmente se le administrará el tratamiento trombolítico (rt-PA). El tratamiento consistirá en una única dosis intravenosa de rt-PA administrada durante una hora. La dosis total es de 0.9 mg por cada kg de peso. Se realizará una monitorización intensiva de tensión arterial, concentración de azúcar en sangre, temperatura, saturación de oxígeno y ritmo cardiaco, para conseguir administrar el tratamiento con las máximas condiciones de eficacia y seguridad.

Procedimiento del tratamiento de reperusión endovascular:

Una vez verificado que el tratamiento está indicado, el paciente será llevado a la sala de Neurointervencionismo. Ya en su interior, se procederá a asegurar la estabilidad hemodinámica y de constantes vitales, mediante una monitorización intensiva de la tensión arterial, glucemia, temperatura, saturación de oxígeno y ritmo cardiaco, con la intención de conseguir las máximas condiciones de seguridad y eficacia del tratamiento. Si es necesario, para asegurar que el paciente no se mueva durante el procedimiento, se procederá a una sedación de menor o mayor grado según cada caso, y si es preciso se llegará a anestesiarse e intubar al paciente en los casos de mayor gravedad. Una vez estabilizado el paciente, se procederá a realizar un cateterismo preferiblemente desde la arteria femoral, que se canalizará mediante una punción en la ingle. Desde la arteria femoral el neurorradiólogo navegará con los catéteres a través de varias arterias del cuerpo hasta llegar a la arteria cerebral que está ocluida. Una vez en el lugar de la oclusión, empleará diversos procedimientos con

el objetivo fundamental de liberar la oclusión arterial, fundamentalmente dispositivos para aspirar o extraer el trombo. El neurorradiólogo intentará extraer el trombo por todos los medios, siempre procurando no incrementar el riesgo de complicaciones. La duración del procedimiento dependerá de aspectos como la complejidad de la circulación arterial cerebral, la accesibilidad al lugar de la oclusión, las dimensiones y composición del trombo, etc, pudiendo oscilar desde unos pocos minutos a varias horas. Una vez finalizado el tratamiento, en función de la profundidad de la sedación y del estado clínico, el paciente será trasladado a la Unidad de Ictus o bien necesitará recuperarse durante unas horas en un Área de Reanimación o incluso en la Unidad de Vigilancia Intensiva.

Beneficios esperados del tratamiento de reperusión:

El objetivo del tratamiento de reperusión es conseguir la desaparición precoz del trombo, de modo que el tejido cerebral amenazado por la isquemia consiga de nuevo el aporte suficiente de sangre y se salve de convertirse en tejido infartado. De este modo podríamos conseguir una reducción del volumen final de infarto cerebral, disminuyendo así la mortalidad y la invalidez causadas por el infarto cerebral. En ocasiones no basta con abrir la arteria cerebral ocluida, sino que puede suceder que la zona que ya ha sufrido un daño irreparable antes de iniciar el tratamiento de lugar a una secuela grave independientemente de que la arteria se abra. En otras ocasiones conseguimos abrir la arteria y la sangre vuelve a fluir, pero no es capaz de alimentar de nuevo al tejido cerebral. En general puede decirse que el beneficio terapéutico será mayor cuanto menor sea la zona que ya ha sufrido daño irreparable antes de empezar el tratamiento, y cuanto antes se consiga la recanalización arterial.

Posibles complicaciones:

- Complicaciones en el tejido cerebral asociadas a la reperusión cerebral (reapertura de la arteria cerebral ocluida). En ocasiones en las que el lecho sanguíneo cerebral ha sufrido un grave daño durante el tiempo de oclusión arterial, la apertura arterial puede dar lugar a complicaciones graves como la hemorragia cerebral o el edema cerebral. Tanto la hemorragia como el edema cerebral son potencialmente mortales.

Debe tenerse en cuenta que la transformación hemorrágica también sucede de forma espontánea en ausencia de tratamiento de reperusión.

- En el caso de tratamiento con fibrinolíticos endovenosos también pueden ocurrir hemorragias en otras partes del cuerpo: La mayoría son poco importantes y

fáciles de tratar. Pueden observarse en nariz, encías, lugares de punción venosa, lugares que hayan sufrido una contusión al producirse el ictus...

- **Complicaciones asociadas al procedimiento en las arterias cerebrales:** El movimiento de los catéteres y dispositivos de extracción de los trombos puede dar lugar en un porcentaje mínimo de casos a rotura o disección de las arterias cerebrales, complicación potencialmente mortal ya que se asocia a trombosis o hemorragias graves. También puede producirse un espasmo grave de las arterias cerebrales que comprometa aún más el riego cerebral, que normalmente puede controlarse con fármacos. Por otra parte, al mover los catéteres, pueden desprenderse partículas adheridas a la pared arterial y viajar con el torrente sanguíneo causando embolias en zonas más distales de la circulación cerebral.
- **Complicaciones generales de la arteriografía:** Suelen ser complicaciones menos graves como hematomas en el lugar de la punción, lesiones en la arteria femoral, reacciones alérgicas a los contrastes, efectos adversos de los contrastes en otros órganos como en el riñón, etc.
- **Complicaciones derivadas de la necesidad de sedación, anestesia general e intubación.** Pueden ser variables en función del grado de sedación necesario, de la necesidad de intubación, de la duración de la estancia en áreas de vigilancia intensiva, etc. Para minimizar estas complicaciones se intentará en la medida de lo posible evitar la anestesia general e intubación.
- **Complicaciones por falta de eficacia del tratamiento de reperusión:** En ocasiones, por problemas diversos (dificultad de acceso a la zona de la oclusión, adhesión del trombo a las paredes del vaso, composición y dimensiones del trombo, etc) no se consigue el resultado esperado y la arteria sigue ocluida. En estos casos la evolución del paciente será la que seguiría de no haberse realizado el tratamiento, es decir, la historia natural de la enfermedad, que como hemos comentado casi siempre será mala.
- **Otros posibles efectos adversos más raros:** alteraciones de la temperatura, presión arterial, náuseas, vómitos, obstrucción de las vías respiratorias. Muchos de ellos son realmente complicaciones del ictus y son independientes de estos tratamientos.

En cualquier caso, de presentarse algún acontecimiento adverso, se le aplicarán inmediatamente todas las medidas necesarias para reducir al máximo sus consecuencias. Para ello estará estrechamente vigilado por el equipo de Neurología.

Otras alternativas de tratamiento:

Si usted decide que usted mismo o su representado legal no reciba este tratamiento, se realizará un manejo más conservador del infarto cerebral, con el objetivo de evitar recurrencias y complicaciones, pero sin realizar una terapia activa para lograr la disolución del coágulo que obstruye en el momento actual la arteria cerebral.

Así mismo, ingresará en la Unidad de ictus donde será estrictamente monitorizado y controlado. Eventualmente se le propondrá participar en alguno de los ensayos clínicos o estudios en marcha en la Unidad de ictus.

Muestras sanguíneas:

La Unidad de Ictus realiza numerosos estudios sobre los factores relacionados con la eficacia y seguridad de estos novedosos tratamientos. Solicitamos su consentimiento para extraer, procesar, almacenar anónimamente y analizar muestras sanguíneas venosas y/o arteriales, así como material trombótico, con fines únicamente científicos. Eventualmente se podrá obtener material genético para su estudio, que será almacenado y procesado con total respeto a la Ley de Protección de Datos de Carácter Personal, y utilizado únicamente con fines científicos.

Registros de investigación:

Nuestro Servicio de Neurología cuenta con registros de investigación sobre el ictus, y participa en estudios multicéntricos y en redes de investigación nacionales e internacionales (por ejemplo: RENISEN, NORDICTUS, INVICTUS y otros). También se le solicitará consentimiento para usar los datos clínicos obtenidos como consecuencia de la realización de este tratamiento y durante el resto del ingreso en nuestro Hospital, incluidas imágenes y películas con finalidad investigadora y/o docente, así como el uso de los mismos datos en estudios multicéntricos en los que nuestro centro participa. Los datos serán almacenados de forma anónima y respetando la Ley de Protección de Datos de Carácter Personal.

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 paciente

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:

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 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.

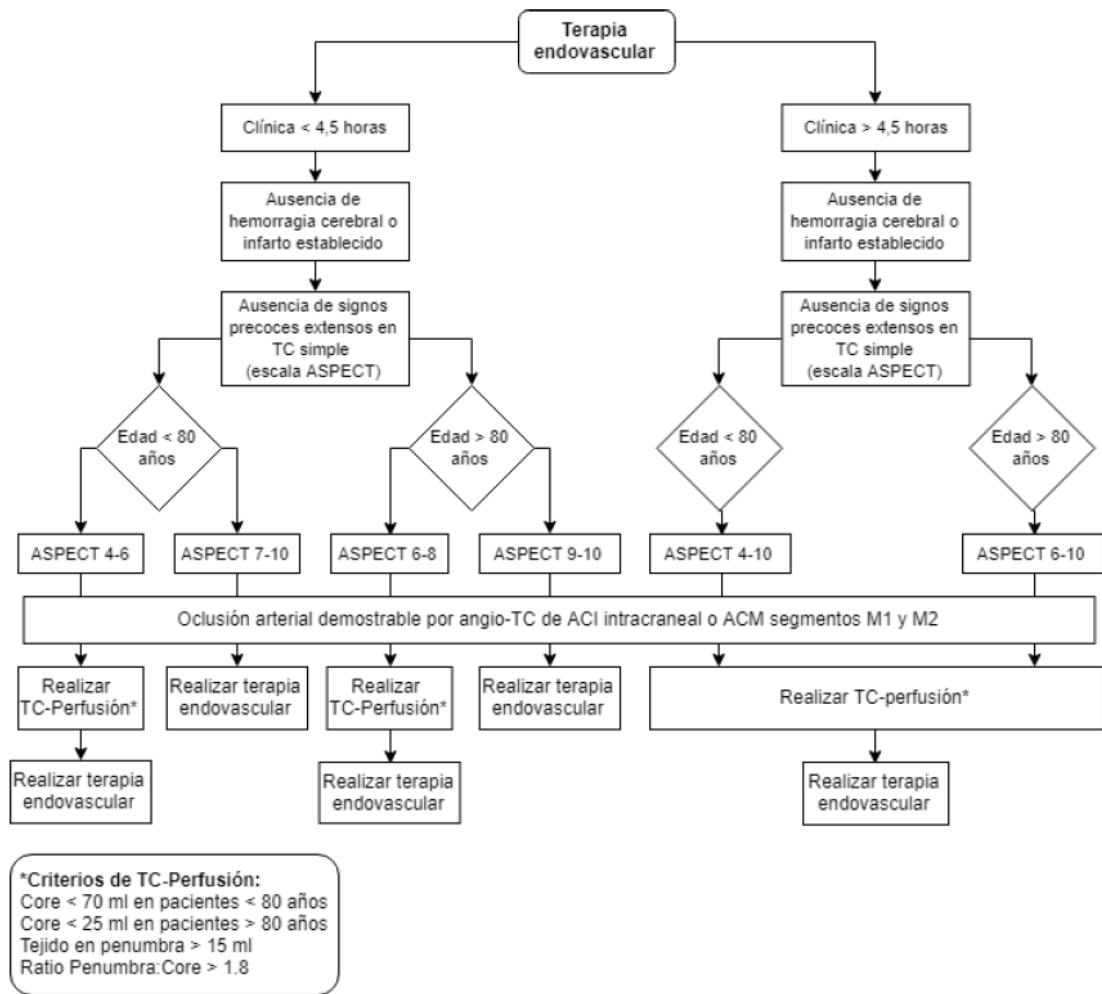
En Valladolid a.....

Fdo: El/la médico

Fdo: El/la paciente

Fdo: El representante legal, familiar

9.3. Criterios de selección de pacientes candidatos a tratamiento endovascular en el episodio agudo de ictus isquémico. Protocolo interno del HCUV.



9.4. Escala NIHSS (National Institute of Health Stroke Scale)

1a. Nivel de consciencia	Alerta	0
	No alerta, pero responde a estímulos mínimos	1
	No alerta, requiere estímulos repetidos	2
	Ausencia de respuesta o solo respuestas reflejas	3
1b. Nivel de consciencia con 2 preguntas orales	Ambas respuestas correctas	0
	Una respuesta correcta	1
	Ninguna respuesta correcta	2
1c. Nivel de consciencia con 2 órdenes motoras	Realiza ambas órdenes correctamente	0
	Realiza una orden correctamente	1
	Ninguna orden correcta	2
2. Mirada conjugada	Normal	0
	Paresia parcial de la mirada	1
	Paresia total de la mirada o desviación forzada	2
3. Visual	Normal	0
	Hemianopsia parcial	1
	Hemianopsia completa	2
	Ceguera bilateral	3
4. Paresia facial	Normal	0
	Paresia leve, con mínima asimetría o borramiento del surco nasogeniano	1
	Parálisis total de la hemicara inferior	2
	Parálisis completa de la hemicara superior e inferior o bilateral	3
5. Paresia de extremidades superiores	Mantiene la posición durante 10 segundos	0
	Claudica en menos de 10 segundos sin llegar a tocar la cama	1
	Claudica y toca la cama en menos de 10 segundos	2
	Existe movimiento de la extremidad, pero no la levanta contra gravedad o cae inmediatamente	3
	Ausencia total de movimiento	4
	Extremidad amputada o inmovilizada (no sumar en la puntuación global)	9

6. Paresia de extremidades inferiores	Mantiene la posición durante 5 segundos	0
	Claudica en menos de 5 segundos sin llegar a tocar la cama	1
	Claudica y toca la cama en menos de 5 segundos	2
	Existe movimiento de la extremidad, pero no la levanta contra gravedad o cae inmediatamente	3
	Ausencia total de movimiento	4
	Extremidad imputada o inmovilizada (no sumar en la puntuación global)	9
7. Ataxia de las extremidades	Ausente	0
	Presente en 1 extremidad	1
	Presente en 2 extremidades	2
8. Sensibilidad	Normal	0
	Hipoestesia leve o moderada	1
	Anestesia severa	2
9. Lenguaje	Normal	0
	Afasia leve o moderada	1
	Afasia severa	2
	Mudo, con ausencia de comprensión	3
10. Disartria	Ausente	0
	Leve o moderada	1
	Severa, ininteligible o anártrico	2
	Intubado u otras barreras físicas (no sumar en la puntuación global)	9
11. Extinción, negligencia e inatención	Ausentes	0
	Inatención o extinción en una modalidad	1
	Inatención, extinción o negligencia severa en más de una modalidad	2

9.5. Escala Modificada de Rankin.

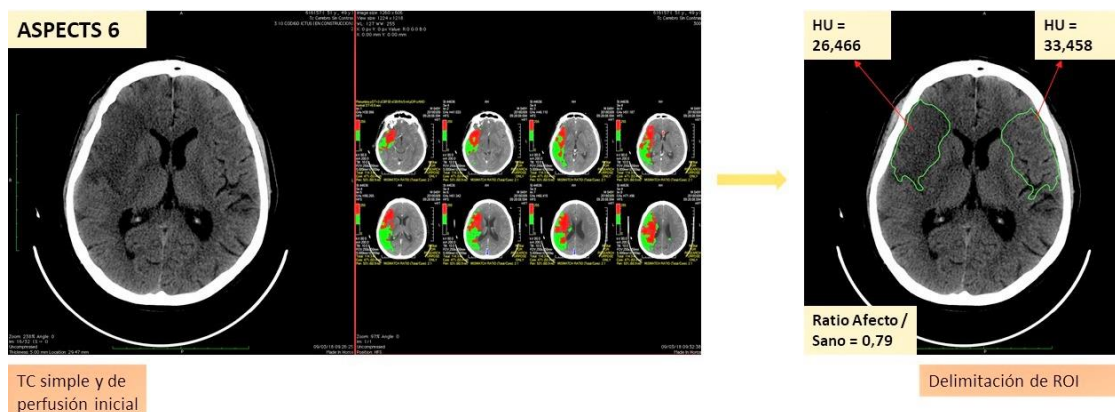
Asintomático		0
Sin incapacidad importante	Capaz de realizar sus actividades habituales	1
Incapacidad leve	Incapaz de realizar alguna de sus actividades habituales, pero capaz de cuidar de sí mismo	2
Incapacidad moderada	Necesita ayuda para realizar las actividades básicas de la vida diaria. Capaz de caminar sin ayuda	3
Incapacidad moderadamente grave	Incapacidad de caminar o de atender sus necesidades personales sin ayuda	4
Incapacidad grave	Totalmente dependiente	5
Muerte		6

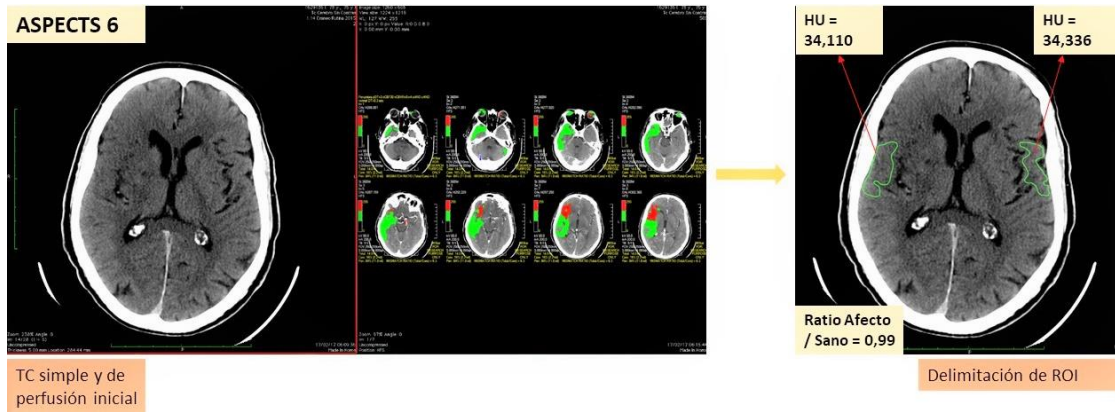
9.6. Escala TICl (Thrombolysis In Cerebral Infarction).

- TICl 0: ausencia de perfusión.
- TICl 1: penetración con mínima perfusión.
- TICl 2: perfusión incompleta.
 - 2a: perfusión en menos del 50% del territorio.
 - 2b: perfusión en más del 50% del territorio.
 - 2c: perfusión casi completa, con flujo enlentecido en vasos distales.
- TICl 3: perfusión completa.

9.7. Procesamiento de imágenes con el programa Horos.

Ejemplo del procesamiento de uno de los cortes de TC de dos pacientes con una puntuación de 6 en la escala de ASPECTS, pero con diferente grado de hipodensidad radiológica.





9.8. Clasificación ECASS de las transformaciones hemorrágicas.

- Infarto hemorrágico (HI): infarto agudo con hemorragia punteada o alteración de la densidad sin bordes nítidos con el tejido cerebral adyacente.
 - HI-1: petequias pequeñas.
 - HI-2: petequias confluentes.
- Hematoma parenquimatoso (PH): lesión hiperdensa y homogénea con bordes bien delimitados con el tejido cerebral adyacente.
 - PH-1: hematoma que ocupa < 30% del área infartada con ligero efecto de masa.
 - PH-2: hematoma que ocupa > 30% del área infartada con efecto de masa significativo.