

TRABAJO DE FIN DE GRADO

Estudio de la Aterosclerosis Intracraneal de Gran Arteria mediante Resonancia Magnética de Alta Resolución de Pared Arterial

Facultad de Medicina. Universidad de Valladolid
Curso 2015-2016



Autor: Álvaro Carbayo Viejo
Director: Juan Francisco Arenillas Lara
Departamento de Neurología
Hospital Clínico Universitario Valladolid

Abstract:

Background: Intracranial atherosclerosis (ICAS) is associated with frequent stroke recurrence. The introduction of High-Resolution Magnetic Resonance Imaging (HRMRI) has allowed the study of plaque components. Intraplaque post-contrast enhancement (PCE) has been proposed as a potential marker of plaque activity, although its frequency and temporal evolution remains largely unknown.

Objective: We aimed to study intraplaque PCE's frequency, temporal evolution and their associated factors, in patients with symptomatic ICAS.

Methods: We studied 10 consecutive patients with symptomatic ICAS between April 2014 and April 2016, who underwent HRMRI within the first 15 days after stroke onset and a control HRMRI three months thereafter. Plaque and wall area were measured in T2WS, while plaque and wall signal intensity were measured with and without gadolinium contrast in T1WS. All HRMRI data were post-processed by two independent readers using Osirix imaging software. Visual subjective assessment was compared with software-derived intensity measurements.

Results: Baseline HRMRI showed postcontrast intraplaque enhancement in 70% of the patients. Among baseline variables, a significant correlation was found between spontaneous intraplaque intensity and postcontrast intraplaque intensity. We could not observe a homogeneous temporal evolution of postcontrast intraplaque intensity during the first 3 months, with a half of the patients showing a decrease and the remaining having stable or increased values. No significant associations with intraplaque intensity variation were found.

Conclusion: Intraplaque PCE was found in the majority (70%) of symptomatic intracranial atherosclerotic plaques during the acute phase. Interestingly, spontaneous and postcontrast intraplaque signal intensities were highly correlated. The temporal evolution of intraplaque PCE shows a great interindividual variability.

1- Introducción

La patología cerebrovascular representa la tercera causa de muerte en los países occidentales, y la primera de discapacidad en el adulto [1]. En concreto en España, el ictus supone la primera causa de muerte en la mujer y la segunda en el hombre [2], y debido al progresivo envejecimiento de la población española y europea, se prevé que su repercusión socioeconómica sea también creciente, lo cual hace necesario mejorar tanto a nivel de prevención primaria como secundaria, evitando la progresión y la complicación de la enfermedad cerebrovascular según su etiología de base.

La arteriosclerosis intracraneal es una causa importante de ictus en todo el mundo [4], especialmente en los países asiáticos. En nuestro país supone la causa responsable de un 8-10% de los ictus isquémicos, siendo pacientes con un riesgo de recurrencia clínica anual del 12% [5,6] a pesar de tratamiento médico intensivo en prevención secundaria [3]. Su agresividad clínica y su elevado riesgo de recurrencia hacen necesaria la identificación de nuevos marcadores de la presencia de arteriosclerosis intracraneal que nos permitan predecir el riesgo de progresión y de recurrencia clínica de estos pacientes, individualizando así su riesgo.

Varios estudios señalan que la prevalencia de la arteriosclerosis intracraneal ha sido infraestimada [4,5], probablemente debido a que los métodos diagnósticos hasta ahora utilizados para su detección, como son el Doppler-Duplex, angio-RM o angio-TC, únicamente son capaces de identificar la enfermedad en fases avanzadas y sólo valoran el interior del vaso, dando lugar al infradiagnóstico de esta entidad. Sin embargo, la reciente introducción de la resonancia magnética de alta resolución (HRMRI) ha permitido el estudio de la pared arterial e, incluso, podría ser capaz de identificar los distintos componentes de la placa [4,7,10,11,15]. Esto podría ser una posible forma de caracterizar así su estabilidad de forma no invasiva, permitiéndonos identificar a los pacientes con mayor riesgo de recurrencia clínica, y así tratarles de forma más agresiva. Sin embargo, al no existir suficientes estudios necrópsicos para establecer una correlación de esos hallazgos radiológicos con sus equivalentes histológicos, hasta ahora esta relación se ha establecido por extrapolación de características de otras arterias como la carótida extracraneal o las coronarias. Entre los marcadores estudiados, se ha postulado que el realce postcontraste (RPC) puede ser un marcador de actividad inflamatoria de la placa [16]. Sin embargo, el significado de este hallazgo a nivel intracraneal permanece aún sin resolver.

Es necesario entonces establecer y validar una serie de parámetros de las imágenes de HRMRI de las placas de ateroma en las arterias intracraneales que nos permitan predecir su comportamiento y su posible evolución en el tiempo. En este contexto, los objetivos de nuestro trabajo fueron: (1) Describir la frecuencia de RPC en la placa de aterosclerosis intracraneal sintomática durante la fase aguda del ictus e identificar factores basales asociados a su presencia y (2) Estudiar la evolución temporal del RPC durante los primeros tres meses tras el ictus e identificar factores basales asociados a dicha variación.

2- Método

2.1- Diseño:

El presente proyecto es un estudio prospectivo, longitudinal, observacional y unicéntrico, que se enmarca dentro del proyecto CRYPTICAS A (FIS PI13/02544), llevado a cabo actualmente por la Unidad de Ictus del Servicio de Neurología del Hospital Clínico Universitario de Valladolid, y que pretende analizar mediante resonancia magnética de alta resolución (HR-MRI) de 3T las placas ateromatosas intracraneales esteno-oclusivas sintomáticas, con el fin de encontrar características de las mismas que permitan determinar la estabilidad de la placa y predecir así el riesgo de recurrencia clínica.

2.2- Selección de pacientes: Estenosis intracraneal sintomática.

Los pacientes seleccionados para este estudio cumplen los siguientes criterios de inclusión: (1) Edad mayor de 18 años. (2) Diagnóstico de ataque isquémico transitorio o infarto cerebral. (3) Detección de una estenosis intracraneal sintomática como causa probable del evento cerebral isquémico, confirmada mediante angio-TC o angio-RM. (4) Localización de la estenosis sintomática en la porción supraclinoidea de la arteria carótida interna intracraneal, el segmento proximal de la arteria cerebral media, arteria cerebral posterior, o en las arterias basilar o vertebral. (5) Exclusión de otras causas coexistentes de ictus isquémico. (6) Ausencia de comorbilidad grave o contraindicación para la realización de RM. (7) Estabilidad clínica que permita la realización de HR-MRI en los primeros 15 días de evolución desde el inicio del cuadro.

Este estudio cuenta con la aprobación del Comité de Ética de Investigación Clínica del Área de Salud Valladolid Este (Código 16-394, aprobado el 21/04/2016), respetando

la Declaración de Helsinki y el Convenio de Oviedo. Se obtuvo consentimiento informado de todos los participantes.

2.3- Protocolo del estudio:

Protocolo clínico: Durante la fase aguda del ictus, los pacientes ingresaron en la Unidad de Ictus del Hospital Clínico Universitario de Valladolid, donde la atención aguda y el tratamiento en prevención secundaria se realizaron de acuerdo a las guías nacionales e internacionales de práctica clínica [3].

A la inclusión de los sujetos en el estudio se registraron variables demográficas y antropométricas habituales, y se detallaron los siguientes factores de riesgo cardiovascular: tabaquismo, hábito enólico, hipertensión arterial, diabetes mellitus e hipercolesterolemia. Del mismo modo, se registró la historia previa de enfermedad cardio y neurovascular, así como el tratamiento farmacológico habitual del paciente. La gravedad clínica del paciente se evaluó mediante la escala NIHSS tanto al ingreso como cada 24 horas durante el mismo y al alta médica. Se recogieron también los siguientes parámetros analíticos durante el ingreso: creatinina, glucemia en ayunas, hemoglobina glicosilada (HbA1c), tasa de filtrado glomerular (GFR), colesterol total y sus fracciones LDL y HDL, y por último la proteína C reactiva (PCR).

Finalmente, se realizó un seguimiento clínico a los 3 meses en el que se valoró el pronóstico funcional mediante la escala modificada de Rankin mRS. El protocolo del estudio fue resumido en la figura 1.

Detección de estenosis intracraneal: Todos los pacientes fueron sometidos a un examen diagnóstico urgente en el momento del ingreso para confirmar o descartar la existencia de estenosis intracraneal, considerándose ésta como el estrechamiento de la luz arterial del vaso responsable >50%. Esto fue realizado mediante técnicas de imagen: 1) angio-TC cerebral basal (GE Lightspeed 64 coronas de detectores o Toshiba Aquilion 32 coronas de detectores) 2) ecografía-Doppler de troncos supraaórticos y de arterias intracraneales (Toshiba Applio XG). Asimismo, se realizó una RM cerebral 1.5T en los primeros días del ingreso del paciente, en la que se pretendía objetivar el infarto agudo mediante secuencia DWI, etiquetando así a la estenosis como sintomática (Fig.2).

Protocolo de adquisición de imágenes RM cerebral y HR-MRI de pared de arteria intracraneal: Para este estudio se realizó una prueba de RM en los primeros 15 días se

utilizó un equipo RM 3 Tesla Philips Achieva TX, propiedad de la Universidad de Valladolid. El protocolo de examen RM incluye las siguientes secuencias: 1. Localizador. 2. Cerebro axial con secuencias a) Difusión (DWI) 3-4mm b) Axial T2 TSE c) FLAIR 3-4mm d) T2* con posibilidad de SWI 1mm e) angio-RM tiempo de vuelo del polígono de Willis. 3. Estudio de pared arterial HR-MRI: Se realizarán secuencias parasagittales ortogonales a la arteria explorada, en el lugar de la zona de máxima estenosis según lo visualizado en la angio-RM previa. Las secuencias realizadas fueron a) TOF. b) densidad protónica sangre negra 2mm, c) T2 2mm, d) T1 2mm, e) FLAIR 2mm, f) T1 postcontraste 2mm (estudio dinámico de realce, se realizan secuencias seriadas para la valorar el patrón de realce de la placa).

Estudio de imágenes RM: En las imágenes RM obtenidas se ha analizado la presencia, localización y grado de estenosis intracraneales (ARM-TOF). En el estudio de la pared arterial, las imágenes fueron procesadas mediante el programa OsiriX 64 bit para iMac, mediante el cual se determinó: 1) Área de la placa (T2), 2) Área de la pared arterial (T2) 3) Intensidad Media y Máxima de la pared arterial basal (T1 sin contraste), 4) Intensidad Media y Máxima de la placa basal (T1 sin contraste) 5) Intensidad Media y Máxima de la pared arterial postcontraste (T1 con contraste), 6) Intensidad Media y Máxima de la placa postcontraste (T1 con contraste), 7) Intensidad del córtex temporal adyacente en cada secuencia (T1 sin y con contraste), 8) Brillo subjetivo espontáneo y postcontraste de la placa (T1 sin y con contraste), clasificado en tres categorías: “no”, “leve” y “alta”. El área de la pared arterial se determinó mediante el trazado manual de los límites luminal y adventicial de la propia pared del vaso, mientras que el área de la placa de ateroma se determinó mediante trazado manual de los límites de la misma (Fig. 3). Las imágenes de HR-MRI de pared arterial fueron analizadas mediante lectura ciega y doble por parte de un estudiante de 6º curso de medicina (ACV), que realizó dos mediciones en días separados; y por una neuróloga (EMV).

Finalmente, durante el análisis estadístico se hallaron mediante el programa estadístico SPSS (22.0) nuevas variables de interés a partir de las recogidas previamente, a saber: 1) Intensidades Media y Máxima Relativas de la pared arterial sin contraste, 2) Intensidades Media y Máxima Relativas de la pared arterial con contraste, 3) Intensidades Media y Máxima Relativas de la placa sin contraste, 4) Intensidades Media y Máxima Relativas de la placa con contraste, 5) Variación del Ratio de Intensidad Media y Máxima de pared arterial sin contraste, 6) Variación del Ratio de Intensidad

Media y Máxima de placa sin contraste, 7) Variación del Ratio de Intensidad Media y Máxima de pared arterial con contraste, 8) Variación del Ratio de Intensidad Media y Máxima de placa con contraste. Se definieron las Intensidades Medias Relativas (IMdR) e Intensidades Máximas Relativas (IMxR) como la intensidad media o máxima de la señal HR-MRI en el espesor de la pared o en el interior de la placa respecto a la intensidad detectada en el córtex temporal adyacente en el mismo corte y secuencia. Se definió también la Variación del Ratio de Intensidad como la Variación de Intensidad (Media y Máxima de pared arterial y de placa) entre basal y control a los tres meses, expresada en porcentaje, y calculada como $([IMR_0-IMR_3]/IMR_0)$.

Análisis estadístico: Los datos clínicos y de imagen han sido recogidos en una base de datos en el programa estadístico SPSS (22.0). Se determinó la fiabilidad de las mediciones intra e interobservador mediante Coeficiente de Correlación Interclases. Se llevó a cabo un estudio estadístico descriptivo de las variables principales a estudio mediante los test habituales (media, mediana, desviación estándar), siendo expresadas a modo de porcentajes o medias \pm desviación estándar. La comparación entre variables categóricas se realizó con el test chi cuadrado. Se emplearon los test t-Student y de comparación de medias para comparar las medias de variables continuas de dos grupos o de una variable continua medida en distintos tiempos. Las correlaciones entre variables continuas se realizaron mediante la rho de Spearman. Se definió significación estadística como $p < 0,05$.

3- Resultados:

Características basales de la muestra

Se incluyeron 10 pacientes con aterosclerosis intracraneal sintomática que cumplieron el protocolo completo del estudio, a los que se les realizó una HRMRI durante los primeros 15 días tras el evento de inclusión, y otra de control repetida al tercer mes tras el ictus/AIT. Todos los pacientes presentaron una estenosis sintomática de una arteria intracraneal de gran calibre detectada mediante eco-Doppler transcraneal y confirmada por angio-TC, y se realizó un estudio etiológico completo para descartar otras causas de isquemia cerebral. La edad media fue de 64 años. Se incluyó a cinco mujeres y cinco hombres, la mayoría (90%) de raza caucásica y una mujer de raza asiática. La mediana de la puntuación en la escala de la NIHSS inicial fue de 3. La distribución de las

estenosis intracraneales fue como sigue: arteria carótida interna intracraneal 20% (2), arteria cerebral media 40% (4), arteria basilar 20% (2), arteria cerebral posterior 10% (1) y arteria vertebral 10% (1). La gravedad media de las estenosis en el angio-RM del estudio inicial fue del 61%. El resto de características basales pueden apreciarse en la Tabla 1.

Estudio de alta resolución de la placa en fase aguda

En el análisis de la fiabilidad de la medición de las imágenes se obtuvo, mediante Coeficiente de Correlación Intraclases, una coherencia intraobservador de 0,995 y una coherencia interobservador de 0,754.

Frecuencia de realce postcontraste

En el estudio basal, por inspección visual se apreció brillo espontáneo de la placa en 2 pacientes (20%), y brillo tras administración de contraste en 7 pacientes (70%). La Figura 4 muestra la distribución de los valores medios relativos de intensidad espontánea y postcontraste de la placa en función de la categoría asignada tras inspección visual. El análisis cuantitativo de la señal de intensidad intraplaca reveló que 7 pacientes (70%) mostraron una Intensidad Media Relativa postcontraste superior a la Intensidad Media Relativa espontánea, y que 8 pacientes (80%) mostraron una intensidad máxima relativa postcontraste superior a la intensidad máxima relativa espontánea.

Factores asociados a la intensidad de la placa

La tabla 2 muestra el resultado del análisis de variables clínicas y analíticas con la intensidad relativa intraplaca e intrapared en el momento basal. Se observó únicamente una correlación significativa para Colesterol Total y el LDL-Colesterol con la IMdR de placa sin contraste, respectivamente $r = -0,745$ ($p = 0,013$) y $r = -0,648$ ($p = 0,043$).

Respecto a las variables radiológicas, destacó la correlación encontrada entre la Intensidad Máxima Relativa de la placa espontánea y las Intensidades Medias Relativas postcontraste de pared arterial ($r = 0,855$; $p = 0,002$) y de la placa ($r = 0,806$; $p = 0,005$) (Tabla 3, Fig. 5). Se observó también significación para la relación entre el área de la placa (T2) y el % de estenosis.

Evolución temporal de la intensidad espontánea y postcontraste de la placa

La figura 6 muestra la Variación de la Intensidad Media Relativa espontánea y postcontraste en los pacientes incluidos en el estudio durante los primeros tres meses de evolución tras el ictus. La IMdR sin contraste mostró una evolución muy heterogénea y las variaciones de intensidad fueron, en la mayoría de los casos, de poca importancia (pendiente media: +8%). Por su parte, la IMdR postcontraste presentó disminución en la mitad de la muestra, con una pendiente media de -16,7%, pero en la mitad restante se mantuvo estable o incluso llegó a crecer respecto al valor basal. No se encontraron asociaciones significativas entre variables clínicas y radiológicas basales y la variación temporal de la intensidad media relativa postcontraste (datos no mostrados). Destaca una tendencia no significativa para la diabetes mellitus, IMdR postcontraste e IMxR postcontraste en el momento basal, a mostrar una mayor reducción de la IMdR postcontraste (datos no mostrados).

4- Discusión:

La inestabilidad de las placas de ateroma ha sido relacionada con eventos isquémicos cerebrales agudos. Hasta ahora, las técnicas de imagen disponibles han sido capaces de demostrar la estenosis que estas placas producen en las arterias intracraneales, pero fallan a la hora de estudiar la propia placa de ateroma. La HRMRI ha permitido acceder a este tipo de estudio, visualizando mejor los componentes de la pared arterial y determinando las características de la placa y su evolución en el tiempo.

En el presente estudio se analizaron mediante HRMRI las características de basales de placas de ateroma sintomáticas en 10 pacientes con clínica isquémica cerebral aguda, y se realizó un estudio retrospectivo de su evolución temporal a los 3 meses para evidenciar modificaciones respecto del estado inicial. Se observaron placas en distintas arterias de la vascularización cerebral, condicionando un grado de estenosis variable, que guardaba relación con el área de la placa medida.

En nuestra muestra, encontramos que en tan solo 2 pacientes (20%) la placa presentaba brillo de forma espontánea en la inspección visual subjetiva, aumentando a 7 (70%) tras la administración de contraste. Este último dato concuerda con las mediciones realizadas posteriormente, en que se objetivó RPC en un 70% (7) u 80% (8) según nos fijemos en la Intensidad Media o Máxima Relativa. Esta comparación entre la inspección visual y la medición de intensidades podría ser sugestiva de la fiabilidad de la apreciación

visual subjetiva de las imágenes. Aunque el resultado no fue estadísticamente significativo, sí se apreció cierta correspondencia en la mayoría de los casos, algo que probablemente se confirmaría en un estudio con un mayor tamaño muestral.

No se encontró ningún factor demográfico, clínico o analítico de entre los presentes en el paciente en el momento agudo (*baseline*) que pudiera correlacionarse con la intensidad de la placa en las imágenes de HRMRI de pared de vaso, con la excepción de una correlación inversa entre los niveles plasmáticos de colesterol total y LDLc, cuya interpretación no está clara. En este aspecto, cabe destacar que no se observó una correlación importante de las intensidades con la PCR como marcador de actividad inflamatoria, como sí ocurre en otros estudios [6].

Las variables de imagen estudiadas en el momento *baseline* guardaron importante relación entre sí, ya que se describió correlación no sólo entre las variables de pared y placa con y sin contraste de forma independiente entre sí, sino también entre la IMxR de la placa basal, medida sin contraste, y todas las variables de pared y placa tras el realce postcontraste (se ha postulado que el brillo espontáneo de la placa corresponde a hemorragia intraplaca [11], como se ha visto en estudios HRMRI en carótida). Esta correlación, podría permitir la predicción del comportamiento de una placa frente a la administración de contraste, de forma que cuanto mayor fuera la Intensidad Máxima basal de la placa, mayor sería el realce posterior tras el contraste. El RPC podría indicar, tal y como ya postularon otros autores, una mayor actividad inflamatoria o inestabilidad de la placa [10,11,14,16]. Esto mismo podría verse apoyado por la Variación de la Intensidad a lo largo del tiempo, ya que comparando el momento *baseline* con el control tras 3 meses bajo tratamiento adecuado, se aprecia cierta heterogeneidad en la evolución en el caso de las variables sin contraste (evolución media +8%). En cambio, tras la administración de contraste, la captación muestra una tendencia general a ser menor en su evolución (disminuye en el 50%, con una pendiente media total de -16,7%), lo cual soportaría los resultados de otros autores [14]. Estos hallazgos apoyan el planteamiento de que la ateromatosis intracraneal es un proceso dinámico.

Los datos que este estudio ha obtenido sustentan la hipótesis de que la aterosclerosis intracraneal es un proceso dinámico que varía en el tiempo, y que se ve afectado por distintos factores, como pueden ser la diabetes mellitus en su formación, o el tratamiento antiagregante e hipolipemiente en su regresión. También parece clara la modificación de las características de la pared arterial y de la placa desde el momento de la clínica aguda en adelante, así como la respuesta que la propia placa tiene frente al contraste. Sin

embargo, a día de hoy aún no sabemos qué es lo que confiere esa vulnerabilidad a la placa sintomática. En este aspecto, y de acuerdo con los datos arrojados por un estudio reciente, la captación de contraste por la placa podría ser un marcador útil de inestabilidad de la placa, pudiendo probablemente asociarse con mayor recurrencia clínica [16]. Esta hipótesis vendría a ser confirmada por este estudio, que refleja que en los primeros 15 días tras el evento isquémico la captación es mayor, y tiende a disminuir con el paso del tiempo. Otros factores a estudiar en imágenes de HRMRI en un futuro, también relacionados con la vulnerabilidad de la placa, podrían ser la hemorragia intraplaca, el adelgazamiento de la cápsula fibrosa y el core necrótico de la placa.

Este estudio tiene varias limitaciones. Primero, el reducido tamaño muestral del que se ha dispuesto, probablemente debido a los estrictos criterios de selección, además de por la limitada disponibilidad del equipo HRMRI en la actualidad. A nivel radiológico, hemos observado que la placa ateromatosa no siempre corresponde con el punto de máxima estenosis, sino previa al mismo. En estos casos, para la valoración de la placa, se escogió un punto intermedio. Esto abre nuevos planteamientos a la hora de considerar la etiopatogenia de la estenosis.

El estudio realizado permite la evaluación de diversos parámetros de la placa y la pared arterial al mismo tiempo, lo cual supone una ventaja, ya que compara, con una buena correlación intra e interobservador, las características y evolución de estenosis localizadas en distintas arterias intracraneales, de forma precoz en la primera medición (<15 días), y comparada con un control clínico y por imagen a los 3 meses. Sin embargo, sería necesario aumentar la muestra para obtener resultados más significativos.

5- Conclusiones:

La mayoría (70%) de las placas de aterosclerosis intracraneal sintomática muestran realce postcontraste durante los primeros 15 días tras el ictus. Existe una correlación entre los valores de intensidad espontánea (sin contraste) de la placa y el incremento de intensidad tras la administración del contraste en el momento basal. La evolución del realce postcontraste durante los primeros tres meses de evolución tras el ictus es heterogénea, si bien la mayoría de los pacientes (50%) mostraron una disminución de la intensidad postcontraste de la placa. Estos hallazgos muestran el comportamiento dinámico del realce postcontraste y permiten hipotetizar que podría tratarse de un marcador surrogado de la actividad de la placa de aterosclerosis intracraneal.

6- Tablas:

Tabla 1: Características clínicas

Variable a estudio	% (n=10)
Edad (años)	63,5 ± 14,95
Varones (%)	50 (5)
Raza caucásica (%)	90 (9)
Hipertensión (%)	80 (8)
Diabetes mellitus (%)	50 (5)
Dislipemia (%)	50 (5)
Tabaquismo (%)	40 (4)
Alcoholismo (%)	10 (1)
NIHSS inicial	2,4 ± 3,24
NIHSS en HRMRI	1,5 ± 2,59
Estenosis arterial (%)	61,00 ± 17,29
Creatinina (mg/dl)	0,79 ± 0,13
Glucemia (mg/dl)	106,60 ± 30,80
Hb A1c (%)	6,38 ± 1,32
GFR (ml/min/1,73m ²)	95,64 ± 25,33
Colesterol total (mg/dl)	171,80 ± 52,51
LDLc (mg/dl)	105,66 ± 40,40
HDLc (mg/dl)	38,40 ± 7,52
PCR (mg/dl)	6,74 ± 5,64

Los datos se representan como un número (%) o una media ± DE.

GFR = Glomerular Filtration Rate, LDL= Low-Density Lipoprotein, HDL= High-Density Lipoprotein, PCR= Proteína C Reactiva.

Tabla 2: Correlación de variables clínicas y analíticas en el momento *baseline* con las variables radiológicas IMdR de la Placa Sin y Con Contraste en el mismo momento.

Variables		Edad	NIH máx	HTA	DM	DL	GLC	HbA1c	CT	LDLc	HDLc	PCR
Baseline												
IMdR	r	,079	-,243	,385	,075	,790	,152	,371	-,745	-,648	-,237	-,548
Placa SinC	p	,829	,499	,977	,283	,493	,676	,291	,013	,043	,510	,160
IMdR	r	-,333	,343	,153	,117	,787	-,115	,140	-,067	,127	-,559	,381
Placa ConC	p	,347	,332	,444	,687	,270	,751	,700	,855	,726	,093	,352

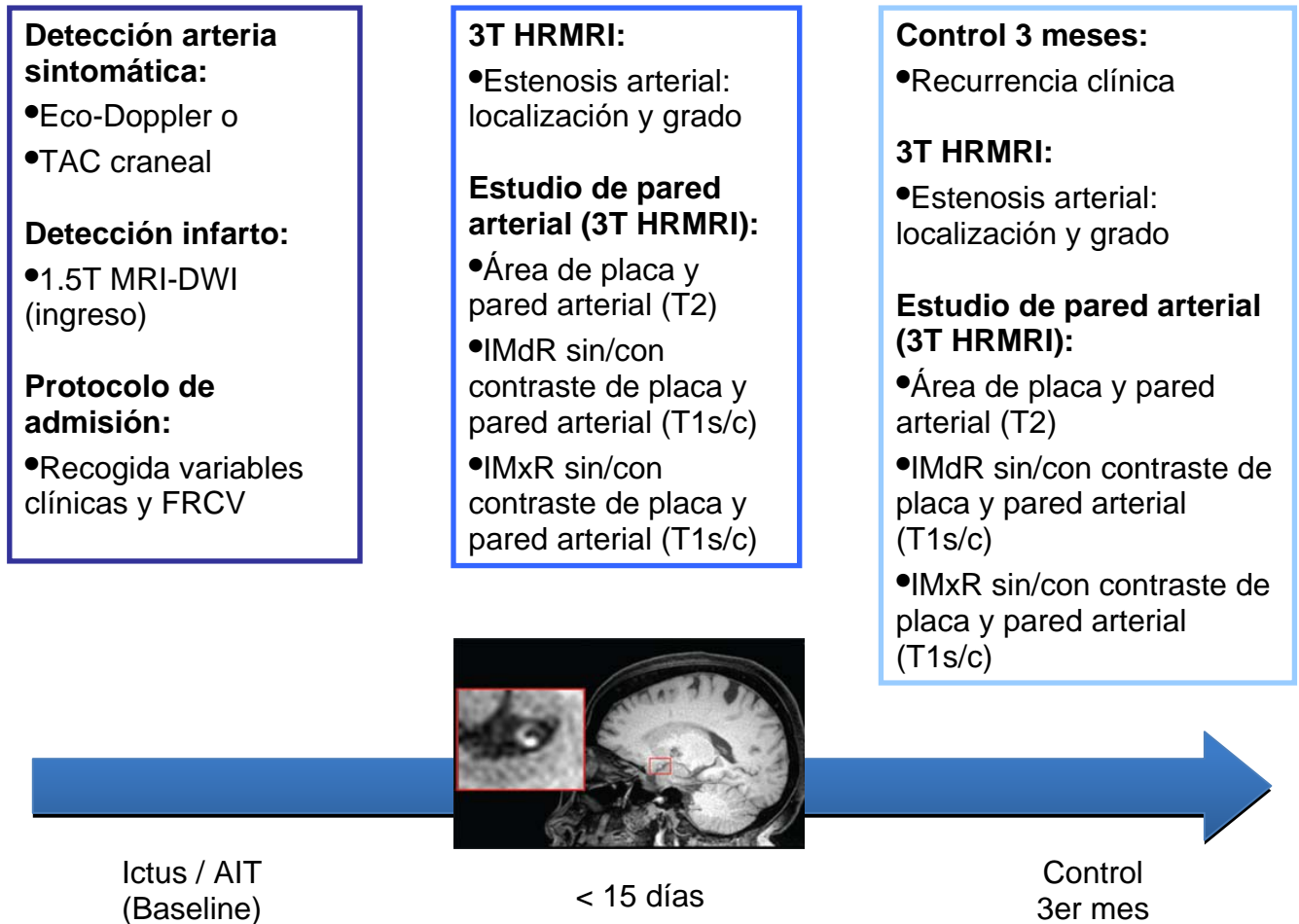
IMdR = Intensidad Media Relativa, Sin/ConC = Sin/Con Contraste, HTA = Hipertensión Arterial, DM = Diabetes Mellitus, DL = Dislipemia, GLC = Glucosa plasma, CT = Colesterol Total, LDLc = Low Density Lipoprotein, HDL = High Density Lipoprotein, PCR = Proteína C Reactiva, r = Coeficiente de Correlación, p = Significación estadística.

Tabla 3: Correlación entre variables radiológicas en el momento *baseline* entre sí. Destaca La correlación entre IMxR placa sin contraste con el resto de variables con contraste.

Variables Baseline		IMdRsc	IMxRsc	IMdRsc	IMxRsc	IMdRc	IMxRc	IMdRc	IMxRc
		Pared	Pared	Placa	Placa	Pared	Pared	Placa	Placa
IMdRsc Pared	r	1,000	,358	,806	,370	,212	,115	,321	,115
	p	-	,310	,005	,293	,556	,751	,365	,751
IMxRsc Pared	r	,358	1,000	,370	,988	,806	,648	,745	,648
	p	,310	-	,293	,000	,005	,043	,013	,043
IMdRsc Placa	r	,806	,370	1,000	,309	,164	,091	,224	,091
	p	,005	,293	-	,385	,651	,803	,533	,803
IMxRsc Placa	r	,370	,988	,309	1,000	,855	,709	,806	,709
	p	,293	,000	,385	-	,002	,022	,005	,022

IMdR = Intensidad Media Relativa, IMxR = Intensidad Máxima Relativa, sc = Sin Contraste, c = Con Contraste, r = Coeficiente de Correlación, p = Significación estadística

7. Figuras



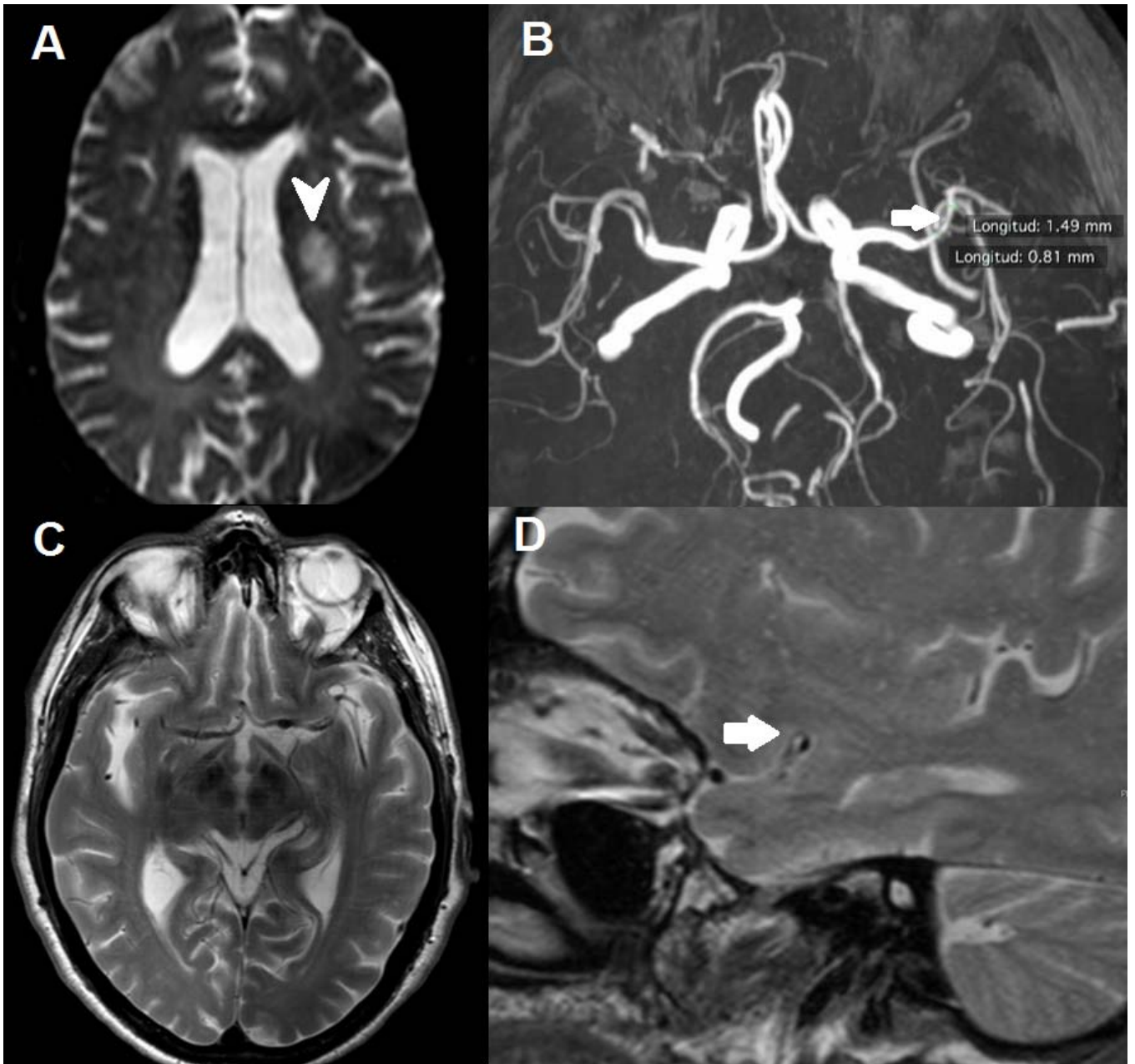


Fig. 2. Localización de la estenosis intracraneal sintomática: Infarto agudo en DWI (punta de flecha, (A)), estenosis de arteria cerebral media izquierda (flecha) en la angiografía (B), estenosis y placa en ACM izquierda en T2, cortes transversal (C) y ortogonal al vaso (D).

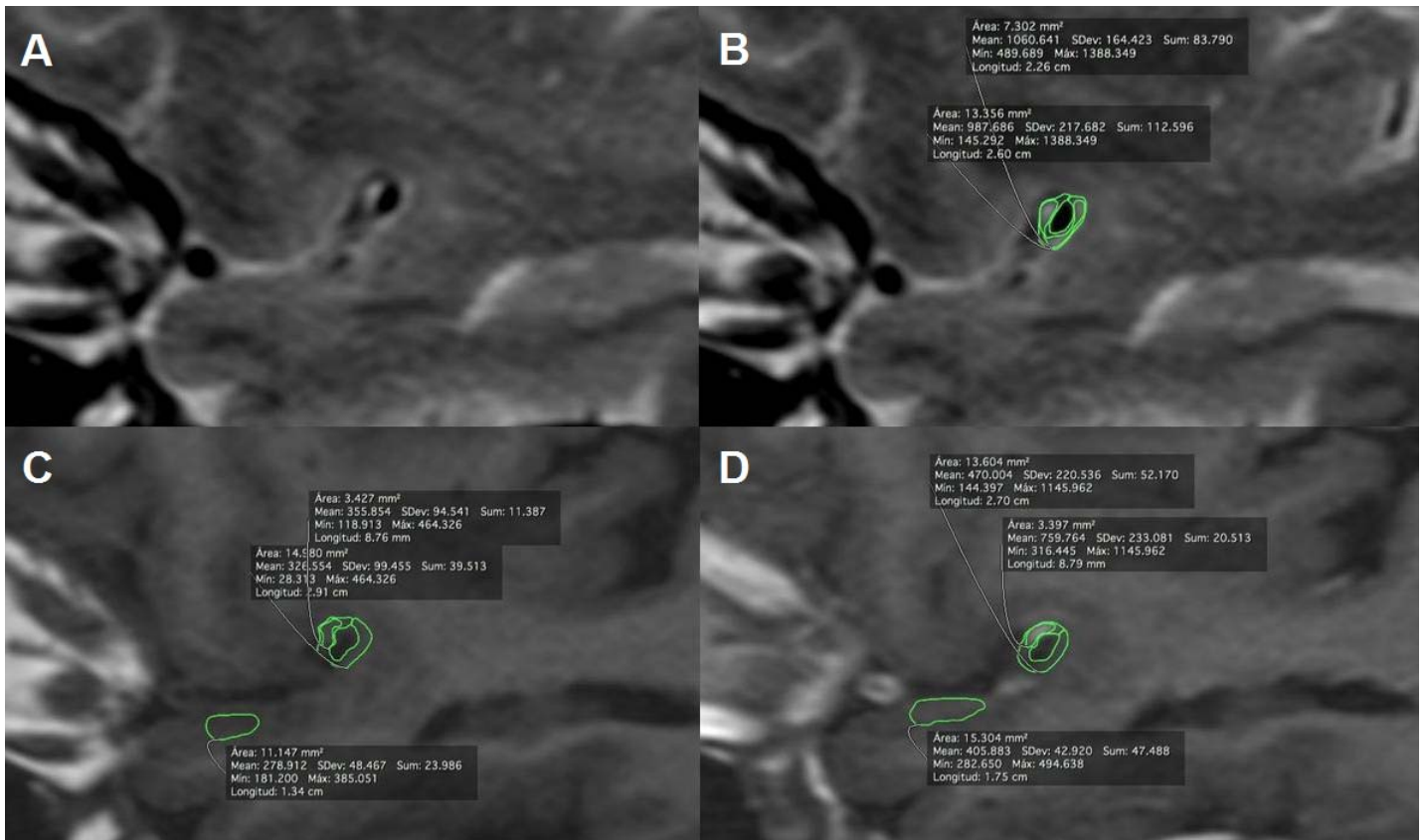


Fig. 3. Medición de la pared arterial y la placa en las distintas secuencias: T2 sin medición (A: ampliación de Fig.2D), T2 medido (B), T1 sin contraste (C) y T1 con contraste (D).

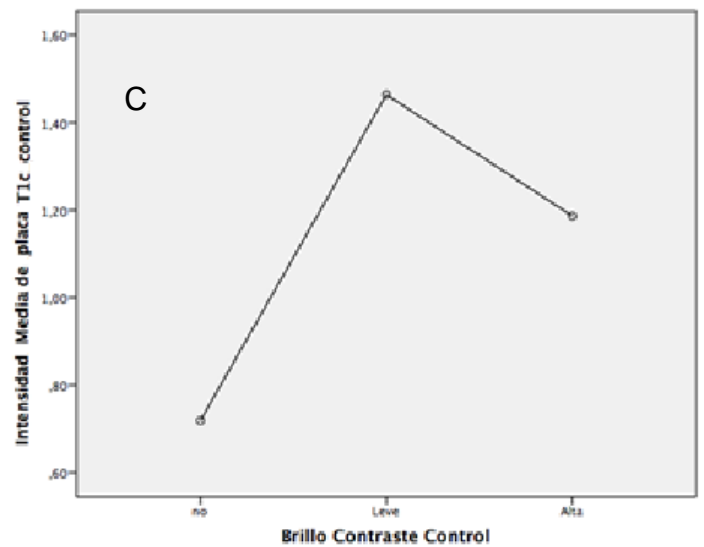
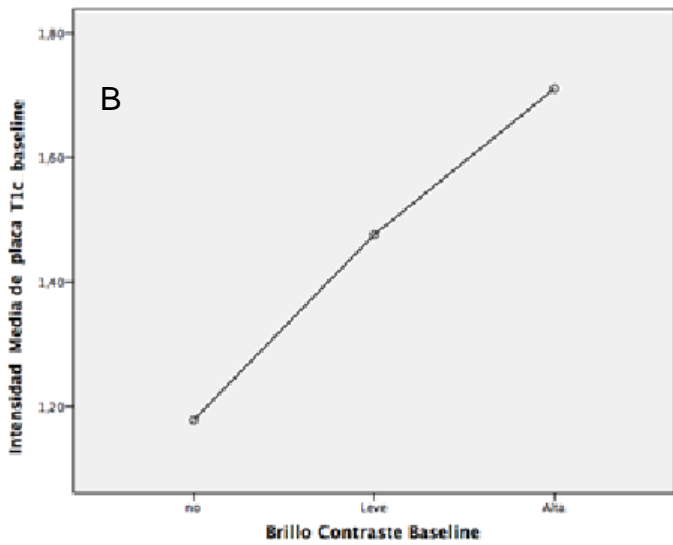
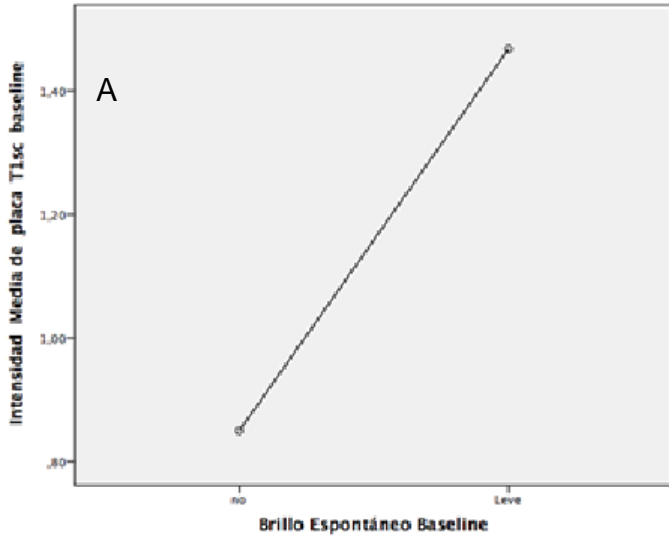


Fig. 4. Relación entre la inspección visual subjetiva (Brillo) y las distintas mediciones de intensidad relativas. Las gráficas de la izquierda muestran la comparación de los brillos en *baseline* frente a las IMdR de placa sin contraste (A) y con él (B), mientras que la gráfica de la derecha (C) muestra la comparación del brillo en la imagen *control* frente a la IMdR con contraste. No existe una gráfica para ilustrar la relación en el punto *control* sin contraste, ya que ningún paciente se consideró que tuviera una intensidad lo suficientemente importante para categorizar.

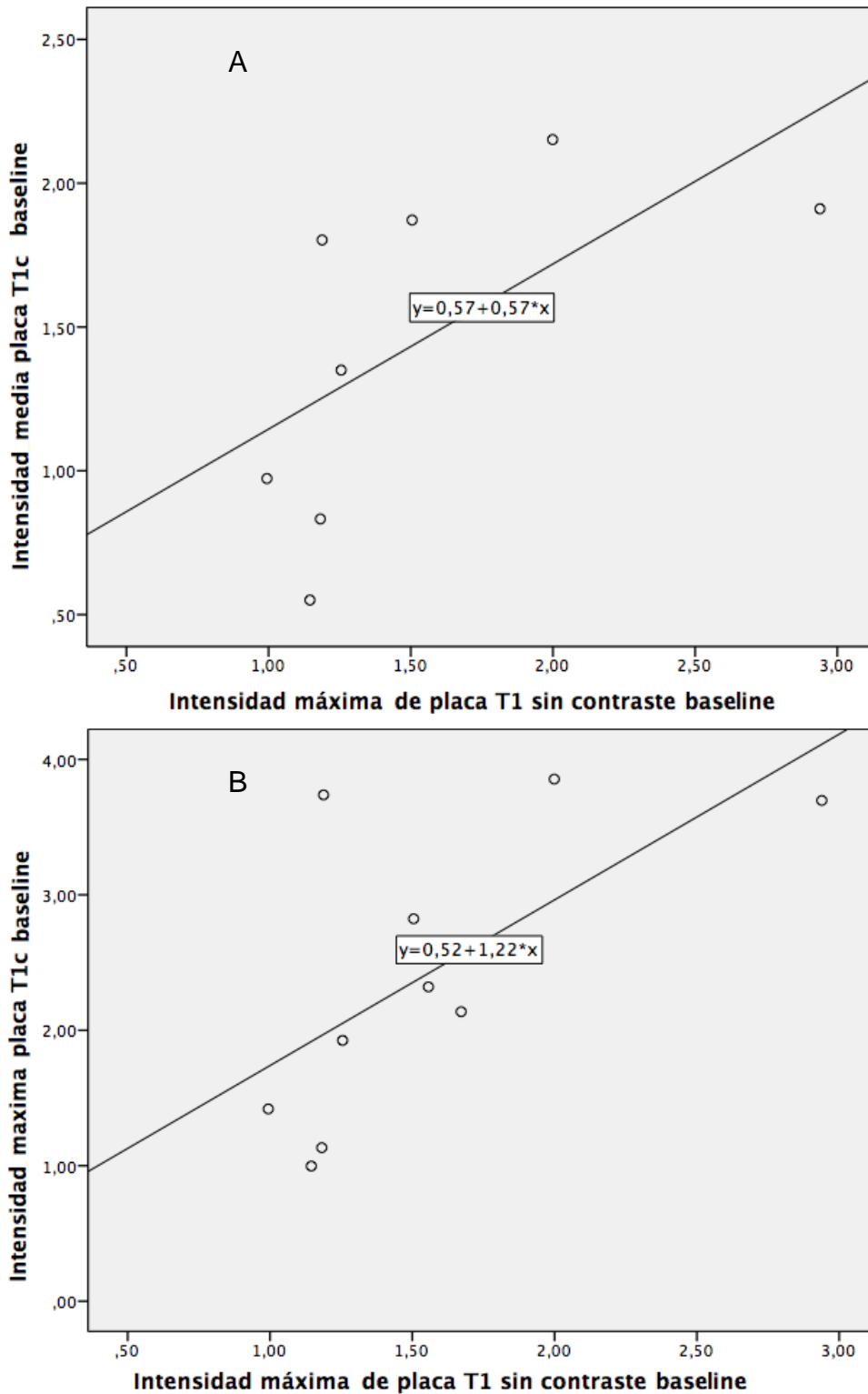


Fig. 5. Correlación entre variables radiológicas del momento *baseline*. La Intensidad Máxima Relativa de la Placa sin contraste se relacionó de forma estadísticamente significativa con las variables de la placa tras la administración de contraste, tanto en la Intensidad Media (A) como en la Máxima (B).

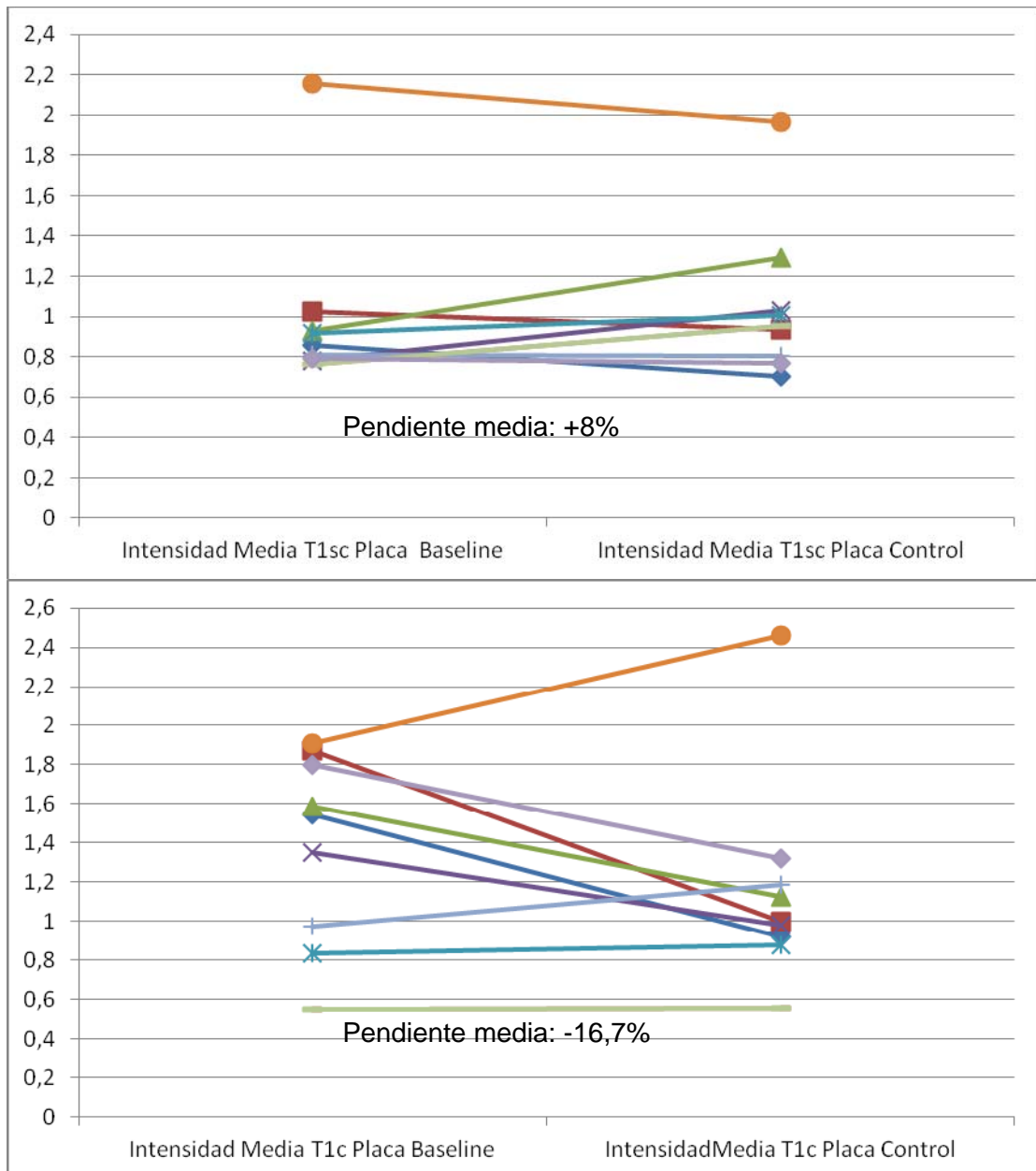


Fig. 6. Evolución temporal (*baseline – control*) de las Intensidades Medias Relativas de la placa ateromatosa sin contraste (gráfico superior) y con contraste (gráfico inferior).

El primer gráfico muestra heterogeneidad en la evolución, siendo variaciones poco amplias de la Intensidad a lo largo del tiempo: La evolución media fue de un +8%. 30% (3) disminución, 20% (2) estabilidad, 50% (5) aumento.

El segundo, tras la administración de contraste, nos muestra una clara tendencia al descenso de la Intensidad con el paso del tiempo: Evolución media -16,7%. El 50% (5) disminución, 20% (2) estabilidad, 30% (3) aumento.

Se observa como las pendientes negativas de la grafica con contraste son más pronunciadas que las pendientes positivas de la gráfica sin contraste.

8- Bibliografía:

- 1- <http://www.healthdata.org/research-article/update-global-burden-ischemic-and-hemorrhagic-stroke-1990%E2%80%932013-gbd-2013-study> (27/04/2016)
- 2- Defunciones según causa de muerte. Instituto nacional de estadística, 2014. <http://www.ine.es/prensa/np963.pdf>
- 3- Guías clínicas para el Tratamiento del Ictus Isquémico y del Accidente Isquémico Transitorio. European, Stroke Organization; 2008.
- 4- Arenillas JF. Intracranial atherosclerosis: current concepts. *Stroke*. 2011; 42(1 Suppl):S20-3.
- 5- Gorelick PB, Wong KS, Bae HJ, Pandey DK. Large artery intracranial occlusive disease: A large worldwide burden but a relatively neglected frontier. *Stroke*. 2008;39:2396-2399.
- 6- Arenillas JF, Álvarez-Sabín J, Montaner J. Progression of Symptomatic Intracranial Large Artery Atherosclerosis Is Associated With a Proinflammatory State and Impaired Fibrinolysis. *Stroke*. 2008;39:1456-1463.
- 7- Li ML, Xu WH, Song L, Feng F, You H, Ni J, Gao S, Cui LY, Jin ZY. Atherosclerosis of middle cerebral artery: evaluation with high-resolution MR imaging at 3T. *Atherosclerosis*. 2009;204:447-52.
- 8- Chung GH, Kwak HS, Hwang SB, Jin GY. High Resolution MR imaging in patients with symptomatic middle cerebral artery stenosis. *European Journal of Radiology*. 2012; 81:4069-74.
- 9- Gao T, Yu W, Liu C. Mechanisms of ischemic stroke in patients with intracranial atherosclerosis: A high-resolution magnetic resonance imaging study. *Experimental and Therapeutic Medicine*. 2014;7:1415-1419.
- 10- Kim TH, Choi JW, Roh HG, Moon WJ, Moon SG, Chun YI, Kim HY. Atherosclerotic arterial wall change of non-stenotic intracranial arteries on high-resolution MRI at 3.0T: Correlation with cerebrovascular risk factors and white matter hyperintensity. *Clinical Neurology and Neurosurgery*. 2014;126:1-6.
- 11- Turan T, LeMatty T, Martin R, Chimowitz M, Rumboldt Z, Spampinato M et al. Characterization of intracranial atherosclerotic stenosis using high-resolution MRI study - rationale and design. *Brain and Behaviour*. 2015;5:n/a-n/a.
- 12- Kim YS, Lim SH, Oh KW, Kim JY, Koh SH, Kim J, Heo SH, Chang DI, Lee YJ, Kim HY. The advantage of high-resolution MRI in evaluating basilar plaques: a comparison study with MRA. *Atherosclerosis*. 2012;224:411-6.
- 13- Zhao DL, Deng G, Xie B, Ju S, Yang M, Chen XH, Teng GJ. High-resolution MRI of the vessel wall in patients with symptomatic atherosclerotic stenosis of the middle cerebral artery. *Journal of Clinical Neuroscience*. 2015;22:700-4.
- 14- Skarpathiotakis M, Mandell DM, Swartz RH, Tomlinson G, Mikulis DJ. Intracranial atherosclerotic plaque enhancement in patients with ischemic stroke. *American Journal of Neuroradiology*. 2013;34:299-304.
- 15- Natori T, Sasaki M, Miyoshi M, Ito K, Ohba H, Miyazawa H, Narumi S, Kabasawa H, Harada T, Terayama Y. Intracranial Plaque Characterization in Patients With Acute Ischemic Stroke Using Pre- and Post- Contrast Three-Dimensional Magnetic Resonance Vessel Wall Imaging. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Disease*. 2016;25:1425-30.
- 16- Kim JM, Jung KH, Sohn CH, Moon J, Shin JH, Park J, Lee SH, Han MH, Roh JK. Intracranial plaque enhancement from high resolution vessel wall magnetic resonance imaging predicts stroke recurrence. *International Journal of Stroke*. 2016;11:171-9.

